

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

UNIVERSITE M'HAMED BOUGARA-BOUMERDES



Faculté des Sciences

Thèse de Doctorat

Présentée par :

Mme BELKHIR - TALBI Drifa

En vue de l'obtention du diplôme de **DOCTORAT Sciences** en :

Filière : Sciences Chimiques

Option : Chimie Appliquée

Thème

Synthèse de complexes à ligands hétérocycliques.
Activité biologique et étude électrochimique

Devant le jury composé de :

| | | | | | |
|-----|-----------|----------|-------------|-------|---------------|
| Mr | LOUHAB | Krim | Professeur | UMBB | Président |
| Mme | MAKHLOUFI | Malika | Professeure | UMMTO | Directrice |
| Mme | GHEMMIT | Naima | Professeure | UMBB | Co-Directrice |
| Mme | DJEBBAR | Safia | Professeure | USTHB | Examinatrice |
| Mme | MAZARI | Tassadit | Professeure | UMMTO | Examinatrice |
| Mr | AROUS | Omar | Professeur | USTHB | Examineur |
| Mme | BOUAZIZ | Souhila | Professeure | UMBB | Invitée |

Année Universitaire 2020/2021

J E REMERCIE ALLAH LE TOUT PUISSANT DE
M'AVOIR DONNE LE COURAGE ET LA DETERMINATION
POUR ACHEVER CE MODESTE TRAVAIL.

Cette thèse est le fruit de la collaboration entre l'Université M'Hamed Bougara de Boumerdès, Faculté des Sciences, et le Laboratoire de Physique et Chimie des Matériaux (équipe Chimie Organique), de l'Université Mouloud Mammeri, Tizi Ouzou.

Tout d'abord, je tiens à exprimer mes plus vifs remerciements à Madame la Professeure MAKHLOUFI-CHEBLI Malika qui a assuré la direction et le suivi de ce travail tout au long de cette thèse et qui m'a fait partager ses brillantes intuitions. Merci pour la confiance que vous m'avez accordée, et votre compréhension. La qualité de votre encadrement, vos conseils, votre rigueur scientifique et votre clairvoyance m'ont beaucoup appris. Ils ont été et resteront le moteur de mes travaux de chercheur. Un grand merci pour toutes les discussions scientifiques pertinentes que nous avons eu, ainsi que pour l'aide précieuse que vous m'avez apportée durant toutes ces années.

J'exprime ma profonde gratitude envers Madame GHEMMIT-DOULACHE Naima, Professeure à L'UMBB, d'avoir accepté la codirection de cette thèse. Je tiens à la remercier pour ses qualités humaines, ainsi que pour la patience et la bienveillance dont elle a fait preuve à mon égard, durant mes années de thèse.

Je tiens aussi à exprimer ma profonde gratitude à Monsieur LOUHAB Krim, Professeur à l'UMBB, pour l'intérêt qu'il a bien voulu porter à ce travail en me faisant l'honneur de présider ce jury.

Mes sincères remerciements vont à Madame DJEBBAR Safia, Professeure à L'USTHB, pour l'honneur qu'elle m'a fait en acceptant de juger ce travail, merci de m'avoir initié à la chimie de coordination durant mon magister.

Je suis également très honorée par la présence de :

Madame MAZARI-HACHI Tassadit, Professeure à l'UMMTO,

Monsieur AROUS Omar, Professeur à l'USTHB, Alger.

Je les remercie pour l'intérêt qu'ils ont accordé à ce travail, et d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. Leurs remarques et leurs fructueux commentaires sur ce travail seront autant de pistes à creuser et à explorer dans l'avenir.

Remerciement

Je voudrais également remercier chaleureusement Madame BOUAZIZ-TIRACHET Souhila, Professeure à l'UMBB, d'avoir accepté de juger mon travail en tant qu'invitée et d'apporter son expertise et son attention. Permettez-moi de vous exprimer ma profonde gratitude pour votre aide et votre acceptation de nous faire les calculs théoriques.

Je continue à remercier tous les membres du Laboratoire de Physique et Chimie des Matériaux (LPCM) de l'UMMTO, en particulier Mr MERZOUK, Mr BOUDINAR et Mr MECHOUET de m'avoir aidé à réaliser l'étude électrochimique.

Mes remerciements vont également à l'ensemble de mes collègues, des plus anciens aux plus actuels ainsi que toutes les personnes que j'ai côtoyées au laboratoire, pour leur aide, leur soutien, leur bonne humeur et leur gentillesse.

Mes derniers remerciements – et non les moindres – vont enfin à ma famille. Sans eux, la vie n'aurait jamais eu pour moi autant de saveur ni d'agréments, aussi bien à l'intérieur qu'à l'extérieur de l'université. Je vous dois énormément et vous remercie de votre soutien, votre compréhension et votre présence à mes côtés, pendant les périodes les plus difficiles qui ont émaillé la réalisation de ce modeste travail.

DEDICACE

Avec beaucoup de respect, je voudrais dédier ce travail :

A la mémoire de mon père, à ma très chère maman, pour tous ses sacrifices, son amour, sa tendresse, son soutien et ces prières tout au long de mes études.

A mon mari et à mes enfants d'amour Mohamed et Céline.

A mes très chers frères et sœurs

et

A toute ma famille.

| Figures | Page |
|---|------------|
| Figure I. 1 : Quelques exemples de composés hétérocycliques à activités thérapeutiques potentielles | 08 |
| Figure I.2 : Système de numérotation de la structure de base de la coumarine (2H-chromen-2-one ou 2-1-benzopyran-2-one) | 09 |
| Figure II.1 : Courbe type d'un voltamogramme cyclique | 63 |
| Figure II.2 : Protocole expérimental du suivi de la méthode de puits | 71 |
| Figure III.1: Spectres de masse des ligands: L₁(a), L₂(b), L₃(c) et L₄(d) | 84 |
| Figure III.2 : Spectres IR des ligands : L₁ (a), L₂ (b), L₃ (c) et L₄ (d) | 87 |
| Figure III.3 : Spectres RMN ¹ H des ligands : L₁(a), L₂(b), L₃(c) et L₄(d) | 89 |
| Figure III.4 : Spectres RMN ¹³ C des ligands : L₁(a), L₂(b), L₃(c) et L₄(d) | 92 |
| Figure III.5 : L'ensemble des spectres Uv-visible des ligands dans le DMSO: L₁(a), L₂(b), L₃(c) et L₄(d) | 94 |
| Figure III.6 : Effets de la nature de la base ajoutée NaOH (10%) (a), NH ₄ OH (b) | 96 |
| Figure III.7: Evolution des spectres d'absorption Uv-visible des ligands en fonction du pH: L₁(a), L₂(b), L₃(c) et L₄(d) | 97 |
| Figure III.8 : Evolution de l'absorbance à λ_{max} en fonction du rapport molaire [M] / [L] | 99 |
| Figure III.9 : Evolution des spectres d'absorption Uv-visible lors de la complexation des ligands avec l'ion métallique Cu(II) pour des rapports molaires variant de 0 à 2. L₁(a), L₂(b), L₃(c) et L₄(d) | 101 |
| Figure III.10 : Méthode des rapports molaires pour la complexation de cuivre (II) par les ligands : L₁(a), L₂(b), L₃(c) et L₄(d) | 102 |
| Figure III.11 : Effet de la nature du métal sur les bandes caractéristiques du ligand libre : L₁(a), L₂(b), L₃(c) et L₄(d) | 103 |
| Figure III.12 : Spectres d'émission des ligands L₃ (a) et L₄ (b) en absence et en présence de quantités croissantes de CuCl ₂ à 6.10 ⁻⁵ M dans le DMSO. Longueur d'onde d'excitation 337 nm pour L₃ et 358 nm pour L₄ | 105 |
| Figure III.13 : L'intensité d'émission des ligands L₃ (courbe A) et L₄ (courbe B) en fonction de la concentration de Cu ²⁺ | 106 |
| Figure III.14: Spectres d'émission de fluorescence du mélange L / M (6.10 ⁻⁵ M; 1/1) dans du DMSO : M / L₃ (a) et M / L₄ (b) | 107 |
| Figure III.15 : Spectres d'émission de fluorescence du mélange L / M (6.10 ⁻⁵ M; 1/1) dans du DMSO avec l'ajout d'ammoniaque : M / L₃ (a) et M / L₄ (b) | 107 |
| Figure III.16 : Géométrie optimisée et la distribution des charges de Mulliken des ligands : L₁ (a), L₂ (b), et L₃ (c) | 108 |

| | |
|---|------------|
| Figure IV.1 : Courbes d'analyse thermique du complexe CoL_1 : ATG/ DTG (a), DSC (b) | 117 |
| Figure IV.2 : Spectres d'absorption électronique des complexes de Co (II) dans le DMSO: CoL_1 (a), CoL_2 (b) et CoL_3 (c) | 121 |
| Figure IV.3 : Spectres IR expérimentaux des complexes de Co (II) : CoL_1 (a), CoL_2 (b) et CoL_3 (c) | 124 |
| Figure IV.4 : Structures proposées pour les complexes de cobalt (II) : CoL_1 (a), CoL_2 (b) et CoL_3 (c) | 127 |
| Figure IV.5 : Courbes d'analyse thermique du complexe CuL_1 : ATG/ DTG (a), DSC (b) | 129 |
| Figure IV.6 : Spectres d'absorption électronique des complexes Cu (II) de dans le DMSO: CuL_1 (a, 10^{-3}M et 5.10^{-5}M), CuL_2 (b, 10^{-4}M) et CuL_3 (c, 5.10^{-5}M) | 132 |
| Figure IV.7 : Spectres FT-IR expérimentaux des complexes de Cu(II): CuL_1 (a), CuL_2 (b) et CuL_3 (c) | 135 |
| Figure IV.8 : Structures proposées pour les complexes de cuivre (II): CuL_1 (a), CuL_2 (b) et CuL_3 (c) | 137 |
| Figure IV.9 : Courbes d'analyse thermique du complexe NiL : ATG/ DTG (a), DSC (b) | 139 |
| Figure IV.10 : Spectres d'absorption électronique des complexes Ni (II) de dans le DMSO: NiL_1 (a, 5.10^{-5}M), NiL_2 (b, 10^{-4}M) et NiL_3 (c, 5.10^{-5}M) | 142 |
| Figure IV.11 : Spectres FT-IR expérimentaux des complexes de Ni(II) : NiL_1 (a), NiL_2 (b) et NiL_3 (c) | 146 |
| Figure IV.12 : Structures proposées pour les complexes de nickel (II) : NiL_1 (a), NiL_2 (b) et NiL_3 (c) | 148 |
| Figure IV.13 : Courbes d'analyse thermique du complexe ZnL_1 : ATG/ DTG (a), DSC (b) | 150 |
| Figure IV.14 : Spectres d'absorption électronique des complexes de Zn (II) dans le DMSO, $C = 5.10^{-5}\text{M}$, ZnL_1 (a), ZnL_2 (b) et ZnL_3 (c) | 152 |
| Figure IV.15 : Spectres FT-IR expérimentaux des complexes de Zn(II): Zn L_1 (a), Zn L_2 (b) et Zn L_3 (c) | 156 |
| Figure IV.16 : Spectres RMN- ^1H des complexes de zinc (II) dans le DMSO : ZnL_1 (a) et ZnL_3 (c) | 157 |
| Figure IV.17 : Structures proposées pour les complexes de zinc (II) : ZnL_1 (a), ZnL_2 (b) et ZnL_3 (c) | 158 |
| Figure IV.18: Voltamogramme cyclique du ligand L_1 dans le DMSO (0,1 M; NaClO_4); $v = 150\text{ mV/s}$ | 160 |
| Figure IV.19 : Voltamogramme cyclique du complexe CoL_1 dans le DMSO (0,1 M ; NaClO_4); $v = 150\text{ mV/s}$ | 160 |
| Figure IV.20 : Voltamogramme cyclique du complexes CuL_1 dans le DMSO (0,1M ; NaClO_4); $v = 150\text{ mV/s}$ | 161 |

| | |
|---|------------|
| Figure IV.21 : Voltamogramme cyclique du complexe ZnL ₁ dans le DMSO (0,1 M ; NaClO ₄); v = 150 mV/s | 162 |
| Figure IV.22 : Voltamogramme cyclique du ligand L ₃ dans le DMSO (0,1 M; NaClO ₄); v = 100 mV/s | 163 |
| Figure IV.23 : Voltamogramme cyclique du complexe CuL ₃ dans le DMSO (0,1 M ; NaClO ₄); v = 100 mV/s | 164 |
| Figure IV.24 : Voltamogramme cyclique du complexe CoL ₃ dans le DMSO (0,1 M ; NaClO ₄); v = 100 mV/s | 165 |
| Figure IV.25 : Voltamogramme cyclique du complexe ZnL ₃ dans le DMSO (0,1 M ; NaClO ₄); v = 100 mV/s | 165 |
| Figure V.1 : Géométrie optimisée du ligand L ₁ | 173 |
| Figure V.2 : Géométrie optimisée des complexes : CuL ₁ (a), ZnL ₁ (b) | 174 |
| Figure V.3 : La distribution des charges de Mulliken pour les complexes CuL ₁ (a), ZnL ₁ (b) | 177 |
| Figure V.4 : Spectre IR théorique du ligand L ₁ | 178 |
| Figure V.5 : Spectres IR théoriques des complexes CuL ₁ (a) et ZnL ₁ (b) | 180 |
| Figure V.6 : Corrélation des nombres d'onde expérimentaux et calculés de CuL ₁ (a) et ZnL ₁ (b) | 181 |
| Figure V.7 : Spectres électroniques d'absorption théoriques du ligand L ₁ (a), CuL ₁ (b), ZnL ₁ (c) | 182 |
| Figure V.8 : Numérotation adoptée pour les calculs du ligand L ₃ | 183 |
| Figure V.9 : Numérotation adoptée pour les calculs des complexes : CuL ₃ (a), ZnL ₃ (b) | 185 |
| Figure V.10 : La distribution des charges de Mulliken pour les complexes CuL ₃ (a), ZnL ₃ (b) | 188 |
| Figure V.11 : Spectre IR théorique du ligand L ₃ | 189 |
| Figure V.12 : Spectres IR théoriques des complexes CuL ₃ (a) et ZnL ₃ (b) | 189 |
| Figure V.13 : Corrélation des fréquences expérimentaux et calculés de : ligand L ₃ (a), CuL ₃ (b) et ZnL ₃ (c) | 192 |
| Figure V.14 : Spectres électroniques d'absorption théoriques du ligand L ₃ (a), CuL ₃ (b), ZnL ₃ (c) | 193 |
| Figure V.15 : Diamètre des zones d'inhibition du ligand L ₁ et de ses complexes | 203 |
| Figure V.16 : Diamètres des zones d'inhibition du ligand L ₃ et de ses complexes. | 205 |
| Figure V.17 : Pourcentage d'inhibition des ligands L ₁ , L ₃ et de leurs complexes métalliques. | 207 |
| Figure V.18 : Effet d'inhibition du radical DPPH• (IC50) par les ligands L ₁ , L ₃ et leurs complexes métalliques. | 208 |

| Tableaux | Page |
|--|------------|
| Tableau II.1 : Liste des réactifs et solvants utilisés | 51 |
| Tableau III.1 : Analyse élémentaire et propriétés physiques des ligands L₁₋₄ | 82 |
| Tableau III.2 : Principales bandes de vibration en IR des ligands L₁₋₄ en cm^{-1} | 87 |
| Tableau III.3 : Déplacement chimique δ (ppm) des différents protons dans les molécules des ligands L₁₋₄ | 90 |
| Tableau III.4 : Déplacement chimique δ (en ppm) des carbones dans les molécules des ligands L₁₋₄ | 93 |
| Tableau III.5 : Spectres électroniques d'absorption des ligands L₁₋₄ | 95 |
| Tableau IV.1 : Propriétés physiques et chimiques des complexes | 114 |
| Tableau IV.2 : Résultats de l'analyse élémentaire des complexes | 115 |
| Tableau IV.3 : Résultats de l'analyse thermogravimétrique du complexe de CoL₁ . | 118 |
| Tableau IV.4 : Spectroscopie électronique et paramètres du champ de ligand des complexes de Co(II) | 122 |
| Tableau IV.4 : Principales bandes IR des ligands et des complexes de cobalt (II) (en cm^{-1}). | 126 |
| Tableau IV.6 : Résultats de l'analyse thermogravimétrique du complexe de CuL₁ . | 130 |
| Tableau IV.7 : Spectroscopie électronique des complexes de Cu(II) | 133 |
| Tableau IV.8 : Principales bandes IR des ligands et des complexes de cuivre (II) (en cm^{-1}). | 136 |
| Tableau IV.9 : Résultats de l'analyse thermogravimétrique du complexe de nickel (II). | 138 |
| Tableau IV.10 : Spectroscopie électronique et paramètres du champ de ligand des complexes de Ni(II) | 143 |
| Tableau IV.11 : Principales bandes IR des ligands et des complexes de nickel (II) (en cm^{-1}). | 147 |
| Tableau IV.13 : Résultats de l'analyse thermogravimétrique des complexes de zinc (II). | 150 |
| Tableau IV.14 : Spectroscopie électronique des complexes de Zn(II) | 151 |
| Tableau IV.15 : Principales bandes IR des ligands et des complexes de Zinc (II) (en cm^{-1}). | 154 |
| Tableau IV.16 : Déplacements chimiques des différents protons dans les Complexes de zinc (II). | 158 |
| Tableau IV.17 : Résultats électrochimiques des complexes du ligand L₁ . | 162 |
| Tableau IV.18 : Résultats électrochimiques des complexes du ligand L₃ . | 166 |
| Tableau V.1 : Longueurs de liaisons sélectionnées en (Å) pour les atomes du L₁ | 173 |
| Tableau V.2 : Angles de liaison (°) sélectionnés pour les atomes du ligand L₁ | 173 |
| Tableau V.3 : Longueurs de liaison (en Å) et angles (en °) de liaisons sélectionnés pour les atomes des complexes CuL₁ et ZnL₁ | 175 |
| Tableau V.4 : Le moment dipolaire (Debye), énergies des orbitales (LUMO et HOMO) et le gap énergétique ΔE (eV) pour les complexes M-L₁ en phase gazeuse | 176 |
| Tableau V.5 : Principales bandes IR expérimentales et théoriques du ligand L₁ et de leurs complexes (en cm^{-1}) | 180 |

| | |
|---|------------|
| Tableau V.6 : Longueurs d'onde d'absorption expérimentales et théoriques du ligand L₁ et de leurs complexes | 183 |
| Tableau V.7 : Longueurs de liaison (Å) et angles de liaisons (en °) sélectionnées pour les atomes non hydrogène | 184 |
| Tableau V.8 : Longueurs de liaison (Å) et angles de liaisons (°) sélectionnés pour les atomes des complexes CuL₃ et ZnL₃ | 186 |
| Tableau V.9 : Le moment dipolaire (Debye), énergies des orbitales (LUMO et HOMO) et le gap énergétique ΔE (eV) pour les complexes M-L₃ en phase gazeuse | 187 |
| Tableau V.10 : Valeurs des bandes de vibration expérimentales et théoriques en cm ⁻¹ pour le ligand L₃ et de ses complexes. | 191 |
| Tableau V.11 : Longueurs d'onde d'absorption théoriques et expérimentales du ligand L₃ et de ses complexes. | 193 |
| Tableau V.12 : Propriétés physico-chimiques des ligands L₁ , L₃ et de leurs complexes de Cu(II) et Zn(II) calculées à partir du serveur SwissADME. | 199 |
| Tableau V.13 : Propriétés toxico-pharmacocinétiques des ligands L₁ , L₃ et de leurs complexes de Cu(II) et Zn(II) à partir du serveur ADMET-SAR | 201 |
| Tableau V.14 : Diamètre de zone d'inhibition en (mm) du ligand L₁ et de ses complexes métalliques ainsi que les antibiotiques de références "Cefoxitine 30 μg". | 203 |
| Tableau V.15 : Diamètre de zone d'inhibition en (mm) du ligand L₃ et de ses complexes métalliques ainsi que les antibiotiques de références "Gentamicin 10μg". | 204 |

| Schémas | page |
|---|-------------|
| Schéma II.1 : Synthèse des ligands L₁ et L₂ | 52 |
| Schéma II.2 : Synthèse de p-bromophényl isothiocyanate | 53 |
| Schéma II.3 : Synthèse des Ligands L₃ et L₄ | 54 |
| Schéma III.1 : Mécanisme réactionnel de la synthèse des ligands L₁ et L₂ | 80 |
| Schéma III.2 : Mécanisme réactionnel de la synthèse des ligands L₃ et L₄ | 81 |
| Schéma III.3 : Formes tautomères du ligand L₃ | 91 |

Δ : Reflux

AA : acide ascorbique

Abs : Absorbance

B3LYP : Becke 3-Parameter Lee-Yang-Parr

°C : degrés Celsius

CCM : Chromatographie sur Couche Mince

CDCl₃-d : Chloroforme deutéré

CI50 : Concentration inhibant de moitié l'activité

Co : cobalt

CT : Transfert de charge intra-ligand

Cu : cuivre

DFT : Théorie de la fonctionnelle de la densité

DMSO : Diméthylsulfoxyde

DMSO-d₆ : Diméthylsulfoxyde deutéré

DPPH : 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle

DSC : Differential scanning calorimetry

ECS : électrode au calomel saturé

E_{pa} : potentiel du pic anodique

E_{pc} : potentiel du pic cathodique

HOMO : Les plus hautes orbitales moléculaires occupées

Hz : Hertz

IR-TF : Infra rouge à transformée de fourier

KBr : Bromure de potassium

LANL2DZ : Los Alamos National Laboratory 2-double-z

LUMO : Les orbitales moléculaires inoccupées les plus basses

m : medium

MS : Spectrométrie de masse

Ni : nickel

nm : nanomètre

Pf : Point de fusion

PM6 : Méthode semi-empirique (Parametric Method 6)

ppm : Partie par million

Rd : Rendement de la réaction

Rf : Rapport frontal

RMN : Résonance magnétique nucléaire

s : (RMN) singulet

T : transmittance

TD-DFT : La théorie de la fonctionnelle de la densité dépendante du temps

TMS : Tétraméthoxysilane

UV-Vis : Spectroscopie Ultraviolet-Visible

Zn : zinc

δ : (RMN) déplacement chimique

ΔE : Ecart énergétique entre l'orbitale la plus haute occupée et la plus basse vacante

λ : longueur d'onde

Λ_M : conductivité molaire

λ_{\max} : Longueur d'onde maximal

Ω : ohm

| | |
|---|-----------|
| Introduction générale | 1 |
| Chapitre I : Rappels bibliographiques | |
| I-1- Généralités sur les composés hétérocycliques | 6 |
| I-2- Les coumarines | 9 |
| I-2-1- Définition des coumarines | 9 |
| I-2-2- Propriétés physico-chimiques et analyse structurale des coumarines | 10 |
| I-2-2-a- Propriétés physico-chimiques | 10 |
| I-2-2-b- Analyse structurale des coumarines | 10 |
| I-2-3- Activités biologiques et intérêts pharmacologiques des dérivés de la coumarine | 11 |
| I-2-4- Toxicité des coumarines | 19 |
| I-2-5- Le pouvoir complexant des dérivés de la coumarine | 20 |
| I-3- Généralités sur les complexes | 20 |
| I-3-1- Définition des complexes | 21 |
| I-3-2- Activités biologiques des complexes métalliques et leurs applications | 22 |
| I-3-3- Activités biologiques et applications des complexes métalliques des dérivés coumariniques | 27 |
| I-4- Métaux de transition | 32 |
| I-4-1- Cuivre | 33 |
| I-4-2- Cobalt | 34 |
| I-4-3- Nickel | 36 |
| I-4-4- Zinc | 37 |
| I-5- Conclusion | 39 |
| I-6- Références | 40 |
| Chapitre II : Partie expérimentale | |
| II-1- Réactifs et solvants | 51 |
| II-2- Méthodes de synthèse | 52 |
| II-2-1- Synthèse des ligands | 52 |
| II-2-1-a- Synthèse du ligand 3-(2-hydroxybenzoyl)-2H-chrome-2-one (L₁) et 3-(2-hydroxybenzoyl)-2H-benzo[f]chromèn-2-one (L₂) | 52 |
| II-2-1-b- Synthèse des ligands N,N'-di(4-bromophenyl)-4-hydroxycoumarin-3-carboximidamide (L₃) et de N-4-bromophenyl-4-hydroxycoumarin-3-carbothioamide (L₄) | 52 |
| II-2-2- Synthèse des complexes | 55 |

| | |
|--|----|
| II-2-2-a- Synthèse des complexes du ligand L ₁ | 55 |
| II-2-2-b- Synthèse des complexes du ligand L ₂ | 55 |
| II-2-2-c- Synthèse des complexes du ligand L ₃ | 55 |
| II-3- Méthodes d'analyses et techniques expérimentales de caractérisation | 55 |
| II-3-1- Méthodes d'analyse | 56 |
| II-3-1-a- Analyse élémentaire | 56 |
| II-3-1-b- Dosage du chlore | 56 |
| II-3-2- Techniques expérimentales de caractérisation | 56 |
| II-3-2-a- Analyse conductimétrique | 56 |
| II-3-2-b- Point de fusion | 57 |
| II-3-2-c- Analyses thermiques (ATG- ATD et DSC) | 57 |
| II-3-2-d- Chromatographie sur couche mince (CCM) | 57 |
| II-3-2-e- Mesures magnétiques | 58 |
| II-3-2-f- Méthodes spectroscopiques | 59 |
| - Spectrométrie infrarouge (IR) | 59 |
| - Spectrométrie RMN - ¹ H et ¹³ C | 59 |
| - Spectrophotométrie UV – Visible | 60 |
| - Spectrométrie de masse | 61 |
| - Spectrophotométrie de fluorescence | 61 |
| II-4- Voltamétrie cyclique | 62 |
| II-5- Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT) | 65 |
| II-6- Etude de l'activité biologique | 65 |
| II-6-1- Activité antibactérienne | 65 |
| II-6-1-a- Stérilisation du matériel | 66 |
| II-6-1-b- Identification des souches utilisées | 66 |
| II-6-1-c- Milieu de culture | 69 |
| II-6-1-d- Les antibiotiques | 69 |
| II-6-1-e- Préparation des suspensions bactériennes | 69 |
| II-6-1-f- Ensemencement et dépôt des disques | 70 |
| II-6-2- Activité anti oxydante | 72 |
| II-6-2-a- Principe de la méthode utilisant le radical DPPH' | 72 |
| II-6-2-b- Mode opératoire | 73 |

| | |
|---|------------|
| II-7-Références | 75 |
| <i>Chapitre III : Synthèse, analyse et caractérisation des ligands</i> | |
| III-1- Mécanismes réactionnels de la synthèse des ligands | 79 |
| III-1-1- Mécanisme réactionnel de la synthèse des ligands L₁ et L₂ | 79 |
| III-1-2- Mécanisme réactionnel de la synthèse des ligands L₃ et L₄ | 80 |
| III-2- Propriétés physico-chimiques et analyse élémentaire des ligands | 82 |
| III-3- Caractérisation des ligands | 82 |
| III-3-1- Analyse par spectrométrie de masse | 82 |
| III-3-2- Analyse par spectrométrie IR | 85 |
| III-3-3- Analyse par spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (RMN) | 87 |
| III-3-3-a- Spectrométrie RMN ¹H | 87 |
| III-3-3-b- Spectrométrie RMN ¹³C | 90 |
| III-3-4- Analyse par spectrophotométrie d'absorption électronique (Uv-visible) | 93 |
| III-4- Etude en solution du comportement des ligands vis-à-vis du cuivre (II) | 95 |
| III-4-1- Etude par spectrophotométrie Uv-visible | 95 |
| III-4-1-a- Effet du pH sur la longueur d'onde d'absorption des ligands | 95 |
| III-4-1-b- Effet de la quantité stœchiométrique du métal Cu²⁺ sur la longueur d'onde d'absorption des ligands | 98 |
| III-4-1-c- Effet de la nature du métal sur la longueur d'onde d'absorption des ligands | 102 |
| III-4-2- Etude par spectrophotométrie de fluorescence | 104 |
| III-4-2-a- Effet de la quantité stœchiométrique du métal Cu²⁺ sur les ligands L₃ et L₄ | 104 |
| III-4-2-b- Effet de la nature du métal | 106 |
| III-5- Calcul théorique des charges atomiques | 107 |
| III-6- Conclusion | 109 |
| III-7- Références | 110 |
| <i>Chapitre IV : Synthèse, analyse, caractérisation et étude électrochimique des complexes</i> | |
| IV-1- Synthèse, analyse et caractérisation des complexes | 112 |
| IV-1-1- Synthèse et propriétés physiques des complexes | 112 |
| IV-1-2- Analyse élémentaire des complexes | 113 |
| IV-1-3- Caractérisation des complexes | 116 |
| IV-1-3-a- Complexes de cobalt (II) | 116 |

| | |
|---|-----|
| ❖ Analyse thermique du complexe CoL_1 | 116 |
| ❖ Mesures magnétiques | 118 |
| ❖ Caractérisation des complexes de Co (II) par méthodes spectroscopiques | 118 |
| ✚ Spectrophotométrie Uv-visible | 119 |
| ✚ Spectrométrie IR | 123 |
| ❖ Schémas structuraux proposés | 127 |
| IV-1-3-b- Complexes de cuivre (II) | 128 |
| ❖ Analyse thermique du complexe CuL_1 | 128 |
| ❖ Mesures magnétiques | 130 |
| ❖ Caractérisation des complexes de Cu(II) par méthodes spectroscopiques | 130 |
| ✚ Spectrophotométrie Uv-visible | 130 |
| ✚ Spectrométrie IR | 133 |
| ❖ Schémas structuraux proposés | 137 |
| IV-1-3-b- Complexes de nickel (II) | 138 |
| ❖ Analyse thermique du complexe NiL_1 | 138 |
| ❖ Mesures magnétiques | 140 |
| ❖ Caractérisation des complexes de Ni(II) par méthodes spectroscopiques | 140 |
| ✚ Spectrophotométrie Uv-visible | 140 |
| ✚ Spectrométrie IR | 144 |
| ❖ Schémas structuraux proposés | 148 |
| IV-1-3-b- Complexes de zinc (II) | 149 |
| ❖ Analyse thermique du complexe ZnL_1 | 149 |
| ❖ Mesures magnétiques | 150 |
| ❖ Caractérisation des complexes de Zn(II) par méthodes spectroscopiques | 151 |
| ✚ Spectrophotométrie Uv-visible | 151 |
| ✚ Spectrométrie IR | 153 |
| ✚ Spectrométrie RMN ^1H | 156 |
| ❖ Schémas structuraux proposés | 158 |
| IV-2- Comportement électrochimique des ligands et de leurs complexes | 159 |
| IV-2-1- Comportement électrochimique du ligand L_1 et de ses complexes | 159 |
| IV-2-2- Comportement électrochimique du ligand L_3 et de ses complexes | 163 |

| | |
|---|------------|
| IV-3- Conclusion | 167 |
| IV-4- Références | 168 |
| <i>Chapitre V : Etude théorique et application biologique des complexes</i> | |
| V-1- Etude théorique par la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) des ligands et leurs complexes correspondants | 172 |
| V-1-1- Optimisation de la structure du ligand L₁ et de ses complexes de Cu(II) et Zn(II) | 172 |
| V-1-1-a- Propriétés structurales du ligand L₁ et de ses complexes | 172 |
| V-1-1-b- Spectres infrarouge (IR) du ligand L₁ et de ses complexes de Cu(II) et Zn(II) | 178 |
| V-1-1-c- Spectres UV-visible du ligand L₁ et de ses complexes de Cu(II) et Zn(II) | 182 |
| V-1-2- Optimisation de la structure du ligand L₃ et de ses complexes de Cu(II) et Zn(II) | 183 |
| V-1-2-a- Propriétés structurales du ligand L₃ et de ses complexes | 183 |
| V-1-2-b- Spectres infrarouge (IR) du ligand L₃ et de ses complexes de Cu(II) et Zn(II) | 188 |
| V-1-2-c- Spectres UV-visible du ligand L₃ et de ses complexes de Cu(II) et Zn(II) | 192 |
| V-1-3- ADME-Tox et analyse de la ressemblance aux médicaments | 194 |
| V-1-3-a- Les propriétés ADME-Tox | 194 |
| V-1-3-b- Propriétés physico-chimiques | 195 |
| V-1-3-c- Programmes utilisés | 196 |
| V-1-3-d- Propriétés physico-chimiques des ligands L₁, L₃ et de leurs complexes de Cu(II) et Zn(II) à partir du serveur SwissADME | 196 |
| V-1-3-e- Propriétés toxico-pharmacocinétiques | 200 |
| V-2- Activité biologique | 202 |
| V-2-1- Activité antibactérienne | 202 |
| V-2-2- Activité antioxydante | 206 |
| V-3- Conclusion | 209 |
| V-4- Références | 210 |
| Conclusion générale | 213 |



INTRODUCTION GÉNÉRALE

La chimie de coordination est une discipline qui associe le plus souvent la chimie inorganique et la chimie organique : les molécules organiques (comme ligands) et un ion inorganique comme élément central. Les principes régissant la stabilité et la spécificité du complexe métal-ligand dépendent des propriétés à la fois du métal et des ligands [1-3].

Les complexes métalliques présentent une grande diversité d'action sur l'organisme vivant, qui diffère de ceux des non-métaux. Des recherches sur les médicaments à base de métaux sont devenues un sujet intéressant pour les chimistes bio-inorganiques. Ces complexes sont utilisés comme agents thérapeutiques pour le traitement de différentes maladies. Outre plusieurs limitations et effets secondaires, les complexes de métaux de transition sont toujours les agents chimio-thérapeutiques les plus largement utilisés et apportent une grande contribution à la thérapeutique médicamenteuse [4,5]. De nombreuses études ont prouvé que la liaison d'un médicament à un centre métallique peut améliorer ou réduire son activité et, dans certains cas, le complexe peut même avoir une activité telle que le composé d'origine n'a pas [6-8]. Les progrès de la chimie inorganique offrent de meilleures opportunités d'utiliser des complexes métalliques dans plusieurs domaines tel que l'agriculture, la chimie pharmaceutique et industrielle [9,10].

La riche diversité de la chimie de coordination des métaux de transition offre donc des perspectives intéressantes pour la conception de nouveaux ligands de coordination ayant des structures uniques et des caractéristiques fonctionnelles intéressantes [11-15]. Une grande partie de l'attention a été axée sur le domaine de la chimie de coordination d'hétérocycles.

Les composés hétérocycliques oxygénés spécialement les coumarines, ont fait l'objet de recherches approfondies visant à évaluer leurs effets bénéfiques sur la santé humaine [16-18]. Les propriétés principales de la coumarine telles que : le faible poids moléculaire, la facilité de synthèse, la biodisponibilité et la solubilité élevée, la faible toxicité, ainsi que la variété d'activités biologiques, lui confèrent un rôle important en tant que principaux composés dans la recherche et le développement de médicaments [19-21]. Les coumarines présentent plusieurs effets pharmacologiques, notamment anticoagulant, antimicrobien, anti-inflammatoire, neuroprotecteur, antidiabétique, anticonvulsivant et antiprolifératif [22]. Leur importance est également évidente dans l'industrie alimentaire où leurs activités fongicides et antioxydantes sont étudiées et exploitées [23,24]. Ces composés présentent une large variété d'applications, par exemple en tant que groupes protecteurs photoclivables ou sondes fluorescentes [25]. Toutes ces propriétés physiques, pharmacologiques et thérapeutiques des coumarines sont ajustées par la substitution d'une fraction

hétérocyclique en tant que substituant ou en tant que composant fusionné dans le squelette de coumarine [26]. La capacité de liaison des coumarines aux ions métalliques a été très étudiée et a révélé une activité biologique plus élevée que leur ligand libre.

Malgré la présence des ions métalliques à l'état de traces dans l'organisme vivant qui est de 1 mg/kg de poids corporel, ces ions sont très importants pour maintenir le corps humain en bonne santé car plusieurs fonctions biologiques critiques chez l'homme dépendent de leur présence, et leur absence ou leur insuffisance peut entraîner différentes maladies [27-29]. L'activité biologique de certains ions de métaux de transition 3d dans les systèmes biologiques a été rapportée ; ces ions sont souvent appelés métalloprotéines car ils sont des sites d'activité de la plupart des enzymes et déterminent également la structure des sites les plus actifs. Parmi les métaux actuellement connus pour être essentiels aux fonctions biologiques normales chez l'homme et les micro-organismes, on trouve le cuivre (Cu), qu'est impliqué dans diverses fonctions physiologiques humaines, y compris le développement des tissus conjonctifs, des os et des revêtements nerveux et il participe à de nombreuses métallo-enzymes redox; le cobalt (Co) est également un bioélément important qui a révélé une fonction physiologique grâce à la vitamine B12; le zinc (Zn), un bio-métal abondant et il est impliqué dans le centre actif de plus de 200 protéines fonctionnelles [25,31], tandis que la pertinence biologique du nickel a récemment attiré une attention croissante, on cite l'uréase qu'est la métalloprotéine du nickel la plus importante [32]. Ces ions métalliques sont présents dans plusieurs produits pharmaceutiques inorganiques utilisés comme médicaments contre une variété de maladies, allant des applications antibactériennes et antifongiques aux applications anticancéreuses [33-35], un autre fait pour cibler ces ions métalliques particuliers est leur nature moins toxique qui peut être encore réduite lorsqu'ils sont liés aux ligands.

Vu l'importance de diverse activités biologiques des dérivés de la coumarine et de leurs composés de coordination avec les métaux de transition 3d, Il nous a paru intéressant d'étudier les propriétés de liaison de trois ligands dérivés de la 4-hydroxycoumarine avec quatre métaux de transition (Co (II), Cu (II), Ni (II), Zn (II)), et donc tester leurs activités biologiques.

S'inscrivant dans cette thématique, le présent travail traite la synthèse, la caractérisation, étude du comportement électrochimique et biologique de quatre dérivés de coumarine et de leurs complexes correspondant.

Outre l'introduction et la conclusion générales, la rédaction de ce manuscrit est articulée autour de cinq chapitres, dont :

- ✚ le premier évoque quelques généralités et éléments bibliographiques concernant les modes d'obtention des dérivés de la coumarine, leurs complexes métalliques, leurs activités biologiques ainsi que leurs domaines d'application les plus importants et plus récents.
- ✚ Le second chapitre est réservé à la description des techniques et protocoles expérimentaux mis en œuvre pour réaliser ce travail.
- ✚ Le troisième chapitre présente la synthèse, la caractérisation par méthodes spectroscopiques de quatre ligands dérivés de la 4-hydroxycoumarine et étude de leurs comportements en solution vis-à-vis des métaux de transition de la première série par la spectroscopie Uv-visible.
- ✚ La synthèse, la caractérisation structurale et le comportement électrochimique des complexes de cobalt (II), cuivre (II), nickel (II) et de zinc (II) sont élucidées dans le quatrième chapitre.
- ✚ Nous exposons enfin dans le cinquième chapitre l'étude théorique des ligands (**L₁**, **L₂**, **L₃**) et de leurs complexes de (Cu(II), Zn(II)), ainsi que les activités biologiques (antioxydante et antibactérienne) des complexes métalliques de cuivre, cobalt et de zinc avec les ligands **L₁** et **L₃**.

Référence

- [1] P. Chellan and P.J. Sadler, *Philosophical Transactions of the Royal Society A*, (2015), 373: 20140182.
- [2] S.J. Lippard, Editors *Bioinorganic Chemistry*, California : University Science Books, (1994), P.505-583.
- [3] J. Spencer and B. Walden, *Future Medicinal Chemistry*, (2018), 10(6), 607-609.
- [4] A.A. Warra, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, (2011), 3(4) :951-958.
- [5] P.C. Bruijninx and P.J. Sadler, *Current Opinion in Chemical Biology*, (2008), 12(2), 197-206.
- [6] F.A. Adekunle, J.A O. Woods, O.O.E. Onawumi, and O.A. Odunola, *Asian Journal of Chemistry*, (2010), 22(7), 5543-5550.
- [7] I. Ketata, T. Bouzaiene, T. Ben Ayed and R. Ben Hassen, *Mediterranean Journal of Chemistry*, (2014), 3(1), 767-779.
- [8] L.W. Xue, H.J. Zhang and P.P. Wang, *Acta Chimica Slovenica*, (2019), 66, 190-195.
- [9] C.M. Ugrasen, V. Rashmi, *International Journal of Scientific & Engineering Research*, (2017), 8(5), 1121-1129.
- [10] J. Malinowski, D. Zych, D. Jacewicz, B. Gawdzik and J. Drzeżdżon, *International Journal of Molecular Sciences*, (2020), 21(15), 5443.
- [11] G.N. Mukherjee and Ansuman Das, *Proceedings of the Indian Academy of Sciences (Chemical Sciences)*, (2002), 114(3), 163-174.
- [12] P.R. Shirode and P.M. Yeole, *Chemical Science Transactions*, (2014), 3(3), 1186-1192.
- [13] K.N. Thimmaiah, W.D.L. Loyd and G.T. Chandrappa, *Inorganica chimica acta*, (1985), 106(2), 81-83.
- [14] M.B. Hossain, M.S. Islam, M.R. Islam, M.A. Salam and M.A. Yousuf, *Journal of the Bangladesh Chemical Society*, (2013), 25(2), 139-145.
- [15] Lutfullah, A. Umar, M.M. Rahman, M.M. Khan and Y.B. Hahn, *Turkish Journal of Chemistry*, (2007), 31, 179-189.
- [16] M.A. Musa, J.S. Cooperwood and M.O. Khan, *Current Medicinal Chemistry*, (2008), 15(26), 2664-79.
- [17] I. Kostova, *Current Medicinal Chemistry. Anti-Cancer Agents*, (2005), 5(1), 29-46.
- [18] T. Żolek and D. Maciejewska, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, (2017), 109, 486-502.
- [19] J.R.S. Hoult and M. Payá, *General Pharmacology*, (1996), 27, 713-722.
- [20] J.J. Zhu and J.G. Jiang, *Molecular Nutrition and Food Research* (2018), 62(14), 1701073.
- [21] A. Stefanachi, F. Leonetti, L. Pisani, M. Catto and A. Carotti, *Molecules*, (2018), 23, 250.
- [22] D. Srikrishna, C. Godugu and P.K. Dubey, *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, (2018), 18(2), 113-141.

- [23] H.K. Santra and D. Banerjee, in J. Singh. A.N. Yadav Editors ; Springer, Singapore, (2020), p. 131-219.
- [24] R. Mark, X. Lyu, J.J.L. Lee, R. Parra-Saldívar and W.N. Chen, Journal of Functional Foods, (2019), 57, 233-254.
- [25] M. Tasiar, D. Kim, S. Singha, M. Krzeszewski, K.H. Ahn and D.T. Gryko, Royal Society of Chemistry, (2014), 3, 1421-1446.
- [26] F.G. Medina, J.G. Marrero, M.M. Alonso, M.C. González, I. Córdova-Guerrero, A.G. Teissier García, S. Osegueda-Robles, Natural Product Reports, (2013), 00, 1-3.
- [27] A. Gaber, W.F. Alsanie, D.N. Kumar, M.S. Refat and E.M. Saied, Molecules, (2020), 25(22), 5447.
- [28] R.K. Sodhi and S. Paul, Cancer therapy & Oncology International Journal, (2019), 14(2), 555883.
- [29] Satya P Gupta, MOJ Bioorganic & Organic Chemistry, (2018), 2(5), 221-224.
- [30] G.K. Walkup, S.C. Burdette, S.J. Lippard and R.Y. Tsien, Journal of the American Chemical Society, (2000), 122(23), 5644-5645.
- [31] B.L. Vallee and D.S. Auld, Biochemistry, (1993), 32(26), 6493-6500.
- [32] N.E. Dixon, C. Gazzola, R.L. Blakeley and B. Zerner, Journal of the American Chemical Society, (1975), 97(14), 4131-4133.
- [33] A.A. Holder, Annual Reports on the Progress of Chemistry, Section A : Inorganic Chemistry, (2012), 108, 350-368.
- [34] L. Ronconi, and P.J. Sadler, Coordination Chemistry Reviews, (2007), 251, 1633-1648.
- [35] M. Selvaganapathy and N. Raman, Journal of Chemical Biology and Therapeutics, (2016), 1, 108.



CHAPITRE I
RAPPELS
BIBLIOGRAPHIQUES

Bien que les produits chimiques médicaux soient presque exclusivement à base de composés organiques et de produits naturels, les complexes métalliques ont aussi acquis un intérêt croissant en tant que produits pharmaceutiques destinés à être utilisés comme agents de diagnostic ou comme médicaments chimio-thérapeutiques [1-7].

La connaissance de nouvelles voies de synthèse, d'isolation et d'identification des composés organiques ont permis d'accroître considérablement leurs nombres.

Les multiples travaux de recherche réalisés dans ce domaine ont conduit naturellement à la division de la chimie organique en parties relativement indépendantes. A cette rubrique appartient donc la chimie hétérocyclique, qui s'est rapidement développée. Plusieurs raisons motivent le développement de cette discipline :

- Contrairement aux composés organiques homocycliques dont le nombre est souvent limité par la taille du cycle ; les composés hétérocycliques peuvent contenir une gamme variée d'hétéroatomes favorisant ainsi l'augmentation du nombre de ces molécules ;
- Les nouvelles méthodes de synthèse ont conduit à l'accès d'hétérocycles ne renfermant guère leur cycle ;
- La connaissance des lois régissant le mécanisme de réaction de cyclisation et la synthèse photochimique ont ouvert de nouvelles voies de synthèse aboutissant le plus souvent à des résultats concluants.

Le développement rapide de l'hétérochimie provient également de l'étude des organismes vivants (plusieurs composés hétérocycliques bioactifs sont extraits à partir d'organismes animaux et végétaux).

La chimie des hétérocycles est l'une des branches les plus complexes en chimie organique. Elle est à la fois intéressante pour ces implications théoriques, la diversité dans ces méthodes de synthèse ainsi que pour l'intérêt industriel des composés hétérocycliques [8].

I-1- Généralités sur les composés hétérocycliques

Les hétérocycles sont des composés dont la chaîne carbonée cyclique comporte un ou plusieurs hétéroatomes tels que l'oxygène, l'azote, le phosphore et le soufre [9-11]. Les systèmes les plus courants sont ceux qui contiennent de l'azote et / ou de l'oxygène. D'un point de vue chimique, la plupart des composés hétérocycliques comportent un système conjugué ou aromatique, qui a été l'origine de leurs stabilité accrue, des réactions de substitution plutôt que des réactions d'addition avec rétention d'aromaticité et des caractéristiques spectroscopiques spéciales [12].

Les hétérocycles sont structurellement similaires aux hydrocarbures organiques cycliques, et ils constituent plus que la moitié des composés organiques connus. Leurs propriétés peuvent différer largement de celles de leurs homologues hydrocarbonés et sont largement régies par l'identité, l'emplacement et le nombre d'hétéroatomes présents dans la molécule. Cette riche diversité des propriétés physique et biologique qui ont entraîné une étude intense des composés hétérocycliques [13].

Les fractions hétérocycliques (Fig. I.1) sont omniprésentes dans une classe importante de composés naturels tels que les vitamines (B1, B2, B3, C...), les aminoacides (la proline, le tryptophane, et l'histidine), les hormones (l'hormone thyroïdienne, l'hormone de croissance (auxine)...) et les alcaloïdes (la nicotine, l'ergotamine, la cinchonine, la camptothécine,...). Ils sont aussi largement répandus dans les produits pharmaceutiques tels que l'isoniazide de tuberculostat (hydrazide d'acide isonicotinique) ; la névirapine et la zidovudine qui sont utilisés dans le traitement contre le virus du SIDA ; la phénazopyridine qu'est un analgésique urinaire utilisé pour le traitement symptomatique des troubles urinaires. L'hydroxychloroquine est indiquée en rhumatologie dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et en 2020, cette molécule est également le sujet de recherches dans le contexte de la lutte contre le coronavirus. Les Pyrimidothiazoloquinoxalines sont de potentiels anti-inflammatoires et analgésiques. La digitaline renforce et régule le rythme cardiaque. Les hétérocycles sont également utilisés dans l'amélioration des récoltes en Agriculture (herbicides, fongicides et insecticides) ou bien sont utilisés comme détergents, colorants et explosifs. Ils sont également présents dans les polymères, semi-conducteurs et cellules photovoltaïques [14-19].

Parmi les entités hétérocycliques oxygénées naturels et synthétiques on trouve les pyrones, qui contiennent un atome d'oxygène et un groupement fonctionnel cétone. Les 2-pyrones ou encore α -pyrones sont présentes dans de nombreux produits naturels aux activités biologiques intéressantes et variées [20]. Par exemple, elles constituent le noyau de base de la Warfarine, une molécule utilisée pour ses propriétés anticoagulantes et de la Bulfatonine, une pyrone stéroïdienne aux activités cardiotoniques importantes. Ce motif structural est également présent dans l'umbelliférone utilisée pour ses propriétés odoriférantes, ou encore dans l'acide déhydroacétique, produit industriellement pour ses propriétés fongicides.

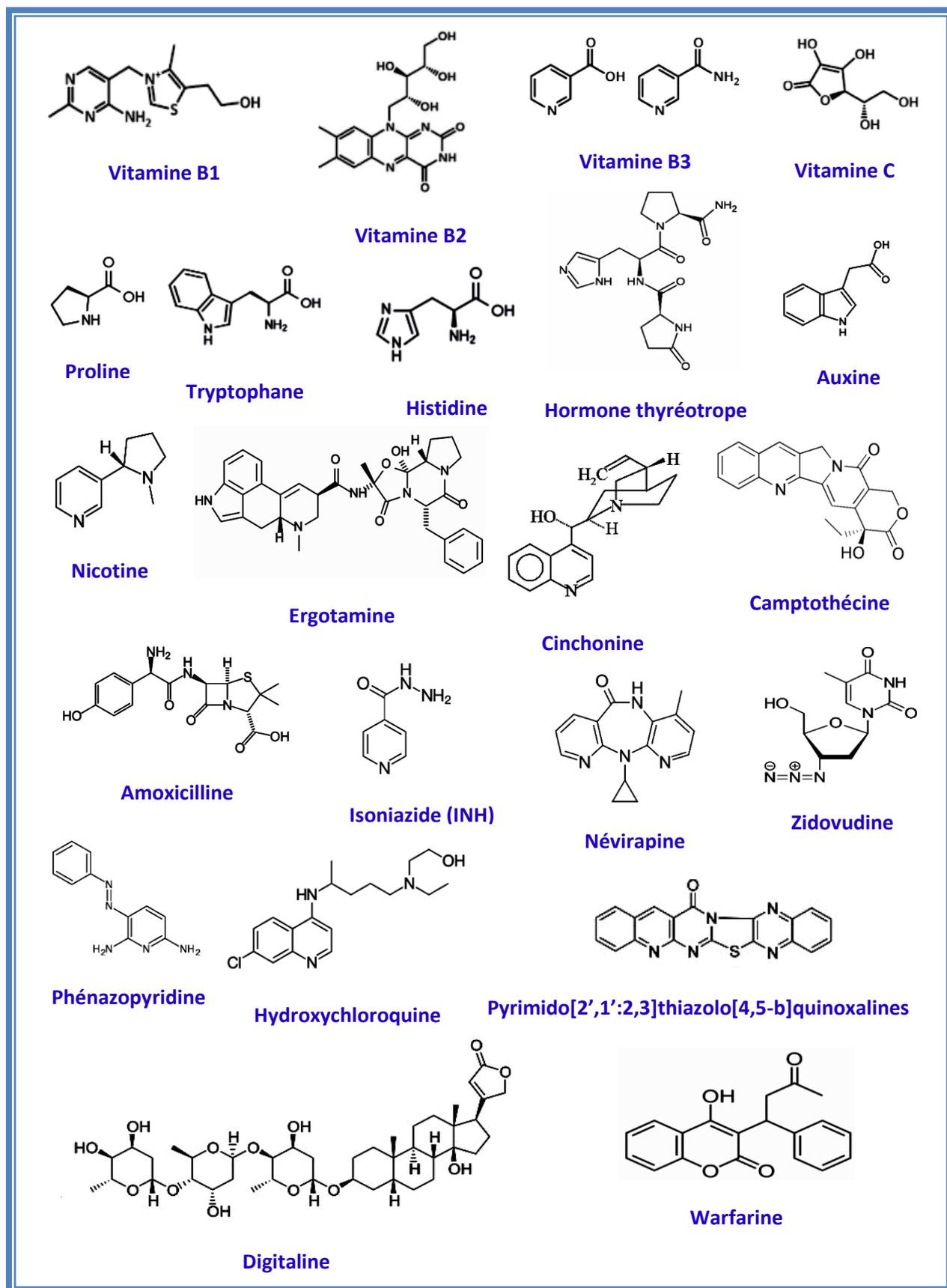


Figure I. 1 : Quelques exemples de composés hétérocycliques à activités thérapeutiques potentielles

La fusion d'un cycle pyrone avec un cycle benzène donne naissance à une classe de composés hétérocycliques appelés benzopyrones, dont deux types distincts sont reconnus, à savoir les benzo- α -pyrones, appelées coumarines et les benzo- γ -pyrones, appelées aussi chromones [21]. Les coumarines et leurs dérivés se sont avérés présenter une variété d'activités biologiques et pharmacologiques et ont suscité un intérêt considérable en raison de leurs effets bénéfiques potentiels sur la santé humaine [22-24]. En conséquence, les coumarines et leurs dérivés ont fait l'objet de recherches approfondies.

I-2- Les coumarines

Les coumarines constituent une grande classe de composés hétérocycliques d'origine naturelle et synthétique. Vu l'importance de ces molécules et la diversité de leurs applications dans l'industrie pharmaceutique, la synthèse des dérivés coumariniques a attiré une attention considérable des chimistes organiciens et médicaux, car ceux-ci sont largement utilisés comme agents thérapeutiques [25].

I-2-1- Définition des coumarines

Le terme coumarine désigne la classe des composés naturels organiques et aromatiques, connue dans la nomenclature systématique établie par IUPAC 2H-1-benzopyran-2-one [26], qui peut être considéré en première approximation, comme étant les lactones des acides 2-hydroxy-Z-cinnamiques (J. Bruneton, 1999) [27].

Les coumarines (Fig. I.2) forment une classe distincte d'hétérocycles contenant de l'oxygène dont leur squelette de base est constitué d'un cycle benzénique fusionné avec un cycle pyronique [28,29], d'où elles font partie de la famille des benzo- α -pyrones. Les coumarines sont un groupe fascinant de composés présents dans la nature, à la fois dans les états libres et combinés.

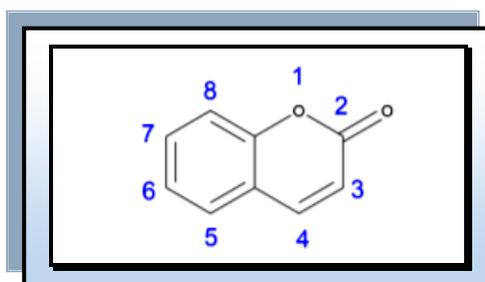


Figure I. 2: Système de numérotation de la structure de base de la coumarine (2H-chromen-2-one ou 2H-1-benzopyran-2-one).

Les coumarines doivent leur nom de classe à «Coumarou», nom vernaculaire de la fève tonka (*Dipteryx odorata* Willd, Fabaceae) dont les fèves contiennent 1 à 3% de coumarine, d'où fut isolée la coumarine [30]. L'isolement de cette dernière a été rapporté pour la première fois par Vogel (*Dipteryx odorata*) en 1820 [31] et synthétisée en 1868 par W.H. Perkin à partir de l'aldéhyde salicylique et d'un anhydride d'acide, à haute température en présence d'une base faible (CH_3COONa) [32]. Elles donnent une odeur caractéristique semblable à celle du foin fraîchement fauché.

I-2-2- Propriétés physico-chimiques et analyse structurale des coumarines

I-2-2-a- Propriétés physico-chimiques [33]

- Les coumarines sont sous forme de cristaux orthorhombiques de couleur blanche ou jaunâtre.
- Saveur généralement amère ; certaines sont sublimables et entraînaient à la vapeur d'eau.
- Elles sont assez solubles dans les alcools et les solvants organiques tels que le dioxyde d'éthyle ou les solvants chlorés avec les quels on peut les extraire. Les formes hétérosidiques sont plus ou moins solubles dans l'eau.
- Les coumarines hydroxylées possèdent une intense fluorescence bleue en lumière ultraviolette. Leur spectre U.V. est également caractéristique et sert à leur identification.
- Les propriétés chimiques sont principalement dues la fonction lactone insaturée, notamment l'ouverture de l'anneau lactonique en milieu alcalin.
- Avec les sels de plomb on obtient des combinaisons insolubles.

I-2-2-b- Analyse structurale des coumarines

La spectrométrie IR, la spectrométrie d'absorption ultraviolette, les résultats de la spectrométrie de masse et de résonance magnétique nucléaire, permettent de déterminer et de confirmer les structures de ces composés.

✚ P. Bassignana et son collaborateur ont résumé les bandes caractéristiques IR de quelques dérivés de la coumarine [34] :

- Dans la région $1680\text{-}1750\text{cm}^{-1}$ une bande intense due à la vibration de la liaison $\text{C}=\text{O}$, il s'agit d'une caractéristique des δ -lactones α , β non saturées ce qui confirme la structure hétérocyclique du noyau α -pyronique.
- A environ de 1600 cm^{-1} apparaissent les absorptions dues à la présence de la liaison $\text{C}=\text{C}$ du noyau aromatique conjuguée avec la double liaison en position 3-4.

- Dans la région $1200-1260\text{cm}^{-1}$ apparaissent la bande d'absorption de la liaison C-O.
- ✚ La spectrométrie d'absorption ultraviolette des coumarines présente deux bandes d'absorption dans la région de 250 à 330 nm. La première bande d'absorption d'intensité moyenne est observée dans la région 300 à 330 nm avec un maximum à 311nm tandis que la deuxième bande d'intensité comparativement plus élevée est observée dans la région de 250 à 300 nm avec un maximum à 274 nm [35]. Lorsqu'il y a des substituants alkylés, peu de modifications seraient constatées. En revanche, la présence d'un OH sur un cycle benzénique occasionne un effet bathochrome ($311 \rightarrow 325 \text{ cm}^{-1}$). Selon la position de OH, le déplacement est plus au moins fort [36].
- ✚ Les coumarines non substitués en position 3 et 4 sont facile à identifier par les déplacements chimiques des protons H-3 et H-4 qui apparaissent respectivement sous forme de deux doublets à [6,1-6,4 ppm] et à [7,5-8,3 ppm], avec une constante de couplage caractéristique ($J_{3-4} = 9,5 \text{ Hz}$) [37].
- ✚ Les composés cycliques fortement insaturés telles que la « coumarine », et même les ions qui ont été formés par fragmentation α au niveau d'un groupement carbonyle, ont la propriété de pouvoir perdre un groupement CO (28 uma) [38]. S'il y a plusieurs groupements CO dans une molécule, ils peuvent être éliminés les uns après les autres [39-41].
- ✚ Les coumarines sont caractérisées par une fluorescence à l'UV à 365 nm, cette fluorescence est en général : bleue pour les coumarines hydroxylées en 7 ; pourpre pour les coumarines prénylées et jaune pour les Furanocoumarines. Cette fluorescence est intensifiée en chromatogramme par les vapeurs de NH_3 [42].

Les dérivés de la coumarine ont fait l'objet d'une attention croissante en raison de leurs propriétés pharmacologiques, biochimiques et les applications thérapeutiques, qui varient selon la structure et la nature des substituants sur le cycle benzopyrane [43]. De plus, ces composés sont utilisés dans l'industrie alimentaire [44] et les produits cosmétiques [45], les colorants lasers [46], les matériaux luminescents [47], ainsi que les colorants et sondes fluorescents [48,49].

I-2-3- Activités biologiques et intérêts pharmacologiques des dérivés de la coumarine

Les coumarines ont montré des activités biologiques et pharmacologiques étendues. Nous allons résumer l'activité anti-inflammatoire, anticoagulante, anticancéreuse, etc.... Les coumarines naturelles, semi-synthétiques et synthétiques sont des substances utiles dans la recherche sur les médicaments [50]. Les coumarines peuvent être utilisées non seulement pour traiter le cancer,

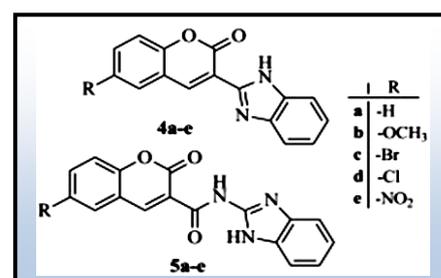
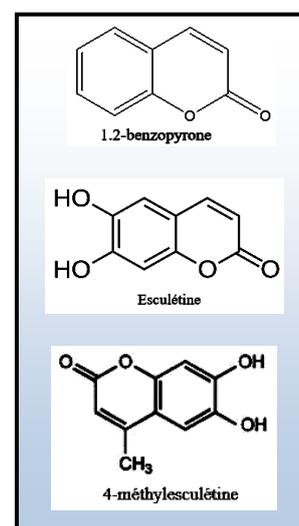
mais aussi pour traiter les effets secondaires causés par la radiothérapie [51,52]. Les dérivés de la coumarine peuvent posséder non seulement des propriétés cytostatiques, mais aussi cytotoxiques [53], car ils peuvent inhiber la croissance des lignées cellulaires cancéreuses humaines [54] telles que A549 (poumon), ACHN (rénal), H727 (poumon), MCF7 (sein) et HL-60 (leucémie) et dans certains essais cliniques, ils ont montré une activité anti-proliférative dans le cancer de la prostate [55], le mélanome malin [56] et le carcinome à cellules rénales [57]. La coumarine elle-même présentait également des effets cytotoxiques contre les cellules Hep2 (épithéliales humaines de type 2) de manière dose-dépendante et présentait certaines caractéristiques typiques de l'apoptose avec perte de microvillosités membranaires, hypervascularisation cytoplasmique et fragmentation nucléaire [58].

-Activité anti-inflammatoire

Les coumarines simples (1,2-benzopyrone) ont montrés des propriétés anti-inflammatoires et ont été utilisées pour traiter l'œdème, aidant ainsi à la cicatrisation des plaies. Cela élimine les protéines et l'œdémafluide des tissus lésés en stimulant la phagocytose et la production d'enzymes protéolytiques [59].

HONG et al [60] ont démontrés pour la première fois que l'esculétine inhibe la production de médiateurs inflammatoires et de cytokines ainsi que la génération de ROS via l'inhibition de la voie d'activation NF- κ B dans les macrophages RAW 264.7 stimulés par le lipopolysaccharide (LPS). Les résultats suggèrent que l'esculétine a un potentiel thérapeutique contre les maladies inflammatoires. La 4-méthylesculétine a montré une meilleure activité anti-inflammatoire par rapport à l'esculétine dans un modèle expérimental de colite de rat induite par l'acide trinitrobenzènesulfonique (TNBS), ce qui est due à la présence du groupe méthyle au C-4 de la 4-méthylesculétine [61].

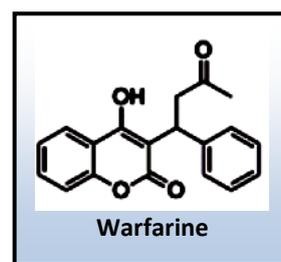
Deux séries de dérivés coumarine - benzimidazole (4a-e et 5a-e) ont été synthétisées par Arora et ses collaborateurs. L'activité anti-inflammatoire de ces composés a été évaluée et a montré que les composés 4c, 4d et 5a présentent de bonnes activités anti-inflammatoires avec des pourcentages d'inhibitions 45,45%, 46,75% et 42,85% respectivement [62].



- Activité anticoagulante

Les dérivés de la coumarine sont également les principaux anticoagulants oraux. Ils présentent un effet thérapeutique en agissant en tant qu'inhibiteurs compétitifs dans la voie de la cascade de la coagulation. Ils inhibent la fonction de la vitamine K, nécessaire à la biosynthèse de la prothrombine [63]. Ainsi, les coumarines présentent un effet thérapeutique souhaité de l'anticoagulation en contrôlant la fluidité du sang et en éliminant l'effet toxique des saignements [64].

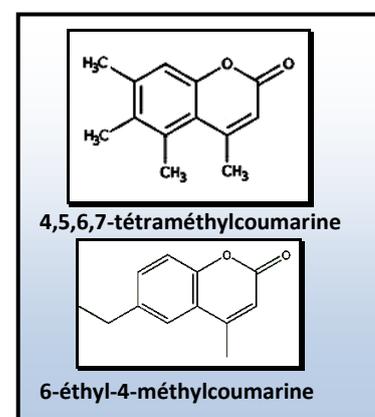
Warfarine (commercialisée sous le nom de Coumadin®), couramment utilisée en thérapie pour ses propriétés anticoagulantes [65,66]. La warfarine a montré des résultats particulièrement prometteurs dans le traitement du SCCL (Small Cell Carcinoma Lung), un type de cellules tumorales caractérisé par une voie associée à la coagulation [67].



Le dicoumarol, issu de foin de trèfle moisi et humide, utilisé depuis plusieurs années comme anticoagulant.

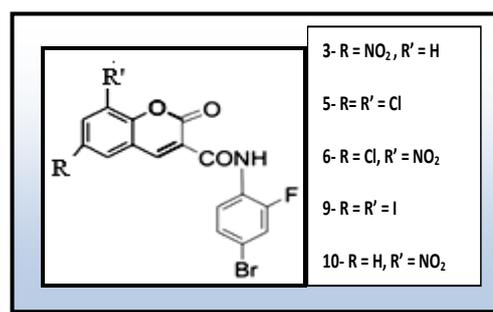
- Activité antibactérienne

Certaines coumarines simples ont été décrites comme des agents antibactériens intéressants par le groupe Vahabi et Hatamjafari. Les composés 4,5,6,7-tétraméthylcoumarine et 6-éthyl-4-méthylcoumarine ont été testés pour leur activité antibactérienne contre le *Staphylococcus aureus* (Gram positif) et *Escherichia coli* (Gram négatif.) à une concentration de 100 ppm dans la méthode de diffusion du disque. Les composés présentent une bonne activité contre les deux bactéries par rapport à la pénicilline de référence (20% d'inhibition): le pourcentage d'inhibition pour les deux composés sont de 23% et 22% respectivement [68].



Dans le même contexte, certaines coumarines et 1,2,3-triazole ont conduit à de puissants antibactériens [69,70], ces motifs combinés peuvent offrir certains avantages, par exemple, pour surmonter la résistance aux médicaments, ainsi que pour améliorer leur puissance biologique. Récemment, López-Rojas et ses collègues ont développé des coumarines-triazoles avec des activités antibactériennes prometteuses dont le composé 1,2,3-triazole-coumarine a présenté une CMI=50 µg/mL contre l'espèce *Enterococcus faecalis*, la norme utilisée dans ce test était le chloramphénicol, qui présentait une CMI = 5 µg / mL - *E. faecalis* [71].

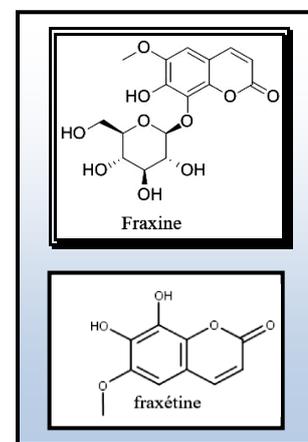
Khana et al. [72] ont synthétisés dix nouveaux dérivés de coumarine et leur activité antimicrobienne a été examinées contre sept souches fongiques et deux souches bactériennes à concentration 125-1000 µg/mL. Cinq composés 3, 5, 6, 9 et 10 ont montré une puissance antibactérienne à large spectre en raison de la présence d'un substituant de groupe bromo, chloro ou nitro aux positions C6 et C8 du cycle chromène.



- Activité anti oxydante

Activité antioxydante de la coumarine se manifestant par la capacité d'inhiber les espèces réactives de l'oxygène et de les capturer. Des études chez le rat ont montré que l'inhibition de la xanthine oxydase, enzyme responsable de la biosynthèse de la xanthine, est directement proportionnelle à la quantité de groupes hydroxyle contenus dans la molécule [73]. Les dérivés de la coumarine peuvent affecter directement les propriétés des enzymes antioxydantes. Łuczaj et al. ont montré l'effet de la coumarine sur l'activité de la superoxyde dismutase, de la catalase et de la glutathion peroxydase dans le plasma, le foie, les reins et le cerveau de rats [74,75].

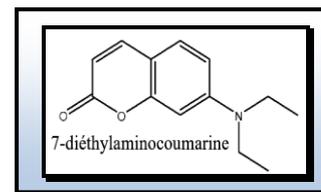
La fraxine à une concentration de 0,5 mM protège les cellules endothéliales de la veine ombilicale (HUVEC) chez l'homme contre le stress oxydatif provoqué par l'hydrogène peroxyde [76]. Le caractère antioxydant et cytoprotecteur de la fraxétine a été démontré. Il empêche efficacement l'apoptose des cellules de neuroblastome induite par le stress oxydatif, qui peut être utilisée dans le traitement de la maladie de Parkinson et d'autres maladies neurodégénératives [77].



- Activité anticancéreuse

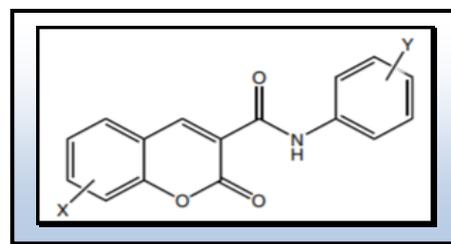
Il a été constaté que les coumarines consommées dans l'alimentation humaine peuvent affecter positivement le corps. Les observations indiquent que même si elles sont présentes à de faibles niveaux dans les légumes apicoles, l'impératorine, le trioxsalène et l'isopimpinelline peuvent contribuer de manière significative à l'inhibition du CYP1A2 (Cytochrome P-450 1A2) et potentiellement à une diminution de l'activation du procarcinogène [78].

Dans la thérapie du cancer, l'angiogénèse, à savoir la formation de vaisseaux sanguins dans la tumeur et la métastase, est une question très importante. Les dérivés de la 7-diéthylaminocoumarine présentaient une activité inhibitrice de l'angiogénèse vis-à-vis des cellules tumorales et était hautement sélectif vis-à-vis des cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine HUVEC [79].

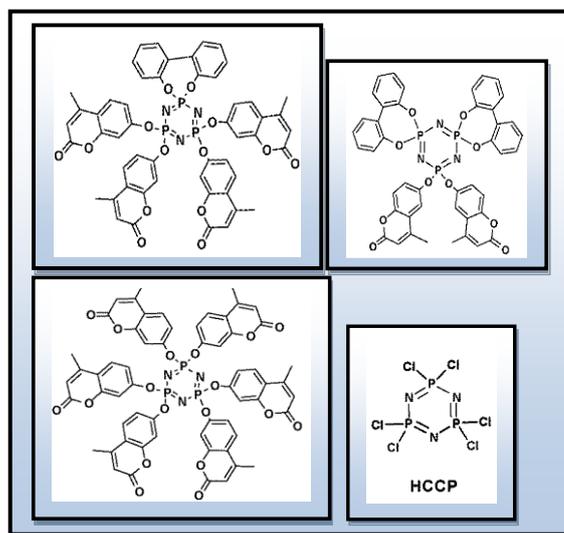


Dans d'autres études, la dérivée de coumarine bromé de synthèse a montré des effets cytotoxiques et anti-prolifératifs sur les lignées cellulaires de carcinomes EAC (Ascitic Carcinoma) et DLA (lymphome). L'inhibition de la formation de vaisseaux sanguins et la stimulation de l'apoptose ont également été observées [80].

Au niveau de l'institut de Fels pour la recherche sur le cancer, des composés coumariniques dérivés de la 3-(N-aryl) carboxamide coumarine ont été synthétisés et leurs activités cytotoxiques des cellules tumorales ont été évaluées. Ces composés empêchent d'une manière sélective la croissance des cellules cancéreuses [81].



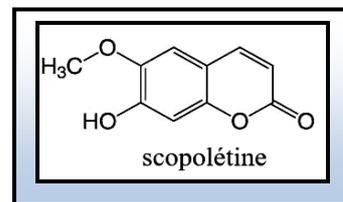
Très récemment trois nouveaux dérivés coumarine-phosphazène ont été synthétisés et leurs activités anticancéreuses ont été évaluées in vitro par des tests CCK-8. L'étude a montré que ces molécules ont une activité antitumorale modérée contre les lignées cellulaires MCF-7 et 4T1 lorsque la coumarine a été introduite sur le squelette du cyclotriphosphazène (HCCP). Les résultats suggèrent que l'activité anticancéreuse de ces molécules augmente avec l'augmentation de nombre de fragments de coumarine



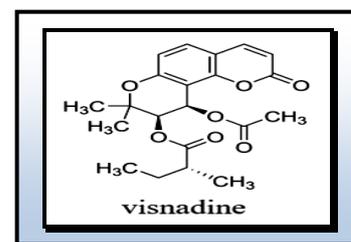
attachés aux cyclotriphosphazènes ce qui montrait que les HCCP jouaient un rôle important dans la médiation des activités antitumorales. Les résultats ont incités à synthétiser de nouvelles molécules actives à base de cyclotriphosphazènes pour différentes applications biomédicales [82].

- Activité antihypertensive

Armenia a étudié l'effet hypotenseur de la scopolétine sur plusieurs modèles de rats hypertendus. L'étude suggère que la scopolétine est un puissant antihypertenseur qui présente une réduction significative de la pression artérielle systolique, de la pression artérielle diastolique et de la pression artérielle moyenne sans produire d'effet significatif sur la fréquence cardiaque. L'effet hypotenseur de la scopolétine est significatif dans le modèle animal d'hypertension du stress oxydatif [83].



La visnadine est une pyranocoumarine angulaire, extrait du fruit d'Ammi visnaga, a présenté des activités vasodilatatrices périphériques et coronariennes. Il est utilisé en complément pour traiter l'angine de poitrine [84].



- Activité Antivirale

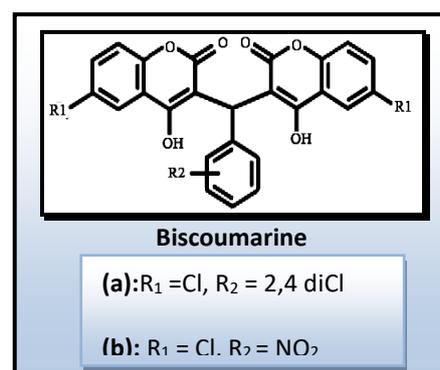
Il a été découvert par Kudo et ses collègues [85] un produit naturel dérivé de l'écorce de tige de *Calophyllum Brasiliense*, et caractérisé comme une coumarine tricyclique, avec une activité anti-VIH. La molécule a inhibé la réplication du VIH-1 dans les cellules infectées de façon aiguë et chronique par suppression de NF-kB. Les valeurs de $CI_{50} = 8,4 \mu\text{M}$ (cellules U1) et celle de $CE_{50} = 3,48-4,42 \mu\text{M}$ (cellules U1), avec un indice sélectif (IC_{50} / CE_{50}) de 2,43 et 1,95. Le même composé était également actif dans les cellules infectées par Molt-4 ($CE_{50} = 3,4 \mu\text{M}$). Par conséquent, il a le potentiel d'être un composé phare prometteur pour le développement de nouveaux agents contre l'infection par le VIH-1.

Une récente revue [86] a fourni un aperçu significatif du développement de nouveaux composés antiviraux à base de coumarine. La coumarine et ses dérivés peuvent cibler diverses enzymes et voies essentielles à l'entrée, à la survie et à l'infection virales. Ces études ont donné de nombreuses perspectives biologiques fraîches basées sur l'analyse de la relation entre la structure et son activité, donnant une raison d'espérer que des dérivés antiviraux de coumarine seront éventuellement créés avec de larges applications cliniques. Une limitation majeure de la littérature actuelle sur les effets antiviraux des coumarines est que ces études ont été principalement réalisées *in silico* et *in vitro* et que dans quelques cas, des études ont été réalisées sur des modèles animaux. Ces études préliminaires dans ce domaine ont rendu nécessaire la poursuite de l'exploration de l'efficacité et de l'application potentielle des coumarines *in vivo*, suivies d'essais cliniques pour développer des

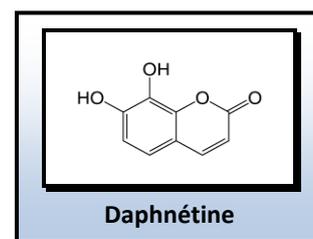
traitements antiviraux efficaces. Bien que certains dérivés de la coumarine indiquent une activité biologique particulière, la tâche consisterait à concevoir et à synthétiser de nouveaux dérivés de la coumarine ayant une activité spécifique significative pour d'autres cibles pharmacologiques et à identifier leur mécanisme d'action pour obtenir de nouveaux médicaments antiviraux médicinaux.

- Activité antidiabétique

Khan et ses collègues ont décrit la synthèse d'une série de dix-huit dérivés de biscoumarine, suivie de leur évaluation du potentiel d'inhibition de la α glucosidase. Tous les composés ont montré une activité inhibitrice de l' α -glucosidase, avec des valeurs de CI_{50} entre 16,5 et 385,9 μ M, l'acarbose est pris comme contrôle positif. Le composé (a) a montré l'activité la plus élevée ($IC_{50} = 16,54 \pm 0,36 \mu$ M), 54 fois plus actif que l'acarbose de référence ($IC_{50} = 906 \pm 6,387 \mu$ M). De plus, des études d'amarrage moléculaire ont été réalisées pour explorer les interactions entre les dérivés de la biscoumarine et l'enzyme. À partir de ces résultats, le composé (a) a établi six liaisons hydrogène entre le groupe hydroxyle du cycle coumarine et les résidus de glucosidase de site actif (Asp 214, Glu 276, Arg 312, Asp 408 et Arg 439). De plus, diverses interactions hydrophobes ont été observées entre le composé (a) et les résidus de sites actifs (Val 108, Phe 157, Phe 177 et Phe 300). Les auteurs suggèrent que la forte liaison hydrogène observée pour le composé (a) peut être due à la présence des substituants chlore, qui est capable d'éliminer les électrons par effet inductif. Cet effet augmente la capacité ionisante du groupe hydroxyle, ce qui peut expliquer l'activité inhibitrice de la série. Le composé (b) ($IC_{50} = 27,07 \pm 0,13 \mu$ M) présentait un comportement similaire au composé (a), car le groupe nitro est également un groupe attracteur d'électrons par effet inductif. Cette étude a identifié une nouvelle classe d'inhibiteurs puissants de l' α -glucosidase [87].



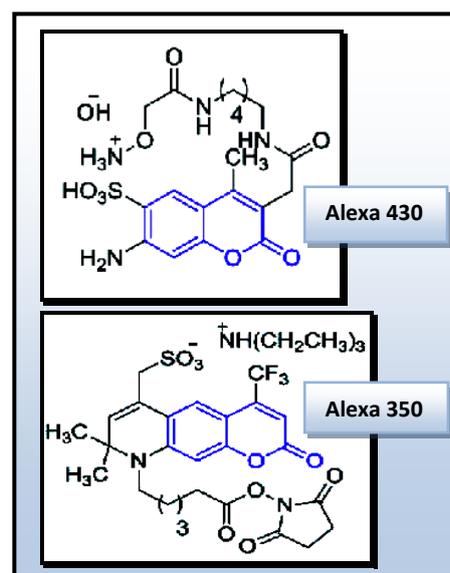
Vinayagam et Xu [88] ont étudié les effets antiapoptotiques et anti-diabétiques de la daphnétine (ou 7,8-dihydroxycoumarin) par des expériences in vitro. L'étude a montré que la daphnétine protège les cellules INS-1 contre les dommages de la Streptozotocine (STZ) par NF- κ B. Cet effet a été médié par la suppression des cellules β de l'apoptose en augmentant l'expression de Bcl2 anti-apoptotique et la diminution de l'expression des niveaux de protéine Bax pro-apoptotique. Il s'agit d'une approche prometteuse pour réduire les



niveaux de peroxydation lipidique, améliorer le statut antioxydant et augmenter la sécrétion d'insuline. De plus, les propriétés antiapoptotiques de la daphnétine fournissent également des preuves de ses fonctions de protection cellulaire. La daphnétine a le potentiel d'être développée en tant que composé potentiel anti-diabétique.

- Autres activités

La coumarine est largement utilisée comme fluorophore en raison de ses propriétés photophysiques souhaitables, avec des rendements quantiques élevés, des longueurs d'onde d'émission visibles et de grandes dimensions. Le décalage de Stokes [89, 90]. La coumarine possède un grand système Conjugué π - π avec des propriétés riches en électrons et de transfert de charge. Les fluorophores de coumarine sont de petites molécules et biocompatibles, et sont largement utilisés pour surveiller une variété d'espèces biologiquement importantes et le processus biochimique dans les cellules vivantes [91]. Ils ont une large gamme spectrale, les fluorochromes les plus brillants subissant une excitation et une émission dans la région spectrale bleue [92]. Certains dérivés commerciaux de la coumarine, comme Alexa 350 et Alexa 430 sont largement utilisés dans les dosages fluorimétriques [93].



Les furocoumarines retrouvées dans le cadre des nouveaux développements des divers domaines thérapeutiques, ont été utilisées pour le traitement symptomatique de multiples scléroses [94], la photo-chimiothérapie des lymphomes à cellules T [95] et la chimiothérapie de tumeurs résistantes à la poly-chimiothérapie [96]. D'autres études ont d'ailleurs confirmé l'activité insecticide et larvicide des furocoumarines [97,98]. Ces derniers possèdent des propriétés photo-toxiques, utilisées pour la protection des plantes contre les herbivores, les insectes et les microorganismes pathogènes [99].

Les dérivés de la coumarine peuvent aussi manifester des effets estrogéniques [100] antinéoplasiques [101]. Elles inhibent l'agrégation plaquettaire [102] ainsi que l'activité d'acétylcholinestérase [103].

I-2-4- Toxicité des coumarines

Depuis 1954, la coumarine a été classée comme substance toxique par la FDA (Food and Drug Administration) [104], l'utilisation de la coumarine en tant qu'additif alimentaire direct (sous forme pure et en tant que constituant de fèves de tonka ou d'extraits de fève de tonka) a été interdite, en raison de son hépatotoxicité sévère signalée dans les études sur les animaux [105].

En 1976, Ravisé et Kirkiachar ont publié l'influence de la structure de composés phénoliques sur l'inhibition du *Phytophthora parasitica* et d'enzymes participant aux processus parasitaires, l'étude a montré que les coumarines substituées paraissent les plus toxiques et le nombre de groupements méthoxy influe sur cette propriété, et l'activité d'enzymes intervenant dans les dégradations parasitaires [106].

En raison des tests effectués sur les rongeurs, la coumarine a été qualifiée de cancérigène chimique par le NIOSH [National Institute for Occupational Safety and Health]. En 2000, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a évalué le potentiel de cancérigénicité de la coumarine, et l'a classée dans le groupe 3 (non classifiable quant à sa cancérigénicité pour l'homme) [107]. Depuis cette revue, plusieurs études pertinentes sur la cancérigénicité de la coumarine ont été publiées [108-110].

La coumarine peut présenter un risque de cancer pour l'homme. Leur large zone d'effets sur les tumeurs est évidente par différents types d'examen effectués *in vitro* et *in vivo*. Par conséquent, les coumarines cytotoxiques présentent une source sensible d'agents anticancéreux avancés. Ces agents pourraient probablement contribuer à la toxicité secondaire et aux phénomènes de résistance. Ainsi, on peut dire que les coumarines ont des caractéristiques différentes et peuvent avoir des effets complètement variés sur les divers arrangements cellulaires dans le corps. La coumarine est constituée d'un groupe de composés naturels que l'on trouve dans différentes plantes. Les coumarines isolées de la plante ont montré que leurs composés avaient un état spasmodique et hypotenseur, qui a un rôle vital dans la biochimie et la physiologie végétales, en agissant non seulement comme antioxydants et inhibiteurs enzymatiques, mais aussi comme précurseur d'éléments toxiques [111].

Des études de cancérigénicité à long terme de la coumarine ont été menées chez le rat, la souris et le hamster. Des tumeurs ont été observées dans quatre études chez le rat, quatre études chez la souris et une étude chez le hamster. Ces constatations sont les suivantes [107].

Lorsqu'elle a été testée dans des études de cancérigénicité animale à long terme, la coumarine a augmenté l'incidence des tumeurs dans plusieurs études chez des rats et des souris mâles et femelles. Plusieurs découvertes mécaniques de la coumarine sont associées à trois des principales

caractéristiques des cancérogènes décrites par [112], à savoir que la coumarine peut former des métabolites électrophiles, qu'elle est génotoxique et qu'elle peut induire un stress oxydatif.

Les considérations sur le métabolisme, la variabilité humaine de l'activité du CYP2A6 et les rapports d'hépatotoxicité de la coumarine chez les individus sensibles fournissent un support supplémentaire pour la cancérogénicité. Notre analyse illustre l'importance d'intégrer des informations sur la variabilité humaine dans le processus d'identification des risques de cancer.

I-2-5- Le pouvoir complexant des dérivés de la coumarine

La capacité chélatante des dérivés de la coumarine a été étudiée pour suggérer leur utilisation en tant qu'agents chélateurs [113-116], Cette capacité augmente selon la nature des substituants de la coumarine, plus le substituant possède les atomes donneurs tel que l'oxygène, l'azote et le soufre plus la complexation est meilleure.

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

Afin d'améliorer la capacité chélatante de la coumarine, une addition de composants hydroxyle dans les anneaux de la coumarine serait utile, tandis que, d'autre part, une addition du groupe azo à l'hydroxyle coumarine aiderait à augmenter son impulsion de chélation.

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

Un large éventail d'applications médicales des complexes métalliques des coumarines a été étudié. Dans certains cas, les complexes métalliques obtenus avaient une activité biologique supérieure à celle des ligands seuls [116-121].

I-3- Généralités sur les complexes

Le premier composé de coordination $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$ de couleur bleu a été découvert et décrit par le chimiste, médecin et alchimiste allemand Andreas Libavius en 1597. Au 19^{ème} siècle, lorsque de nouveaux complexes ont été découverts, un certain nombre de théories ont été proposées pour expliquer leur composition et leurs propriétés. La plus réussie et la plus largement acceptée de ces théories était la théorie des chaînes (1869) du chimiste suédois Christian Wilhelm Blomstrand, puis modifiée et développée par le chimiste danois Sophus Mads Jørgensen. Les préparations extensives de Jørgensen de nombreux complexes ont fourni la base expérimentale non seulement pour la théorie

des chaînes de Blomstrand-Jørgensen, mais aussi pour la théorie de la coordination du chimiste suisse d'origine alsacienne Alfred Werner (1893). Ce dernier est nommé le fondateur non seulement de la chimie de coordination, mais également de la chimie structurale inorganique. Werner a expliqué le type de liaison entre le ligand et le métal central, dont il a proposé que le premier type se produise en dehors de la sphère de coordination et le second à l'intérieur, et il a créé également la configuration (la disposition spatiale des ligands autour de l'ion métallique) des complexes.

L'étude des composés de coordination a mis au défi les capacités synthétiques et théoriques de plusieurs générations de chimistes inorganiques et théoriques. En conséquence, de nouvelles idées, de nouvelles techniques expérimentales et de nouveaux concepts théoriques ont été générés à partir des activités de recherche dans ce domaine.

Les métaux de transition possèdent la propriété caractéristique de subir une formation complexe. En raison de cette tendance remarquable à former un grand nombre de composés de coordination ou complexe [122].

I-3-1- Définition des complexes

Un complexe métallique ou un composé de coordination est «un composé formé d'un acide de Lewis et d'une base de Bronsted». L'atome central est un accepteur de paires d'électrons (acide de Lewis), les espèces environnantes apportant chacune (au moins) une paire d'électrons à donner à une orbitale vide de l'atome central sont appelées ligands (base de Lewis). Les métaux de transition forment des complexes avec des molécules porteuses de paires d'électrons (les ligands). Ceux-ci s'unissent au centre métallique par un type de liaison particulière, dite de coordination (ou liaison dative), nettement plus faible que la liaison de covalence. Les complexes formés sont des espèces cationiques, neutres ou anioniques.

Les atomes centraux dans les complexes sont des métaux ou des métalloïdes, le plus souvent ils sont des cations (ions positifs), mais peuvent dans certains cas être des atomes neutres, comme dans le cas du complexe de carbonyl de nickel $[\text{Ni}(\text{CO})_4]$.

Le terme ligand a été proposé par le chimiste allemand Alfred Stock en 1916. Les ligands peuvent être fixés à l'atome de métal par le biais d'un seul atome, ou par plusieurs atomes. Quand un seul atome est impliqué, le ligand est dit **unidentate** ou **monodente**. Parmi les ligands formant de tels complexes, on trouve une grande variété de molécules neutres (telles que l'ammoniac, l'eau, le monoxyde de carbone et l'azote), ainsi que des anions monoatomiques et polyatomiques (tels que les hydrures, les fluorures, les chlorures, les oxydes, les hydroxydes, les nitrites, thiocyanate, carbonate, sulfate et ions phosphate).

Lorsque deux atomes donneurs peuvent être utilisés par le ligand pour se lier à un ion métallique, comme avec $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, le ligand est dit **bidentate** et dans le cas où plusieurs atomes donneurs sont présents dans un seul ligand, comme le cas de $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_3$, le ligand est dit **polydentat**. Les composés de coordination contenant des ligands polydentés sont appelés chélates et leur formation est appelée chélation. Les chélates sont particulièrement stables et utiles.

Les propriétés des complexes sont davantage influencées par la nature et l'état d'oxydation de l'ion métallique central et par la substitution d'un groupe fonctionnel dans l'agent de chélation.

Les complexes des métaux de transition avec des ligands organiques multidentés ou polydentates ont fait l'objet de recherches intensives car ils possèdent non seulement des propriétés spectrales et magnétiques intéressantes, mais ils possèdent également un large spectre d'activités biologiques [123-126]. Ces complexes possèdent souvent des propriétés spectroscopiques, photophysiques et électrochimiques remarquables et uniques, qui peuvent être exploitées dans des applications sensorielles et diagnostiques.

I-3-2- Activités biologiques des complexes métalliques et leurs applications

Les études sur la formation complexe d'ions métalliques avec un certain nombre de ligands biomolécules ou biologiquement actifs ont en fait suscité un vif intérêt au cours des dernières années car elles servent de modèles pour les interactions de métalloenzymes [127] et d'autres protéines complexes [128] dans les systèmes biologiques.

Les composés de coordination naturels sont très importants pour les organismes vivants. Les complexes métalliques jouent un rôle important dans les systèmes biologiques. De nombreuses enzymes, les catalyseurs naturels qui régulent les processus biologiques, sont des complexes métalliques appelés métalloenzymes.

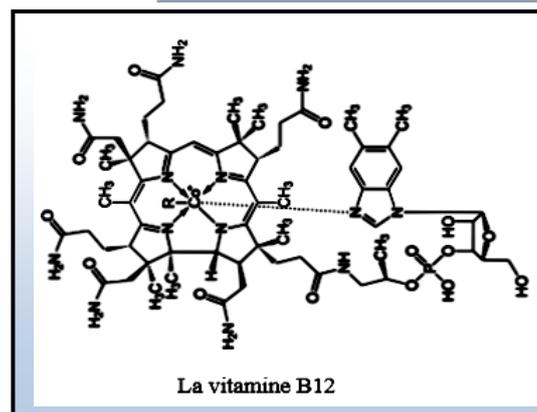
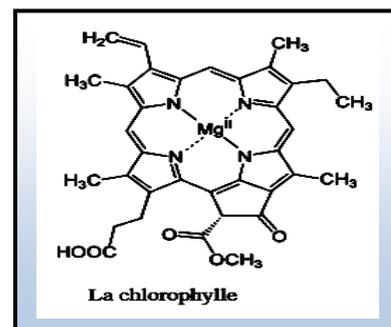
- ✚ La carboxy peptidase, une enzyme hydrolytique importante dans la digestion, contient un ion zinc coordonné à plusieurs résidus d'acides aminés de la protéine.
- ✚ Une autre enzyme, qui est un catalyseur efficace pour la décomposition de l'eau oxygénée, contient des complexes de fer-porphyrine.

Dans les deux cas, les ions métalliques coordonnés sont probablement les sites d'activité catalytique.

- ✚ l'hémoglobine est un principal transporteur de dioxygène chez l'homme. Elle est présente sous forme de quatre sous-unités comprenant chacune un ion fer (II) hexacoordiné [129].

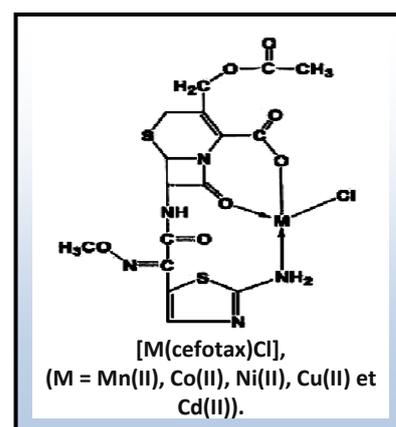
- ✚ La chlorophylle est un complexe de magnésium-porphyrine.
- ✚ La vitamine B12 est un composé organométallique naturel constitué d'un ion métallique cobalt lié à une molécule macrocyclique. La vitamine B12 représente les cofacteurs physiologiques les plus pertinents.

En effet après sa découverte et sa caractérisation comme complexe de coordination relativement inerte comportant un noyau de cobalt (III) hexacoordiné, lié à un groupe cyano (CN) et entouré d'un macrocycle hétérocyclique azoté ressemblant aux porphyrines. Cette biomolécule et ses dérivées sont essentielles pour le développement et le fonctionnement correct du cerveau [130].

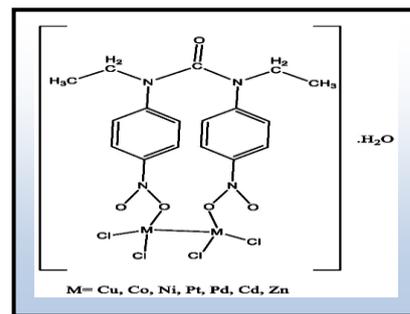


Bien que la connaissance de la chimie de coordination soit essentielle à la compréhension des caractéristiques structurales et fonctionnelles de diverses biomolécules telles que les metalloprotéines, son application médicale va du développement d'agents de contraste pour IRM, de la chimiothérapie radiopharmaceutique au traitement de la toxicité des métaux [131].

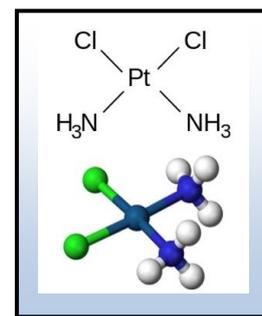
Une série de complexes métalliques de céfotaxime (Hcefotax) de type $[M(\text{céfotax})\text{Cl}]$ avec $M = \text{Mn(II)}, \text{Fe(III)}, \text{Co(II)}, \text{Ni(II)}, \text{Cu(II)}$ ou Cd(II) ont été synthétisés et caractérisés par Anacona et Silva (2005). Les complexes ont été criblés pour une activité antibactérienne contre plusieurs bactéries et les résultats ont été comparés à ceux du céfotaxime. Il a été constaté que le complexe $[\text{Cu}(\text{céfotax})\text{Cl}]$ avait une activité supérieure à celle du céfotaxime contre les souches bactériennes étudiées, ce qui montre qu'il a une bonne activité en tant que bactéricide. Tous les composés ne présentaient aucune activité contre *P. aeruginosa* à l'exception du complexe de cuivre (II). L'activité antibactérienne la plus élevée a été démontrée par le complexe de cuivre (II) contre *S. aureus*, environ 27% plus élevée que l'activité de céfotaxime [132].



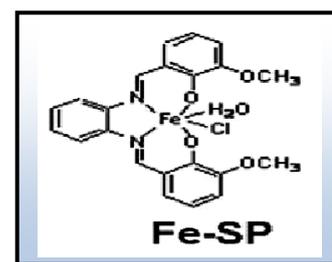
H. Pasdar et al. [133] ont étudiés l'activité biologique des complexes dinucléaires à l'aide de méthodes de diffusion sur disque et de dilution en bouillon. Les activités antibactériennes *in vitro* du ligand et de leurs complexes métalliques ont été examinées contre deux bactéries à Gram positif (*Bacillus subtilis* et *Staphylococcus aureus*) et deux bactéries à Gram négatif (*Escherichia coli* et *Serratia marcescens*) et comparées aux médicaments standard (tétracycline et amikacine). Il a été constaté que les complexes métalliques présentaient des activités antibactériennes beaucoup plus élevées et de meilleurs effets inhibiteurs que ceux du ligand et des médicaments standard. Parmi ces complexes, le complexe de zinc(II) présentait une plus grande activité antibactérienne contre les quatre bactéries testées et était plus efficace contre *Serratia marcescens* avec un diamètre d'inhibition de la zone de 26 mm et une valeur de CMI de 31,25 µg / mL.



Les premiers rapports sur l'utilisation thérapeutique des complexes de métaux de transition dans le cancer et la leucémie datent du XVI^{ème} siècle. En 1960, l'activité anti-tumorale d'un complexe inorganique *cis*-diammine-dichloroplatinum(II) (cisplatine) a été découverte. Le cisplatine est devenu l'un des médicaments cytostatiques les plus utilisés et les plus efficaces pour le traitement des carcinomes solides. Cependant, les effets indésirables et la résistance associés au médicament ouvrent de nouvelles perspectives aux chercheurs qui souhaitent opter pour de nouveaux composés chimiothérapeutiques à base de métal.



T.S. Lange et al. [134] ont étudiés la cytotoxicité sélective de composé fer(III)-Salophène (Fe-SP) sur des cellules cancéreuses ovariennes résistantes au platine. L'étude de la toxicité systémique du Fe-SP appliqué sur le rat, a montré que Fe-SP est un puissant inhibiteur de croissance *in vitro* pour les lignées cellulaires dérivées du cancer de l'ovaire et un potentiel thérapeutique pour traiter de telles tumeurs *in vivo*.

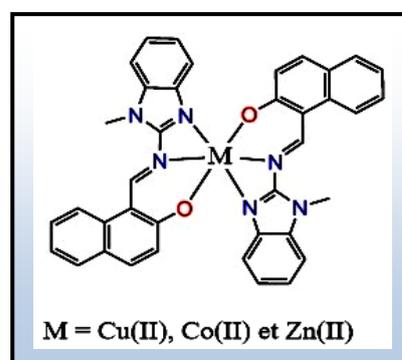


En 2018, A. Hussain et al. [135] ont publié la synthèse et la caractérisation de nouvelles bases de Schiff dérivées du benzimidazole et ses complexes métalliques de Cu(II), Co(II) et Zn(II). Les complexes ont été soumis à l'étude de la liaison avec l'ADN en tant que caractéristique essentielle de la chimiothérapie anticancéreuse à base de métal. Les résultats ont montré une affinité de liaison

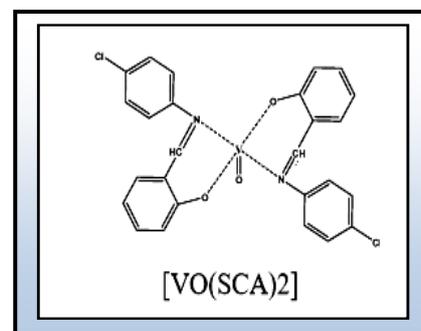
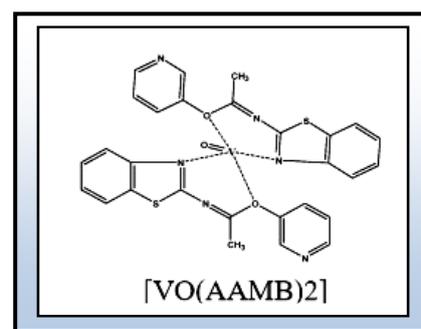
significative des complexes avec l'ADN. Le complexe de cuivre présentait la liaison la plus avide par rapport aux complexes de cobalt et de zinc. En outre, l'activité de la nucléase des complexes a été étudiée sur l'ADN de pBR322 et leurs voies mécanistiques ont été élucidées en présence de capteurs de radicaux. Les résultats ont montré une activité nucléase significative à une concentration relativement plus faible des complexes.

De plus, ces complexes ont été testés sur cinq lignées de cellules cancéreuses humaines différentes, à savoir HepG2 (foie), SK-MEL-1 (peau), HT018 (côlon), Hela (cervical) et MDA - MB231 (sein). Les résultats ont montré que le complexe de zinc était plus actif que les complexes Co(II) et Cu(II) contrastant avec les résultats de liaison à l'ADN ci-dessus.

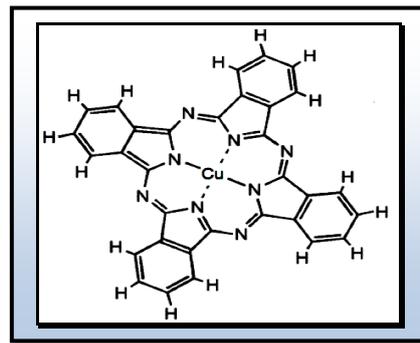
En outre, l'un des résultats fascinants de cette étude est que le complexe de zinc a montré une cytotoxicité significative par rapport au cisplatine sur toutes les lignées cellulaires testées. De plus, le phénomène d'adhésion et de migration cellulaire a été examiné en tant que paramètre essentiel de la mort des cellules cancéreuses. Les complexes aussi ont été étudiés *in vivo* pour leur toxicité chez la souris. L'étude a montré que les complexes ont l'intérêt d'un agent anticancéreux efficace dans une étude basée sur des lignées cellulaires, tandis que des effets secondaires mineurs ont été observés.



L'activité anti-inflammatoire des complexes de vanadium a été étudiée par S. Shukla et A.P. Mishra [136], à l'aide de la méthode de l'œdème de la patte arrière induite par le carraghénane chez le rat albinos (souche Wister). Les complexes synthétisés présentent en général un pourcentage d'inhibition maximal au bout d'environ 1 heure. Après 1 heure, il continue à diminuer et atteint un minimum au bout de cinq heures environ. Les deux complexes $[VO(SCA)_2]$ et $[VO(AAMB)_2]$ ont montré un pourcentage d'inhibition élevé Par rapport au médicament standard Diclofenac sodium. $[VO(SCA)_2]$ (91,17%) et $[VO(AAMB)_2]$ (85,30%) sont les Plus puissants dans une expérience *in vivo* et ont présenté une activité anti-inflammatoire prometteuse après 0,5 heure.



Les composés de coordination ont justifié leur rôle dans les industries. Les couleurs brillantes et intenses de nombreux composés de coordination, tels que le bleu de Prusse (les complexes de phtalocyanine de cuivre) leur confèrent une grande valeur en tant que colorants et pigments. Celles-ci constituent une classe importante de colorants pour les tissus [137].



Traitement des déchets radioactifs et effluents de pollution. Surtout pour la recherche en hydro métallurgie (séparation et purification des métaux radioactifs) et pour la valorisation des minerais pauvres et la récupération des sous-produits des usines de réparation isotopiques. Fabrication de résines échangeuses d'ion utilisées (en quantité) dans toutes les installations industrielles et cela par greffage électrochimique des complexes sur des films de polymère. Plusieurs procédés hydrométallurgiques importants utilisent des complexes métalliques [138]. Le nickel, le cobalt et le cuivre peuvent être extraits de leurs minerais sous forme de complexes d'amines à l'aide d'ammoniaque. La différence de stabilité et de solubilité des complexes d'amines peut être utilisée dans les procédures de précipitation sélective entraînant la séparation des métaux.

La purification du nickel peut être effectuée par réaction avec du monoxyde de carbone pour former le complexe volatil de tétracarbonyl-nickel, qui peut être décomposé thermiquement pour déposer le métal pur. Des solutions aqueuses de cyanure sont généralement utilisées pour séparer l'or de ses minerais sous la forme d'un complexe extrêmement stable $[\text{Au}(\text{CN})_2]^{-1}$. Les complexes de cyanure trouvent également une application en galvanoplastie.

L'importance industrielle réside dans la catalyse homogène où l'utilisation de catalyseurs organométalliques ou de complexes solubles de métaux de transition offre les avantages d'une efficacité, d'une sélectivité et de conditions de réactions plus douces qu'en catalyse hétérogène. Le catalyseur de Ziegler-Natta est utilisé dans la polymérisation de l'éthylène [139]. Les métaux-carbonyles et leurs dérivés sont utilisés comme catalyseurs dans de nombreuses transformations chimiques. La conversion du méthanol en acide acétique se produit avec $[\text{Rh}_2(\text{CO})_8]$. Le $[\text{Co}_2(\text{CO})_8]$ a été utilisé comme catalyseur dans l'hydroformylation.

De nombreuses études ont été consacrées à l'utilisation de complexes de métaux de transition comme capteurs ioniques ou moléculaires [140]. Sur la base de l'environnement de coordination très diversifié des complexes de métaux de transition et de la variation de l'identité des ligands de

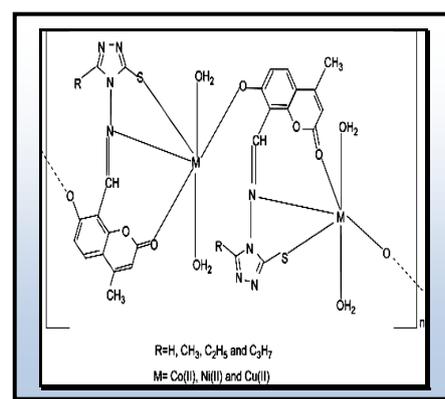
coordination, il est possible de réaliser la synthèse de tels complexes avec la géométrie moléculaire souhaitée.

Il est bien connu que les dérivés de la coumarine peuvent produire une grande variété de complexes métalliques avec différents modes de coordination, propriétés spectroscopiques et applications potentielles. En particulier, la complexation de ligands dérivés de la coumarine à divers ions métalliques du bloc "d" a été reconnue comme une voie prometteuse vers le développement de nouveaux agents thérapeutiques [141-146].

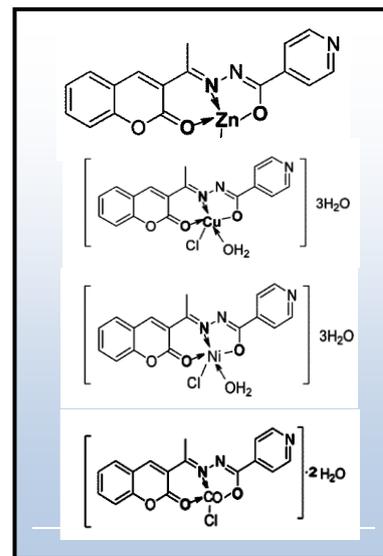
I-3-3-Activités biologiques et applications des complexes métalliques des dérivés coumariniques

Un certain nombre de coumarines ont été étudiées pour leur capacité à complexer les ions des métaux de transition [147,148]. Nous avons été particulièrement attirés par les complexes de métaux de transition de dérivés de la coumarine, car on a rapporté que ces composés avaient non seulement une stabilité thermique et des propriétés optiques supérieures, mais qu'ils présentaient également des applications biologiques et médicales prometteuses, notamment des propriétés anti-inflammatoires, antituberculeuses, chimiothérapeutiques, anticoagulantes, antibactérien, cycotoxicité et antioxydant [149-155].

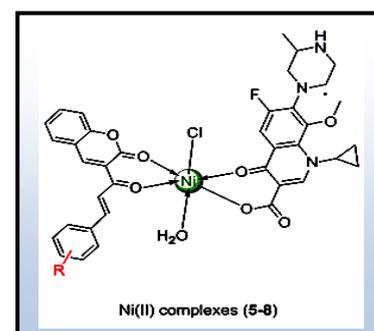
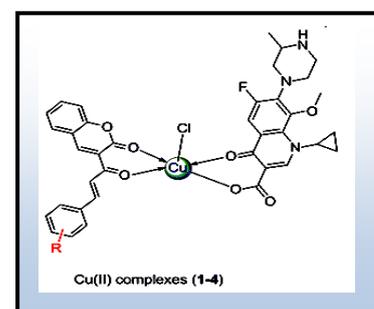
Une série de cinq bases de Schiff à base de dérivé de la coumarine ont été synthétisées par condensation de 4-amino-3-substitué-mercapto-1,2,4-triazole et de 8-formyl-7-hydroxy-4-méthylcoumarine. Les bases de Schiff synthétisées ont été caractérisées et utilisées comme ligand pour la synthèse des complexes métalliques de cobalt (II), de nickel (II) et de cuivre (II). Ces derniers ont été caractérisés par des analyses élémentaires, des mesures spectroscopiques (IR, UV, fluorescence, ESR), des mesures magnétiques et des études thermiques. L'étude électrochimique des complexes a été rapportée dans cette étude. Toutes les bases de Schiff synthétisées et leurs complexes métalliques ont également été criblés pour leurs activités antibactériennes (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Salmonella typhi*) et antifongiques (*Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus* et *Cladosporium*). Le bio-essai sur les crevettes de saumure a également été réalisé pour étudier leurs propriétés cytotoxiques in vitro [156].



Hunoor et al. (2010) [157], ont synthétisés et caractérisés la 3-cétylcoumarine-isonicotinoylhydrazone et leurs complexes de Co (II), Ni (II), Cu (II) et Zn (II). Les composés ont été soumis à une étude de l'activité antimicrobienne et antituberculeuse en utilisant une méthode de dilution en série dans un bouillon et la concentration minimale inhibitrice (CMI) a été déterminée. Le complexe Zn (II) a montré une activité antifongique significative avec une CMI de 6,25g/mL, tandis que le complexe Cu (II) se distingue par une activité anti-bactérienne à la même concentration. Les résultats de l'activité anti-tuberculeuse montrent que la combinaison d'un fragment de coumarine avec de l'isoniazide a un effet négatif sur l'activité de l'isoniazide, alors que, la complexation du ligand avec les métaux Co (II) et Ni (II) a doublé son activité.



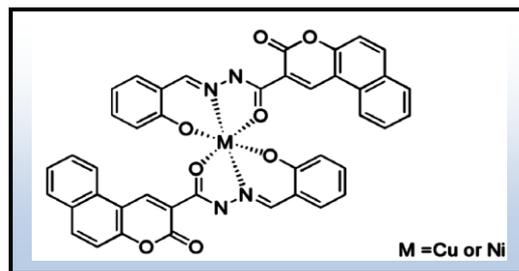
De nouveaux complexes mixtes de Cu (II) et Ni (II) de dérivés d'acétyl coumarine avec de la gatifloxacine (GTF) ont été synthétisés et caractérisés par J. Patel et al. (2014). Des applications biologiques diverses, notamment antibactériennes, antifongiques, anti-tuberculeuses et antioxydantes, sont également réalisées. Tous les complexes de Cu (II) ont une activité antibactérienne plus puissante par rapport aux complexes de Ni(II). Les données antituberculeuses ont montré que la conjugaison du cuivre peut être avantageuse dans la conception de médicaments hautement efficaces pour le traitement antituberculeux. Ces complexes se sont également avérés être de agents ntioxydants puissants, comprenant une capacité d'élimination des radicaux et des capacités de réduction ferrique. En général, l'interaction des métaux avec deux composés biologiques distincts est bénéfique pour préparer des agents biologiquement puissants contre les maladies infectieuses [158].



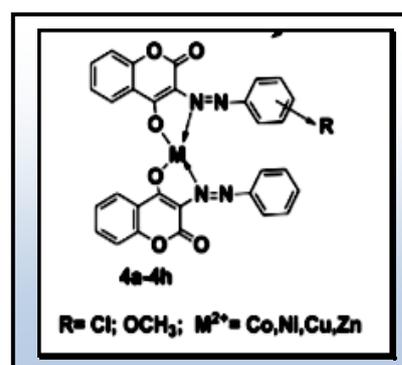
De plus, il ressort clairement de la littérature que les complexes de dérivés de l'hydroxycoumarine avec des métaux de transition et des terres rares suscitent également un intérêt croissant dans les domaines de la chimie bioinorganique et de la coordination [159-161]. Les complexes de lanthanides (III) présentent une activité anti oxydante [162]. Certains complexes

de lanthanide biologiquement actifs de coumarines comme la 4-hydroxy-3-(3-oxo-1-phénylbutyl)-2H-1-benzopyran-2-one et ses dérivés [163], le 3,3-benzylidènebis [4-hydroxycoumarine] et ses dérivés [164], et l'acide coumarin-3-carboxylique [165] ont été rapportés. Ces études ont mis en évidence le potentiel des nouveaux complexes de lanthanides en développement en tant que médicaments anticancéreux.

T. Zhu et ces collaborateurs (2014) ont synthétisé et caractérisés deux nouveaux complexes de cuivre (II) et de nickel (II) avec un nouveau dérivé de la coumarine. Les propriétés de liaison des complexes à l'ADN ont été étudiées par des mesures d'absorption, de fluorescence, spectrales dichroïques circulaires et des mesures de viscosité. Les résultats indiquent que les deux complexes, en particulier le complexe de cuivre, peuvent se lier fortement à l'ADN du thymus du veau (ADN-CT) via le mode d'intercalation. Les constantes de liaison intrinsèques K_b des complexes avec ADN-CT sont $2,99 \times 10^5$ pour le complexe de Cu(II) et $0,61 \times 10^5$ pour le complexe de Ni(II). Les activités cytotoxiques comparatives des deux complexes sont également déterminées par dosage au MTT. Les deux complexes rapportés montrent une activité cytotoxique considérable contre trois lignées cellulaires (cancer de l'hépatocarcinome humain HepG2, cancer de la leucémie myéloïde humaine HL-60, prostate humaine PC3) et les valeurs d'IC₅₀ de tous les complexes métalliques sont inférieures à celles du ligand. L'apoptose cellulaire a été détectée par cytométrie en flux AnnexinV / PI et les résultats montrent que le complexe de cuivre peut induire l'apoptose des trois cellules tumorales humaines [166].

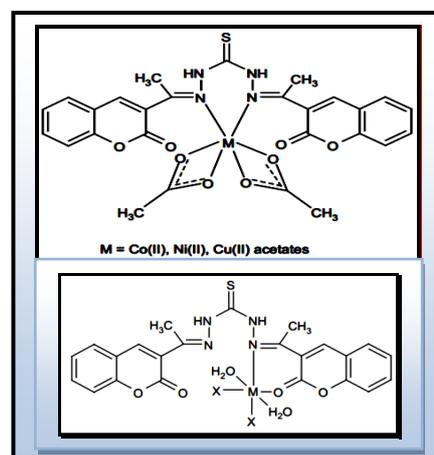


Les résultats de l'étude de l'activité antimicrobienne des analogues de 3-aryl-azo-4-hydroxy coumarine et de leurs complexes de métaux de transition (Co (II), Cu (II), Ni (II) et Zn (II)) par rapport aux antibiotiques de référence (PR), l'ampicilline et le fluconazole (en tant que médicaments standard antibactériens et antifongiques respectivement) [167], ont révélé que la plupart des composés présentaient une bonne activité antimicrobienne par rapport à l'ampicilline. L'activité antimicrobienne accrue présentée par les complexes **4a**, **4b**, **4e** et **4f** par rapport à leurs ligands contre *E. coli* peut être due à la coordination des ions Co^{2+} et Ni^{2+} avec les ligands respectifs **3a** et **3b**. Cependant, les complexes **4a** et **4e** ont montré une activité antimicrobienne considérablement accrue contre la plupart des souches pathogènes

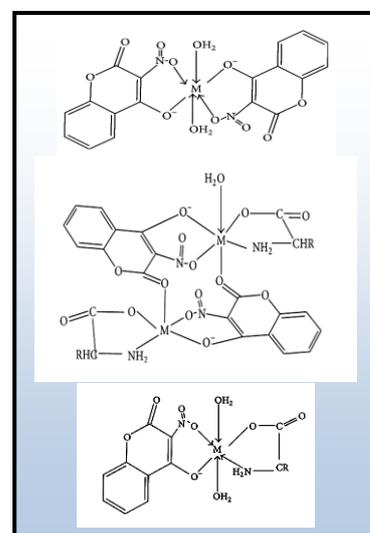


par rapport à leurs ligands. La complexation réduit la polarité de l'ion métallique en coordonnant les ligands et augmente la lipophilicité des métaux. Elle facilite ainsi la pénétration des nouveaux complexes synthétisés dans la membrane cellulaire lipophile des microorganismes et inhibe leur croissance.

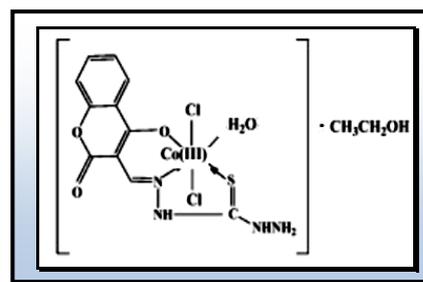
Les complexes métalliques de Co (II), Ni (II) et Cu (II) avec la bis (3 acétylcoumarine) thiocarbohydrazone ont été synthétisés et isolés sous forme de produits solides et caractérisés par M.P. Sathisha et al. (2008). Les composés testés dans la présente étude ont montré une activité cytotoxique prometteuse lors du dépistage utilisant la méthode *in vitro* et, parallèlement, une bonne activité a été démontrée lors de l'essai avec le modèle Ehrlich Ascites Carcinoma. Le dépistage antimicrobien préliminaire montre des résultats prometteurs contre les souches bactériennes et fongiques [168].



Les composés de coordination de 4-hydroxy-3-nitro-chromen-2-one et de leurs complexes mixtes avec l'acide aminoéthanoïque et l'acide pyrrolidine-2-carboxylique ont été synthétisés par la réaction de sels de Cu(II) et de Zn(II) dans rapport molaire 1:2 pour les complexes de la coumarine et 1:1:1 pour les complexes de ligands mixtes, en milieu basique. Les composés formés ont été caractérisés par analyse infrarouge, spectrophotométrie Uv-vis, spectrométrie de masse, mesures de susceptibilité magnétique et analyses EDX. Les composés synthétisés ont été criblés pour leurs activités antimicrobiennes et cytotoxiques. Les complexes présentaient une activité antimicrobienne marginale mais une bonne activité cytotoxique [169].

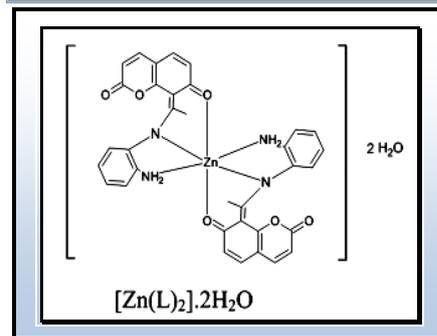
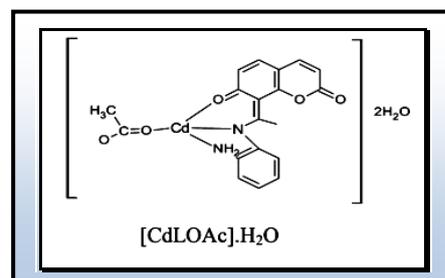


En 2011, A.I. Mosa et al. ont synthétisé la nouvelle base de Schiff en utilisant de la 3-formyl-4-hydroxycoumarine avec du thiocarbohydrazone dans un rapport molaire de 1:1 pour synthétiser la nouvelle série de Cu (II), Ni (II), Co (III), complexes Cr (III) et F (III). Ces complexes étaient stables et avaient une géométrie du type $[M(L)X \cdot S]$, où $M = \text{Cu(II), Ni(II), Co(III), Cr(III) et Fe(III)}$ et "L" est un ligand

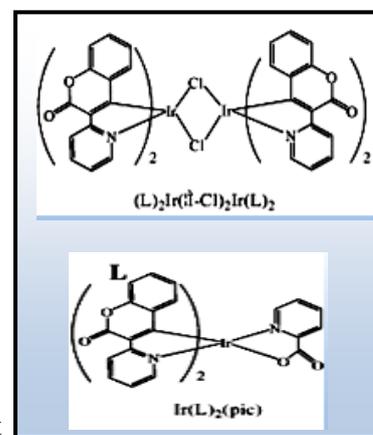


déprotoné de 4-hydroxy-coumarine-3-thiocarbohydrazone, $X = Cl^-$, NO_3^- ou CH_3COO^- et $S = H_2O$. L'activité pharmacodynamique du complexe de Co (III) sur certains paramètres biochimiques et des études histologiques sur le sérum et le tissu cardiaque chez le rat ont été étudiées. Dans cette évaluation, les ligands expriment de bons résultats à la fois aux concentrations élevées et faibles, mais les complexes métalliques ne sont plus actifs qu'à des concentrations faibles. L'activité antifongique contre les champignons filamenteux *Aspergillus niger*, *Aspergillus fumigatus* et *Aspergillus flavus*. L'activité antibactérienne testée contre *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* et *Pseudomonas aeruginosa* [170].

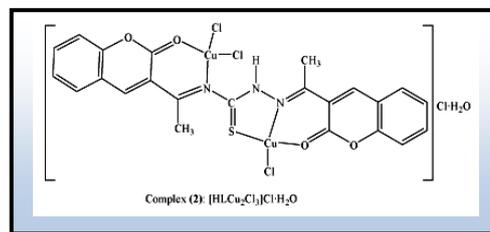
Des études spectroscopiques ont clairement vérifié la capacité de coordination du ligand à base de Schiff (HL_1) dérivés de 8-acétyl-7-hydroxycoumarine et P-phénylènediamine dans une réaction de complexation avec des ions métalliques (II) [métal = Zn (II), Cd (II), Cu (II), Ni (II) et Pd (II)]. Le ligand coordonné aux ions métalliques par le biais d'atomes d'azote et d'oxygène phénolique uniquement. L'intensité de fluorescence du ligand est stoppée lors de la complexation avec des ions métalliques tels que Cu (II), Ni (II) et Pd (II), mais est de deux fois plus élevée lors de la complexation avec Zn(II) et Cd (II) dans le DMSO. Ces propriétés pourraient être exploitées pour la détection et la détermination spectrofluorimétrique du Zn(II) et du Cd(II) dans des formulations réelles, environnementales, biologiques et pharmaceutiques. Le ligand peut être utilisé efficacement tant que nouveau capteur chimique sensible pour les ions Zn (II) et Cd (II) [171].



Un complexe d'iridium contenant un dérivé de la coumarine sous forme de ligand cyclométabolisé (L) et picolinate (pic) en tant que ligand auxiliaire, $[Ir(L)_2(pic)]$, a été synthétisé et caractérisé par T. Yu et al. en 2011. Les spectres d'absorption et d'émission du complexe ont été étudiés. Le complexe d'iridium a une très forte absorption et une émission verte intense à 532 nm, ce qui suggère que le complexe $[Ir(L)_2(pic)]$ est un bon matériau phosphorescent pour les OLED, (OLED : Organic Light -Emitting Diode - est un composant électronique qui permet de produire de la lumière) [172].



N.S. Youssef et al. (2009), ont synthétisé un nouveau ligand HL, N, 2-bis(1-(2-oxo-2Hchromen-3-yl)éthylidène)hydrazine carbothioamide par condensation de l'acétyl- 2H-chromène-2-one et de l'hydrazinocarbothioamide. Ce ligand a été utilisé pour préparer de nouveaux complexes de métaux de transition de Cu(II), Ni(II) et Co(II). L'activité catalytique du complexe de cuivre, $[\text{HLCu}_2\text{Cl}_3\text{H}_2\text{O}]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$, dans les réactions d'ions cyclopropanes d'oléfines non activées avec l'éthyldiazoacétate (EDA) a été étudiée. Les cyclopropanes ont été obtenus avec un rendement élevé (jusqu'à 97%). De plus, le catalyseur est très robuste et aucune diminution de rendement n'a été observée même après trois essais catalytiques [173].



D'après la littérature l'amélioration des activités biologiques des complexes par rapport aux ligands libres est due à la présence du métal au centre des complexes. Les métaux de transition occupent une place importante dans la biochimie des médicaments, présentent différents états d'oxydation et peuvent interagir avec un certain nombre de molécules chargées négativement. Cette activité des métaux de transition a commencé le développement de médicaments à base de métal avec une application pharmacologique prometteuse et peut offrir des opportunités thérapeutiques uniques. Le cobalt, le cuivre, le nickel, le zinc et le manganèse sont les ions métalliques potentiellement utilisés et forment des complexes de faible poids moléculaire, qui se sont révélés efficaces contre diverses maladies.

I-4- Métaux de transition

On appelle élément de transition, l'élément dont l'état atomique possède une couche d (métaux de transition) ou f (lanthanides, actinides) partiellement remplie. Les métaux jouent un rôle très important dans la vie quotidienne. Ils constituent 90% de la classification périodique des éléments.

La particularité des métaux de transition est qu'ils perdent facilement des électrons pour former des ions chargés positivement qui ont tendance à être solubles dans les fluides biologiques. C'est sous cette forme cationique que les métaux jouent leur rôle en biologie. Les ions métalliques sont déficients en électrons, alors que la plupart des molécules biologiques telles que les protéines et l'ADN sont riches en électrons. L'attraction de ces charges opposées entraîne une tendance générale des ions métalliques à se lier et à interagir avec les molécules biologiques [174,175]. Ce même principe s'applique à l'affinité des ions métalliques pour de nombreuses petites molécules et des ions essentiels à la vie, tels que l'oxygène.

Les métaux effectuent une grande variété de tâches, telles que l'apport d'oxygène dans tout le corps et le transfert d'électrons. L'hémoglobine, une protéine contenant du fer qui se lie à l'oxygène par lequel elle transporte cette molécule vitale dans les tissus corporels. Des métaux tels que le cuivre, le zinc, le fer et le manganèse sont incorporés dans les protéines catalytiques, les métalloenzymes, qui facilitent une multitude de réactions chimiques nécessaires à la vie.

Les ions de métaux de transition 3d (exemple : cuivre (II), cobalt (II), zinc (II), nickel (II) et manganèse (II)) sont devenus un domaine d'intérêt et d'importance largement reconnu en chimie bio-inorganique et en chimie de coordination. Cela est dû au fait qu'ils possèdent des capacités de formation des complexes avec plusieurs molécules organiques.

I-4-1-Cuivre

Le cuivre est le troisième ion de métaux traces le plus abondant dans le corps humain après les ions de fer et de zinc, il existe généralement sous deux degrés d'oxydation cuivre (I) et le cuivre (II). Le régime alimentaire moyen fournit des quantités substantielles de cuivre et l'apport recommandé est de 0,9 mg/jour. En outre, la concentration moyenne de cuivre dans le sang chez les personnes normales est de 100 à 150 µg/dL [176]. Ainsi, la détection et l'élimination de cet ion sont importantes. Le cuivre est présent dans presque tous les tissus du corps et est principalement stocké dans le foie avec le cerveau, le cœur, les reins et les muscles [177]. Le cuivre est absorbé dans l'intestin et transporté vers le foie. Dans le sang humain, le cuivre est principalement distribué entre les érythrocytes et le plasma [178].

Le cuivre se trouve dans tous les organismes vivants et constitue un oligo-élément crucial dans la chimie redox [179], la croissance et le développement en raison de ses propriétés oxydantes et bio-essentiels [180], il est important pour la fonction de plusieurs enzymes et protéines impliquées dans le métabolisme énergétique, la respiration et la synthèse de l'ADN, à savoir la cytochrome oxydase, la superoxyde dismutase (SOD), l'ascorbate oxydase et la tyrosinase. Les principales fonctions des composés biologiques du cuivre impliquent des réactions d'oxydoréduction dans lesquelles ces molécules réagissent directement avec l'oxygène moléculaire pour produire des radicaux libres [181,182]. Le cuivre joue un rôle essentiel dans la physiologie cellulaire en tant que cofacteur catalytique dans la chimie redox de la respiration mitochondriale, l'absorption du fer, le piégeage des radicaux libres et de la réticulation de l'élastine [183]. Le cuivre est principalement disponible dans le foie, les fruits secs, le lait et ces dérivés, les graines de tournesol, les huîtres, les graines de sésame et les tomates séchées au soleil.

Le cuivre sert à la fabrication de fils, de tuyaux de plomberie et de tôles, les pièces de monnaie.

Le cuivre est également associé à d'autres métaux pour la fabrication de tuyaux et de robinets en laiton et en bronze. Les composés du cuivre sont couramment utilisés en agriculture pour traiter les maladies des plantes comme le mildiou, pour le traitement de l'eau et comme agents de conservation du bois, du cuir et des tissus [184]. Le cuivre est également utilisé dans la contraception en tant que dispositifs intra-utérins.

Il a été démontré que l'influence sur le métabolisme des espèces réactives de l'oxygène (ROS) par les ions cuivre (principalement les ions cuivreux) a un effet sur le développement du cancer [185] ainsi que sur la manifestation potentielle d'une cytotoxicité. Des niveaux élevés de cuivre dans le sang se sont révélés induire une inflammation *in vitro* [186] ainsi qu'*in vivo* [187], au moins en partie, en raison d'une production plus élevée de ROS. Cependant, ce problème doit être approfondi car, au contraire, certains complexes de cuivre (II) se sont révélés agir comme des agents anti-inflammatoires via l'inhibition de l'activité de NF- κ B et l'atténuation de l'expression de son gène cible [188,189]. En ce qui concerne ces rôles indispensables du cuivre pour l'organisme humain, il n'est pas surprenant que les complexes contenant du cuivre (II) comme atome de métal central avec une variété de ligands différents soient l'un des groupes de complexes non-platine à la croissance la plus rapide avec des effets anticancéreux considérables [190-195]. Certains de ces complexes, comme les complexes de ligands mixtes impliquant les acides aminés et les ligands à base de 1,10-phénanthroline, appelés CasiopeinasW, ont reçu beaucoup plus d'attention que les autres en raison de leur remarquable cytotoxicité [196].

I-4-2- Cobalt

Un autre métal de transition plus importance du point de vue biologique est le cobalt. Malgré sa rareté dans la nature, le cobalt joue un rôle biologiquement essentiel en tant que cofacteur dans un certain nombre de protéines. La nature a développé des mécanismes sophistiqués pour surmonter sa disponibilité limitée et sa toxicité intrinsèque [197]. Le cobalt joue également un rôle décisif dans la génération de neurotransmetteurs, qui sont nécessaires au bon fonctionnement d'un organisme. Les besoins journaliers en cobalt ne dépassent pas 0,6 à 0,15 mg concernant la nutrition humaine. Le cobalt est stocké dans le foie et les reins, puis est rapidement éliminé dans les urines (pour 85 %) et les selles [198].

Le cobalt peut se présenter sous des formes organiques et inorganiques [199]. Sous forme organique, elle fait partie intégrante de la vitamine B12 (également appelée cobalamine), un groupe de composés polypyrrroles étroitement apparentés tels que la cyanocobalamine, la méthylcobalamine et la désoxyadénosylcobalamine. La biochimie de la vitamine B12 dans les enzymes est bien

caractérisée [200-202] et joue un rôle important dans la formation d'acides aminés et de neurotransmetteurs. Par ailleurs, quelques protéines contenant de la Co non corrin ont été rapportées, telles que la méthionine aminopeptidase de *Salmonella typhimurium*, la prolidase de *Pyrococcus furiosus* et le nitrile hydratase de *Rhodococcus rhodochrous*... [197]. Les formes inorganiques de cobalt (sont des minéraux alimentaire nécessaire en faible quantité (~ 0,1 µg par jour) pour la santé) [203], sont toxiques pour le corps humain et plus elles restent longtemps dans le corps, plus les effets néfastes qu'elles provoquent dans les cellules sont importants.

Les ions cobalt sont absorbés dans le corps humain par plusieurs voies : premièrement, avec la nourriture ; deuxièmement, par le système respiratoire ; troisièmement, par la peau ; et enfin, en tant que composant des biomatériaux. Les ions cobalt pénètrent dans le corps par l'une des voies susmentionnées et se lient aux protéines dans la circulation sanguine et sont transportés avec du sang pour être déposés dans les tissus et les cellules [199].

Le cobalt est utilisé pour traiter l'anémie chez les femmes enceintes car il stimule la production de globules rouges [204], le maintien du tissu nerveux et joue également le rôle de cofacteur pour divers systèmes enzymatiques. Les ions cobalt agissent dans l'activation du cholinestérase, carboxylase et phosphoglucomutase, de plus ils assurent une protection contre la pression trop élevée de l'oxygène entrant dans les poumons lors de la respiration. Les ions cobalt agissent aussi comme agents bactériostatiques compétitifs aux antibiotiques. Le cobalt est principalement disponible dans les poissons, les noix, les légumes à feuilles vertes (brocoli, épinards) et les céréales.

Le cobalt est utilisé [205] dans les alliages à haute température et dans les aimants permanents. Ses sels sont utiles dans les séchoirs à peinture, comme catalyseurs et dans la production de nombreux pigments. Les rayons gamma de ^{60}Co sont utilisés médicalement pour traiter le cancer et industriellement pour stériliser les produits médicaux et de consommation, pour réticuler, greffer et dégrader les plastiques, et comme source externe en radiographie et radiothérapie.

L'inhalation ou l'ingestion de cobalt induit un certain nombre d'effets toxiques chez l'homme. Le cobalt joue un rôle primordial dans l'apparition de pathologies pulmonaires comme la fibrose due aux métaux durs après exposition de longues durées aux poussières métalliques [206]. Le carbure de tungstène aggrave les effets du cobalt. Les manifestations de type irritatif du tractus respiratoire sont caractérisées par une toux productrice, des manifestations cutanées (eczémas de contact), des troubles hématologiques, des troubles cardiaques et des effets sur les systèmes enzymatiques (énergétique, rénal,...) sont aussi observées [207]. D'autres effets sont observés lors de la consommation de concentrations élevées de cobalt sont : les vomissements et nausées, problèmes de vision, problème de cœur et détérioration de la thyroïde.

I-4-3- Nickel

Durant de longues années, le nickel était considéré comme un élément toxique et aucun intérêt biologique n'avait été établi pour cet élément, ce n'est qu'en 1970, qu'il a été démontré que le nickel répondait aux trois critères qui permet de classer les éléments essentiel au bon fonctionnement biologique ((1) il est présent dans la matière vivante ; (2) il est capable d'interagir avec les systèmes vivants ; et (3) une déficience entraîne une réduction d'une fonction biologique, évitable ou réversible par des quantités physiologiques de l'élément) [208]. Le nickel est un oligo-élément qui existe sous différentes formes, dont le nickel bivalent est la forme la plus rependue en biologie.

Le nickel joue un rôle bien défini dans les systèmes biologiques et les plantes [209-211]. Le nickel est nécessaire à la biosynthèse de l'hydrogénase, de monoxyde de carbone déshydrogénase [212] et trouvé dans un certain nombre de genres de bactéries. Un coenzyme nickel-tétrapyrrole, Cofactor F430, est présent dans la méthyl coenzyme M réductase, qui alimente les archées méthanogènes [213]. L'une des enzymes du monoxyde de carbone déshydrogénase est constituée d'un groupe Fe-Ni-S [214]. Le nickel constitue le site actif de deux métalloenzymes directement impliquées dans le métabolisme de l'azote : l'uréase [215] et l'hydrogénase [216]. L'uréase est responsable de l'hydrolyse de l'urée en deux molécules d'ammoniac et une de dioxyde de carbone [217], tandis que les légumineuses en symbiose avec des bactéries fixatrices de N₂ forment des nodules racinaires dans lesquels l'hydrogénase catalyse l'oxydation de l'hydrogène moléculaire (H₂) en protons et électrons [218-220].

Le nickel se trouve dans le corps humain à des concentrations plus élevées dans les acides nucléiques, en particulier l'ARN et est lié à plusieurs substances biologiques telles que les protéines (kératine, insuline), les acides aminés et l'albumine sérique [221,222]. Il peut activer certaines enzymes liées à la dégradation ou à l'utilisation du glucose. Le nickel peut aider à la production de prolactine et donc à la production de lait maternel. Le nickel contribue à l'absorption du fer, ainsi qu'au métabolisme de l'adrénaline et du glucose, aux hormones, aux lipides et à la membrane cellulaire, améliore la résistance des os et peut également jouer un rôle dans la production de globules rouges [223].

Le nickel est omniprésent dans l'environnement et il est utilisé à haute fréquence dans des applications différentes, en raison de sa ductilité élevée. Il a été largement utilisé dans de nombreux alliages, en particulier dans l'acier inoxydable. De plus, le nickel ne se trouve pas uniquement dans les bijoux de fantaisie, les pièces de monnaie, les téléphones portables et les matériaux dentaires, mais également dans de nombreux objets de la vie quotidienne tels que détergents, savons et cosmétiques [224].

Des symptômes de toxicité ou de carence peuvent apparaître lorsque, respectivement, trop ou trop peu de nickel est absorbé. La carence du nickel chez les plantes provoque un retard de croissance, une nécrose des feuilles, sa carence entraîne également une baisse des activités de différentes déshydrogénases et transaminases et affecte le métabolisme des glucides.

L'exposition aux composés de nickel entraîne divers effets néfastes sur l'homme. La réaction immunitaire au nickel, en tant que forme de dermatite, est l'une des allergies les plus courantes dans le monde moderne [225]. De plus, une exposition chronique au nickel peut provoquer de graves maladies respiratoires, cardiovasculaires et rénales. Des altérations de la réponse immunitaire chez des modèles animaux ont été observées à la suite d'un contact avec le nickel [226]. Le nickel induit la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), telles que le radical superoxyde ($O_2^{\cdot-}$), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et l'acide hypochloreux (HOCl) par plusieurs cellules, telles que les neutrophiles et les monocytes. Cela provoque finalement l'apoptose dans un certain nombre de types cellulaires, y compris les neutrophiles et les lymphocytes T humains [227,228]. Une exposition élevée au nickel altère l'homéostasie normale des ions métalliques essentiels, diminuant les niveaux de calcium, de magnésium, de manganèse et de zinc dans différents tissus [229] et pouvant éventuellement interférer avec la liaison du cofacteur de fer normal à des protéines spécifiques [230-232]. Enfin, les préoccupations les plus graves du nickel pour la santé humaine sont la tératogénicité et la cancérogenèse induites par le nickel, documentées par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) en 1990 [233]. La carence en nickel s'accompagne également de modifications histologiques et biochimiques, d'une résorption réduite du fer et conduit à une anémie.

I-4-4- Zinc

Le zinc est un oligo-élément le plus répandu après le fer et indispensable à la vie de tous les organismes vivants, y compris l'homme [234,235]. Le zinc se trouve principalement, dans les produits de la mer, les viandes et le jaune d'œuf. Il existe 2 à 4 grammes de Zn répartis dans tout le corps humain [236]. La majeure partie de ce métal se trouve dans le cerveau, les muscles, les os, les reins et le foie, les concentrations les plus élevées se trouvant dans la prostate et dans certaines parties de l'œil [237].

Le zinc joue un rôle essentiel dans la catalyse, la structure des protéines, les régulations du métabolisme cellulaire, les métallo-enzymes, le rembobinage de l'ADN et la régulation du système immunitaire [238-240]. Un équilibre adéquat en zinc est essentiel à la croissance, au développement, à la prolifération et la différenciation cellulaire, à la synthèse de l'ADN, à la transcription de l'ARN, à

la stabilisation des structures cellulaires / membrane, ainsi que la régulation redox et à l'apoptose cellulaire [241-242]. En tant que cofacteur, le zinc est une partie structurelle de nombreuses enzymes. Le zinc fait également partie de nombreuses protéines [243] et participe à la transmission des signaux lors de sa libération, au niveau des synapses neuronales. En raison de la configuration électronique d^{10} du zinc, ce dernier a tendance à former des complexes stables avec des protéines et des enzymes.

Le zinc joue un rôle important dans les fonctions endocrines et exocrines du pancréas, notamment la synthèse, le stockage et la sécrétion d'insuline et de glucagon, ainsi que dans la régulation de l'activité des enzymes digestives. Près de 2 mg de zinc par jour pénètre dans les cellules acineuses du pancréas. La liaison du zinc à l'insuline est nécessaire pour la cristallisation et le stockage des hormones avec formation d'une structure hexamère contenant deux atomes de zinc [244].

Des expériences ont montré que le zinc agit comme un antidépresseur en augmentant l'expression des gènes du facteur neurotrophique dérivé du cerveau, ce qui élève le niveau de pool synaptique de zinc dans l'hippocampe [245]. Le zinc également impliqué dans le maintien du taux de vitamine A dans le sang en le libérant par le foie.

Le zinc joue également un rôle clé dans la maladie d'Alzheimer et l'inhibition des hépatites B et C [246]. Dans le domaine de la chimie médicinale, ce métal est largement utilisé comme remède pour la cicatrisation des plaies, le traitement des maladies de la peau et, au cours des dernières décennies, comme agent immuno-améliorant, sensibilisant à l'insuline et à la testostérone [247, 248]. De nombreux chercheurs ont observé une relation directe entre la progression des cellules cancéreuses et la carence en zinc [249, 250]. Au cours des dernières années, une grande variété de complexes de zinc (II) à potentiel anticancéreux a été étudiée, à savoir l'étude qui a été réalisée par Y. Chin et ses collaborateurs [251] et ils ont prouvés que la substitution du glycérol sur la phtalocyanine (Pc), en particulier dans les structures (substitution tétra-glycérol non périphérique, substitution mono-iodo périphérique et tri-glycérol non périphérique), est capable d'améliorer les propriétés photodynamiques du ZnPc. Les complexes thiosemicarbazones de Zinc (II) ont généralement montré une cytotoxicité significativement plus élevée que les thiosemicarbazones libres dans plusieurs types de cellules tumorales [252].

Comme tout oligo-élément, l'incorporation du Zinc en quantité trop importante peut entraîner un phénomène de toxicité et provoquer une irritation gastro-intestinale, des vomissements, une perte d'appétit, de la diarrhée, des crampes abdominales et des maux de tête. Cela s'est produit avec la consommation d'aliments et de boissons contaminés par du zinc qui s'est infiltré dans des

conteneurs galvanisés [253]. Il existe également des preuves solides entre une carence en zinc et plusieurs maladies infectieuses telles que le paludisme, le VIH, la tuberculose, la rougeole et la pneumonie [254]. Lors d'une insuffisance modérée du zinc, l'oligospermie, la perte de poids et l'hyperammonémie ont été observées. Elle est caractérisée par l'hypogonadisme chez les mâles adolescents, la dermatite douce, le faible appétit, le retardement curatif des blessures, la léthargie mentale, l'altération des réactions immunitaires, et l'adaptation anormale à l'obscurité, l'infection récurrente, le retard de croissance des os et des dents et augmenter le risque de problèmes buccaux, parodontaux et orthodontiques au cours des années suivantes, les désordres neuropsychiatriques et, à défaut de traitement, finissent par la mort [255].

I-5- Conclusion

L'analyse bibliographique a révélé que les coumarines naturelles ont un effet physiologique vaste. Les coumarines ont été largement utilisées dans plusieurs domaines tels que : la biologie, la médecine, les parfums, les cosmétiques et les colorants fluorescents

Le Cobalt, le cuivre, le nickel et le zinc sont les ions métalliques potentiellement utilisés qui forment des complexes de faible poids moléculaire, qui se sont révélés efficaces contre diverses maladies.

Le soutien de la littérature suggère même que les complexes métalliques des dérivés de la coumarine ont montré que le comportement des groupements fonctionnels vis-à-vis de la complexation de cations métalliques est varié et sont plus actifs que leurs ligands parce que ces complexes servent de véhicule pour l'activation des ligands en tant que principales espèces cytotoxiques.

I-6- Références

- [1] T.W. Hambley, *Science*, (2007), 318 (5855), 1392-1393.
- [2] B.S. Sekhon and Leena Gandhi, *General Article*, (2006), 11, 75-89.
- [3] B.K. Keppler, G. Lipponer, B. Stenzel, F. Kranz, in: B.K. Keppler (Ed.), VCH, Weinheim, (1993), p. 187-220.
- [4] Z. Guo and P.J. Sadler, *Angewandte Chemie International Edition*, (1999), 38(11), 1512-1531.
- [5] M. Gielen and E.R.T. Tiekink, Wiley: Chichester, (2005).
- [6] C.X. Zhang and S.J. Lippard, *Current Opinion in Chemical Biology*, (2003), 7(4), 481-489.
- [7] J.L. Sessler; S.R. Doctrow; T.J. McMurry and S.J. Lippard, ACS: Washington, D.C., (2003).
- [8] J.H. Felcher, O.C. Dermer and R.B. Fox, *Adences in chemistry*, (1974), vol. 126, Chap.6, 49-64.
- [9] W.D. Emmons, P.E. Fanta, D.L. Fields, D.D. Reynolds and A. Rosowsky, Arnold Weissberger, Editor, Research Laboratories, Eastman Kodak Company, Rochester, New York, (1964).
- [10] N. Mahmood Aljamali, *International Journal of Current Research in Chemistry and Pharmaceutical Sciences*, (2014), 1(9), 88-120.
- [11] J.A. Joule, K. Mills and G.F. Smith, 3rd Edition, CRC Press, London, (1995).
- [12] R.R. Gupta, M. Kumar and V. Gupta, Springer, (1998).
- [13] V.R. Remya, V.K. Abitha and A. Vasudeo Rane, *ChemXpress*, (2016), 9(4), 310-323.
- [14] P. Arora, V. Arora, H.S. Lamba and D. Wadhwa, *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, (2012), 3(9), 2947-2954.
- [15] A.R. Katritzky, C.A. Ramsden, E.F.V. Scriven, and R.J.K. Taylor, (2008).
- [16] Ph. D. Thesis, Mrs. Archana, A. Sawale, (2015), p 1-28.
http://shodhganga.inflibnet.ac.in/bitstream/10603/79788/9/09_chapter1.pdf
- [17] S.S. Kristopher and M.S. David, *Pesticide Biochemistry and Physiology*, (2005), 81, 136.
- [18] T. Eicher, S. Hauptmann, 2nd edition, eds. Wiley-VCH: Weinheim, (2003).
- [19] T. Mahmood Babar, A dissertation of Doctor of Philosophy in Organic Chemistry, Department of Chemistry, Quaid-i-Azam University, Islamabad, (2013).
- [20] S. Lahmidia and E. M. Essassia, *Journal Marocain de Chimie Hétérocyclique*, (2019), 18(2), p.1-35.
- [21] S. M. Sethna and N. M. Shah, *Chemical Reviews*, (1945), 36(1), p. 1-62.
- [22] K.C. Fylaktakidou, D.J. Hadjipavlou-Litina, K.E. Litinas and D.N. Nicolaides, *Current Pharmaceutical Design*, (2004), 10(30), 3813-3833.
- [23] D. Egan, R.O. Kennedy, E. Moran, D. Cox, E. Prosser and D. Thornes, *Drug Metabolism Reviews*, (1990), 22(5), 503-529.
- [24] R.D.H. Murray, I. Mendez and S.A. Brawn, New York: Wiley; (1982).

- [25] A. Mishra, J. Rathod, D. Namera, S. Thakrar and A. Shah, *International Letters of Chemistry, Physics and Astronomy*, (2014), 11(3), 193-201.
- [26] J. Rigaudy and S.P. Klesney, 4th Ed., Pergamon Press: Oxford, (1979).
- [27] J. Bruneton, 2nd Edition, Hampshire UK, Intercept Ltd (1999), p 263-277.
- [28] P.K. Jain and H. Joshi, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, (2012), 02 (06), 236-240.
- [29] R.I. Al-Bayati, A.A.H. Al-Amiery and Y.K. Al-Majedy, *African Journal of Pure and Applied Chemistry*, (2010), 4: 74-86.
- [30] J. Bruneton, 2ème Ed. Lavoisier, Paris, (1993), p. 914.
- [31] G. Sullivan, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, (1982), 30(3), 609-610.
- [32] L. Wu, X. Wang, W. Xu, F. Farzaneh and R. Xu, *Current Medicinal Chemistry*, (2009), 16, 4236-4260.
- [33] J. Bruneton, 4ème Edition. Lavoisier, Paris, (2009), p. 307-324.
- [34] P. Bassignana and C. Cogrossi, *Tetrahedron*, (1964), (20), p. 2859-2871.
- [35] K.V. Masrani, H. S. Rama and S. L. Bafna, *Journal of Applied Chemistry and Biotechnology*, (1974), 24, 331-341.
- [36] B.N. Mattoo, *Transactions of the Faraday Society*, (1956), 52, 1184.
- [37] Alev Tosun, Ilkay Erdogan Orhan (Ed.), (2012), p. 36-52.
- [38] V. Lopez-Avila and G. Yefchak, *The Open Analytical Chemistry Journal*, (2011), 5, 27-36.
- [39] M. Shipchandler and T. O. Soine, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, (1968), 57(5), 741-746.
- [40] L.Cissé, A. Tine, L. Kaboré and A. Saba, *Spectroscopy Letters*, (2009), 42(2), 95-99.
- [41] L.P. Jegar, First Edition, Blue Rose Publishers, (2019).
- [42] H. Wagner, S. Bladt, 2nd Edition, Springer, Berlin, Heidelberg, (1996), 125-147.
- [43] I. Kostova, S. Raleva, P. Genova and R. Argirova, *Bioinorganic Chemistry and Applications*, (2006), P. 1-9.
- [44] Y.H. Wang, B. Avula, N.P D. Nanayakkara, J. Zhao and I.A. Khan, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, (2013), 61(18), 4470-4476.
- [45] K. Kasperkiewicz, A. Erkiert-Polguj and E. Budzisz, *Letters in Drug Design & Discovery*, (2016), 13(5), p. 465-474.
- [46] E. Avellanal-Zaballa, G. Durán-Sampedro, A. Prieto-Castañeda, A. R. Agarrabeitia, I. García-Moreno, I. López-Arbeloa, J. Bañuelos and M.J. Ortizb, *Physical Chemistry Chemical Physics*, (2017), 19, 13210-13218.
- [47] S. J. Bullock, C. E. Felton, R. V. Fennessy, L. P. Harding, M. Andrews, S. J. A. Pope, C. R. Rice and T. Riis-Johannessen, *Dalton Transactions*, (2009), 47, 10570-10573.
- [48] S.Y. Parka, M. Wonb, C. Kangc, J. S. Kimb, M. H. Leea, *Dyes and Pigments*, (2019), 164, 341-345.
- [49] J. Li, C.F. Zhang, S. H. Yang, W. C. Yang and G.F. Yang, *Analytical Chemistry*, (2014), 86, 3037-3042.
- [50] N.B. Karatzas, *Hellenic Journal of Cardiology*, (2014), 55, 89-91.

- [51] R. Agarwal, *Biochemical Pharmacology*, (2000), 6, 1042-1051.
- [52] M.E. Marshall, K. Butler and D. Hermansen, *the Prostate*, (1990), 17, 95-99.
- [53] K. Benci, L. Mandi'c, T. Suhina, M. Sedi'c, M. Klobu'car, S.K. Paveli'c, K. Paveli'c, K. Wittine, M. Mintas, *Molecules*, (2012), 17, 11010-11025.
- [54] M.E. Marshall, K. Kervin, C. Benefield, A. Umerani, S. Albainy-Jenei, Q. Zhao and M.B. Khazaeli, *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, (1994), 120, S3-S10.
- [55] J.L. Mohler, L.G. Gomella, E.D. Crawford, L.M. Glode, C.D. Zippe, W.R. Fair and M.E. Marshall, *Prostate*, (1992), 20, 123-131.
- [56] R.D. Thornes, L. Daly, G. Lynch, B. Breslin, H. Browne, H.Y Browne, T. Corrigan, P. Daly, G. Edwards, E. Gaffney, J. Henley, T. Healy, F. Keane, F. Lennon, N. McMurray, S. O'Loughlin, M. Shine and A. Tanner, *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, (1994), 120, S32-S34.
- [57] M.E. Marshall, K. Butler and A. Fried, *Molecular biotherapy*, (1991), 3, 170-178.
- [58] S. Mirunalini, K. Deepalakshmi and J. Manimozhi, *Biomedicine & Aging Pathology*, (2014), 4, 131-135.
- [59] N.B. Piller, *Britis Journal of Experimental Pathology*, (1975), 56, p. 554-560.
- [60] S.H. Hong, H-K. Jeong, M.H. Han, C. Park and Y.H. Choi, *Molecular Medicine Reports*, (2014), 10, 3241-3246.
- [61] A. Witaicenis, L.N. Seito and L.C. Di Stasi, *Chemico-biological Interactions*, (2010), 186, 211-218
- [62] R. K. Arora, N. Kaur, Y. Bansaln and G. Bansal, *Acta Pharmaceutica Sinica B*, (2014), 4(5), 368-375.
- [63] *Goodman & Gilman's*, 11th Edition, (2006), 1325-1328.
- [64] K. Rohini and P. S. Srikumar, *Journal of Thermodynamics and Catalysis*, (2014), 5(2), 1-3.
- [65] P.A. Tideman, R. Tirimacco, A.S. John and G. W. Roberts, *Australian Prescriber*, (2015), 38(2), 44-48.
- [66] S. Fiorito, F. Epifano, V. A. Taddeo and S. Genovese, *Tetrahedron Letters*, (2016), 1-3.
- [67] A. Lacy, R. O'Kennedy, *Current Pharmaceutical Design*, (2004), 10, 3797-3811.
- [68] V. Vahabi, F. Hatamjafari, *Molecules*, (2014), 19, 13093-13103.
- [69] M. Janeczko, O. M. Demchuk, D. Strzelecka, K. Kubinski and M. Maslyk, *European Journal of Medicinal Chemistry*, (2016), 124, 1019-1025.
- [70] C.H. Zhou and Y. Wang, *Current Medicinal Chemistry*, (2012), 19, 239-280.
- [71] P. López-Rojas, M. Janeczko, K. Kubiński, A. Amesty, M. Maslyk and A. Estévez-Braun, *Molecules*, (2018), 23, 199-217.
- [72] M.S. Khan, R. Agrawal, M. Ubaidullah, M.I. Hassan, and N. Tarannum, *Heliyon*, (2019), 5(10), e02615.
- [73] B.C. Lee, S.Y. Lee, H. J. Lee, G.S. Sim, J.H. Kim, J.H. Kim, Y.H. Cho, D.H. Lee, H.B. Pyo, T.B. Choe, D. C. Moon, Y. P. Yun and J. T. Hong, *Archives of Pharmacal Research*, (2007), 30, 1293-1301.
- [74] W. Łuczaj, I. Jarocka-Karpowicz, K. Bielawska and E. Skrzydlewska, *Metabolic Brain Disease*, (2015), 30, 183-190.

- [75] W. Łuczaj, A. Stankiewicz-Kranc, E. Milewska, W. Roszkowska-Jakimiec and E. Skrzydlewska, *Food and Chemical Toxicology*, (2012), 50, 135-140.
- [76] W.K. Whang, H.S. Park, I. Ham, O. Mihyun, H. Namkoong, H.K. Kim, D.W. Hwang, S.Y. Hur, T.E. Kim, Y.G. Park, J.R. Kim and J.W. Kim, *Experimental & Molecular Medicine*, (2005), 37, 436-446.
- [77] M.F. Molina-Jiménez, M.I Sánchez-Reus, D. Andres, M. Cascales and J. Benedi, *Brain Research*, (2004), 1009, 9-16.
- [78] A.Y. Kang, L.R. Young, C. Dingfelder and S. Peterson, *Protein Journal*, (2011), 30, 447-456.
- [79] S. Lee, K. Sivakumar, W.S. Shin, F. Xie and Q. Wang, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, (2006), 16, 4596-4599.
- [80] B.R. Vijay Avin, P. Thirusangu, V. Lakshmi Ranganatha, A. Firdouse, B.T. Prabhakar and S.A. Khanum, *European Journal of Medicinal Chemistry*, (2014), 75, 211-221.
- [81] N.S. Reddy, K. Gumireddy, M.R. Mallireddigari, S.C. Cosenza, P. Venkatapuram, S.C. Bell, E.P. Reddy, and M.V.R. Reddy, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, (2005), 13(9), 3141-3147.
- [82] J. Chen, L. Wang, Y. Fan, Y. Yang, M. Xua and X. Shi, *New Journal of Chemistry*, (2019), 43, 18316-18321.
- [83] A. Armenia, R. Hidayat, M. Meiliani and Y. Yuliandra, *Journal of Research in Pharmacy*, (2019), 23(2), 249-258.
- [84] M. Iranshahi, M. Askari, A. Sahebkar, and D. Hadjipavlou-Litina, *Daru Journal of Pharmaceutical Science*, (2009), 17, 99-103.
- [85] E. Kudo, M. Taura, K. Matsuda, M. Shimamoto, R. Kariya, H. Goto, S. Hattori, S. Kimura and S. Okada, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, (2013), 23, 606-609.
- [86] S. Mishra, A. Pandey and S. Manvali, *Heliyon*, (2020), 6, e03217.
- [87] K.M. Khan, F. Rahim, A. Wadood, N. Kosar, M. Taha, S. Lalani, A. Khan, M.I. Fakhri, M. Junaid, W. Rehman, M. Khan, S. Perveen, M. Sajid and M.I. Choudhary, *European Journal of Medicinal Chemistry* (2014), 81, 245-252.
- [88] R. Vinayagam and B. Xu, *Phytomedicine*, (2017), 24, 119-126.
- [89] K.P. Wang, Y. Lei, J.P. Chen, Z.H. Ge, W. Liu, Q. Zhang, S. Chen and Z.Q. Hu, *Dyes and Pigments*, (2018), 151, 233-237.
- [90] C. Zhang, J.F. Guo, A.M. Ren and D.A. Wang, *RSC Advances*, (2017), 7, 49505-49517.
- [91] C. Uttamapinant, K.A. White, H. Baruah, S. Thompson, M. Fernandez-Surez, S. Puthenveetil and A.Y. Ting, *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, (2010), 107, 10914-10919.
- [92] L.G. Meimetis, J.C.T. Carlson, R.J. Giedt, R.H. Kohler and R. Weissleder, *Angewandte Chemie*, (2014), 53, 7531-7534.
- [93] G. Signore, R. Nifosì, L. Albertazzi, B. Storti and R. Bizzarri, *Journal of the American Chemical Society*, (2010), 132, 1276-1288.
- [94] L. Pereira, F. Villinger, H. Wulff, A. Sankaranarayanan and G. Raman, *Experimental Biology and Medicine*, (2007), 232, 1338-1354.
- [95] J. Plumas, P. Drillat, M. Jacob and M.J. Richard, *Bulletin Du Cancer*, (2003), 90, 763-770.

- [96] M. Kawase, H. Sakagami, N. Motohashi, H. Hauer, S.S. Chatterjee and G. Spengler, A.V. Vigyikanne, A. Molnar and J. Molnar, *in vivo*, (2005), 19, 705-716.
- [97] G.A. Rosenthal and M.R. Barenbaum, 2nd edition, New York: Academic Press, (1992).
- [98] F. Hadacek, C. Müller, A. Werner, H. Greger and P. Proksch, *Journal of Chemical Ecology*, (1994), 20, 2035-2054.
- [99] T. Ojala, S. Remes, P. Haansuu, H. Vuorela, R. Hiltunen, K. Haahtela and P. Vuorela, *Journal of Ethnopharmacology*, (2000), 73 (1-2), 299-305
- [100] Q. Zhang, L. Qin and W. He, *Planta Medica*, (2007), 73, 13-19.
- [101] T. Okamoto, T. Kawasaki and O. Hino, *Biochemical Pharmacology*, (2003), 65, 677-681.
- [102] K.S. Chen, C.C. Wu, F.R. Chang, M.Y. Chiang, W.Y. Wang and Y.C. Wu, *Planta Medica*, (2003), 69(7), 654-657.
- [103] S.Y. Kang, K.Y. Lee, S.H. Sung, M.J. Park and Y.C. Kim, *Journal of Natural Products*, (2001), 64(5), 683-685.
- [104] A. Khursheed, M. A. Rather, R. Rashid, *Advanced Biomedical and Pharmaceutical*, (2016), 3(4), 245-269.
- [105] Food and Drug Administration. Harmful and Potentially Harmful Constituents in Tobacco Products and Tobacco Smoke. Established List; 2012. <https://www.fda.gov/TobaccoProducts/Labeling/RulesRegulationsGuidance/ucm297786.htm>. Accessed August 1, (2017).
- [106] A. Ravisé et B. S. Kirkiachari, *Journal of Phytopathology*, (1976), 86, 314-326.
- [107] C.Y.J. Hsieh, M. Sun, G. Osborne, K. Ricker, F. C. Tsai, K. Li, R. Tomar, J. Phuong, R. Schmitz and M. S. Sandy, *International Journal of Toxicology*, (2019), 38(6), 501-552.
- [108] N. Baskaran, S. Manoharan, S. Karthikeyan and M.M. Prabhakar, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, (2012), 13 (10), 5273-5279.
- [109] I.M.C.M. Rietjens, M.G. Boersma, M. Zaleska and A. Punt, *Toxicology in Vitro*, (2008), 22(8), 1890-1901.
- [110] T. Uehara, N. Kiyosawa, T. Shimizu, K. Omura, M. Hirode, T. Imazawa, Y. Mizukawa, A. Ono, T. Miyagishima, T. Nagao and T. Urushidani, *Human & Experimental Toxicology*, (2008), 27(1), 23-35.
- [111] D.M. Ibrahim, J. Jumal and F.W. Harun, *International Journal of Research*, (2015), 2(3), 132-151.
- [112] M.T. Smith, K.Z. Guyton, C.F. Gibbons, J.M. Fritz, C.J. Portier, I. Rusyn, D.M. DeMarini, J.C. Caldwell, R.J. Kavlock, P.F. Lambert, S.S. Hecht, J.R. Bucher, B.W. Stewart, R.A. Baan, V.J. Coglianò and K. Straif, *Environmental Health Perspectives*, (2016), 124, 713-721.
- [113] A.U. Mandakmare, and M.L. Navwade, *Oriental Journal of Chemistry*, (1997), 13, 155-158.
- [114] K.B. Vyas, G.R. Jani and M. V. Hathi, *Journal of Chemistry*, (2009), 6(4), 1121-1124.
- [115] M.C. Catapano, J. Karličková, V. Tvrđý, S. Sharma, A.K. Prasad, L. Saso, A.K. Chhillar, J. Kuneš, M. Pour, V.S. Parmar and P. Mladěnka, *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, (2018), 46, 88-95.
- [116] I. Kostova, G. Momekov, *European Journal of Medicinal Chemistry*, (2006), 41, 717-726.
- [117] S. Alghool, *Journal of Coordination Chemistry*, (2010), 63(18), 3322-3333.

- [118] S.U. Rehman, Z.H. Chohan, F. Gulnaz and C.T. Supuran, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, (2005), 20(4), 333-340.
- [119] M.S. Refat, I.M. El-Deen, Z.M. Anwer and S. El-Ghol, *Journal of Molecular Structure*, (2009), 920, 149-162.
- [120] C.T. Prabhakara, S.A. Patil, S.S. Toragalmath, S.M. Kinnal and P.S. Badam, *Journal of Photochemistry and Photobiology*, (2016), 1-36.
- [121] I.K. Kareem, F.Y. Waddai and G.J. Abbas, *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, (2019), 11(1), 119-124.
- [122] Gray Wulfsberg, « *Inorganic Chemistry* », university science books pub, 1st Edition, (2000).
- [123] M. Selvaganapathy and N. Raman, *A Short Review. Journal of Chemical Biology and Therapeutics*, (2016), 1(108), p. 1-17.
- [124] K. Brodowska and E. Łodyga-Chruscinska, *Chemik*, (2014), 68(2), 129-134.
- [125] S. Rehman, M. Ikram, F. Subhan, M. Sinnokrot, and W. Khan, *Open Chemistry*, (2019), 17, 936-942.
- [126] M.S. Hossain, P. K. Roy, R. Ali, C.M. Zakaria, M. Kudrat-E-Zahan, *Clinical Medicine Research*, (2017), 6(6), pp. 177-191.
- [127] M.N. Hughes, 2nd Edition, John Wiley & Sons: New York, (1981).
- [128] J.A. Cowan, Wiley-VCH: New York, (1997).
- [129] A. Raisonier, *Cours, Faculté de Médecine, Université Pierre et Marie Curie*, (2002).
- [130] J.D.J. Cazares-Marnero, *Thèse de doctorat, Université Pierre et Marie Curie - Paris VI*, (2013).
- [131] V.W.W. Yam and K.K.W. Lo, *Coordination Chemistry Reviews*, (1999), 184, 158-240.
- [132] J.R. Anaconda and G.D. Silva, *Journal of the Chilean Chemical Society*, (2005), 50, N 2, p. 447-450.
- [133] H. Pasdar, B.H. Saghavaz, N. Foroughifar and M. Davallo, *Molecules*, (2017), 22, 2125.
- [134] T.S. Lange, K.K. Kim, R.K. Singh, R.M. Strongin, C.K. McCourt and L. Brard, *PLoS One*, (2008), 3(5), e2303.
- [135] A. Hussain, M.F. AlAjmi, M.T. Rehman, A.A. Khan, P.A. Shaikh and R. A. Khan, *Molecules*, (2018), 23, 1232.
- [136] S. Shukla and A.P. Mishra, *Arabian Journal of Chemistry*, (2014).
- [137] Anna Marzec, *doctoral thesis, University Claude Bernard- Lyon 1(France)*, (2014).
- [138] V. Radmehr, S.M.J. Koleini, M.R. Khalesi and M.R. Tavakoli Mohammadi, *Journal of the Institution of Engineers (India): Series D*, (2013), 94(2), 95-104.
- [139] Vincent Monteil, *Recherche et développement*, (2012), 30-36.
- [140] S.N. Pandeya and R.J. Dimmock, *Die Pharmazie*, (1993), 48(9), 659-666.
- [141] K.S. Patel, J.C. Patel, H.R. Dholariya and K.D. Patel, *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry*, (2013), 43, 1049-1058.

- [142] S.M. Kinnal, S.A. Patil, C.T. Prabhakara and S.S. Toragalmath, *International Journal of Recent Scientific Research*, (2018), 9(5B), p. 26555-26562.
- [143] K. B. Vyas, K. S. Nimavat, G. R. Jani and M. V. Hathi, *Orbital*, (2009), 1(2), 183-192.
- [144] D.M. Ibrahim, J. Jumal and W.M. Al-Adiwish, *Journal of Transition Metal Complexes*, (2019), vol.2.
- [145] K.B. Vyas, K.S. Nimavat, G.R. Jani and M.V. Hathi, *International Journal of Chemical Sciences*, (2008), 6(4), 2028-2037.
- [146] G.B. Bagihalli, P.G. Avaji, S.A. Patil and P.S. Badami, *European Journal of Medicinal Chemistry*, (2008), 43, 2639-2649.
- [147] P. Kapoor, R.V. Singh and N.J. Fahmi, *Coordination Chemistry*, (2012), 65, 262-277.
- [148] B.S. Creaven, D.A. Egan, K. Kavanagh, M. McCann, A. Noble, B. Thati and M. Walsh, *Inorganica Chimica Acta*, (2006), 359, 3976-3984.
- [149] D.A. Egan, P. James, D. Cooke and R. O’Kennedy, *Cancer Letters*, (1997), 118, 201-211.
- [150] G.J. Finn, E. Kenealy, B.S. Creaven and D.A. Egan, *Cancer Letters*, (2002), 183, 61-68.
- [151] G. Appendino, E. Mercuri, N. Fuzzati, L. Arnoldi, M. Stavri, S. Gibbons, M. Ballero and A. Maxia, *Journal of Natural Products*, (2004), 67, 2108-2110.
- [152] T. Patonay, G. Litkei, R. Bogner, J. Eredi and C. Miszti, *Pharmazie*, (1984), 39, 86-91.
- [153] H.C. Lin, S.H. Tsai, C.S. Chen, Y.C. Chang, C.M. Lee, Z.Y. Lai and C.M. Lin, *Biochemical Pharmacology*, (2008), 75, 1416-1425.
- [154] J. Koshy, V.G.K. Das, S. Balabaskaran, S.W. Ng and N. Wahab, *Metal-Based Drugs*, (2000), 7, 245-251.
- [155] A.G. Kidane, H. Salacinski, A. Tiwari, K.R. Bruckdorfer and A.M. Seifalian, *Biomacromolecules*, (2004), 5, 798-813.
- [156] G.B. Bagihalli, P.G. Avaji, S.A. Patil and P.S. Badami, *European Journal of Medicinal Chemistry*, (2008), 43, 2639-2649.
- [157] R.S. Hunoor, B.R. Patil, D.S. Badiger, R.S. Vadavi, K.B. Gudasi, V.M. Chandrashekar and I.S. Muchchandi, *Spectrochimica Acta Part A*, (2010), 77 (4), 838-844.
- [158] J. Patel, H. Dholariya, K. Patel, J. Bhatt and K. Patel, *Medicinal Chemistry Research*, (2014).
- [159] B. Thati, A. Noble, B.S. Creaven, M. Walsh, M. McCann, M. Devereux, K. Kavanagh, D.A. Egan, *European Journal of Pharmacology*, (2009), 602, 203-214.
- [160] P.B. Pansuriya, M.N. Patel, M.R. Chhasatia, P. Dhandhukia, V. Thakkar, *Journal of Coordination Chemistry*, (2008), 61, 3336-3349.
- [161] I. Georgieva, Tz. Mihaylov and N. Trendafilova, *Journal of Inorganic Biochemistry*, (2014), 135, 100-112.
- [162] Q. Wang, Z-Y. Yang, G-F. Qi and D-D. Qin, *European Journal of Medicinal Chemistry*, (2009), 44, 2425-2433.
- [163] a) I. Kostova, I. Manolov, S. Konstantinov and M. Karaivanova, *European Journal of Medicinal Chemistry*, (1999), 34(1), pp. 63-68.

- b) I. Kostova, I. Manolov, I. Nicolova, S. Konstantinov, and M. Karaivanova, *European Journal of Medicinal Chemistry*, (2001), 36(4), pp. 339-347.
- [164] I. Kostova, N. Trendafilova and G. Momekov, *Journal of Inorganic Biochemistry*, (2005), 99(2), pp. 477-487.
- [165] I. Kostova, G. Momekov and P. Stancheva, *Metal-Based Drugs*, (2007), 2007.
- [166] T. Zhu, Y. Wang, W. Ding, J. Xu, R. Chen, J. Xie, W. Zhu, L. Jia and T. Ma, *Research Article*, (2014).
- [167] J. Sahoo and S.K. Paidesetty, *Journal of Taibah University Medical Sciences*, (2017), 12(2), P. 115-124.
- [168] M.P. Sathisha, U.N. Shetti, V.K. Revankar, K.S.R. Pai, *European Journal of Medicinal Chemistry*, (2008), 43(11), 2338-2346.
- [169] T. Aiyelabola, E. Akinkunmi, E. Obuotor, I. Olawuni, D. Isabirye and J. Jordaan, *Bioinorganic Chemistry and Applications*, (2017), 2017, Article ID 6426747, 9 pages.
- [170] A.I. Mosa, A.A.A. Emara, J.M. Yousef and A.A. Saddiq, *Spectrochimica Acta-Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, (2011), 81(1), pp. 35-43.
- [171] E.S. Aazam, A.F. EL Hussein, and H.M. Al-Amri, *Arabian Journal of Chemistry*, (2012), 5, 45-53.
- [172] T. Yu, S. Yang, Y. Zhao, H. Zhang, D. Fan, X. Han and Z. Liu, *Inorganica Chimica Acta*, (2011), 379, 171-174.
- [173] N.S. Youssef, E. El-Zahany, A.M.A. El-Seidy, A. Caselli and S. Cenini, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, (2009), 308, 159-168.
- [174] N. Raman, S. Sobha and L. Mitu, Springer, *Monatshefte Für Chemie - Chemical Monthly*, (2012), 143, 1019-1030.
- [175] Z. Afrasiabi, E. Sinn, P.P. Kulkarni, V. Ambike, S. Padhye, D. Deobagakar, M. Heron, C. Gabbutt, C.E. Anson and A.K. Powell, *Inorganica Chimica Acta*, (2005), 358(6), 2023-2030.
- [176] A. Bekhradnia and Z. Ghanbarimasir, *Pharmaceutica Analytica Acta*, (2016), 7, 461.
- [177] J. Osredkar and N. Sustar, *Journal of Clinical Toxicology*, (2011), S3:001.
- [178] C. Minoia, E. Sabbioni, P. Apostoli, R. Pietra, L. Pozzoli, M. Gallorini, G. Nicolaou, L. Alessio, and E. Capodaglio, *Science of the Total Environment*, (1990), 95, pp. 89-105.
- [179] C.X. Zhang, H-C. Liang, K-J. Humphreys and K.D. Karlim, *Eddition L.I. Simandi Budapest*, (2002), p. 79-121.
- [180] M.C Linder, Plenum Press: New York, (1991), p. XIV- 526.
- [181] B. Halliwell, and J.M. Gutteridge, *Methods in Enzymology*, (1990), 186, 1-85.
- [182] S.D. Aust, L.A. Morehouse and C.E. Thomas, *Journal of Free Radicals in Biology & Medicine*, (1985), 1(1), 3-25.
- [183] J.R. Turnlund, W.R. Keyes, H.L. Anderson and L.L. Acord, *American Journal of Clinical Nutrition*, (1989), 49(5), 870-878.
- [184] A. Geiger and J. Cooper, Cooper Environmental Services LLC, (2010).

- [185] G. Gupta-Elera, A.R. Garrett, R.A. Robison and K.L. O'Neill, *European Journal of Cancer Prevention*, (2012), 21, 155-162.
- [186] E. Spisni, M.C. Valerii, M. Manerba, A. Strillacci, E. Polazzi, T. Mattia, C. Griffoni and V. Tomasi, *NeuroToxicology*, (2009), 30, 605-612.
- [187] T. Persichini, Z. Percario, E. Mazzon, M. Colasanti, S. Cuzzocrea and G. Musci, *Antioxid Redox Signal*, (2006), 8, 1897-1904.
- [188] K.R. Rupesh, A.M. Priya, B. Sundarakrishnan, R. Venkatesan, B.S. Lakshmi and S. Jayachandran, *European Journal of Medicinal Chemistry*, (2010), 45, 2141-2146.
- [189] Y. Kanemaru, Y. Momiki, S. Matsuura, T. Horikawa, J. Gohda, J. Inoue, Y. Okamoto, M. Fujita and M. Otsuka, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin (Tokyo)*, (2011), 59, 1555-1558.
- [190] P. Jaividhya, R. Dhivya, M.A. Akbarsha and M. Palaniandavar, *Journal of Inorganic Biochemistry*, (2012), 114, 94-105.
- [191] J.D. Ranford, P.J. Sadler and D.A. Tocher, *Journal of the Chemical Society, Dalton transactions*, (1993), (22), 3393-3399.
- [192] C.H. Ng, K.C. Kong, S.T. Von, P. Balraj, P. Jensen, E. Thirthagiri, H. Hamada and M. Chikira, *Dalton Transactions*, (2008), 8, 447-454.
- [193] A. Hussain, D. Lahiri, M.S. Ameerunisha Begum, S. Saha, R. Majumdar, R.R. Dighe and A.R. Chakravarty, *Inorganic Chemistry*, (2010), 49:4036-4045.
- [194] C. Fernandes, G.L. Parrilha, J.A. Lessa, L.J.M. Santiago, M.M. Kanashiro, F.S. Boniolo, A.J. Bortoluzzi, N.V. Vugman, M.H. Herbst and A.J. Horn, *Inorganica Chimica Acta*, (2006), 356, 3167-3176.
- [195] B.C. Bales, T. Kodama, Y.N. Weledji, M. Pitié, B. Meunier and M.M. Greenberg, *Nucleic Acids Research*, (2005), 33, 5371-5379.
- [196] J. Serment-Guerrero, P. Cano-Sanchez, E. Reyes-Perez, F. Velazquez-Garcia, M.E. Bravo-Gomez and L. Ruiz-Azuara, *Toxicology in Vitro*, (2011), 25, 1376-1384.
- [197] S. Okamoto and L.D. Eltis, *Metallomics*, (2011), 3, 963-970.
- [198] B. Dehon, C. Nisse, M. Lhermitte and J-M. Haguenoer, *Annales de Toxicologie Analytique*, vol. XHI, n° 3, (2001).
- [199] P.T. Bhattacharya, S.R. Misra and M. Hussain, *Scientifica*, (2016), 2016, Article ID 5464373, 12 pages.
- [200] M. Kobayashi and S. Shimizu, *European Journal of Biochemistry*, (1999), 261, 1-9.
- [201] M.J. Warren, E. Raux, H.L. Schubert and J.C. Escalante-Semerena, *Natural Product Reports*, (2002), 19, 390-412.
- [202] R. Banerjee and S.W. Ragsdale, *Annual Review of Biochemistry*, (2003), 72, 209-247.
- [203] Wolfgang Jelkmann, *Open Journal of Hematology*, (2012), 3-6.
- [204] Toxicological profile for cobalt, Agency for Toxic Substances and Disease Registry Division of Toxicology/Toxicology Information Branch, (2004).
- [205] R.A. Goyer and T.W. Clarkson, Copyright © 2001 by the McGraw-Hill Companies.
- [206] C. Meyer-Bisch, Q.T. Pham, J.M. Mur, N. Massin, J.J. Moulin, D. Teculescu, B. Carton, F. Pierre and

- F. Baruthio, *British Journal of Industrial Medicine's*, (1989), 46, 302-309.
- [207] N.L. Sprince, L.C. Oliver, E.A. Eisen, R.E. Greene and R.I. Chamberlin, *American review of respiratory disease*, (1988), 138, 1220-1226.
- [208] L. Samal, and C. Mishra, *International Journal for Agro Veterinary and Medical Sciences*, (2011), 5(3), 349-361.
- [209] A. Sigel, H. Sigel and R.K.O. Sigel, (Eds) Sigel, A., Sigel, H. John Wiley & Sons, Ltd. Chichester, U.S.A. (2008).
- [210] A.M.Sydor and D.B. Zamble, (Eds.) Banci, Lucia. Springer. U.S.A. (2013), p. 375-416.
- [211] R. Dixit, Wasiullah, D. Malaviya, K. Pandiyan, U.B. Singh, A. Sahu, R. Shukla, B.P. Singh, J.P. Rai, P.K. Sharma, H. Lade and D. Paul, *Sustainability*, (2015), 7, 2189-2212.
- [212] M. Can, F.A. Armstrong and S.W. Ragsdale, *Chemical Reviews*, (2014), 114(8), 4149-4174.
- [213] S. W. Ragsdale, *Metal Ions in Life Sciences*, (2014), 14, 125-145.
- [214] V.C.-C. Wang, S.W. Ragsdale and F.A. Armstrong, Springer Dordrecht, (2014), Vol. 14, p. 71-97.
- [215] N.E. Dixon, C. Gazzola, R.L. Blakeley, and B. Zerner, *Journal of the American Chemical Society*, (1975), 97, 4131-4133.
- [216] H.J. Evans, A.R. Harker, H. Papen, S.A. Russell, F.J. Hanus and M. Zuber, *Annual Review of Microbiology*, (1987), 41, 335-361.
- [217] J.C. Polacco, P. Mazzafera and T. Tezotto, *Plant Science*, (2013), 199-200, 79-90.
- [218] H.S. Shafaat, O. Rüdiger, H. Ogata and W. Lubitz, *Biochimica & Biophysica Acta*, (2013), 1827(8-9), 986-1002.
- [219] C. Bagyinka, *International Journal of Hydrogen Energy*, (2014), 39(32), 18521-18532.
- [220] D. Brazzolotto, M. Gennari, N. Queyriaux, T.R. Simmons, J. Pécaut, S. Demeshko, F. Meyer, M. Orio, V. Artero and C. Duboc, *Nature Chemistry*, (2016), 8, 1054-1060.
- [221] P.T. Chivers, *Metallomics*, (2015), 7, 590-595.
- [222] K. Yokoi, E.O. Uthus and F.H. Nielsen, In *Proceedings of the 7th International Symposium on Metal Ions in Biology and Medicine*, May 5-9, St. Petersburg, Russia, (2002).
- [223] R.C. Wilfred, (2012), www.blissreturned.wordpress.com/2012/02/29/nickel.
- [224] G.F. Calogiuri, D. Bonamonte, C. Foti and S. Al-Sowaidi, *Journal of Allergy & Therapy*, (2016), 7(5).
- [225] F. Torres, M. das Gracas, M. Melo and A. Tosti, *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, (2009), 2, 39-48.
- [226] R. B. Schiffer, F. W. Sunderman, Jr., R. B. Baggs and J. A. Moynihan, *Journal of Neuroimmunology*, (1991), 34, 229-239.
- [227] M. Freitas, P. Barcellos-de-Souza, C. Barja-Fidalgo and E. Fernandes, *Biometals*. (2013), 26(1), 13-21.
- [228] A. Au, J. Ha, M. Hernandez, A. Polotsky, D. S. Hungerford and C. G. Frondoza, *Journal of Biomedical Materials Research - Part A*, (2006), 79, 512-521.
- [229] M. Anke, A. Trüpschuch and G. Gunstheimer, *Kluwer Academic*, (2002), p. 685-686.

- [230] S.G. Schafer and W. Forth, *Ecotoxicology and Environmental Safety*, (1983), 7, 87-95.
- [231] J. Tallkvist, A. M. Wing, and H. Tjalve, *Pharmacology and Toxicology*, (1994), 75, 244-249.
- [232] M. Muller-Fassbender, B. Elsenhans, A. T. McKie and K. Schumann, *Toxicology*, (2003), 185,141-153.
- [233] International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, (1990).
- [234] R.F.M. Herber and M. Stoepler, 1st Edition, Elsevier Science, (1994), vol. 15, p. 575.
- [235] L. Rink, IOS Press, Amsterdam, Les Pays-Bas, (2011), p. 596.
- [236] R.A. Wapnir, CRC Press, (1990), p.352.
- [237] C.C. Pfeiffer and E.R. Braverman, *Biological Psychiatry*, (1982), 17(4), 513-532.
- [238] H. Tapiero and K.D. Tew, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, (2003), 57, 399-411.
- [239] G.K. Walkup, S.C. Burdette, S.J. Lippard and R.Y. Tsien, *Journal of the American Chemical Society*, (2000), 122, 5644-5645.
- [240] E.C. Fusch and B. Lippert, *Journal of the American Chemical Society*, (1994), 116, 7204-7209.
- [241] M. Maywald, I. Wessels and L. Rink, *International Journal of Molecular Sciences*, (2017), 18, 2222.
- [242] J. Osredkar and N. Sustar, *Journal of Clinical Toxicology*, (2011), S3:001.
- [243] A. Krezel and W. Maret, *Archives of Biochemistry and Biophysics*, (2016), 611, 3-19.
- [244] S. Lukman, H. Al Safar, S.M. Lee, K. Sim, *Journal of Endocrinology and Metabolism*, (2015), 5(5), 273-283.
- [245] G. Nowak, B. Szewczyk and A. Pilc, *An update. Pharmacol Reports*. (2005), 57(6), 713-718.
- [246] K. Kaur, R. Gupta, S.A. Saraf, and S.K. Saraf, *Comprehensive Reviewsin Food Science and Food Safety*, (2014), 13(4), p.358-376.
- [247] A.S. Prasad, *Molecular Medicine*, (2008), 14(5-6), 353-357.
- [248] L. Rink and H. Haase, *Trends in Immunology*, (2007), 28(1), 1-4.
- [249] Y. Wang, Z. Sun, A. Li and Y. Zhang, *World Journal of Surgical Oncology*, (2019), 17, 78.
- [250] Z. Jaafari- Ashkavandi, B. Khademi, M. Malekzadeh, and Z. Shahmoradi, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, (2018), 20 (2), 545-548.
- [251] Y. Chin, S.H. Lim, Y. Zorlu, V. Ahsen, L.V. Kiew, L.Y. Chung, F. Dumoulin, and H.B. Lee, *PLoS One*, (2014), 9(5), e97894.
- [252] A.E. Stacy, D. Palanimuthu, P.V. Bernhardt, D.S. Kalinowski, P.J. Jansson and D.R. Richardson, *Journal of Medicinal Chemistry*, (2016), 59(10), 4965-4984.
- [253] Ministry of Public Health D.G. of Preventive Medicine Public Kabul, (2010).
- [254] I. Wessels, M. Maywald, and L. Rink, *Nutrients*, (2017), 9(12), 1286.
- [255] C. Kara, R. Orbak, I.M. Dagsuyu, Z. Orbak, N. Bilici, K. Gumustekin, , *European Journal of Dentistry* (2009), 3, 10-15.

CHAPITRE II
PARTIE
EXPÉRIMENTALE

Le présent chapitre est consacré à la partie expérimentale relative à notre travail. En effet, après la description des modes opératoires adoptés pour l'élaboration des quatre dérivés de la coumarine ainsi que de leurs complexes de cobalt (II), cuivre (II), nickel(II) et zinc (II) isolés à l'état solide, nous développons les différentes techniques de caractérisation et appareillages utilisés dans cette étude suivi de la description des modes opératoires de l'étude biologique.

II-1- Réactifs et solvants

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

Tableau II.1 : Liste des réactifs et solvants utilisés

| Produit | Formule chimique | Masse molaire (g/mol) | Marque | Pureté |
|---------------------------------|---|-----------------------|-----------------|--------|
| 4-hydroxycoumarine | C ₉ H ₆ O ₃ | 162.14 | Sigma-Aldrich | 99% |
| Salicylaldéhyde | C ₇ H ₆ O ₂ | 122,12 | Sigma-Aldrich | 99% |
| 2-hydroxynaphtaldéhyde | C ₁₁ H ₈ O ₂ | 172,18 | Sigma-Aldrich | 99% |
| 4-bromoaniline | BrC ₆ H ₆ N | 172,02 | Sigma-Aldrich | 99% |
| Disulfure de carbone | CS ₂ | 76.14 | Sigma-Aldrich | 99% |
| Nickel(II) chloride hexahydraté | NiCl ₂ · 6H ₂ O | 237.69 | Merck | 99% |
| Cuivre (II) chloride dihydraté | CuCl ₂ · 2H ₂ O | 170.48 | Merck | 98% |
| Cobalt(II) chloride hexahydrate | CoCl ₂ · 6H ₂ O | 237.93 | Merck | 98% |
| Zinc (II) chloride | ZnCl ₂ | 136.28 | Merck | 98% |
| Triéthylamine | C ₆ H ₁₅ N | 101.19 | Honeywell Fluka | 99.5% |
| Nitrate de plomb | PbN ₂ O ₆ | 331.21 | Honeywell Fluka | 99% |
| Acide sulfurique | H ₂ SO ₄ | 98.08 | Sigma-Aldrich | 97% |
| Acide chlorhydrique | HCl | 36.46 | Honeywell Fluka | 37% |
| hydroxyde d'ammonium | NH ₄ OH | 35,05 | Honeywell Fluka | 25% |
| Acétonitrile | CH ₃ CN | 41.05 | Biochem | 99.5% |
| Alcool isopropylique | C ₃ H ₈ O | 60,10 | Sigma-Aldrich | 99.5% |
| Diéthyléther | C ₄ H ₁₀ O | 74,12 | Carlo Erba | 99% |
| Diméthyle sulfoxide | C ₂ H ₆ OS | 78.13 | Sigma-Aldrich | 99.5% |
| Ethanol | C ₂ H ₅ O | 46.07 | Honeywell Fluka | 99.8% |

| | | | | |
|-------------|---------------------------------|--------|-----------------|-------|
| Ethanol | C ₂ H ₅ O | 46.07 | Biochem | 96% |
| Méthanol | CH ₄ O | 32.04 | Honeywell Fluka | 99.9% |
| Chloroforme | CHCl ₃ | 119.38 | Carlo Erba | 99% |

II-2- Méthodes de synthèse

II-2-1- Synthèse des ligands

Les ligands 3-(2-hydroxybenzoyl)-2*H*-chromèn-2-one (**L**₁), 3-(2-hydroxybenzoyl)-2*H*-benzo[f]chromèn-2-one (**L**₂), N,N'-di(4-bromophényl)-4-hydroxycoumarin-3-carboximidamide (**L**₃) et N-4-bromophényl-4-hydroxycoumarin-3-carbothioamides (**L**₄) ont été synthétisés selon les modes opératoires décrites dans la littérature [1].

II-2-1-a- Synthèse du ligand 3-(2-hydroxybenzoyl)-2*H*-chromèn-2-one (**L**₁) et 3-(2-hydroxybenzoyl)-2*H*-benzo[f]chromèn-2-one (**L**₂)

Un mélange de 4-hydroxy-2*H*-chromèn-2-one (**1**) (1,62 g, 0,01 mol), 0,01 mol de salicyaldéhyde (**2a**) (ou 2-hydroxynaphtaldéhyde (**2b**)) et 300µl d'une base organique la triéthylamine en tant que catalyseur ont été bien mélangés dans 20 ml d'éthanol. Ces mélanges réactionnels ont été maintenus sous agitation magnétique constante et au reflux pendant une heure et demi. Les résidus jaunes formés pour **L**₁ et **L**₂ ont été filtrés et lavés avec de l'éthanol chaud. Après séchage, les solides isolés ont été recristallisés dans le méthanol (schéma II.1).

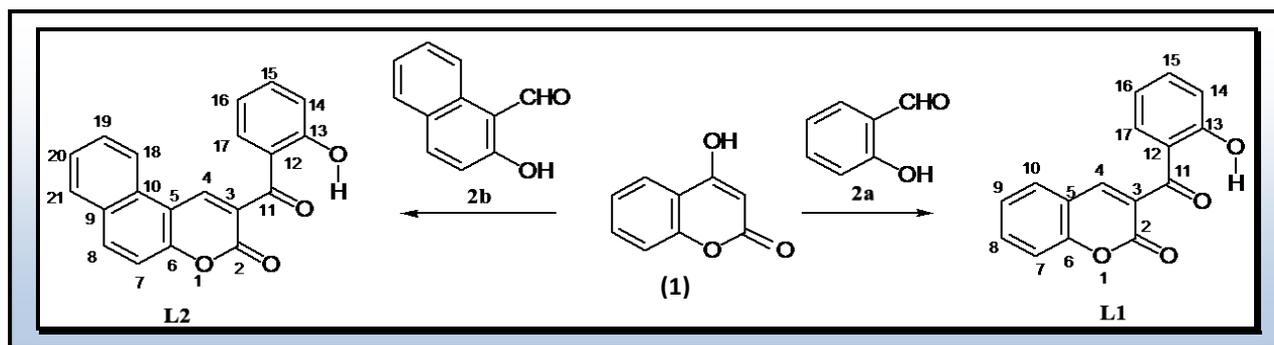


Schéma II.1 : Synthèse des ligands **L**₁ et **L**₂

II-2-1-b- Synthèse des ligands N,N'-di(4-bromophényl)-4-hydroxycoumarin-3-carboximidamide (**L**₃) et de N-4-bromophényl-4-hydroxycoumarin-3-carbothioamides (**L**₄)

La synthèse des ligands **L**₃ et **L**₄ a été réalisé en deux étapes, en premier lieu la synthèse du réactif 4-bromophénylthiocyanate suivi de la réaction de condensation de ce dernier dans le

DMSO avec la 4-hydroxy-2*H*-chromène-2-one (**1**) en présence de la triéthylamine comme catalyseur.

✚ Synthèse de 4-bromophénylisothiocyanate

Le composé 4-bromophénylisothiocyanate (**3**) a été synthétisé comme indiqué dans la littérature [2]:

Dans un ballon à tricol de 250 mL, équipé d'un agitateur magnétique et d'une ampoule à brome en laissant le troisième col ouvert, sont introduits (quand le ballon est bien refroidit dans un bain de glace) 25,80 g de 4-bromoaniline (0,15 mole), 12,37 mL (0,2 mole) de disulfure de carbone et 20 ml d'éthanol. Le mélange est soumis à une agitation, puis 22,5 mL (0,56 mole) de NH_4OH ($d=0,88$) versés dans l'ampoule à brome sont ajoutés goutte à goutte avec agitation. L'agitation est maintenue pendant 30 minutes puis au repos pendant 30 minutes. La suspension laiteuse formée devient claire et un précipité important d'ammonium 4-bromophényl dithiocarbamate se cristallise. Le sel est laissé au repos pendant une nuit, puis filtré et lavé avec un peu d'éther éthylique.

Le sel formé est dissous dans 800 mL d'eau distillée puis transféré dans un ballon à fond rond de 2 litres. Sous agitation constante on ajoute à cette solution 43,50 g (0,13 mole) de $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ dissouts dans 87,50 mL d'eau distillée. Le PbS se sépare comme précipité brun qui devient rapidement noir. Le mélange est ensuite distillé sous la vapeur d'eau, le 4-bromophénylisothiocyanate (**3**) est récupéré dans un ballon contenant 2,50 ml d'acide sulfurique 0,5M. Ce dernier est séparé en un solide blanc gris et lavé avec de l'eau froide pour éliminer les traces d'acide sulfurique. Le rendement en 4-bromophénylisothiocyanate est de 39% (12,42 g) et $P_{\text{exp}} = 61^\circ\text{C}$ (rapporté 50%, 61°C [2]).

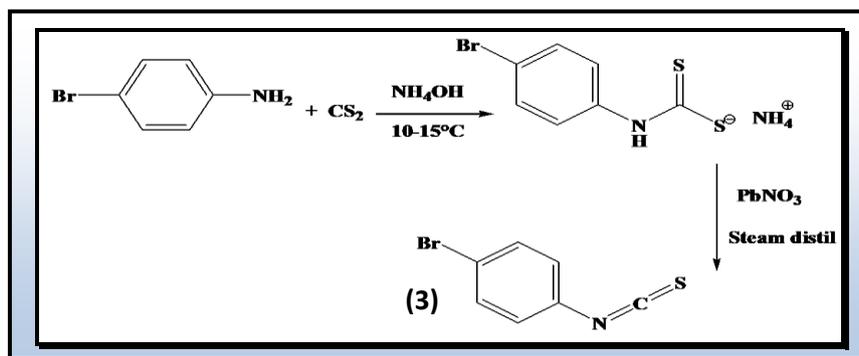


Schéma II.2 : Synthèse de p-bromophényl isothiocyanate

✚ Synthèse de N,N'-di(4-bromophényl)-4-hydroxycoumarin-3-carboximidamide (L₃) [3]

Dans un ballon contenant 10 ml de diméthylsulfoxyde DMSO, sont introduits $5 \cdot 10^{-3}$ moles de 4-hydroxycoumarine (**1**) et $5 \cdot 10^{-3}$ moles de triéthylamine. Le mélange réactionnel est soumis à une agitation pendant 15 mn, on ajoute ensuite $5 \cdot 10^{-3}$ moles de 4-bromophénylisothiocyanate (**3**) en maintenant l'agitation à température ambiante pendant 15 heures. Après addition de 50 mL d'eau distillée glacée il se forme une solution trouble.

On fait une extraction deux fois avec un mélange d'éther éthylique et d'éther de pétrole (20ml / 20ml), un solide passe dans la phase organique sous forme d'un surnageant, récupéré par filtration et recristallisé avec de l'isopropanol et noté L₃ (1,15 g, 45%).

✚ Synthèse de N-4-bromophényl-4-hydroxycoumarin-3-carbothioamides (L₄) [3]

Le filtrat est recueilli, la phase aqueuse est séparée, acidifiée avec du HCl (**1N**) jusqu'à pH entre 4 et 5. A une agitation constante pendant 1,5 h et à température ambiante, le précipité ainsi formé a été récupéré par filtration et lavé plusieurs fois avec de l'eau. Le solide a été recristallisé dans l'alcool isopropylique pour donner du (N)-4-bromophényl-4-hydroxycoumarin-3-carbothioamide L₄ (0,66g, 35%).

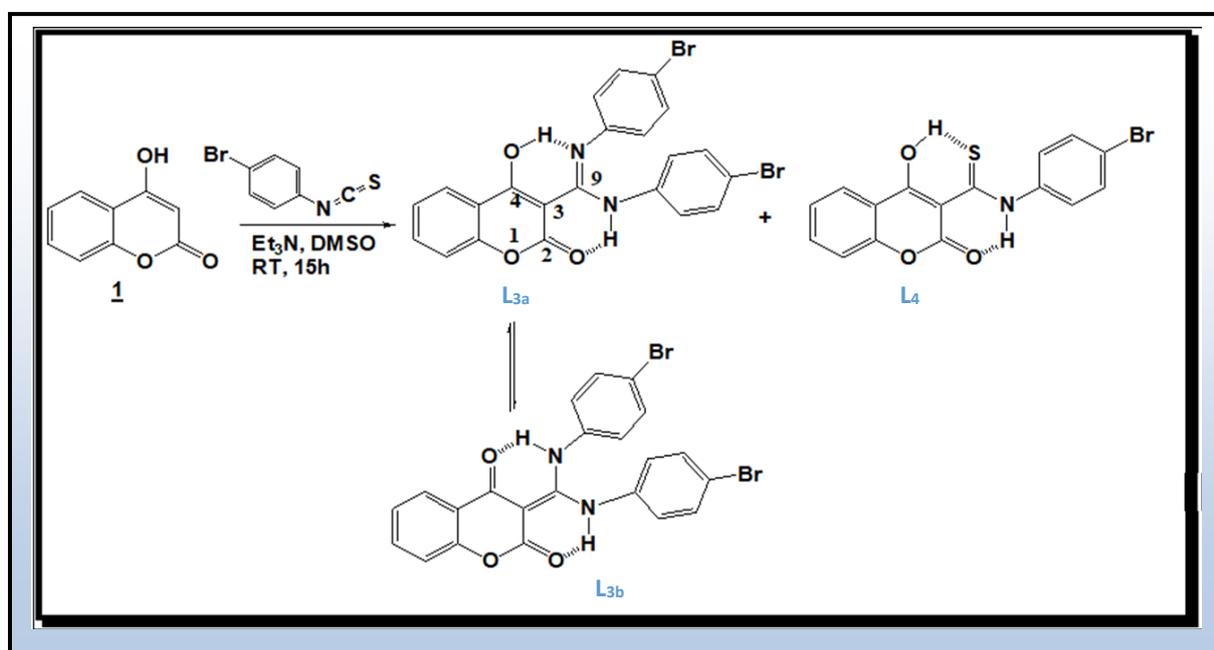


Schéma II.3 : Synthèse des Ligands L₃ et L₄

II-2-2- Synthèse des complexes

II-2-2-a- Synthèse des complexes du ligand L₁

Dans un ballon à tricol, muni d'un thermomètre gradué, d'un réfrigérant et d'un agitateur magnétique, est placé 1 mmol (0,266 g) du ligand L₁ dissous dans 20 mL d'éthanol. Une quantité équimolaire de chlorure métallique, elle-même dissoute dans 5 mL d'éthanol est alors ajoutée au mélange sous agitation magnétique. Une solution basique de NH₄OH diluée est ensuite additionnée, jusqu'à pH soit entre 7-8. Le mélange final est maintenu au reflux et sous agitation magnétique pendant environ cinq heures. Le contenu du ballon est alors refroidis, filtré et les solides obtenus sont purifiés puis séchés sous vide.

II-2-2-b- Synthèse des complexes du ligand L₂

Les complexes du ligand L₂ ont été préparés au reflux et sous agitation magnétique constante, en versant la solution du sel métallique (II) (1 mmol dissout dans environ 5 mL d'éthanol) à la solution jaune du ligand L₂ (1 mmol (0,316g) dissoute dans environ 80 mL éthanol) dans un rapport stœchiométrique sel métallique / ligand de 1:1. Le pH de ce mélange réactionnel est ajusté entre 7-8 en ajoutant une solution diluée de NH₄OH. Un changement de couleur a été observé ceci assure la formation instantanée des complexes. Les mélanges ont été maintenus sous reflux pendant 6 h, au cours de cette période les complexes ont précipité sous forme de poudre. Après refroidissement les solides sont filtrés, lavés avec le solvant de la réaction chaud ensuite séchés sous vide.

II-2-2-c- Synthèse des complexes du ligand L₃

Une solution éthanolique contenant 0,5 mmol de MCl₂, xH₂O (M = Cu, Co, Ni et Zn) a été versée goutte à goutte sur 0,5 mmol (0,257 g) de L₃ également dissout dans un mélange éthanol-chloroforme (10 ml / 20 ml). Quelques gouttes de la solution diluée de NH₄OH sont ajoutées à fin d'ajuster le pH entre 7-8. Les mélanges réactionnels ont été chauffés au reflux et un solide s'est formé au bout de 6 heures. Les précipités formés sont filtrés et lavés avec de l'éthanol et chloroforme chauds ensuite séchés sous vide.

II-3- Méthodes d'analyses et techniques expérimentales de caractérisation

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

II-3-1- Méthodes d'analyse

II-3-1-a- Analyse élémentaire

La microanalyse se propose de déterminer la composition chimique centésimale des éléments d'une structure donnée.

L'analyse des éléments carbone, hydrogène et azote a été réalisée au service de microanalyse, département de chimie - université d'Aveiro, Portugal. Les analyses ont été effectuées sur un analyseur élémentaire de type Truspec 630-200-200 Analyse élémentaire-équipement, La tension de l'aiguille a été réglée à 3000 V, avec la source d'ions à 80 °C et la température de désolvatation à 150 °C. La tension du cône était de 35 V.

II-3-1-b- Dosage du chlore

Le chlore a été déterminé d'une manière générale par une méthode gravimétrique sous forme d'AgCl [4]. Les Complexes synthétisés sont insolubles en milieux aqueux, subissent une fusion alcaline avec le carbonate de sodium à 900°C. Le chlore libéré en solution aqueuse est précipité sous forme d'AgCl puis dosé par gravimétrie.

II-3-2-Techniques expérimentales de caractérisation

Les ligands et leurs complexes métalliques synthétisés, sont analysés par plusieurs méthodes de caractérisation nous citons : les méthodes spectroscopiques (spectroscopie infrarouge, spectroscopie de résonance magnétique nucléaire de proton RMN ¹H et de carbone RMN ¹³C, spectroscopie UV-Visible) et la spectrométrie de masse, à fin de confirmer leurs structures.

II-3-2-a- Analyse conductimétrique

principe de la méthode

Les mesures de la conductivité nous renseignent sur la nature électrolytique des complexes (ionique ou neutre).

Les valeurs des conductivités molaires des complexes ont été déterminées en appliquant la relation suivante :

$$\Lambda_M = \delta / C_M$$

Où :

Λ_M : Conductivité molaire exprimée en $\Omega^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$.

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

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

Comme la concentration des complexes dissous dans le DMSO est prise égale à 10^{-3} M, la relation précédente devient :

$$\Lambda_M = \delta/10^{-6}$$

Appareillage

Les mesures conductimétriques ont été effectuées au laboratoire LPCM de L'UMMTO, à l'aide d'un conductimètre de type Consort C3030 préalablement étalonné par une solution de KCl (10^{-2} M) à une température de 25°C , la constante de cellule K est égale à 0,98. Comme les complexes sont solubles dans le diméthylsulfoxyde (DMSO), les mesures ont été prises pour des solutions de concentration égale à 10^{-3} M dans ce solvant.

II-3-2-b- Point de fusion

La mesure des points de fusion a été effectuée à l'aide d'un appareil digital de type melting point Apparatus SMP30 au laboratoire pédagogique de chimie pharmaceutique, Département de Chimie de l'UMMTO.

II-3-2-c- Analyses thermiques (ATG, ATD et DSC)

+ Principe

Les techniques d'analyse thermique telles que la thermogravimétrie (ATG) et l'analyse thermique différentielle (ATD) ont été largement appliquées dans l'étude du comportement thermique des complexes métalliques [5].

L'analyse thermogravimétrique trace l'évolution de la masse de l'échantillon lors d'une montée en température. Les données fournissent des informations concernant la stabilité et la décomposition thermiques de cet échantillon à l'état solide en fonction de la température.

+ Dispositif expérimental

Les analyses thermiques ont été effectuées par prestation de service au centre de recherche (CRAPC). Elles ont été réalisées dans des creusets en alumine à l'aide d'un appareil SDT Q600 TA Instrument, sous atmosphère d'azote, dans l'intervalle de température $50-1000^{\circ}\text{C}$, à une vitesse de chauffage de $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$.

II-3-2-d- Chromatographie sur couche mince (CCM)

+ principe

La chromatographie sur couche mince est une méthode d'analyse qui est basée sur le phénomène d'adsorption où la phase mobile est un solvant ou un mélange de solvants (éluant) et une

phase stationnaire fixée sur une plaque de verre en gel de silice ou une feuille semi-rigide d'aluminium. Les substances à analyser déposées sur la phase stationnaire migrent à une vitesse qui dépend de leur nature et celle du solvant avec un rapport frontal (R_f) qui est défini par le rapport suivant [6] :

$$R_f = d \text{ substance} / d \text{ solvant}$$

Dans lequel :

d substance : Distance parcourue par le composé (mesurée au centre de la tache).

d solvant : Distance parcourue par le front du solvant.

L'éluant doit être choisi de telle sorte que produits et réactifs aient des R_f différents, afin de pouvoir les distinguer sur la plaque.

La pureté des ligands synthétisés a été contrôlée par chromatographie sur couche mince (CCM), en utilisant des plaques prêtes à l'emploi en gel de silice de type Merck 60 F254 d'épaisseur 0,2mm. Les produits sont dissous dans le chloroforme ; l'éluant utilisé est un mélange de solvants chloroforme / méthanol (2 ml / 7 gouttes). La révélation des produits a été effectuée en utilisant l'iode sublimé.

II-3-2-e- Mesures magnétiques

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

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

II-3-2-f- Méthodes spectroscopiques

La spectroscopie est l'étude du rayonnement électromagnétique émis, absorbé ou diffusé par les atomes ou les molécules. Elle fournit des informations sur l'identité, la structure et les niveaux énergétiques des atomes et des molécules grâce à l'analyse de l'interaction des rayonnements électromagnétiques avec la matière.

L'énergie d'une molécule résulte de quatre contributions : L'énergie des électrons (E_e), l'énergie de translation (E_t), l'énergie de vibration (E_v) et l'énergie de rotation (E_r). Ces énergies sont quantifiées.

Spectrométrie infrarouge (IR)

La spectrométrie infrarouge est une technique d'analyse très puissante qui permet d'étudier les liaisons et la symétrie des molécules en phase gazeuse, liquide et solide.

- Principe de la méthode

La spectrométrie infrarouge est très sensible à la nature des liaisons entre les atomes d'une molécule. L'absorption par la surface d'un échantillon du rayonnement infrarouge affecte les niveaux énergétiques des liaisons interatomiques de la molécule. Elle permet de caractériser les fonctions chimiques de produits organiques.

L'absorption d'une radiation infrarouge a pour effet de faire vibrer l'assemblage d'atomes en modifiant les distances interatomiques (élongation) ou les angles normaux des liaisons (déformation angulaire).

La dégénérescence des niveaux énergétiques en plusieurs niveaux vibrationnels se traduit sur le spectre par l'apparition de différentes bandes d'absorption.

Le spectre IR représente graphiquement la transmittance (T) exprimée en (%) en fonction de la longueur d'onde et chaque pic de ce spectre nous renseigne sur une fonction formelle.

- Appareillage

Les spectres infrarouges des ligands et ceux des complexes correspondants ont été enregistrés à l'état solide à l'aide d'un spectromètre IR à transformée de fourrier modèle BRUKER TENSOR 27 IR au laboratoire LPCM de l'UMMTO et ce, dans la gamme spectrale $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$.

Spectrométrie RMN ^1H et ^{13}C

La résonance magnétique nucléaire est très utilisée dans le domaine de la chimie organique et ce, dans l'étude des structures des molécules organiques.

- Principe de la méthode

La spectrométrie de la résonance magnétique nucléaire consiste à appliquer dans le volume d'analyse une onde d'impulsion appartenant à la gamme radio, pendant un temps très bref. Les noyaux dont la fréquence d'excitation est égale à la fréquence de l'onde d'impulsion subissent une transition entre différents états d'énergie. Leurs spins sont excités, puis ils reviennent à leur état initial d'équilibre en émettant des signaux (amplitude, fréquence, largeur de raie), ce qui permet d'identifier et de quantifier les noyaux résonnants.

- Appareillage

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C dans le DMSO- d_6 ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre BRUKER Avance 300, (300,13 MHz pour ^1H et 75,47 MHz pour ^{13}C) à l'université de Besançon, France. Les déplacements chimiques ont été rapportés en parties par million (ppm) en utilisant le TMS comme référence interne.

+ Spectrophotométrie UV-Visible

- Principe de la méthode

La spectrophotométrie Uv- visible est basée sur la mesure de l'absorbance de l'espèce à étudier en solution. L'absorbance à une longueur d'onde λ est définie par $A = \text{Log}(I_0 / I_t)$, I_0 étant la quantité de lumière incidente et I_t est la quantité de lumière transmise à cette longueur d'onde. Grandeur additive, elle est reliée à la concentration de l'espèce absorbante par la loi de Beer-Lambert :

$$A(\lambda) = \varepsilon(\lambda) \cdot c \cdot l$$

Où :

$A(\lambda)$: absorbance.

$\varepsilon(\lambda)$: coefficient d'absorption molaire exprimé en $\text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{L}$, il dépend de λ de la substance absorbante.

l : l'épaisseur de la substance absorbante traversée par le faisceau lumineux donnée en cm.

c : concentration de l'espèce absorbante ($\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$).

L'absorption Uv- visible est provoquée par l'excitation et la migration des électrons d'un niveau d'énergie à un autre.

Le signal enregistré $A = f(\lambda)$ appelé spectre Uv-visible nous permet de déterminer la coordinance autour de l'ion central.

- Appareillage

Les spectres Uv- visible ont été enregistrés à l'aide d'un spectrophotomètre Uv-visible modèle JENWAY 6800 au laboratoire LPCM de l'UMMTO. A température du laboratoire, les mesures ont été effectuées dans le solvant DMSO en utilisant des cuves en quartz suprasil.

+ Spectrométrie de masse

- Principe de la méthode

La spectrométrie de masse est une technique d'analyse qui permet la détermination des masses moléculaires des composés à analyser ainsi que leur identification et leur quantification.

Elle est fondée sur la séparation et la détection d'ions formés dans une source d'ionisation ou dans une chambre de collision, ces ions proviennent de la molécule analysés. Les ions moléculaires se fragmentent pour donner des ions fils en suivant des règles de fragmentation connues et caractéristiques des structures des molécules à analyser. Il est donc possible, avec cette méthode, d'obtenir des informations structurales.

Le graphique représentant l'intensité des ions en fonction de leur rapport m/z (où m représente la masse et z la valence) est appelé spectre de masse.

- Appareillage

L'analyse par spectrométrie de masse ESI à ions positifs a été réalisée à l'université d'Aveiro, Portugal, à l'aide d'un appareil Q-TOF2 [diluant 1 mL de la solution de chloroforme échantillon (environ 10^{-5} M) dans 200 mL d'une solution à 0,1 % d'acide trifluoroacétique / méthanol]. L'azote était utilisé comme gaz nébuliseur et l'argon comme gaz de collision.

+ Spectrophotométrie de fluorescence

- Principe

La fluorescence est un phénomène physique dans lequel une molécule absorbe de l'énergie E_2 provenant d'une source lumineuse (laser, lampe à vapeur de mercure...). Il y a ainsi passage d'un état fondamental S_0 à un état excité S_2 avec changement d'orbitale des électrons. Cet état excité S_2 a une durée de vie très courte.

Des changements conformationnels font passer la molécule de l'état excité S_2 à un état excité plus stable S_1 : c'est la conversion interne (CI). Le passage de l'état excité S_1 à l'état fondamental S_0 se fait avec libération d'un photon d'énergie inférieure E_1 donc de longueur d'onde supérieure à celui qui a été absorbé.

- Appareillage

Les mesures de fluorescence ont été réalisées en solution dans le DMSO, sur un fluorimètre JASCO-spectrofluomètre FP-8200 au niveau du laboratoire de Chimie Organique Appliquée (Groupe Hétérocycles) de l'USTHB.

Les solutions ont été préparées de manière à ce que leur absorbance à la longueur d'onde d'excitation soit inférieure à 1, afin d'éviter tout effet de filtre interne.

II-4- Voltamétrie cyclique

La voltampérométrie cyclique (ou voltammétrie cyclique (VC)) fait partie des méthodes électrochimiques les plus couramment utilisées. C'est une technique expérimentale permettant l'étude de systèmes électrochimiques en régime de diffusion pure. Elle constitue une méthode de choix pour acquérir simplement et rapidement des informations sur les processus redox, la cinétique des réactions de transfert de charge ou la réversibilité du système électrochimique étudié. Cette technique mesure le courant (I) traversant une électrode de travail soumise à un balayage de potentiel (E). Elle permet en effet de [7]:

- Situer qualitativement les potentiels des différents processus électrochimiques qui peuvent se produire dans un intervalle de potentiel ;
- Donner une valeur approchée de la tension standard des couples Red/Ox qui interviennent et d'apprécier le degré de réversibilité ;
- Fournir une mesure quantitative, le courant étant proportionnel à la concentration de l'espèce subissant le processus redox à l'électrode ou la quantité d'espèce contenue dans l'électrode.

II-4-1- Principe de la méthode

La voltamétrie cyclique se définit comme une méthode transitoire sur électrode stationnaire dans laquelle le potentiel de l'électrode indicatrice varie linéairement en fonction du temps par rapport à une électrode de référence et à mesurer simultanément l'intensité du courant résultant des réactions électrochimique [8]. En tenant compte des variations linéaires du potentiel avec le temps, le potentiel à un instant donné est :

$$E(t) = E_i \pm v.t$$

Où :

E_i : potentiel initial (volt).

v : vitesse de balayage (volt/seconde).

t : temps écoulé à partir du début du balayage (seconde).

La trace du courant en fonction du potentiel appliqué fournit un graphe nommé voltampérogramme cyclique. La première partie du voltamogramme est comparable à la courbe enregistrée en voltamétrie linéaire. Le balayage retour apporte des informations quant à la réversibilité de la réaction électrochimique par la position et l'intensité des courants enregistrés. L'analyse et l'interprétation des courbes intensité / potentiel ont fait l'objet de nombreux travaux et d'ouvrages de synthèse [9,10]. La figure II.1 suivante montre les différentes grandeurs expérimentales mesurées par cette méthode.

Avec :

E_{pa} : Potentiel de pic anodique

E_{pc} : Potentiel de pic cathodique

$E_{1/2}$: Potentiel de demi-vague ;

$E_{1/2} = (E_{pa} + E_{pc})/2$

i_{pa} : Courant de pic anodique

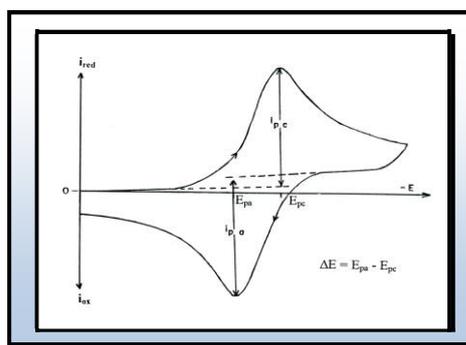


Figure II.1 : Courbe type d'un voltamogramme cyclique.

L'allure des courbes intensité-potentiel obtenues permet de distinguer les différents systèmes redox selon qu'ils sont réversibles, quasi-réversibles ou irréversibles [11,12]. La voltamétrie cyclique permet la détermination dans certains cas le mécanisme à l'électrode, notamment lorsque des réactions chimiques sont associées au transfert d'électrons.

II-4-2- Conditions opératoires

L'enregistrement des voltamogrammes cycliques des ligands et ceux de leurs complexes correspondants a été effectué au niveau du laboratoire LPCM de L'UMMTO, dans des milieux homogènes et ce, par le choix des solvants et de l'électrolyte support [13].

Solvant

Le choix des solvants est très important pour réaliser une étude électrochimique dans le domaine requis pour l'étude.

Le solvant doit :

- être électroinactif dans l'intervalle de potentiel exploré.
- avoir une bonne stabilité thermique à la température d'étude.

- solubiliser les espèces électroactives et l'électrolyte support.

De ce fait, les solvants les plus appropriés seront fortement dissociants, donc de constante diélectrique et de moment dipolaire élevés.

Le diméthyle sulfoxyde (DMSO) a été choisi comme solvant car il solubilise les composés utilisés et est le plus polaire des solvants aprotiques.

Electrolyte support

L'électrolyte support doit être assez soluble dans le solvant d'étude pour assurer une bonne conductibilité électrique à une concentration plus élevée que celle des réactifs et ce, pour rendre négligeable le courant de migration de l'espèce électroactive.

Le perchlorate de sodium (NaClO_4) a été choisi comme électrolyte support car il est soluble dans le DMSO et possède un domaine d'électroactivité large.

II-4-3- Montage expérimental

Les mesures de la voltamétrie cyclique ont été effectuées dans une cellule en verre pyrex thermostable à double paroi munie d'un couvercle à cinq entrées permettant l'accès de :

- **Electrode auxiliaire** : constituée d'un fil de platine, elle permet de fermer le circuit électrique.
- **Electrode de travail** : constituée d'une plaquette de platine de 1cm^2 de surface, elle permet de mesurer le courant.
- **Electrode de référence** : est une électrode au calomel saturée en KCl (ECS).
- **Thermomètre** : pour vérifier la stabilité de la température à $25 \pm 0.1^\circ\text{C}$.
- **Système de barbotage d'azote** : pour chasser les molécules de CO_2 et O_2 .

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

Pour imposer à l'électrode de travail un potentiel bien contrôlé, on a utilisé un potentiostat de marque Metrohm *AUTOLAB B.V*[®], piloté par un ordinateur équipé de logiciel de traitement des données de marque *NOVA*[®] version 1.10.4, aux bornes duquel les trois électrodes sont connectées. La courbe enregistrée présentant la variation de l'intensité en fonction du potentiel appliqué est appelée voltamogramme.

II-5- Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT)

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT, en anglais : The density Functional Theory Method), a débuté avec les théorèmes fondamentaux de Hohenberg et Kohn en 1964 [14] qui établissent une relation fonctionnelle entre l'énergie d'un système en fonction de sa densité électronique $\rho(r)$ [15,16]. Elle est devenue un outil standard pour comprendre les propriétés des molécules, agrégats et matériaux à l'échelle atomique. De plus, elle est utilisée pour des systèmes relativement gros, contenant jusqu'à plusieurs centaines d'électrons, que les calculs post-Hartree-Fock ne peuvent pas traiter. La DFT permet souvent d'obtenir, dans un très court de temps, des résultats d'une précision proche de celle obtenue avec des calculs post-Hartree-Fock.

La méthode DFT complète les données expérimentales par des simulations numériques basées sur la mécanique quantique. L'utilisation de multiples codes de calcul disponibles n'est plus réservée aux chimistes et physiciens théoriciens, mais intéresse d'autres scientifiques ayant des parcours assez variés. L'usage de la DFT pour étudier les propriétés des systèmes moléculaires ou même biologiques, et parfois en combiner avec des méthodes classiques. Des nombreux travaux montrent que les calculs DFT donnent des bons résultats pour des systèmes très divers (métalliques, ioniques, organique, inorganique, ...).

Tous nos calculs ont été effectués à l'aide de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) en utilisant la méthode hybride à trois paramètres de Becke et la fonctionnelle de corrélation de Lee-Yang-Parr (B3LYP) [17] avec la base LANL2DZ pour les métaux et 6-31G** pour tous les autres atomes [18] en phase gazeuse en utilisant le progiciel Gaussien 03 W [19]. Une optimisation complète a été réalisée pour les molécules sélectionnées. Des calculs de fréquence de vibration IR ont été effectués sur les structures optimisées pour déterminer les sites de coordination. Nous avons également calculé les énergies et les gaps énergétiques $|E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}|$. Les calculs de RMN ^1H des complexes de zinc (II) ont été réalisés dans le solvant DMSO.

Afin de reproduire le spectre Uv-Visible expérimental, nous avons effectué des calculs par la DFT dépendante du temps (TD-DFT) pour calculer et tracer les spectres UV-visibles. Les résultats théoriques obtenus sont comparés aux données expérimentales.

II-6- Étude de l'activité biologique

II-6-1- Activité antibactérienne

L'activité antibactérienne des ligands et de leurs complexes a été réalisée au niveau du laboratoire de microbiologie de l'hôpital CHU de Tizi ouzou. Cette étude a été menée contre trois

souches bactériennes, en utilisant la méthode de diffusion en milieu solide (méthode des disques), avec la Pipéracilline 100 µg, la Téricoplanine 30 µg et la Cefoxitine 30 µg comme antibiotiques de référence.

II-6-1-a- Stérilisation du matériel

L'eau distillée, le milieu de culture, les tubes à essai utilisés dans la préparation des solutions bactériennes et les disques en papier Wattman (6 mm de diamètre) enrobés dans du papier aluminium ont été stérilisés à l'autoclave à 121°C pendant 15 minutes.

II-6-1-b- Identification des souches utilisées

➤ Microorganismes utilisés

Trois souches bactériennes utilisées dans cette étude sont aimablement fournies par le Laboratoire de Bactériologie, Centre Hospitalier Universitaire de Tizi-Ouzou, ces microorganismes sont de référence ATCC (American Type Culture Collection), ils constituent d'excellents modèles pour la recherche de l'effet des substances naturelles ou de synthèses.

-*Escherichia coli* ATCC 25922: C'est une bacille à gram négatif [20], aérobie-anaérobie facultatif, mesurant de 2 à 6 µm de long et d'un diamètre de 1,1 à 1,5 µm [21], possédant une nitrate réductase et une catalase, dépourvue d'oxydase et non halophile. C'est une bactérie immobile ou mobile avec une structure flagellaire péritriche et non-sporulée, sa température optimale de croissance est de 37°C. Bactérie non exigeante, *E. coli* est capable de fermenter le lactose [22]. Les bactéries appartenant à l'espèce *E. coli* constituent la majeure partie de la microflore commensale de l'homme et de nombreux animaux.

Ce sont des bactéries que l'on trouve couramment dans l'intestin inférieur des organismes à sang chaud. Faisant partie du microbiote intestinal normal, ce micro-organisme colonise le tractus gastro-intestinal des animaux et des humains quelques heures après la naissance. Toutes les souches d'*E. Coli* peuvent produire une grande variété d'amines biogéniques responsables d'intoxications systémiques potentiellement nocives [23]. Certaines souches sont virulentes, capables de déclencher spécifiquement chez l'homme ou chez certaines espèces animales des infections spontanées des voies digestives ou urinaires ou bien encore des méningites néo-natales. D'autres souches appartiennent à la flore commensale peuvent être responsables d'infections opportunistes variées, surtout chez les sujets aux défenses immunitaires affaiblies [20].

La souche ATCC 25922 est une souche de contrôle de qualité couramment utilisée, en particulier dans les tests de sensibilité aux anticorps [24], et a été à l'origine isolée d'un échantillon

clinique humain prélevé à Seattle et WA (1946). Il a été constaté que le passage dans le bouillon entraîne souvent une modification des niveaux de CMI [24]. Par conséquent, il est préférable de le garder sur gélose et de faire des stocks pour le stockage immédiatement.

- ***Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853** : Le *Pseudomonas aeruginosa* est un pathogène opportuniste à large spectre gram négatif présent dans diverses niches écologiques [25], en forme de bâtonnet de 0,5 à 0,8 μm de diamètre et d'une longueur de 1,5 à 3 μm [26]. *P. aeruginosa* est une bactérie dépourvue de spores et de capsules, très mobile grâce à la présence d'un flagelle monotriche polaire [27], ce type de bactéries possède un aspect de « vol moucheron ». Ils apparaissent la plupart du temps isolés ou en diplobacilles [28]. *P. aeruginosa* est une Bactérie non sporulée, aérobie stricte (cytochrome oxydase) à métabolisme oxydatif (non fermentant), elle peut utiliser les nitrates comme accepteurs d'électrons en conditions anaérobies [29]. Sa culture est facile sur milieux ordinaires ou sur milieux sélectifs (gélose au cétrimide) ; dégage une odeur caractéristique d'acacia par production d'orthoamino-acétophénone. C'est une bactérie mésophile capable de se développer dans des températures allant de +4°C à +45°C avec une température optimale de croissance entre 30 et 37°C.

Pseudomonas aeruginosa est classée comme étant le troisième principal agent des infections nosocomiales, juste après *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus* [30]. C'est une cause fréquente de nombreuses maladies infectieuses humaines, notamment la kératite, les brûlures, les infections des voies urinaires (IVU), la septicémie, ainsi que les infections aiguës et chroniques des voies respiratoires humaines [31]. *P. aeruginosa* ATCC 27853 est couramment utilisé dans la recherche biomédicale et a été initialement isolé à partir d'un échantillon de sang à l'hôpital Peter Bent Brigham en 1971 (Boston, USA) [32].

ATCC 27853 a été largement utilisé comme souche modèle pour étudier la sensibilité aux antibiotiques depuis 1978 [33,34]. Jusqu'à présent, quatre projets de génomes de *P. aeruginosa* ATCC 27853 ont été séquencés [35-38], mais le génome complet de la souche fait toujours défaut, ce qui entrave la compréhension de ses pleins potentiels physiologiques.

- ***Staphylococcus aureus* ATCC 25923** : Les cellules de *Staphylococcus* sont caractérisées comme sphériques avec un diamètre de 0,5 à 1 μm , cocci à Gram positif gram-positives [39], aflagellaires, non sporulés et immobiles, isolés ou groupés en petits amas ayant la forme de grappes de raisin, en diplocoques ou en très courtes chainettes (3 à 5 éléments) [40]. Comme c'est le cas avec d'autres bactéries à Gram positif, le peptidoglycane et l'acide téichoïque sont les deux principaux composants de la paroi cellulaire du *Staphylococcus* [41]. Ces bactéries sont habituellement non capsulées, ou possédant des capsules limitées, qui peuvent perdre leurs capsules après culture.

Les staphylocoques sont peu exigeants sur le plan nutritif, aéro- anaérobies facultatifs c'est-à-dire qu'ils sont capables de se développer à la surface de la peau, en aérobiose et aussi dans les tissus mal oxygénés. Ils croissent bien sur les milieux ordinaires (gélose nutritive, bouillon nutritif...), se cultive également sur gélose au sang et le milieu sélectif Chapman. La température de croissance optimale est de 37°C (mésophile), à pH de 7,5 (neutrophile) et se développe à de fortes concentrations de NaCl (halophile) [42]. Sur gélose au sang, les souches typique de *S. aureus* peuvent produire des colonies de grand diamètre que celles produites sur gélose nutritive et de couleur jaune doré, entourées d'une hémolyse bêta [42]. Elle est aussi relativement résistante aux inhibiteurs bactériens comme le cristal violet et le tellurite de potassium.

Cette bactérie à comportement commensal se situe dans diverses niches écologiques comme la peau ou la plupart des muqueuses chez les mammifères à sang chaud. Elle est extracellulaire mais peut subsister, dans certaines conditions, dans le milieu intercellulaire [43]. Chez l'homme, environ 30% de la population est porteuse chronique de *S. aureus* principalement au niveau des fosses nasales [44]. *S. aureus* colonise les territoires cutanés, en particulier les zones humides (aisselles, plis, périnée) et les mains.

Staphylococcus aureus est responsable de nombreuses infections nosocomiales résistantes aux antibiotiques dans le monde. Il est bien connu pour sa capacité à provoquer diverses maladies graves telles que la bactériémie, la pneumonie, l'endocardite ou l'ostéomyélite et pour sa propagation croissante dans la communauté [45]. Outre son importance clinique, *S. aureus* est également un excellent organisme pour étudier des questions biologiques fondamentales telles que la division cellulaire et d'autres processus du cycle cellulaire, étant donné sa forme simple et sa tractabilité génétique [46].

La souche ATCC 25923 de *S. aureus* a été isolée d'un échantillon clinique en 1945 [47]. Il est recommandé de l'utiliser comme souche de référence pour les tests de sensibilité au disque de *S. aureus* et est largement utilisé dans les laboratoires de microbiologie clinique comme souche témoin pour les tests de sensibilité au disque de *S. aureus*.

➤ Isolement et repiquage

L'isolement est réalisé dans le but de contrôler la pureté d'une souche bactérienne, cette étape est très importante puisqu'elle conduira à la souche pure ce qui facilitera l'étude de la sensibilité de ces bactéries aux agents antimicrobiens. Le repiquage a été fait à partir des souches de conservation. Les souches bactériennes sontensemencées sur gélose nutritive incubés à 37°C pendant 24 h.

II-6-1-c- Milieu de culture

Le milieu le plus utilisé pour les tests de sensibilité aux agents antibactériens par la méthode de diffusion est l'Agar de Muller-Hinton (AMH) [48,49]. La gélose Mueller–Hinton est un milieu solide standardisé, relativement riche, elle constitue un excellent milieu de culture, utilisée en bactériologie médicale et permet le développement de la plupart des microorganismes. Parmi ces microorganismes : *Pseudomonas aeruginosa* (bactérie non exigeante) qui conduit à un virage de couleur du milieu vers le bleu-vert [50].

Sur un milieu solide, lorsque la quantité de bactéries est faible, chaque bactérie va pouvoir se multiplier sur place jusqu'à former un amas de bactéries visible à l'œil nu, que l'on appelle colonie (Si la densité bactérienne est trop élevée dans l'échantillon ensemencé, les colonies sont confluentes et forment une nappe). L'emploi de milieux solides permet ainsi le dénombrement des bactéries viables dans un échantillon [51].

II-6-1-d- Les antibiotiques

Les antibiotiques sont des substances d'origine naturelle ou synthétique capables de lutter contre des bactéries concurrentes de leur environnement, ils n'ont aucun effet sur les virus et les champignons. Il existe plusieurs familles d'antibiotiques : certaines bloquent la multiplication des bactéries, car elles inhibent la synthèse de leur paroi ou la copie de leur matériel génétique par exemple, d'autres bloquent certaines voies de leur métabolisme ou détruisent une partie de leurs constituants.

Le choix de l'antibiotique a été effectué selon la nature de la souche bactérienne, nous avons sélectionné trois antibiotiques de la marque HIMIDIA[®] (Pipéracilline 100 µg, Téricoplanine 30 µg et Cefoxitine 30 µg).

La préparation de la suspension bactérienne et l'ensemencement ont été effectués selon la méthodologie décrite dans les directives de l'Institut des normes cliniques et de laboratoire (Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)) [52] :

II-6-1-e- Préparation des suspensions bactériennes

Les souches bactériennes sont ensemencées dans la gélose nutritive et incubées à 37 °C pendant 18 h, afin d'obtenir une culture jeune des bactéries et des colonies isolées. Des suspensions ont été préparées, en prélevant 3 à 5 colonies bien isolées et identiques, qu'on inocule dans 5ml d'eau physiologique stérile à 0.9 % de sel (NaCl).

La standardisation de la suspension à 10⁶ UFC/ ml, est réalisée à l'aide d'un spectrophotomètre réglé sur une longueur d'onde de 625 nm. On admet une densité optique (DO) de 0.08 à 0.10 à une

concentration de 10^7 à 10^8 germes / ml.

II-6-1-f- Ensemencement et dépôt des disques

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

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

- ✚ Les échantillons à tester ont été dissout dans le DMSO à une concentration de 10 mg/ml.
- ✚ Le témoin négatif représente le solvant utilisé pour la préparation des échantillons, soit le DMSO.
- ✚ Le témoin positif représente l'antibiotique utilisé (Pipéracilline 100 μg , Téicoplanine 30 μg et Cefoxitine 30 μg).
- ✚ Incubation : Les boîtes de pétri sont ensuite fermées et mise à l'étuve à 37°C pendant 24h.

Les activités ont été déterminées en mesurant le diamètre de la zone d'inhibition (mm). L'activité antibactérienne des complexes a été comparée à celle des ligands seuls, afin de déterminer l'effet de la complexation sur l'éventuelle activité des ligands.

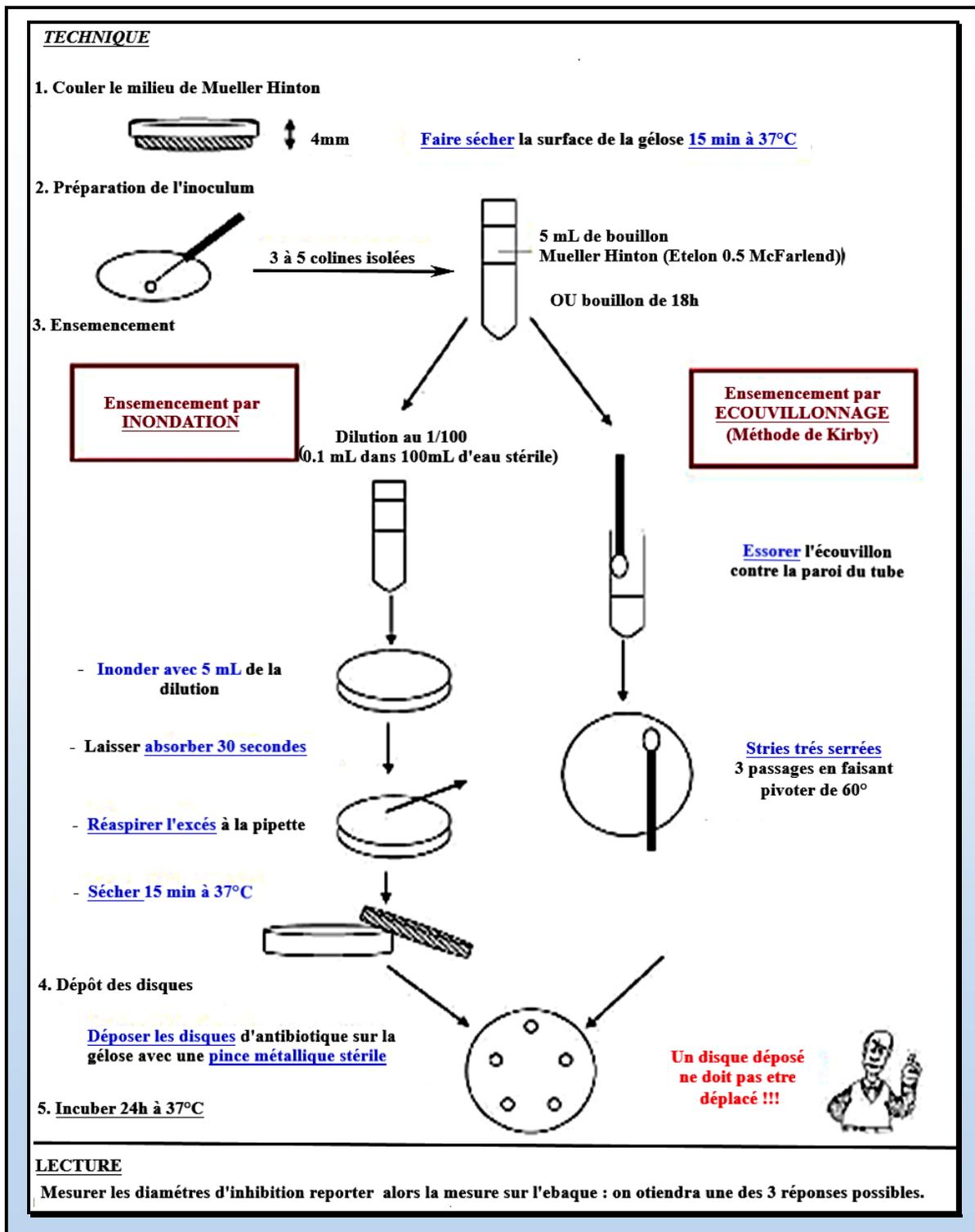


Figure II.2 : Protocole expérimental du suivi de la méthode de puits.

II-6-2- Activité anti oxydante

Les antioxydants sont des molécules naturelles ou synthétiques qui possèdent la propriété de protéger les tissus vivants d'être endommagés par les radicaux libres. Donc inhibent les processus d'oxydation dans ces phases initiales.

Le Pouvoir antioxydant est un caractère déterminant la tendance d'une molécule de piéger les radicaux libres en faible concentration et de grande efficacité [53].

Plusieurs méthodes sont utilisées pour mesurer l'activité antioxydant dans le système biologique *in vitro* mais il reste très compliqué *in vivo* [54]. Elles peuvent être classées en deux groupes selon deux mécanismes : soit par le transfert d'atome d'hydrogène, soit par le transfert d'un simple électron. Ces méthodes sont nommées d'après le nom de la substance utilisée comme source de radicaux libres, nous citons :

- La méthode d'ORAC (Capacité d'absorbance du radical de l'oxygène),
- La méthode TEAC (Capacité antioxydante équivalente de Trolox),
- La méthode FRAP (Capacités réductrices ferriques d'antioxydants),
- La méthode du radical DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle),
- La méthode TRAP (Paramètre du piégeage du radical total).

Ces méthodes sont largement exploitées dans la détermination des activités antioxydantes des aliments et des matières premières. La présence ou l'addition d'antioxydant se marque par un ralentissement dans l'apparition de l'oxydation, cet effet étant en fonction de la nature de l'antioxydant et de sa concentration.

Dans cette partie de notre travail, nous nous sommes intéressés à l'évaluation de l'activité antioxydant de nos échantillons synthétisés (**L₁**, **L₃** et de leurs complexes correspondants de Cu(II), Co(II) et Zn(II)) par la méthode du piégeage du radical libre DPPH• [55,56].

II-6-2-a- Principe de la méthode utilisant le radical DPPH•

Le radical 1,1-diphényl-2-picrylhydrazyle (DPPH•) est très stable car les électrons π des systèmes aromatiques présents dans la molécule se délocalisent et compensent le manque d'électrons ce qui donne également naissance à une couleur violette foncée, caractérisée par une absorption en solution entre 515-518 nm [57, 58].

La réduction du radical 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle (DPPH•) est suivie par spectrophotométrie Uv--visible, dont le principe est basé sur la mesure quantitative de la diminution de l'absorbance à 517 nm du mélange (DPPH plus l'échantillon à tester) par rapport à un témoin d'antioxydant commercial [59]. Ce test fournit des informations sur la capacité des antioxydants à

donner des atomes d'hydrogène ou des électrons [60, 61].

L'effet de piégeage des radicaux DPPH• entraîne une décoloration et est calculé en termes de pourcentage de réduction de DPPH selon l'équation suivante [62]:

$$I \% = [(A_{\text{DPPH}} - A_s) / A_{\text{DPPH}}] \times 100$$

Avec : A_{DPPH} : Absorbance du DPPH dans le DMSO à 517nm.

A_s : Absorbance de l'échantillon à 517nm.

Brand-Williams et al. (1995) [63] et Bondet et al. (1997) [64] ont utilisé le terme IC50 (concentration inhibitrice à 50 % aussi appelée concentration efficace EC50) pour l'interprétation des résultats de la méthode DPPH. Ceci est défini comme la concentration de l'échantillon testé nécessaire pour réduire 50% du radical DPPH. Les IC50 sont calculées graphiquement par les régressions linéaires des pourcentages d'inhibition (I%) en fonction de différentes concentrations de chaque échantillon testé. Une faible valeur d'IC50 indique une forte capacité de l'échantillon à agir comme piègeur du DPPH.

II-6-2-b- Mode opératoire

À ce jour, il n'existe aucune procédure expérimentale standard d'évaluer l'applicabilité du test DPPH•; divers chercheurs ont utilisé des protocoles très différents [65,66] basés sur leurs échantillons traités qui diffèrent par la concentration en DPPH•, le temps de réaction et le solvant de réaction.

Notre étude a été réalisée selon la procédure décrite par Mansouri et al. [67] avec quelques modifications :

- La solution de DPPH• est préparée par la solubilisation de 4 mg de DPPH dans 100 mL d'éthanol ;
- Les composés ligands et leurs complexes métalliques ont été dissous dans du DMSO pour obtenir des solutions mères de 10^{-1} M ;
- La concentration des composés à tester a été diluée avec du DMSO pour avoir des concentrations finales de 0.05, 0.025 et 0.0125, 0.00625, 0.003125 et 0.0015625 mol/l pour tous les composés;
- 40 μ L des différentes dilutions ont été ajoutés à 2 mL de solution éthanolique de DPPH. Le mélange réactionnel a été agité vigoureusement et incubé une heure à une température ambiante et à l'obscurité, l'absorbance a été mesurée à 517 nm en utilisant le mélange DMSO et solution de DPPH• comme blanc (40 μ L de DMSO dans 2 mL de

solution DPPH•). Deux essais ont été réalisés pour chaque concentration, puis la moyenne des deux mesures a été calculée. L'acide ascorbique pris comme contrôle positif a été préparé dans les mêmes conditions que les échantillons.

II-7- Références

- [1] N. Khatir-Hamdi, M. Makhloufi-Chebli, A.M.S. Silva, M. Brahimi, and H. Grib, *Applied Radiation and Isotopes*, (2019), 151, 265-273.
- [2] Vogel's, Longmans, London, 5th Edition, (1989).
- [3] M. Makhloufi-Chebli, M. Hamdi, A.M.S. Silva, O. Duval and J-J. Helesbeuxc, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, (2009), 46, 18-22.
- [4] A.I. Vogel, Longmans, London, 3rd Edition (1961).
- [5]] L.V. Ababei, A. Kriza, A.M. Musuc, C. Andronescu, E.A. Rogozea, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, (2010), 101, 987–996.
- [6] J.M. Bobbitt, A.E. Soh Warting and R.J. Grityter, Editeur (1972).
- [7] C. AIT RAMDANE-TERBOUCHE, Thèse de doctorat en science, Spécialité : Chimie et Physique des Matériaux Inorganiques, USTHB, (2015).
- [8] K. Grosser, VCH Publishers, New York, (1993).
- [9] A.J. Bard, L.R. Faulkner, R. Robert, and D.Bauer, Edition Masson, (1983).
- [10] P.T. Kissinger and W.R. Heinemann, Marcel Dekker, New York, (1984).
- [11] D.H. Evans, K.M. O'Connell, R.A. Petersen and M.J. Kelly, *Journal of Chemical Education*, (1983), 60, 290.
- [12] G.A. Mabbott, *Journal of Chemical Education*, (1983), 60(9), 697.
- [13] N. Elgrishi, K.J. Rountree, B.D. McCarthy, E.S. Rountree, T.T. Eisenhart and J.L. Dempsey, *J Journal of Chemical Education*, (2018), 95, 197-206.
- [14] P. Hohenberg and W. Kohn, *Physical Review*, (1964), 136, B864.
- [15] L. H. Thomas, *Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*, (1927), 23(5), 542.
- [16] E. Fermi, *Zeitschrift for Physik*, (1928), 2(48), 73-79.
- [17] (a) A.D. Becke, *Physical Review*, (1988), A38 3098.
(b) A.D. Becke, *Journal of Chemical Physics*, (1993), 98, 1372.
(c) A.D. Becke, *Journal of Chemical Physics*, (1993), 98, 5648.
(d) C. Lee, W. Yang, and R.G. Parr, *Physical Review B: Condensed Matter*, (1988), 37, 785.
- [18] P.J. Hay, and W.R. Wadt, *Journal of Chemical Physics*, (1985), 82, 270.
- [19] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, J.A. Montgomery, T. Vreven, K.N. Kudin, J.C. Burant, J.M. Millam, S.S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J.E. Knox, H.P. Hratchian, J.B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, P.Y. Ayala, K. Morokuma, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, V.G. Zakrzewski, S. Dapprich, A.D. Daniels, M.C. Strain, O. Farkas, D.K. Malick, A.D. Rabuck, K. Raghavachari, J.B. Foresman,

J.V. Ortiz, Q. Cui, A.G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B.B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R.L. Martin, D.J. Fox, T. Keith, M.A. Al-Laham, C.Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P.M.W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M.W. Wong, C. Gonzalez, J.A. Pople, Gaussian 03, Revision A1, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, (2003).

[20] B. Patrick, L. Jean et S. Michel, 1er Édition Médecine - Sciences Flammarion- Paris, (1988).

[21] P. Steven, C. Rachel, E. Martha, H. Paul, S. Jane and W.J. Peter, Edition Elsevier Academic Press. (2004), p71-132.

[22] C. Balière, thèse doctorat, Université de Bretagne occidentale - Brest, (2016).

[23] L. Mogna, M. Del Piano, F. Deidda, S. Nicola, L. Soattini, R. Debiaggi, F. Sforza, G. Strozzi and G. Mogna, Journal of Clinical Gastroenterology, (2012), 46 Suppl: S29-S32.

[24] T.D. Minogue, H.A. Daligault, K.W. Davenport, K.A. Bishop-Lilly, S.M. Broomall, D.C. Bruce, P.S. Chain, O. Chertkov, S.R. Coyne, T. Freitas, K.G. Frey, H.S. Gibbons, J. Jaissle, C.L. Redden, C.N. Rosenzweig, Y. Xu and S.L. Johnson, Genome Announcements, (2014), 2(5): e00969-14.

[25] A. awalek, K. Kotecka, M. Modrzejewska, J. Gawor, G. Jagura-Burdzy and A. Agnieszka, BMC Genomics, (2020), 21, 14.

[26] A. Tripathy, P. Sen, B. Su and w.h. Briscoe, Advances in Colloid and Interface Science, (2017), 248, 85-104.

[27] A. Hafiane and M. Ravaoarino, Médecine et Maladies Infectieuses, (2008), 38, 238-247.

[28] P. Khalilzadah, Thèse de doctorat, Université Paul Sabatier (Toulouse III), (2009).

[29] N.E. Van Alst, M. Wellington, V.L. Clark, C.G. Haidaris and B.H. Iglewski, Infection and Immunity, (2009), 77, 4446-4454.

[30] K. Amazian, J. Rossello, A. Castella, S. Sekkat, S. Terzaki, L. Dhidah, T. Abdelmoumène, J. Fabry et les membres du réseau NosoMed, EMHJ, (2010), 16(10), 1070-1078.

[31] H. Cao, Y. Lai, S. Bougouffa, Z. Xu and A. Yan, BMC Genomics, (2017), 18(1), 459.

[32] A.A. Medeiros, T.F. O'Brien, W.E. Wacker and N.F. Yulug, journal of the Infectious Diseases, (1971), 124(Suppl), S(59-64).

[33] H.M. Pollock, B.H. Minshew, M.A. Kenny and F.D. Schoenknecht, Antimicrob Agents Chemother, (1978), 14(3), p. 360-367.

[34] Jan Hudzicki, American Society for Microbiology, (2009).

[35] X. Fang, Z. Fang, J. Zhao, Y. Zou, T. Li, J. Wang, G. Yinghua, D. Chang, L. Su, P. Ni and C. Liu, Journal of Bacteriology, (2012), 194, 3755.

[36] C. Liu, J. Hu, X. Fang, D. Zhang, D. Chang, J. Wang, T. Li, Y. Guo, W. Dai and C. Liu, Genome Announcements, (2014), 2(1), e01124-13.

- [37] T.D. Minogue, H.E. Daligault, K.W. Davenport, S.M. Broomall, D.C. Bruce, P.S. Chain, S.R. Coyne, H.S. Gibbons, J. Jaissle, O. Chertkov, T. Freitas, C.N. Rosenzweig, Y. Xu and S.L. Johnsonb, *Genome Announcements*, (2014), 2(5), e00960-14.
- [38] G. Xu, J. Hu, X. Fang, X. Zhang, J. Wang, Y. Guo, T. Li, Z. Chen, W. Dai, C. Liu, *Genome Announcements*, (2014), 2(2), e00169-14.
- [39] T. Foster, 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston, Galveston, Texas; (1996).
- [40] J.L. Fauchere and J.L. Avril, *ellipses*, Paris, (2002), 213-217.
- [41] X. Zhou and Y. Li, Chapter 3 in *Atlas of Oral Microbiology*, (2015), P. 41-65.
- [42] F. Garnier, F. Denis, Edition Elsevier Masson, (2007), p. 287-298.
- [43] P. Sendi and R.A. Proctor, *Trends in Microbiology*, (2009), 17(2), 54-58.
- [44] H.F. Wertheim, D.C. Melles, M.C. Vos, W. Van Leeuwen, A. Van Belkum, H.A. Verbrugh and J.L. Nouwen, *The Lancet Infectious Diseases*, (2005), 5(12), 751-762.
- [45] H.W. Boucher and G.R. Corey, *Clinical Infectious Diseases*, (2008), 46 Suppl 5:S344-9.
- [46] A.C. Tavares, P.B. Fernandes, R. CarballidoLópez and M.G. Pinho, *PLoS One*, (2015), 10(10), e0140523.
- [47] *Staphylococcus aureus* ATCC25923. Product Information Sheet. American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA.
- [48] L. Gachkar, D. Yadegari, M.B. Rezaei, M. Taghizadeh, S.A. Astaneh and I. Rasooli, *Food Chemistry*, (2007), 102, 898-904.
- [49] A.I. Hussain, F. Anwar, S.A.A. Chatha, A. Jabbar, S. Mahboob and P.S. Nigam, *Brazilian Journal of Microbiology*, (2010), 41, 1070-1078.
- [50] C. Dolarras, Tec & Doc. Paris, (2007), p 289, 476
- [51] C. Nauciel and J.L. Vildé, 2ème Edition. Elsevier/ Masson, Paris, (2005), p. 5-10.
- [52] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), CLSI document M100-S21. CLSI, Wayne, PA, (2011).
- [53] J. Pincemail, K. Bonjean, K. Cayeux, J.O. Defraigne, *Nutrition clinique et métabolisme*, (2002), 16(4), 233-239.
- [54] H.N. Siti, Y. Kamisah and J. Kamsiah, *Vascular Pharmacology*, (2015), 71, 40-56.
- [55] J.S. Lee, H.J. Kim, H. Park and Y.S. Lee, *Journal of Natural Products*, (2002), 65(9), 1367-1370.
- [56] L.L. Mensor, F.S. Menezes, G.G. Leitão, A.S. Reis, T.C. dos Santos, C.S. Coube and S.G. Leitão, *Phytotherapy Research*, (2001), 15(2), 127-130.

- [57] S.B. Kedare and R.P. Singh, *Journal of Food Science and Technology*, (2011), 48(4), 412-422.
- [58] Z. Akar, M. Küçük and H. Doğan, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, (2017), 32(1), 640-647.
- [59] S.R. Hasan, M.M. Hossain, R. Akter, M. Jamila, M.E.H. Mazumder and S. Rahman, *Journal of Medicinal Plants Research*, (2009), 3, 875-879.
- [60] K. Sridhar and A.L. Charles, *Food Chemistry*, (2019), 275, 41-49.
- [61] K. Sirivibulkovit, S. Nouanthavong and Y. Sameenoi, *Analytical Science*, (2018), 34, 795-800.
- [62] P. Molyneux, *Songklanakarinn Journal of Science and Technology*, (2004), 26, 211-219.
- [63] W. Brand-Williams, M.E. Cuvelier and C. Berset, *LWT- Food Sci Technol*, (1995), 28, 25-30.
- [64] V. Bondet, W. Brand-Williams and C. Berset, *LWT- Food Science and Technology*, (1997), 30, 609-615.
- [65] N.F. Santos-Sánchez, R. Salas-Coronado, C. Villanueva-Cañongo and B. Hernández-Carlos, *IntechOpen*, (2019).
- [66] O.P. Sharma and T.K. Bhat, *Food Chemistry*, (2009), 113, 1202-1205.
- [67] A. Mansouri, G. Embarek, E. Kokkalou and P. Kefalas, *Food chemistry*, (2005), 89, 411-420.



CHAPITRE III
SYNTHÈSE, ANALYSE
ET CARACTERISATION
DES LIGANDS

Vue l'importance biologique et le pouvoir complexant des coumarines, la synthèse de dérivés coumariniques à partir de la 4-hydroxycoumarine commerciale a beaucoup attiré notre attention. Les différentes méthodes de synthèse adoptées et les résultats d'analyses expérimentaux obtenus sont rapportés dans ce chapitre. L'interprétation et la discussion de ces derniers, sont comparées à celles décrites dans la littérature [1.2].

Après l'élaboration et l'élucidation structurale des ligands synthétisés, une étude en solution par spectroscopie UV-visible et fluorescence du comportement de ces derniers vis-à-vis des ions métalliques (M^{2+}) est réalisée afin de prévoir les conditions de la complexation.

III-1-Mécanismes réactionnels de la synthèse des ligands

La 4-hydroxycoumarine représente une molécule intéressante, très recherchée en chimie hétérocyclique, en raison de sa richesse en réactivité [3]. Les dérivés de la 4-hydroxycoumarine ont montré un large spectre d'activités biologiques et pharmacologiques telles que des molécules anticoagulantes (Warfarine, Dicoumarol...) et antibiotiques (Novobiocine, ...) [4-9].

Quatre dérivés coumariniques ont été isolés à l'état solide par la réaction de condensation directe de la 4-hydroxycoumarine (**1**), vis-à-vis de deux aldéhydes aromatiques 2-hydroxylés pour les ligands **L₁** et **L₂** et de la 4-bromophénylisothiocyanate pour les ligands **L₃** et **L₄** suivant les mécanismes réactionnels suivants :

III-1-1- Mécanisme réactionnel de la synthèse des ligands **L₁** et **L₂**

La condensation directe de l'aldéhyde salicylique ou du 2-hydroxynaphtaldéhyde sur la 4-hydroxycoumarine en présence de la triéthyleamine comme catalyseur donne naissance à un composé 3-benzoylchromène, par réaction de Knoevenagel suivie par une trans-lactonisation intramoléculaire ce qui a aboutit à la formation des ligands **L₁** et **L₂** (schéma III.1).

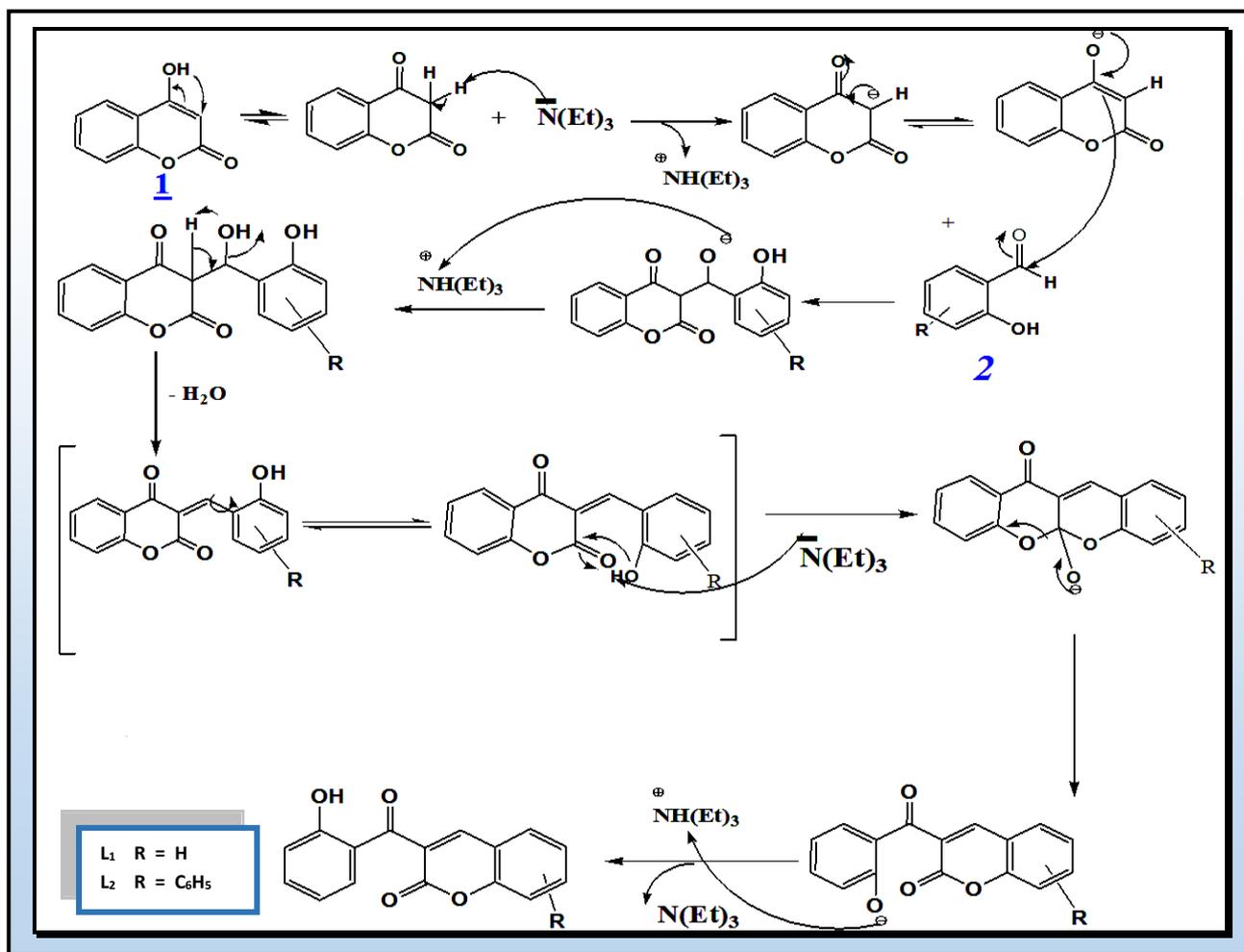
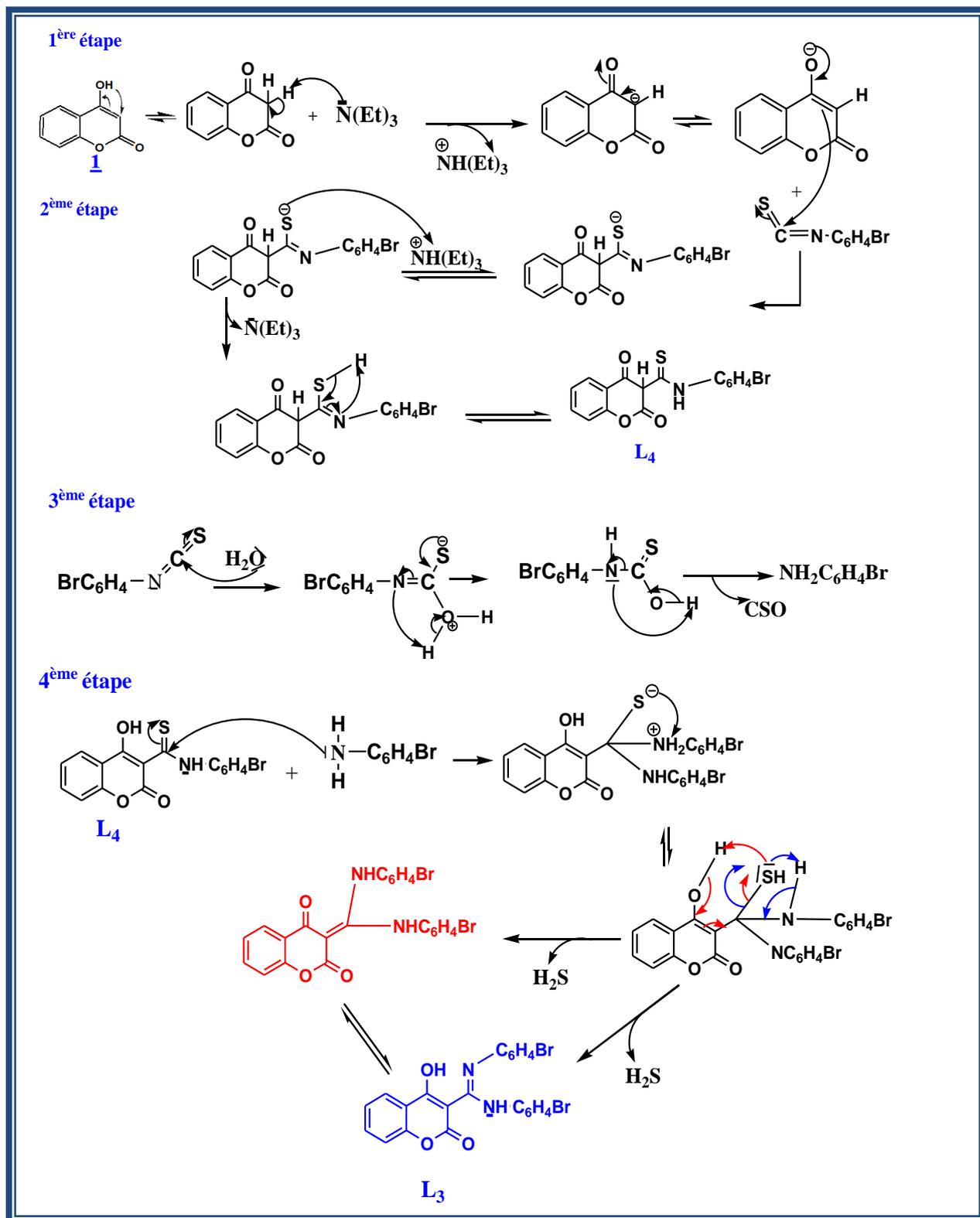


Schéma III.1 : Mécanisme réactionnel de la synthèse des ligands L1 et L2.

III-1-2- Mécanisme réactionnel de la synthèse des ligands L3 et L4

La synthèse des ligands L3 et L4 se fait en plusieurs étapes selon le schéma proposé (schéma III.2) :

Schéma III.2 : Mécanisme réactionnel de la synthèse des ligands L₃ et L₄.

III-2- Propriétés physico-chimiques et analyse élémentaire des ligands

Après purification et séchage des ligands, des analyses expérimentales des pourcentages en atome de carbone, d'hydrogène et d'azote (C, H, N) pour les structures proposées ont été effectués.

Les résultats expérimentaux sont en parfait accord avec les rapports centésimaux calculés, on constate que les structures des ligands synthétisés correspondent bien aux produits attendus et peuvent donc être considérés comme purs.

Les résultats concernant les valeurs expérimentales et calculées de l'analyse élémentaire ainsi que les propriétés physiques des ligands sont donnés dans le tableau III.1.

Des testes de solubilité ont été effectués pour les quatre ligands et montrent qu'ils sont insolubles dans l'eau mais sont solubles dans les solvants organiques.

Tableau III.1 : Analyse élémentaire et propriétés physiques des ligands

| Ligand | Masse molaire (g/mol) | Rendement (%) | Aspect et Couleur | Point de fusion (°C) | Exp. (cal.) | | |
|--|-----------------------|---------------|-------------------|----------------------|------------------|----------------|----------------|
| | | | | | C | H | N |
| L₁ (C ₁₆ H ₁₀ O ₄) | 266 | 76.3 | Poudre Jaune | 176-177 | 72.02 (72.18) | 3.60 (3.79) | --- --- |
| L₂ (C ₂₀ H ₁₂ O ₄) | 316 | 48.7 | Poudre Jaune | 264-265 | 75.80 (75.94) | 3.75 (3.82) | --- --- |
| L₃ (C ₂₂ H ₁₄ Br ₂ N ₂ O ₃) | 514 | 45.0 | Poudre Beige | 235-236 | 51.64 (51.39) | 2.80 (2.74) | 5.51 (5.45) |
| L₄ (C ₁₆ H ₁₀ BrNO ₃ S) | 376 | 35.0 | Poudre Jaune | 270-271 | 51.39 (51.08) | 3.04 (2.68) | 3.95 (3.72) |

III-3- Caractérisation des ligands

Les caractérisations spectroscopiques étaient une étape déterminante à l'identification de nos structures. Les spectroscopies d'absorption dont l'Ultraviolet et le Visible (UV-Vis), l'Infrarouge à transformée de Fourier (FT-IR), la spectrométrie de masse, ainsi que la spectroscopie RMN du proton et du carbone ont été mises en œuvre afin de confirmer les structures proposées.

III-3-1- Analyse par spectrométrie de masse

Le spectre de masse du composé **L₁** réalisé par impact électronique, révèle l'existence d'un pic moléculaire à $m/z = 266$ (59 %) qui confirme bien la formule brute C₁₆H₁₀O₄ du composé. Le pic de

base de la molécule apparaît à $m/z = 265$ (100 %), ce dernier est issu du départ d'un radical H^{\bullet} de la molécule.

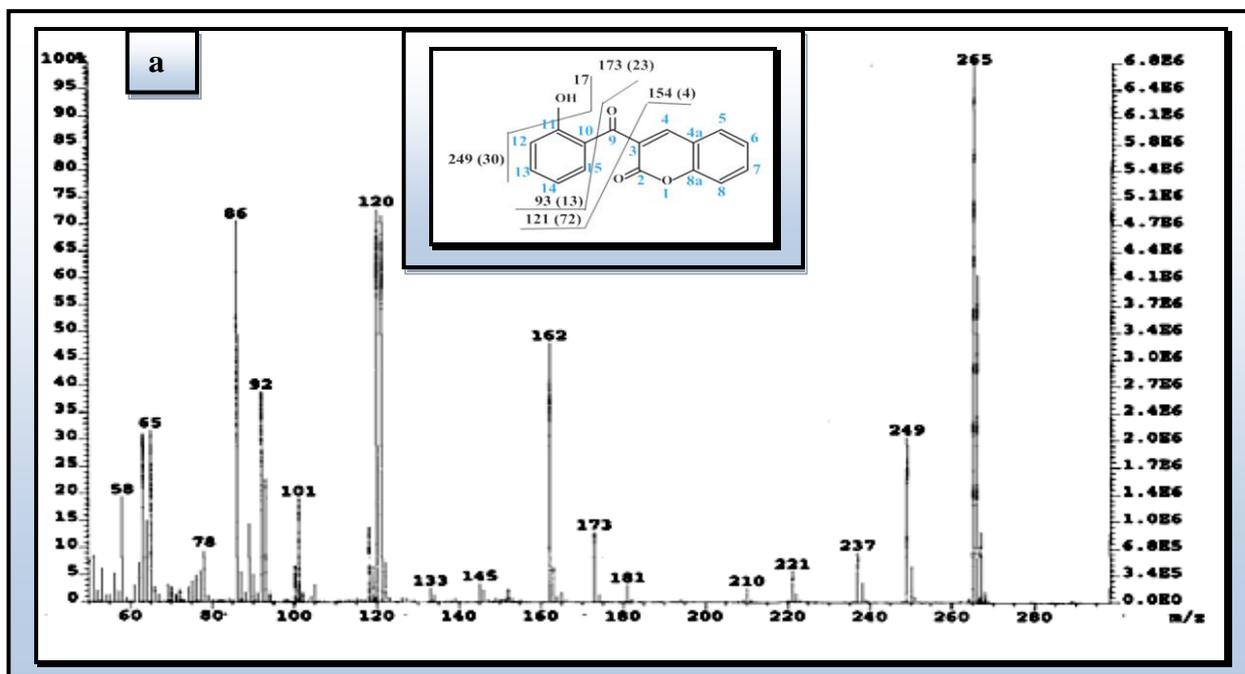
Le pic situé à $m/z = 121$ (72 %) est caractéristique du fragment $C_7H_5O_2^+$ [1], cet ion peut également perdre un H^{\bullet} pour donner un pic à $m/z = 120$ (73 %).

Le spectre de masse du composé **L2** montre un pic moléculaire très intense à $m/z = 316$ (100%) qui confirme la formule brute $C_{20}H_{11}O_4$, et qui représente le pic de base de la molécule donc la structure de **L2** est très stable.

Le spectre de masse LC-MS (ESI+) du ligand **L3** (Fig. III.c) montre un pic à $m/z = 515$ (100%, $(M+H)^+$, ^{79}Br ^{81}Br) et un pic à $m/z = 537$ (57%, $(M+H)^+$, ^{79}Br ^{81}Br), confirmant ainsi la formule brute $C_{22}H_{14}Br_2N_2O_3$ [2].

L'analyse élémentaire et du spectre de masse du ligand **L3** montre l'absence de soufre dans la structure et que deux molécules de 4-bromophénylisothiocyanate ont réagi avec la 4-hydroxycoumarine.

Le spectre de masse LC-MS (ESI+) du ligand **L4** (Fig. III.d) montre un pic à $m/z = 515$ (100%, $(M+K)^+$, ^{79}Br) ce qui est en parfaite accord avec la formule brute $(C_{16}H_{10} BrNO_3S)$ de ce composé.



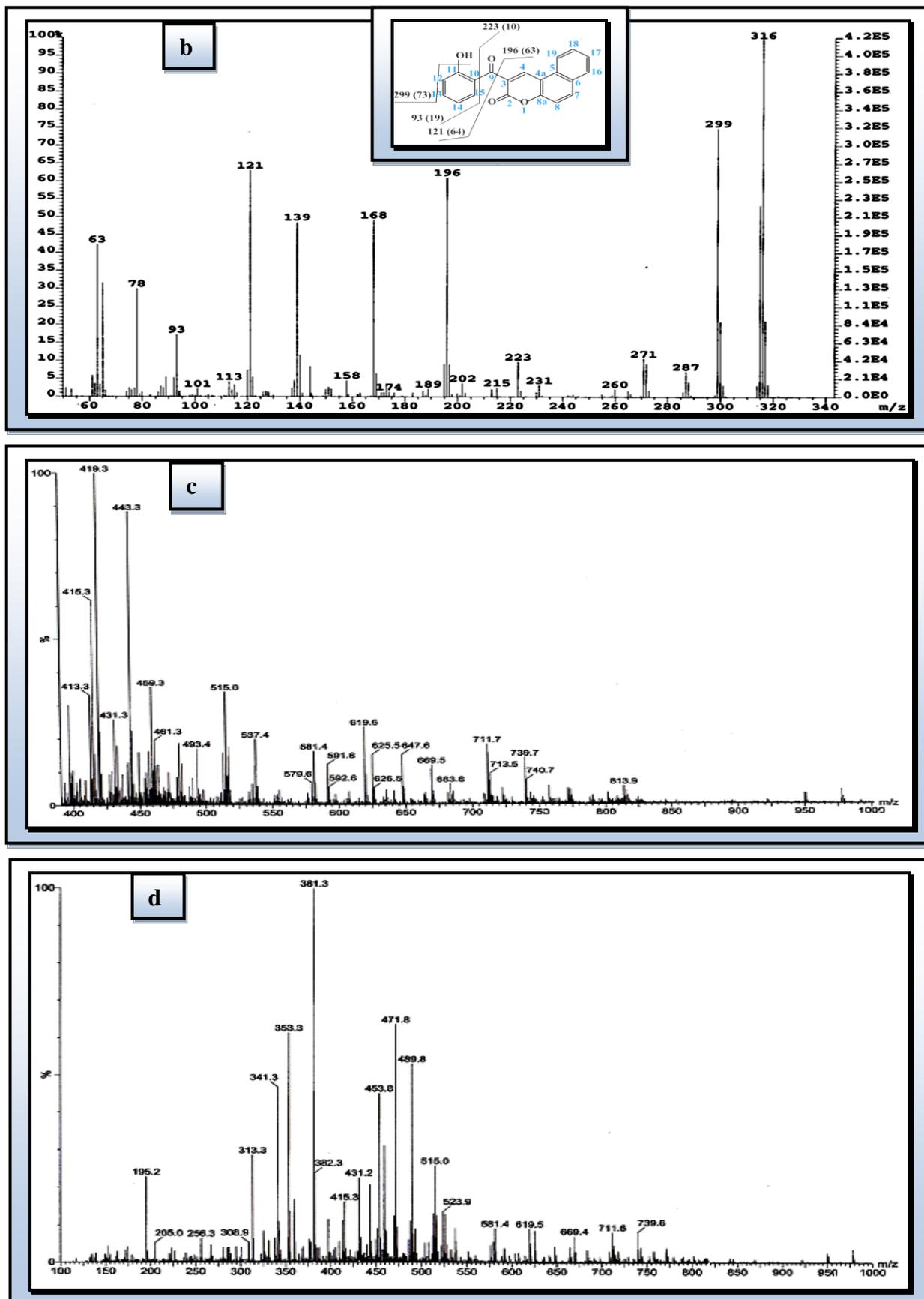


Figure III.1: Spectres de masse des ligands: L1 (a), L2 (b), L3 (c) et L4 (d).

III-3-2- Analyse par spectrométrie IR

Parmi les bandes les plus dignes d'être relevées et qui caractérisent les quatre ligands dérivés de la 4-hydroxycoumarine, celles qui correspondent aux groupements hydroxyles et carbonyle de la coumarine. Les ligands **L**₁ et **L**₂ se caractérisent par leur OH phénolique alors que les ligands **L**₃ et **L**₄ se caractérisent par les croupes C=N et NH pour **L**₃ et par C=S et NH pour **L**₄.

En effet, les spectres IR (Fig. III.2 a et b) présentent des bandes larges centrées à 3416 et à 3426 cm⁻¹ pour les ligands **L**₁ et **L**₂ respectivement, correspondant au groupement phénolique [10]. Les bandes de faible intensité qui apparaissent entre 3000 - 3100 cm⁻¹ sont attribuées au carbone hybridé sp² en position 4 spécifique du noyau de la coumarine [11].

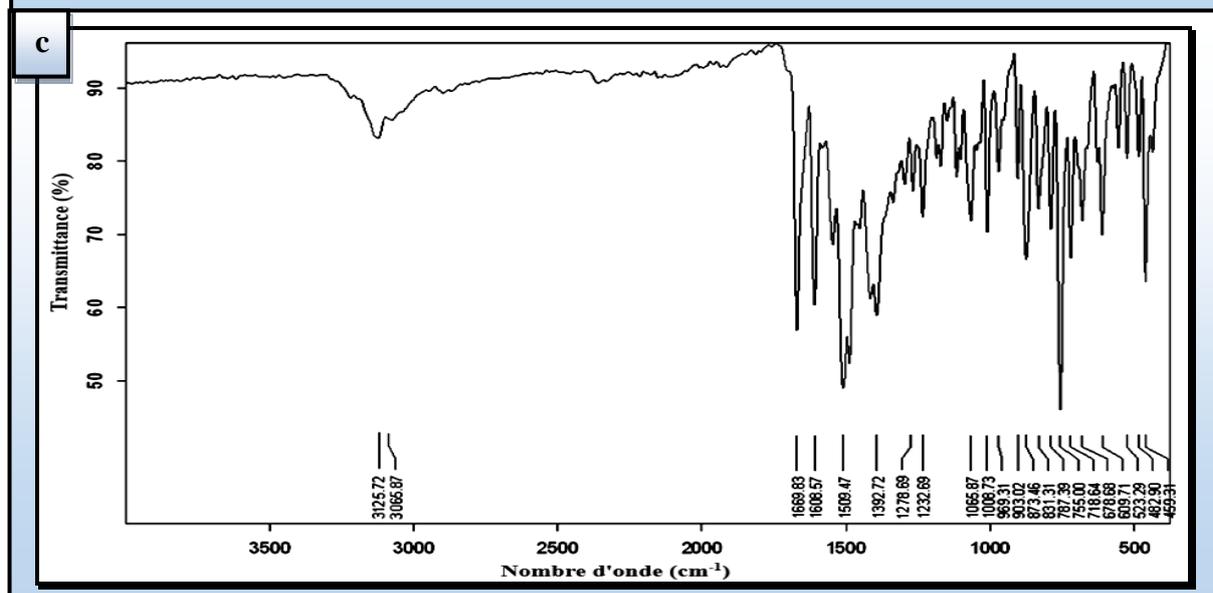
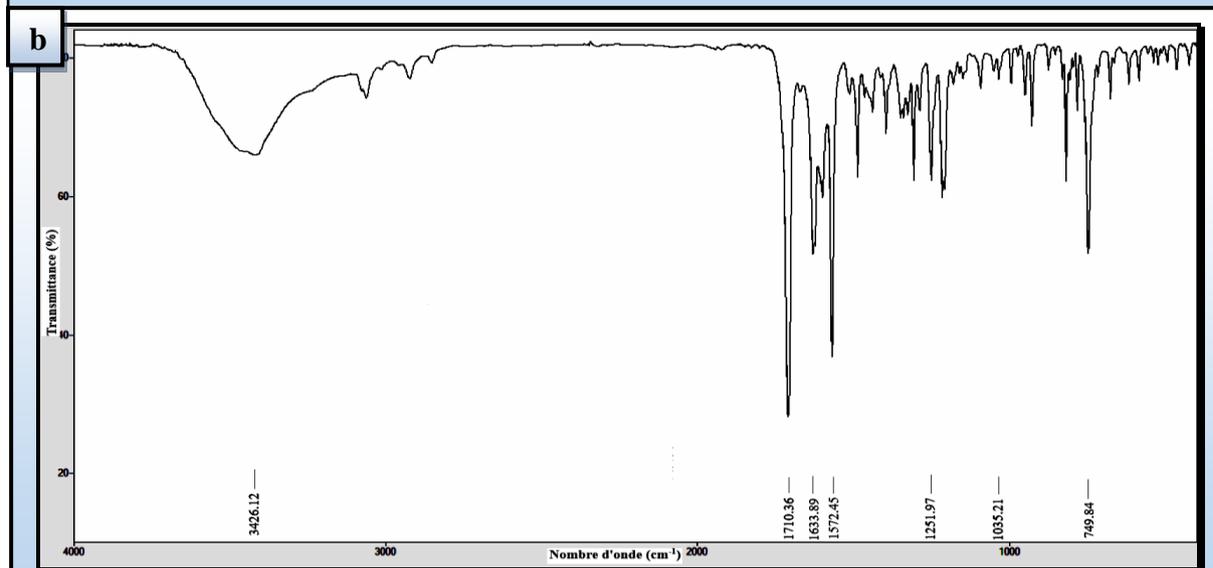
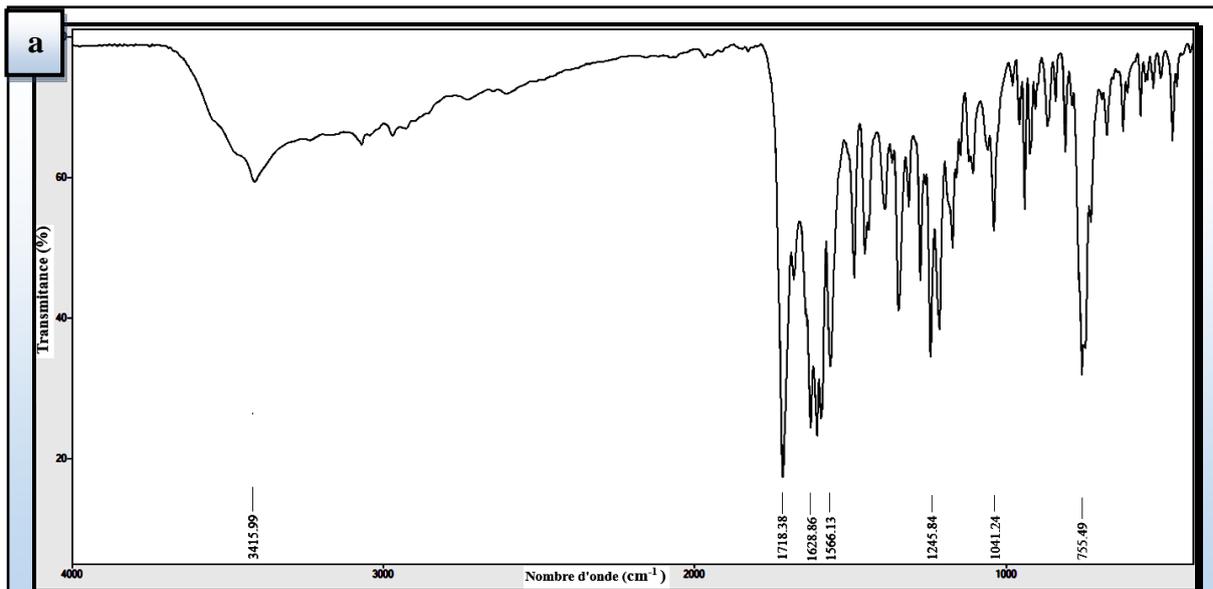
D'autres bandes caractéristiques du noyau coumarine apparaissent sous forme de pics intenses situés à 1718 cm⁻¹ et à 1710 cm⁻¹ sont attribuées aux vibrations d'élongation du groupement C=O des ligands **L**₁ et **L**₂ respectivement [12]. Sur les mêmes spectres, deux autres bandes d'intensité moyenne sont observées à 1041 cm⁻¹; 1035 cm⁻¹ et à 1246 cm⁻¹; 1252 cm⁻¹ dues aux vibrations d'élongation des liaisons C-OH et (C-O-C)[13]. Les bandes intenses situées à 1629 cm⁻¹ et 1634 cm⁻¹ correspondent aux vibrations caractéristiques du groupement cétone C=O lié en position C3 dans les structures des ligands **L**₁ et **L**₂ [11].

L'augmentation de l'intensité des bandes caractéristiques des liaisons C-H aromatiques observées sur le spectre du ligand **L**₂ confirme la présence d'un second noyau benzénique lié à la coumarine, ce qui est confirmé aussi par l'apparition de la bande intense à 1572 cm⁻¹ attribuée aux C=C aromatiques.

Les spectres IR de **L**₃ et **L**₄ (Fig. III.2 c et d), montrent des bandes situées à 3126 cm⁻¹, 3066 cm⁻¹ et à 2133 cm⁻¹, 3088 cm⁻¹ qui correspondent respectivement aux vibrations des groupements -OH et -NH. Ces spectres ont montrés des bandes intenses respectivement à 1670 et 1662 cm⁻¹, correspondant au groupe carbonyle C=O du noyau coumarinique. La conservation du squelette de la 4-hydroxycoumarine dans la structure des composés **L**₃ et **L**₄ est confirmée par l'apparition des bandes situées respectivement à 1066 cm⁻¹ et à 1078 cm⁻¹ dû aux vibrations d'élongation de la liaison (C-O-C) [14,15], ainsi que les bandes localisées à 1233 cm⁻¹ et à 1210 cm⁻¹ sont dues aux vibrations de la liaison C-O du groupement hydroxyle en position C4 [16].

On observe par ailleurs la présence d'une bande sur le spectre du ligand **L**₃, située à 1609 cm⁻¹ attribuée à la vibration d'élongation de la liaison C=N, par contre, sur le spectre IR du ligand **L**₄ on observe une bande à 1117 cm⁻¹ correspond à la vibration de la liaison C=S [17].

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



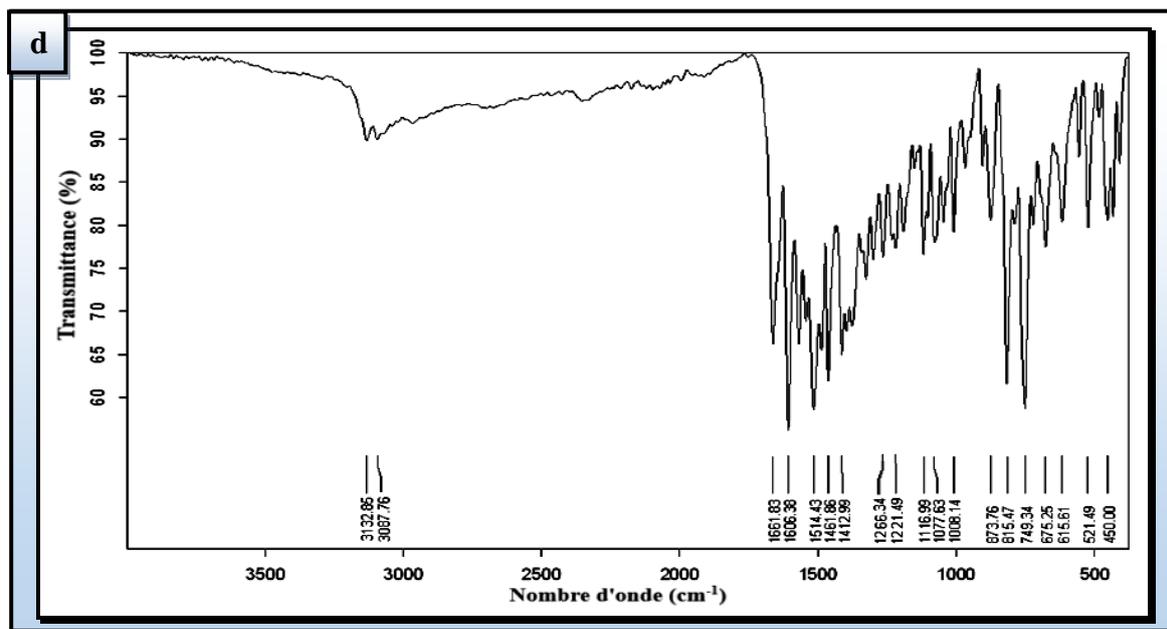


Figure III.2 : Spectres IR des ligands : L₁ (a), L₂ (b), L₃ (c) et L₄ (d)

Tableau III.2 : Principales bandes de vibration IR des ligands L₁₋₄ en cm⁻¹

| Ligand | $\bar{\nu}$ (O-H) | $\bar{\nu}$ (N-H) | $\bar{\nu}$ (C=O) pyrone | $\bar{\nu}$ (C=O) cétone | $\bar{\nu}$ (C-O-C) | $\bar{\nu}$ (C-OH) | $\bar{\nu}$ (C=N) | $\bar{\nu}$ (C=C) | $\bar{\nu}$ (C=S) |
|----------------|----------------------|----------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| L ₁ | 3416 | - | 1718 | 1629 | 1041 | 1246 | - | 1566 | - |
| L ₂ | 3426 | - | 1710 | 1634 | 1035 | 1252 | - | 1572 | - |
| L ₃ | 3126 | 3066 | 1670 | - | 1066 | 1233 | 1609 | 1509 | - |
| L ₄ | 3133 | 3088 | 1662 | - | 1078 | 1221 | - | 1514 | 1117 |

III-3-3- Analyse par spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (RMN)

Pour confirmer les structures des ligands synthétisés, des analyses par spectroscopie RMN ont été effectuées pour les ligands L₁ et L₂ dans le DMSO-d₆ et pour L₃ et L₄ dans le CDCl₃.

III-3-3-a- Spectrométrie RMN ¹H

L'analyse des spectres RMN ¹H enregistrés pour les quatre dérivées de la coumarine synthétisées (Fig.III.3 a-d), confirme leurs structures et appuie celles proposées par la spectrométrie de masse et la spectrométrie IR par apparition des déplacements chimiques suivants :

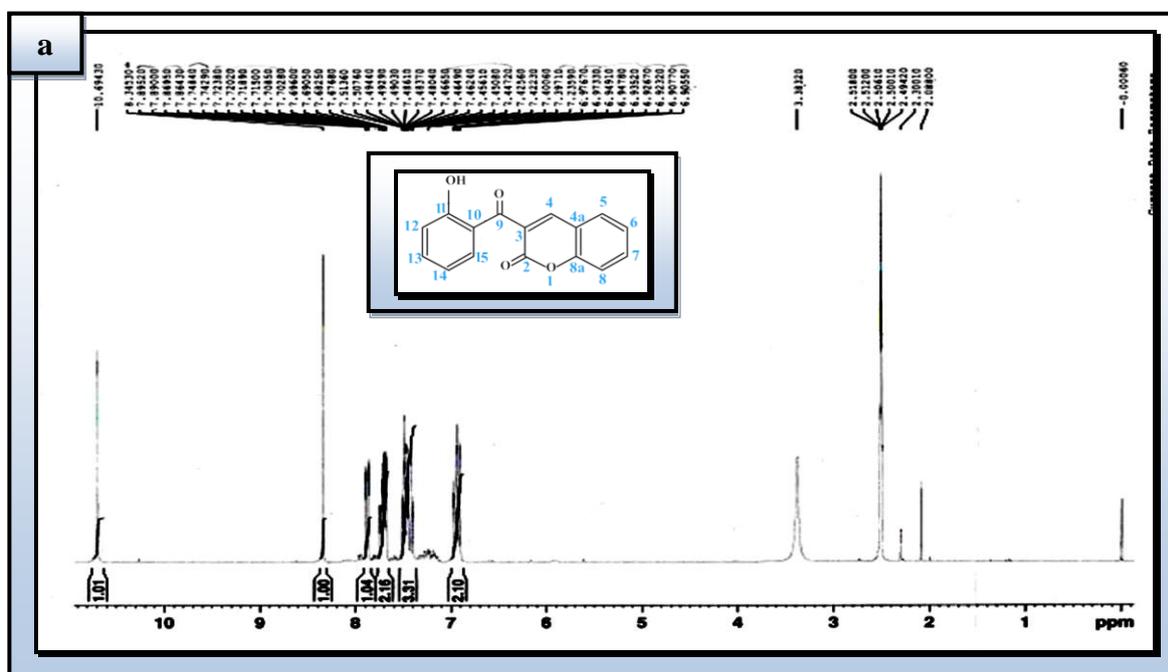
Les figures III.3 (a et b) montrent respectivement l'apparition d'un signal singulet à 8.34 ppm et à 9.13 ppm assigné au proton H4 de la coumarine, accompagné d'un signal sous forme d'un singulet attribué au proton du groupement -OH situé à 10,69 ppm pour le **L1** et à 10,78 ppm pour le **L2** [1].

Les autres pics qui apparaissent entre 6,90 ppm et 8,63 ppm sur les spectres des ligands **L1** et **L2** sont caractéristiques des protons aromatiques [18]. Les déplacements chimiques des protons des noyaux aromatiques du **L2** se sont déplacés légèrement vers les champs faibles par rapport au ligand **L1**, ce déblindage est probablement dû à la présence du second noyau benzénique dans la structure du ligand **L2**.

Les spectres RMN ^1H des ligands **L3** et **L4**, montrent la présence de signaux correspondant aux résonances de deux protons à $\delta = 13,30\text{-}13,35$ ppm et $17,45\text{-}17,60$ ppm, affectés respectivement aux groupes NH et OH [2].

Entre 6,74 ppm et 8,12 ppm apparaissent les pics caractéristiques des noyaux aromatiques des ligands **L3** et **L4**.

Les spectres RMN- ^{13}C de ces ligands sont représentés sur les figures III.3. (a-d) et leurs déplacements chimiques sont regroupés dans le tableau III.3.



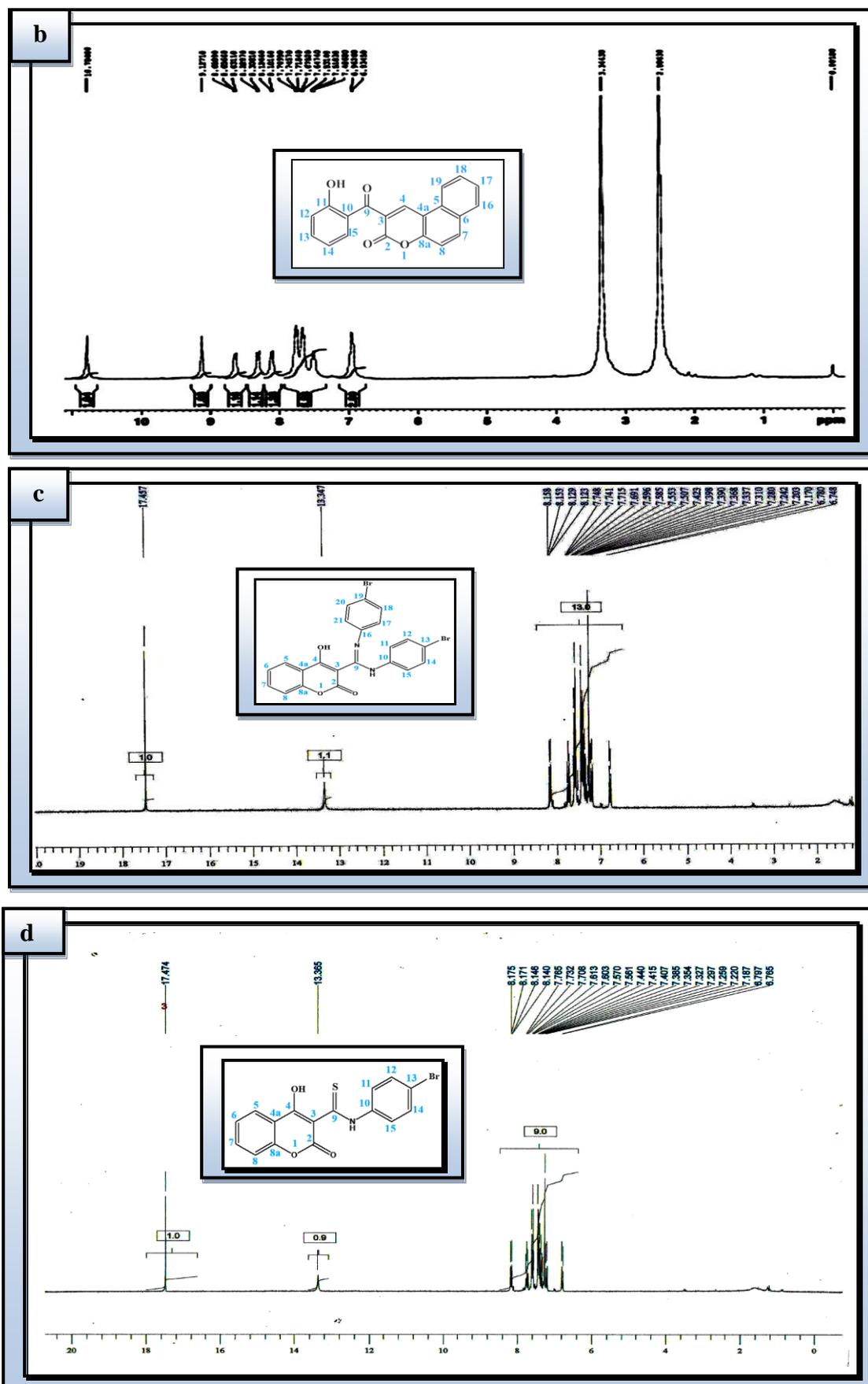


Figure III.3 : Spectres RMN ^1H des ligands : L1(a), L2(b), L3(c) et L4(d).

Tableau III.3 : Déplacement chimique δ (ppm) des différents protons dans les molécules des ligands **L**₁₋₄

| Ligand Attribution | L ₁ | L ₂ | L ₃ | L ₄ |
|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| O-H | 10.69 (s, 1H) | 10.78 (s, 1H) | 17.46 (s, 1H) | 17.45 (s, 1H) |
| N-H | - | - | 13.35 (s, 1H) | 13.34 (s, 1H) |
| C4-H | 8.34 (s, 1H) | 9.13 (s, 1H) | - | - |
| H aromatiques | 6.92-8.34 (m, 8H) | 6.93-8.63 (m, 10H) | 6.74-8.12 (m, 12H) | 6.75-8.12 (m, 8H) |

III-3-3-b- Spectrométrie RMN ¹³C :

Les spectres RMN du carbone des ligands réalisés dans le DMSO-d₆ pour **L**₁ et **L**₂ et dans le CDCl₃ pour **L**₃ et **L**₄ comporte plusieurs signaux impliquant l'existence de plusieurs types de carbones qui ont été identifiés comme suit :

Les pics caractéristiques de la coumarine dans la structure des ligands **L**₁ et **L**₂ sont localisés respectivement à 154 ppm et 158 ppm correspondant aux carbones de l'ester cyclique de la pyrone (-O-C=O).

Les déplacements chimiques du carbone de la cétone reliant la coumarine et le cycle phénolique sont observés respectivement à $\delta = 192$ et 193 ppm sur les spectres des ligands **L**₁ et **L**₂.

Entre 112 et 145 ppm apparaissent les pics caractéristiques des carbones des noyaux aromatiques de **L**₁ et **L**₂ [1].

L'étude par spectrométrie RMN ¹³C du ligand **L**₃ a montré que le composé existe sous forme d'un mélange de deux formes tautomères. Le pic de la résonance du carbone C3 est observé à $\delta = 98,3$ ppm et à $116,4$ ppm tandis que le carbone C4 résonne à $175,3$ ppm dans le cas de C-OH et à $189,5$ ppm dans le cas de C=O [2]. Ce dédoublement est observé aussi pour le C9 à $\delta = 163,8$ ppm (-C=N) et à $180,3$ ppm (=C-NH).

Le signal caractéristique du carbone C=S dans le ligand **L**₄ est localisé à $\delta = 188,4$ ppm et celui de C-OH est observé à $\delta = 179,4$ ppm [2].

Les spectres RMN-¹³C de ces ligands sont représentés sur les figures III.4 (a-d) et leurs déplacements chimiques sont regroupés dans le tableau III.4.

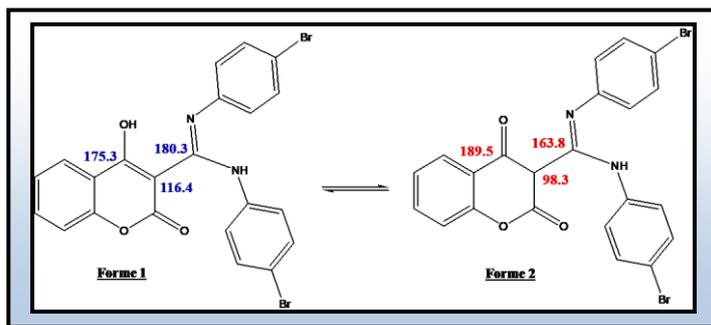
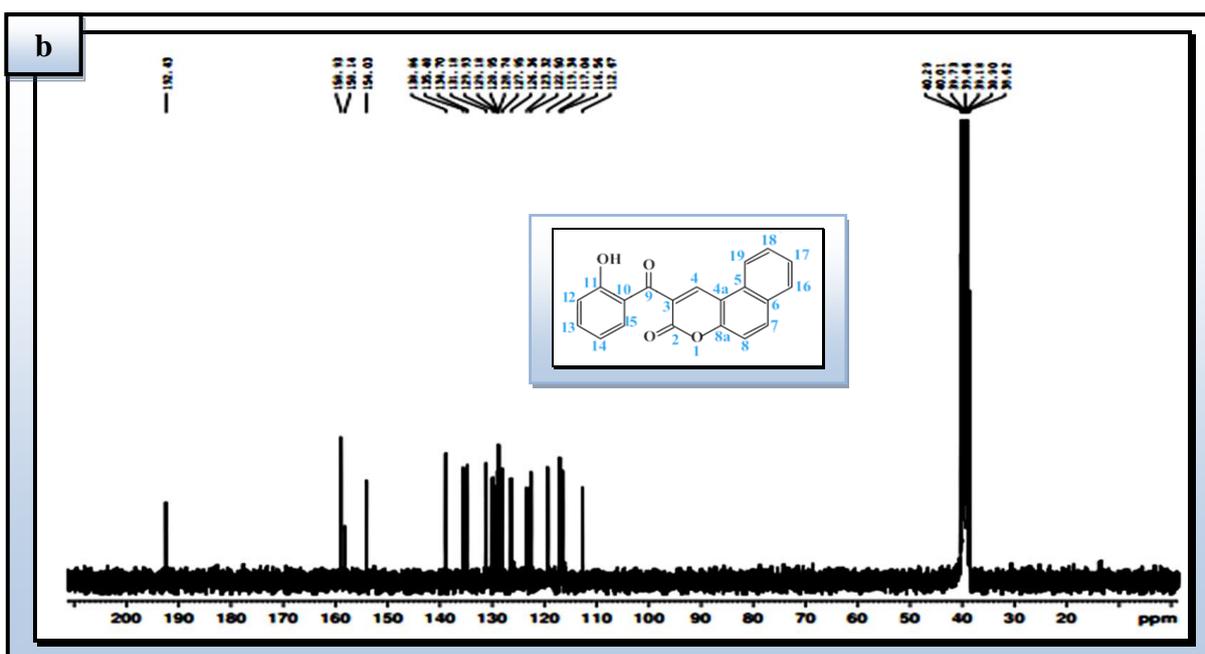
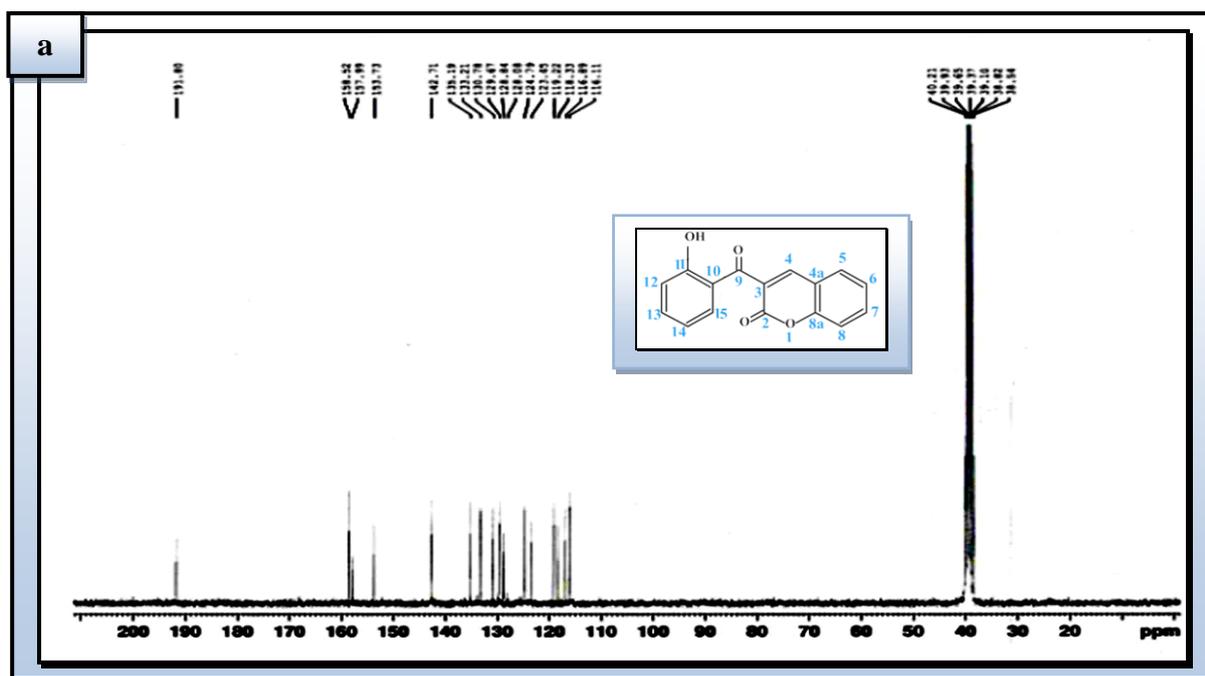


Schéma III.3 : Formes tautomères du ligand L₃



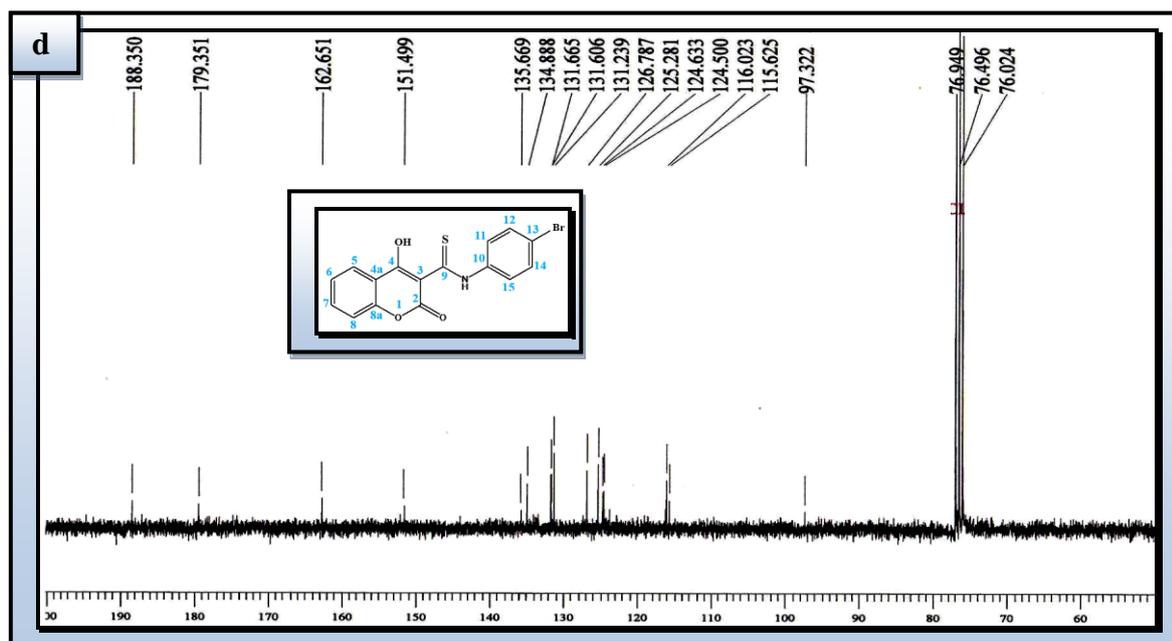
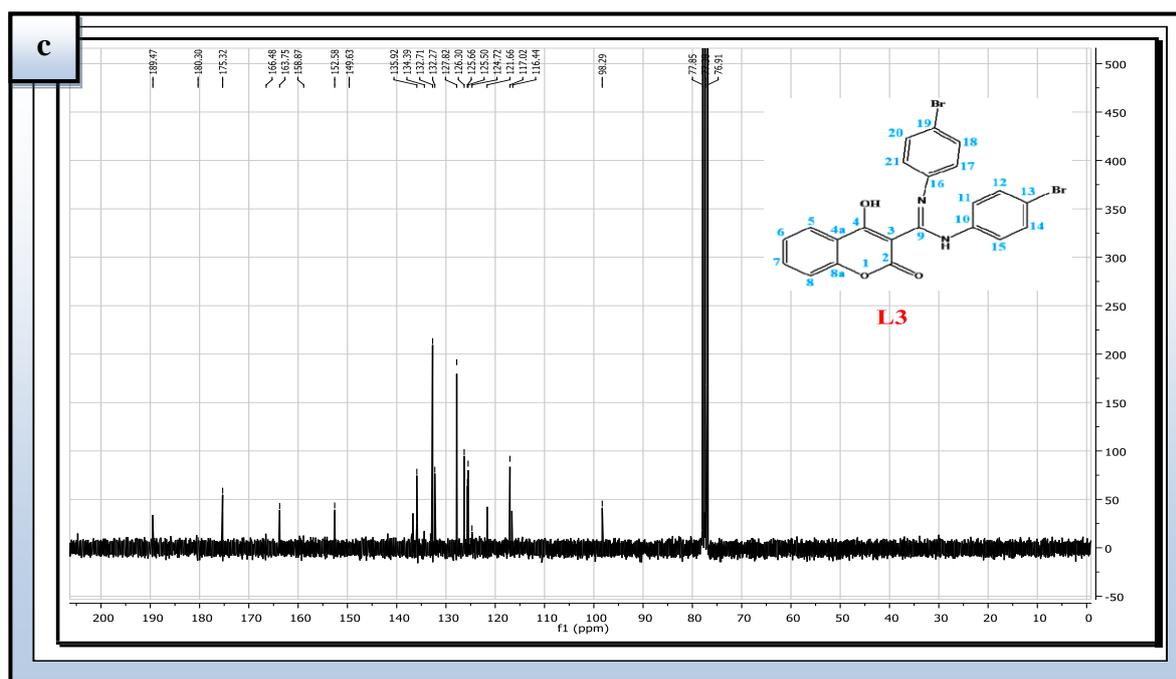


Figure III.4 : Spectres RMN ^{13}C des ligands : L1(a), L2(b), L3(c) et L4(d).

Tableau III.4 : Déplacement chimique δ (en ppm) des carbones dans les molécules de ligands **L₁₋₄**

| Ligand | δ (ppm) (n° carbone) |
|----------------------|---|
| L₁ | 191.8 (C-9), 158.5 (C-11), 153.7 (C-2), 142.7 (C-8a), 135.2 (C-4), 133.2 (C-13), 130.8 (C-7), 129.7 (C-3), 128.8 (C-5), 128.1 (C-15), 124.8 (C-6), 123.4 (C-10), 119.2 (C-14), 118.3 (C-12), 116.9 (C-4a), 116.1 (C-8) |
| L₂ | 192.8 (C-9), 159.0 (C-11), 157.6 (C-2), 153.9 (C-8a), 138.7 (C-4), 135.3 (C-13), 134.4 (C-5), 131.1 (C-7), 129.7 (C-3), 128.9 (C-6), 128.6 (C-16), 128.4 (C-18), 127.1 (C-15), 126.0 (C-17), 123.3 (C-10), 122.1 (C-19), 119.0 (C-14), 116.9 (C-12), 116.2 (C-4a), 112.3 (C-8). |
| L₃ | 189,5 (-C=O, C-4-forme 2), 180.3 (-C=N, C-9-forme 1), 175,3 (=C-OH, C-4-forme 1), 163,8 (=C-NH, C-9-forme 2), 163,7(C-2), 158,9 (C-8a), 152.6 (C-16-forme 1), 149,6 (C-10 et C-16-forme 2), 135,9 (C-12, C-14 et C-18, C-20-(forme 2)), 134,4 (C-18, C-20-forme 1), 132,7 (C-7), 132,3 (C-4a), 127,8 (C-5), 126,3 (C-6), 125,7 (C-17 et C-21-forme 1), 125,5 (C-19-forme 1), 124,7 (C-8), 121,6 (C-11 et C-15, C-17 et C-21 (forme 2)), 117,0 (C-13, C-19-forme 2), 116,4 (C-3-forme 1), 98,3 (C-3-forme 2) |
| L₄ | 188,4 (C-9), 179,4 (C-4, C-OH), 162,7 (C-2), 151,5 (C-8a), 136,0 (C-12 et C-14), 135,7 (C-10), 134,7 (C-7), 131,7 (C-4a), 131,2 (C-11 et C-15), 126,8 (C-6), 125,3 (C-5), 123,7 (C-8), 97,3 (C-3) |

III-3-4- Analyse par spectrophotométrie d'absorption électronique (Uv-visible) :

Les spectres Uv-visible expérimentaux des composés synthétisés, illustrés sur la figure III.5, ont été obtenus en utilisant le DMSO comme solvant commun, sélectionné pour sa capacité à fournir une solubilité adéquate pour tous les composés d'intérêt, à des concentrations de l'ordre de $5 \cdot 10^{-5}$ M (**L₁**), et $6 \cdot 10^{-5}$ M (**L₂**; **L₃** et **L₄**), montrent des transitions électroniques intra-ligands qui apparaissent généralement dans le domaine ultraviolet. Le tableau III.5 énumère les valeurs expérimentales des longueurs d'ondes d'absorption, les coefficients d'extinction molaire, ainsi que les transitions électroniques pour toutes les bandes d'absorption clairement identifiables.

L'analyse des spectres électroniques des premiers ligands **L₁** et **L₂** (Fig. III.5 a et b) révèlent des bandes d'absorption intenses situées respectivement à 270 nm (37037 cm^{-1}) et à 263 nm (38023 cm^{-1}) suivie d'un épaulement autour de 339 nm (29499 cm^{-1}) dans le cas du ligand **L₂**, résultent des transitions intra-ligand $\pi \rightarrow \pi^*$ des doubles liaisons (C=C) des cycles benzéniques. Deux autres bandes sont observées autour de 313 nm (31949 cm^{-1}) pour le ligand **L₁**

et à 368 nm (27174 cm^{-1}) pour le ligand **L2** qui sont dues à des transitions $n \rightarrow \pi^*$ du groupement (C=O) [11, 12, 19].

Sur les spectres électroniques Uv-visible des ligands **L3** et **L4** représentés sur les figures III.5 (c et d) apparu une bande intense dans le domaine de l'ultra-violet situé à 268 nm (37313 cm^{-1}) qui est attribuée à la transition intra-ligand $\pi \rightarrow \pi^*$, accompagnée de deux autres bandes localisées respectivement à 337 nm (29674 cm^{-1}) et 358 nm (27933 cm^{-1}), qui sont également dues à des transitions $n \rightarrow \pi^*$.

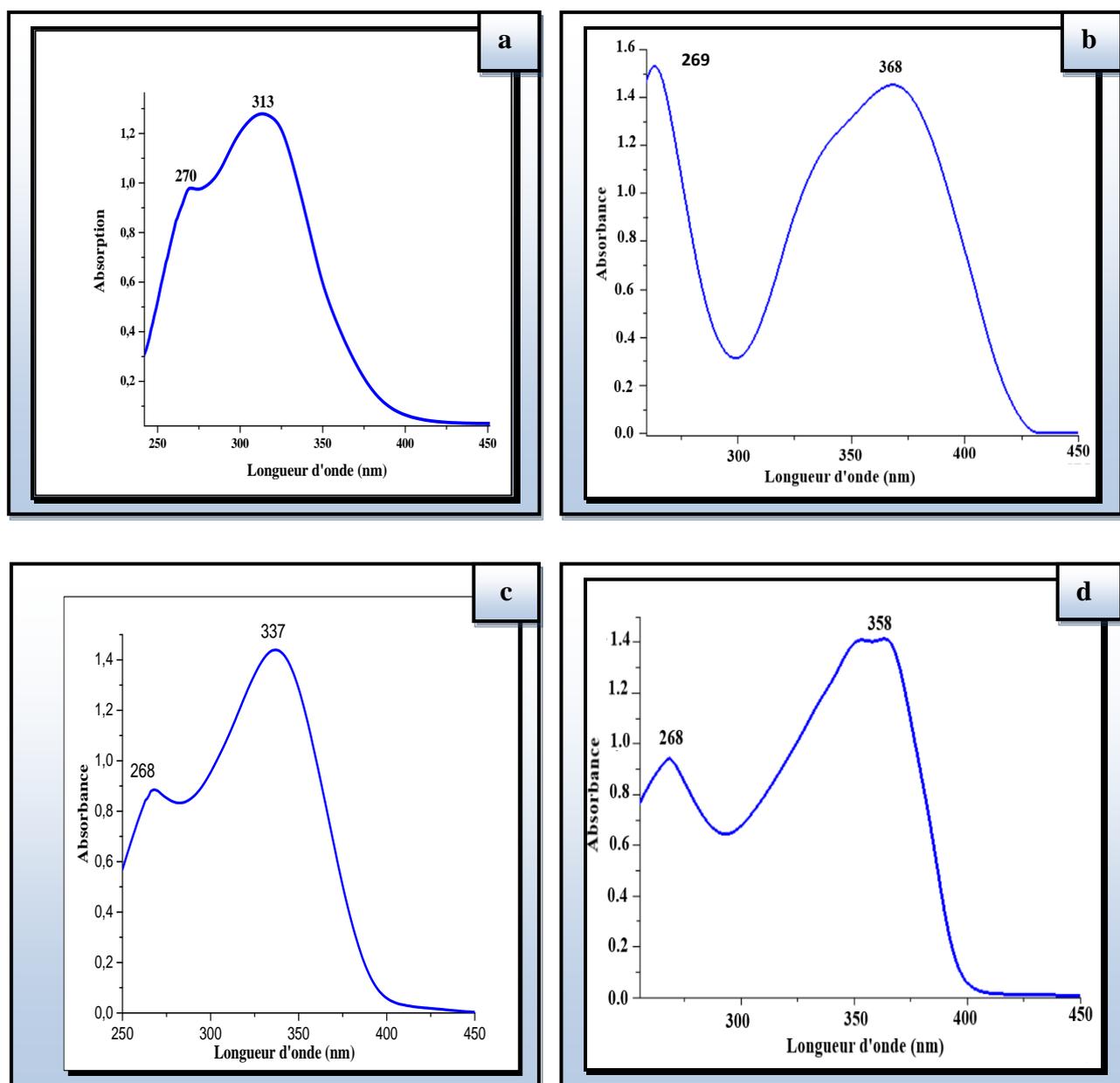


Figure III.5 : L'ensemble des spectres Uv-visible des ligands dans le DMSO : **L1(a)**, **L2(b)**, **L3(c)** et **L4(d)**.

Tableau III.5 : Spectre électronique d'absorption des ligands L₁₋₄

| Ligand | λ nm (cm ⁻¹) | ϵ (mole ⁻¹ . l. cm ⁻¹) | Transitions électroniques |
|----------------|----------------------------------|--|---------------------------|
| L ₁ | 270 (37037) | 19640 | $\pi \rightarrow \pi^*$ |
| | 313 (31949) | 25700 | $n \rightarrow \pi^*$ |
| L ₂ | 269 (37175) | 25500 | $\pi \rightarrow \pi^*$ |
| | 368 (27174) | 24166 | $n \rightarrow \pi^*$ |
| L ₃ | 268 (37313) | 14667 | $\pi \rightarrow \pi^*$ |
| | 337 (29674) | 24083 | $n \rightarrow \pi^*$ |
| L ₄ | 268 (37313) | 15667 | $\pi \rightarrow \pi^*$ |
| | 358 (27933) | 23333 | $n \rightarrow \pi^*$ |

III-4- Etude en solution du comportement des ligands vis-à-vis du cuivre (II)

III-4-1- Etude par spectrophotométrie Uv-visible

Afin d'optimiser la complexation des ligands synthétisés vis-à-vis de l'ion métallique Cu (II), une étude par spectrophotométrie UV-visible sur l'interaction métal-ligand et sur l'effet de la base a été réalisée.

Les spectres d'absorption Uv-visible ont été enregistrés à l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible de marque thermo scientifique entre 250 et 500 nm.

Afin de vérifier la loi de Beer-Lambert, des concentrations des espèces étudiées ont été choisies de sorte à conserver la proportionnalité entre $A(\lambda)$ et la concentration c .

Une gamme de solutions de concentration constante en ligand et de concentration variable en sel métallique CuCl₂ 2.H₂O a été préparée. Expérimentalement, on ajoute des quantités croissantes de cuivre (II) à une quantité fixe en ligand dont le rapport molaire M / L varie entre 0 et 2 équivalents.

III-4-1-a- Effet du pH sur la longueur d'onde d'absorption des ligands

Une étude par spectrophotométrie Uv-visible de l'effet du pH sur les déplacements des longueurs d'ondes des ligands a été réalisée afin d'optimiser la valeur du pH et la nature de la base affectant la longueur d'onde d'absorption du noyau coumarine. La variation de pH a été effectuée par l'addition d'une base (NaOH (à 10%) ou NH₄OH).

✚ Effet de la nature de la base ajoutée

Il est connu que des bases alcalines fortes à haute concentration ouvrent les cycles pyroniques, pour cela, deux bases (NaOH et NH₄OH) ont été sélectionnées pour étudier l'effet de la nature de la

base sur la longueur d'onde du groupement coumarine pour le ligand (**L**₁).

La figure III.6.a représente l'effet de NaOH à 10% ajoutée à une solution du ligand **L**₁ (10^{-5} M) dissous dans l'acétonitrile. Initialement, la valeur de pH enregistrée pour cette solution est de l'ordre de 5-6 unités de pH. Cependant, l'addition de NaOH à 10% goutte à goutte donne lieu à une variation de pH. Un déplacement hypsochromique de la longueur d'onde d'absorption à 286 nm attribuée au benzoyle et la disparition progressive de la bande à 337 nm correspondant au noyau coumarine ont été observés. A partir de pH = 8, la bande d'absorption caractéristique de la coumarine (337 nm) disparaît complètement et une autre bande apparaît à une longueur d'onde plus courte (312 nm), ce qui peut être expliqué par l'ouverture de l'anneau pyronique.

Tandis que l'ajout progressif de la base NH_4OH à la solution du ligand **L**₁ dans l'acétonitrile (Fig.III.6.b) a montré une augmentation du pH et sans aucun effet sur la longueur d'onde caractéristique du cycle coumarinique.

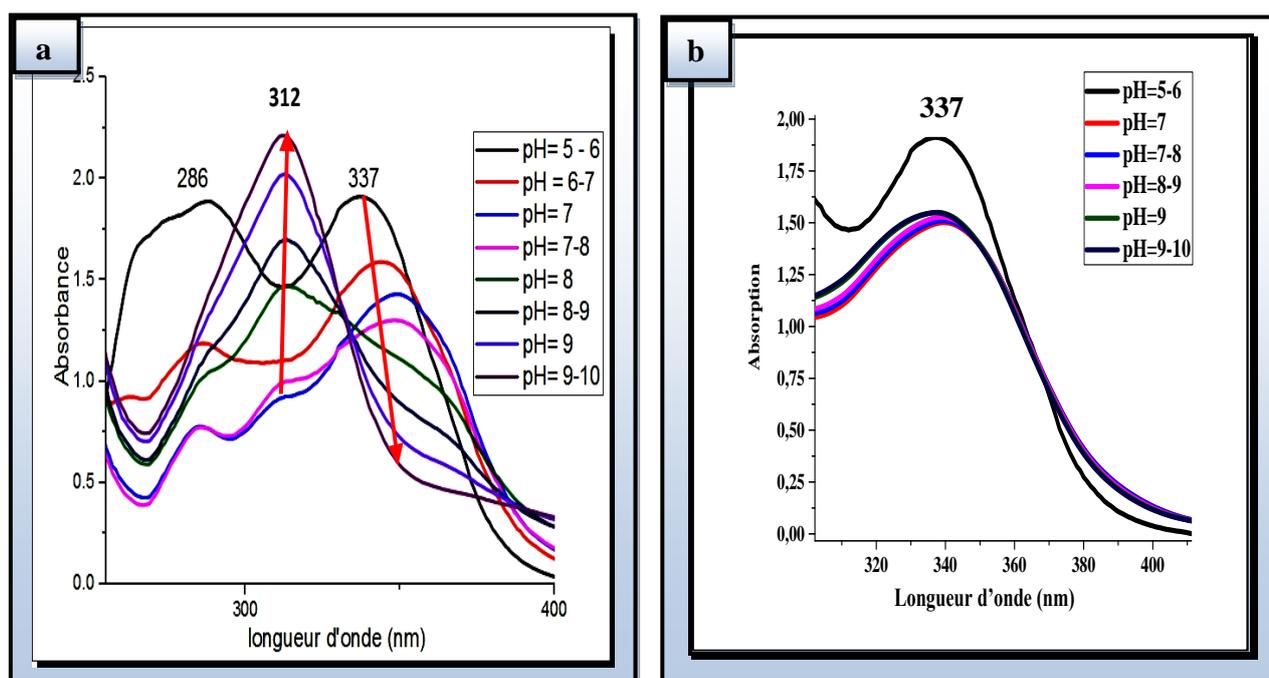


Figure III.6 : Effets de la nature de la base ajoutée (a) NaOH (10%), (b) NH_4OH .

Suite à ce résultat et pour éviter l'ouverture du cycle coumarinique, l'étude de l'effet du pH sur les déplacements des longueurs d'ondes des autres coumarines synthétisées a été effectué par l'ajout de l'ammoniaque à des solutions des ligands dans le DMSO à des concentrations de ($5 \cdot 10^{-5}$ M pour **L**₁) et ($6 \cdot 10^{-5}$ M pour **L**₂, **L**₃ et **L**₄).

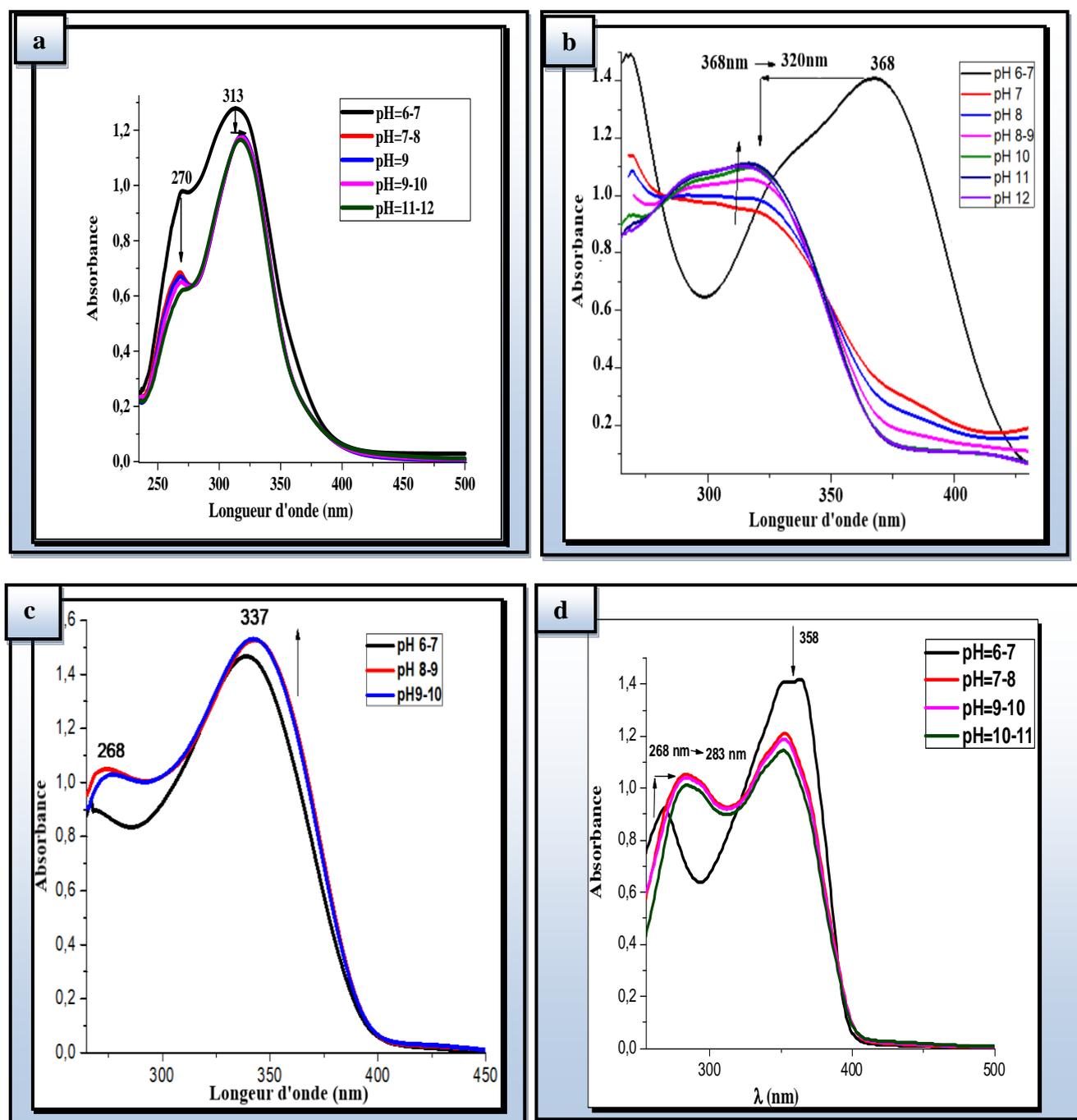


Figure III.7 : Evolution des spectres d'absorption des ligands en fonction du pH :

L₁(a), L₂(b), L₃(c) et L₄(d).

L'évolution du spectre d'absorption du ligand **L₂** en fonction du pH est présentée sur la Figure III.7.b. Lors de l'ajout des premières gouttes de l'ammoniaque à une solution de $6 \cdot 10^{-5}$ M, on note une diminution significative de l'intensité et déplacement vers les courtes longueurs d'onde de la bande caractéristique du groupement coumarine suivi d'une augmentation de l'absorbance à partir

de $\text{pH} = 8$. Le point isobestique observé sur la figure III.7.b localisé autour de 350 nm peut être expliqué par un équilibre entre la forme protonée et la forme déprotonée du ligand.

Comme le montre les figures III.7 (c et d), la variation du pH a exercé un effet sur les spectres d'absorption de L_3 et L_4 . En effet au départ, la valeur de pH enregistrée pour les solutions des ligands à $6 \cdot 10^{-5} \text{ M}$ est de l'ordre de 6-7 unités et l'addition gouttes à gouttes de la solution d'ammoniaque a provoqué une variation de pH . Un léger déplacement hyperchromique de la longueur d'onde d'absorption à 337 nm attribué à la coumarine a été observé pour L_3 , par contre des déplacements hypochromiques et bathochromiques des bandes d'absorption situées à 268 et 358 nm sur le spectre Uv-visible de ligand L_4 ont été observés. À partir de $\text{pH} = 8$, aucune variation n'a été observée sur les spectres, impliquant que la base n'affectait pas les ligands et qu'il n'y avait pas d'interaction entre les ligands L_3 et L_4 et l'ammoniaque ainsi que la déprotonation des groupes hydroxyle.

III-4-1-b- Effet de la quantité stœchiométrique du métal Cu^{2+} sur la longueur d'onde d'absorption des ligands

Le phénomène de complexation a été suivi par absorption Uv-visible, en utilisant la méthode des rapports molaires qui a été introduite pour la première fois par Yoe et Jones [20,21]. Cette méthode convient parfaitement à la détermination de la stœchiométrie des complexes. Les absorbances sont mesurées pour une série de solutions où la concentration d'un réactif est maintenue constante tandis que celle de l'autre est systématiquement variée. Les diagrammes d'absorbance en fonction du rapport molaire des réactifs résultants sont caractérisés par deux lignes droites de pentes différentes qui se croisent au rapport molaire du point d'équivalence. Pas seulement un complexe, mais aussi la formation de deux ou plus peut être simultanément identifiés, c'est-à-dire lorsque des changements de pente successifs se produisent, les complexes ont des couleurs ou des absorptivités molaires différentes et les constantes de formation diffèrent largement.

La figure 18 représente les différentes formes qu'on peut avoir lors du tracé de la courbe de variation de l'absorbance en fonction du rapport molaire R (avec $R = [\text{M}] / [\text{L}]$). L'absorbance est prise à la longueur d'onde (λ_{max}) où l'absorbance est maximale soit pour le complexe soit pour le ligand.

- ✚ Dans le cas de la formation d'un complexe unique possédant une constante de complexation élevée, la courbe $A(\lambda_{\text{max}})$ en fonction de R (Fig. III.18.a) est composée de deux droites dont le point d'intersection donne directement le rapport $[\text{M}]/[\text{L}] = y/x$ du complexe (stœchiométrie).

- ✚ Pour un complexe unique ayant une constante de complexation plus faible, on observe une variation graduelle de la pente (Fig. III.8.b), jusqu'à l'obtention d'un plateau pour des rapports élevés, l'absorbance ne variant plus. Dans ce cas, la stœchiométrie du complexe correspond au rapport trouvé à l'intersection des tangentes à la courbe (celle à l'origine et celle correspondant au plateau).
- ✚ Si plusieurs complexes se sont formés et que leurs constantes sont assez distinctes pour éviter le recouvrement des équilibres, la courbe est alors constituée de plusieurs segments de droite (Fig. III.8.c).

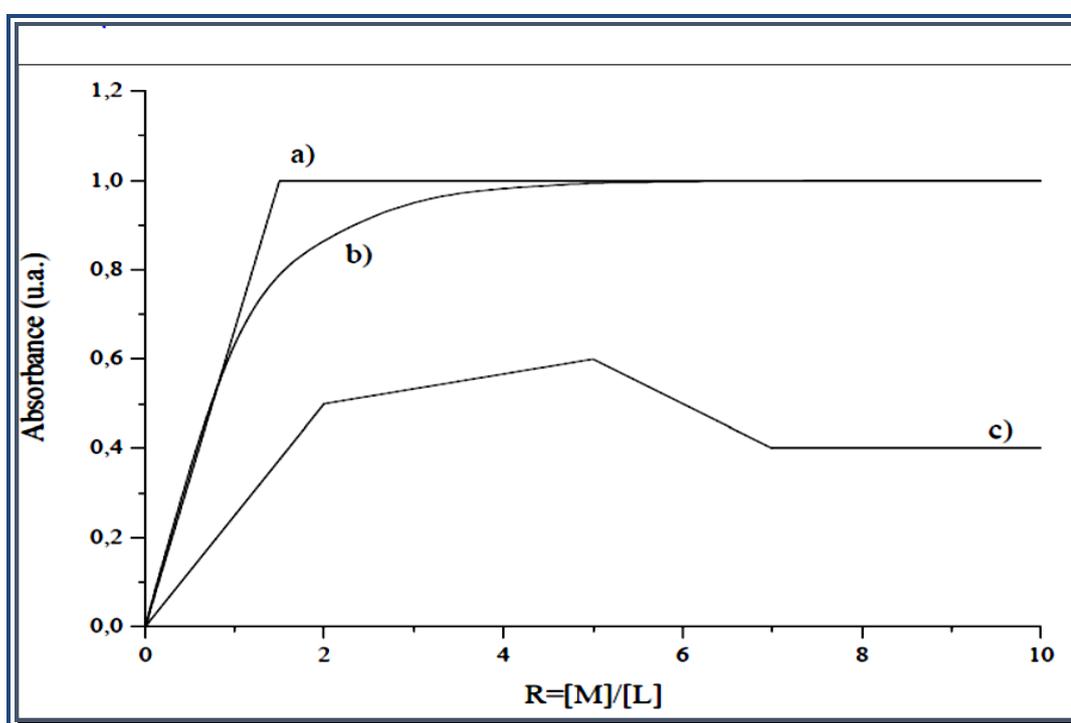


Figure III.8: Evolution de l'absorbance à λ_{\max} en fonction du rapport molaire $[M] / [L]$.

- a:** formation d'un complexe unique de constante d'équilibre élevée,
- b:** formation d'un complexe unique de constante d'équilibre plus faible,
- c:** formation successive de plusieurs complexes.

La complexation des ligands L_{1-4} vis-à-vis l'ion métallique Cu (II) dans le DMSO et à des concentrations de ($5 \cdot 10^{-5} M$; L_1) et ($6 \cdot 10^{-5} M$; L_2 , L_3 et L_4) a été suivie par Uv-visible, en additionnant progressivement une solution de sel métallique à celle du ligand dont le rapport molaire

$R = [M] / [L]$ varie entre 0 et 2. Les spectres enregistrés au cours de ce dosage sont représentés dans les figures III.9 (a-d).

Dans le cas du ligand **L**₁, la bande intense située autour de 313 nm a été attribuée à la transition $n \rightarrow \pi^*$ du groupe carbonyle. L'ajout de CuCl_2 à une solution de **L**₁ ($5 \cdot 10^{-5}$ M) dans le DMSO a induit des changements sur le spectre d'absorption du ligand libre. Un fort effet hypochromique sur les deux bandes d'absorption (Fig. III.9.a) a été observé, ce qui peut être expliqué par la formation du complexe.

Lors de la complexation du ligand **L**₂ avec l'ion métallique Cu^{2+} dans le DMSO, l'allure de la courbe reste pratiquement inchangée accompagnée d'une diminution de l'intensité de l'absorption par rapport au ligand libre. A partir de rapport molaire égale à 1, la variation de l'absorbance continué à évoluer faiblement dans le même sens, ce qui peut être expliqué par la formation totale de complexe **Cu-L**₂.

Le spectre Uv-visible du ligand **L**₃ (Fig. III.9.c) montre des pics centrés à 268 nm et 337 nm. Lorsqu'on fait varier la quantité du sel métallique **Cu** (II), un léger décalage se produit pour la bande située à 337nm (~ 19 nm), ce qui suggère qu'une formation de complexe avec **Cu** (II) s'est produite.

L'addition progressive de la solution de CuCl_2 à une solution de **L**₄ ($6 \cdot 10^{-5}$ M) dans le DMSO a induit des changements dans le spectre d'absorption Uv-visible du ligand libre. Un fort effet hypochromique sur les bandes d'absorption de longueur d'onde situées à 358 nm et à 268 nm (Fig. III.9 c et d, courbes a-i) a été observé.

Les figures III.9 de a-d ne montre aucun point isobestique ce qui peut être expliqué par la formation d'un seul complexe pour chaque ligand avec l'ion métallique **Cu**(II).

Afin d'obtenir un maximum d'informations sur la composition des complexes formés entre les différents ligands et l'ion métallique **Cu** (II), on trace la courbe de l'absorbance (A_{max}) en fonction du rapport molaire R (M / L). Le calcul a été effectué simultanément sur les deux bandes obtenues par spectroscopie d'absorption.

Comme le montre les figures III.10 (a-d), une pente négative du tracé de l'absorbance maximale (A_{max}) en fonction du rapport molaire M / L pendant la phase initiale ce qui peut être expliqué par la consommation du ligand et la formation d'un complexe **Cu-L**. A partir du rapport molaire $R = 1$, la pente de la courbe ($A_{\text{max}} = f(R)$) diminue, représentant la concentration la plus élevée du complexe formé et le ligand a été consommé.

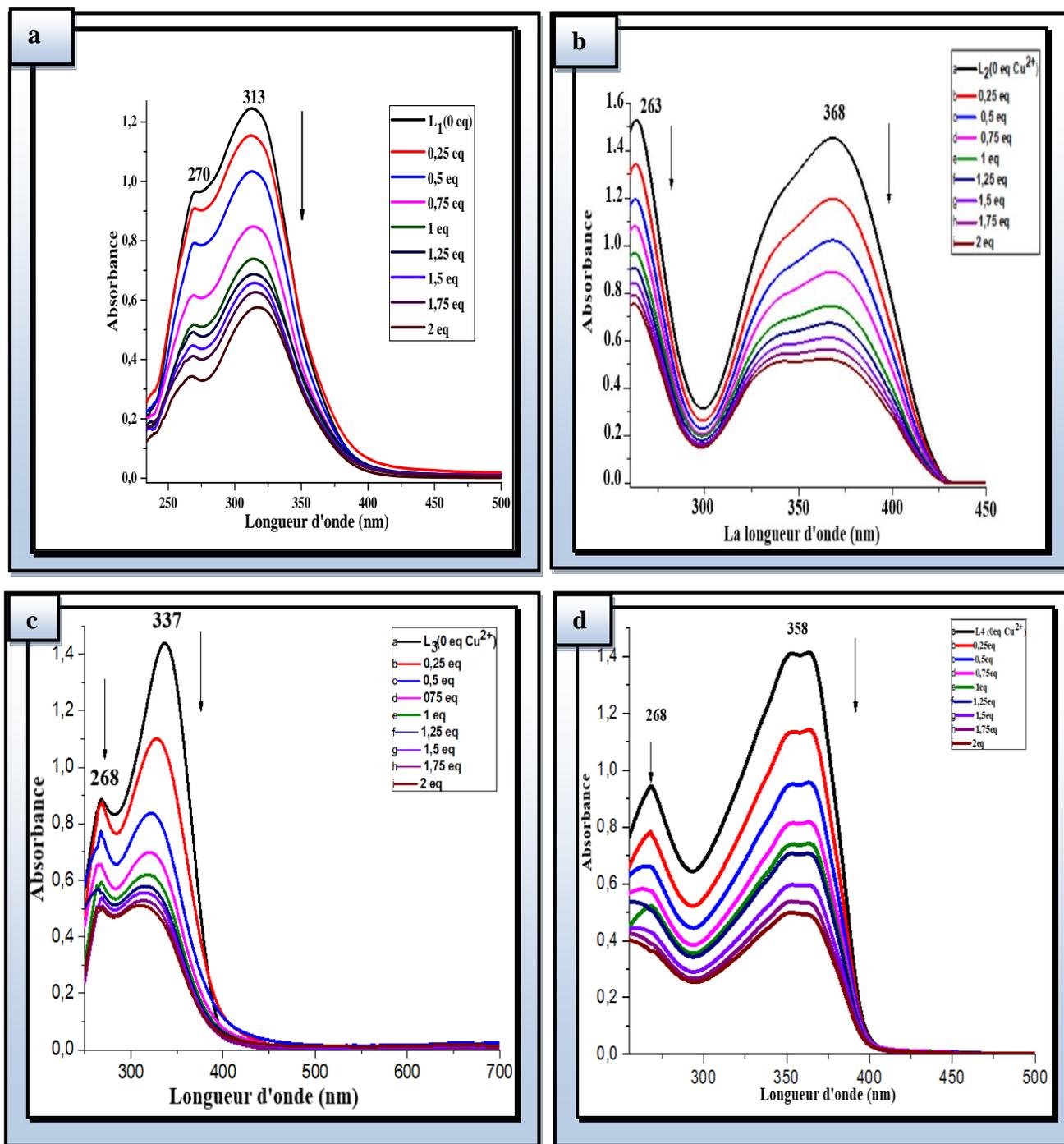


Figure III.9 : Evolution de spectres d'absorption Uv-visible lors de la complexation des ligands avec l'ion métallique Cu(II) pour des rapports molaires variant de 0 à 2.

L₁(a), L₂(b), L₃(c) et L₄(d).

L'application de la méthode des rapports molaires indique clairement la formation des complexes avec une stœchiométrie 1 : 1 entre le ligand et l'ion métallique Cu (II) [22].

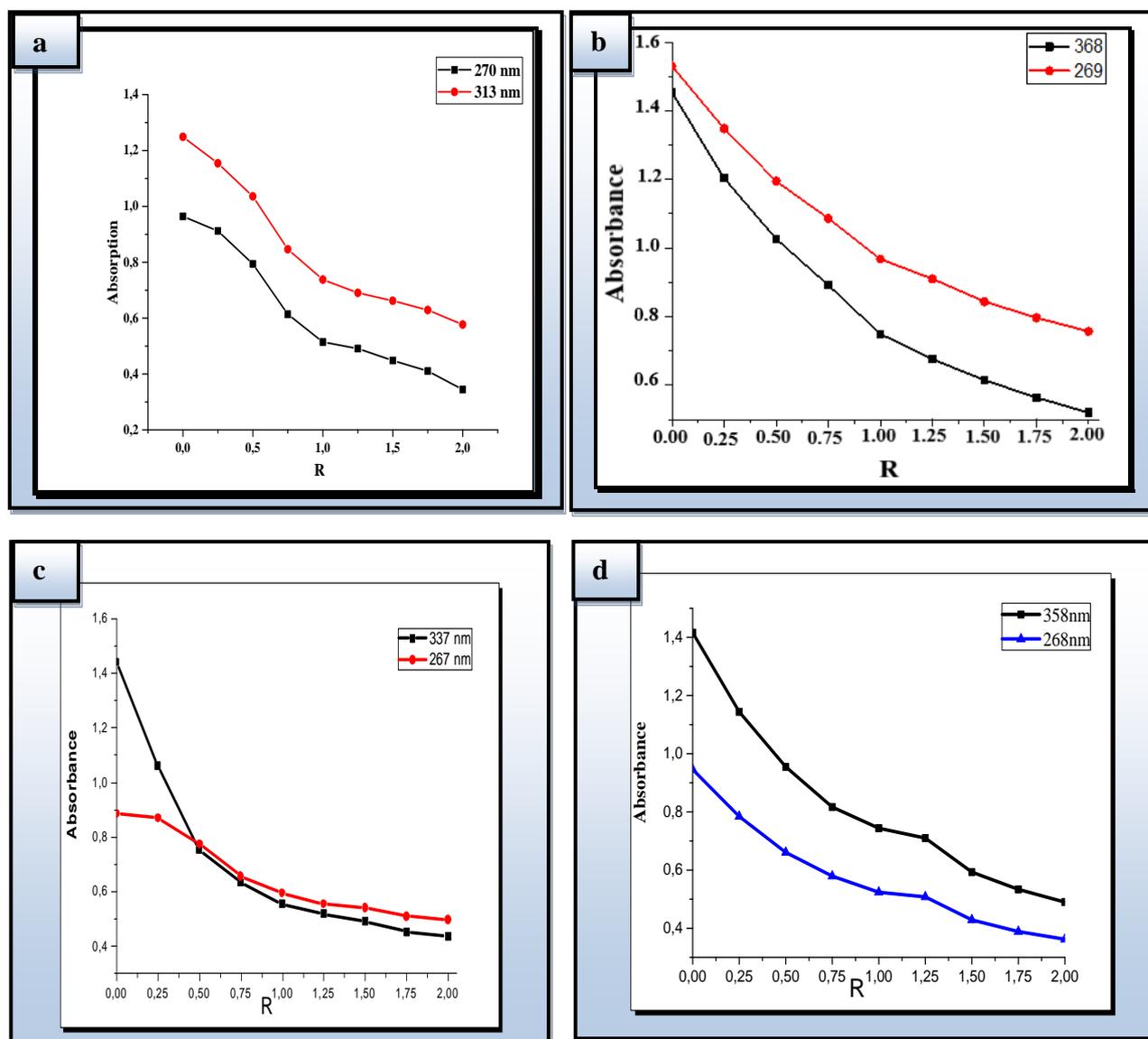


Figure III.10 : Méthode des rapports molaires pour la complexation de cuivre (II) par les ligands : **L₁(a), L₂(b), L₃(c) et L₄(d).**

III-4-1-c- Effet de la nature du métal sur la longueur d'absorption des ligands

L'effet de la nature du métal sur les bandes caractéristiques des ligands libres a été également étudié.

Les spectres Uv-visible (Fig. III.11) des mélanges ligand-métal pour un rapport molaire 1/1 ont été enregistrés dans le DMSO à température ambiante, dans des cuves en quartz suprasil, à l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible de marque thermo scientifique; les mesures ont été effectuées entre 200 et 500 nm.

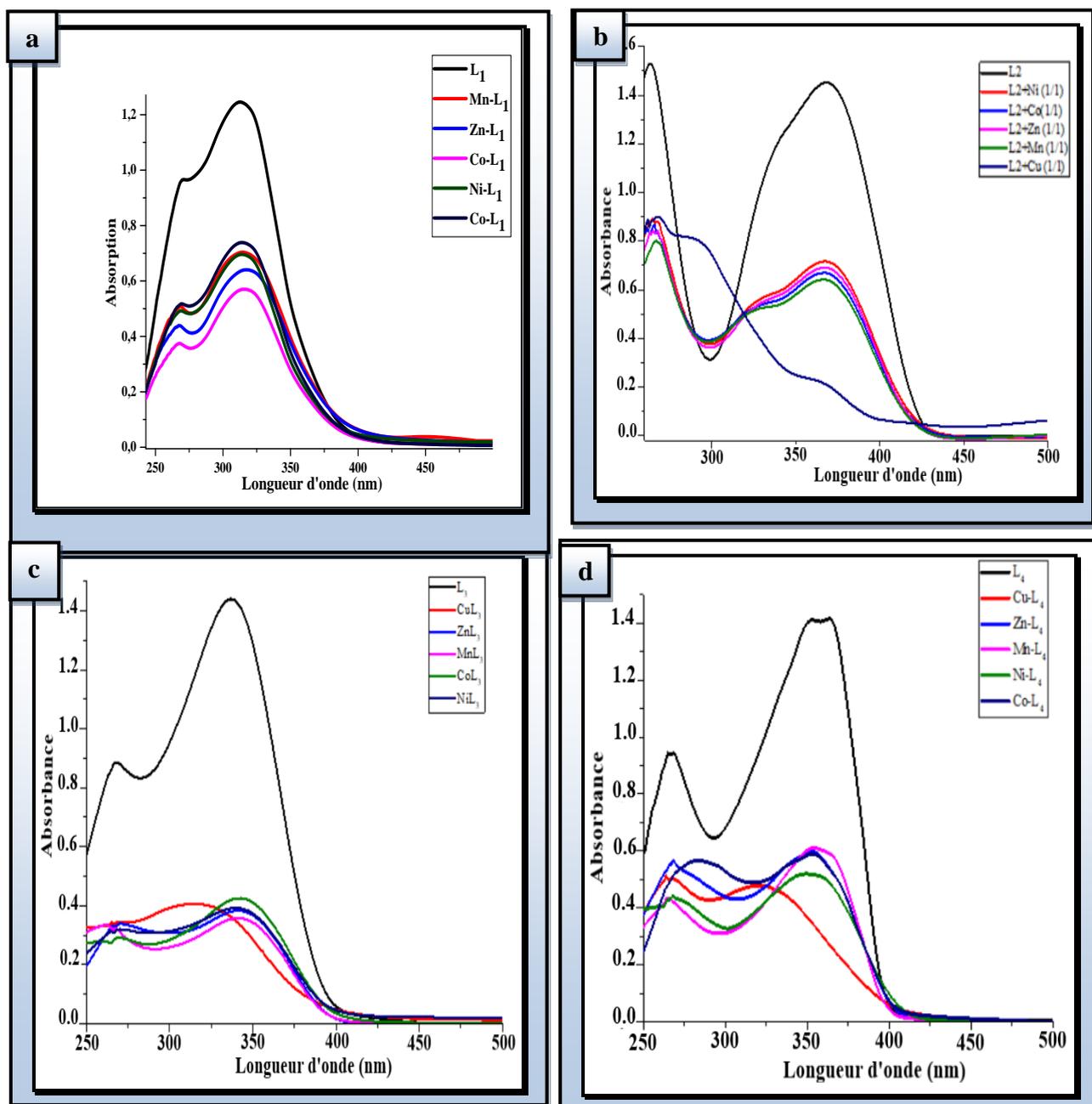


Figure III.11 : Effet de la nature du métal sur les bandes caractéristiques du ligand libre :

L₁(a), L₂(b), L₃(c) et L₄(d).

Les figures ci-dessus montrent que l'absorbance est très affectée par la présence du métal et aussi la longueur d'onde est plus au moins déplacée. Le zinc, le nickel, le manganèse et le cobalt déplacent la longueur d'onde vers le rouge tandis que le cuivre vers le bleu (Fig. III.11 b-d).

Sur la base de résultats reportés dans cette étude, l'évolution des spectres Uv-visible de l'effet du pH et le rapport molaire M / L sur l'intensité et le déplacement des bandes caractéristiques des ligands libres ne peut permettre d'identifier les sites de fixation de **L₁**, **L₂**, **L₃** et **L₄** sur le métal.

III-4-2- Etude par spectrophotométrie de fluorescence

Les dérivés de la coumarine constituent un groupe important d'hétérocycles organiques fluorescents dotés de propriétés photochimiques et photophysiques qui ont conduit à diverses applications comme blanchisseurs fluorescents et indicateurs fluorescents. Plusieurs études ont montrés que les dérivés de la coumarine peuvent être utilisés comme sondes fluorescentes pour les ions métalliques en raison de leur taille, de leur hydrophobicité et de leur chélation très variables.

L'étude par spectroscopie fluorescente de la complexation des ligands **L₃** et **L₄** a été réalisée en solution dans le DMSO et à température ambiante du laboratoire, sur un spectrofluoromètre JASCO - FP - 8200.

Les rendements quantiques de fluorescence ont été déterminés en utilisant la fluorescéine disodique de ($\Phi = 0,90$) comme standard et calculés en utilisant la formule classique :

$$\Phi_x = (\Phi_s.A_s.F_x.n_x^2) / (A_x.F_s.n_s^2)$$

Où : «A» est l'absorbance à la longueur d'onde d'excitation,

«F» la zone sous la courbe de fluorescence,

«n» est l'indice de réfraction des solvants utilisés.

Les indices «s» et «x» se réfèrent respectivement au standard et au symbole du composé pour lequel on veut calculer le rendement quantique de la fluorescence.

III-4-2-a- Effet de la quantité stœchiométrique du métal Cu^{2+} sur les ligands **L₃** et **L₄**

A des concentrations de 6.10^{-5} M et à des longueurs d'onde allant de 350 à 650 nm, les spectres d'émission des ligands **L₃**, **L₄** ainsi que leurs complexes correspondants en solution de DMSO ont été enregistrés.

Le spectre de fluorescence du ligand **L₃** lorsqu'il est excité à une longueur d'onde de 337 nm, correspondant à un maximum d'absorption du ligand **L₃**, a montré une bande maximale à 423nm (région bleue) avec une intensité de fluorescence de 228 et un déplacement de Stokes égal à 116279 cm^{-1} . A la même longueur d'onde d'excitation, l'ajout d'une quantité croissante de cuivre (II) à une solution du ligand **L₃** (Fig.III.12.a) provoque une augmentation de l'intensité du signal, sans déplacement de la position de la bande, ce qui peut être expliqué par la formation de liaison entre le cuivre et le ligand **L₃** et la formation d'un complexe plus fluorescent que la molécule du départ. A partir de M / L_3 égale à 1, l'intensité fluorescente du mélange reste pratiquement constante, indiquant la formation d'un complexe stable de stœchiométrie 1 :1 [23].

Dans le cas de **L₄**, les spectres d'émission (à $\lambda_{\text{ex}} = 358 \text{ nm}$) ont montré une bande avec un maximum situé à environ 408 nm. En présence de CuCl_2 , et avec la même longueur d'onde

d'excitation (Fig.III.12.b), on a note que l'intensité de la fluorescence (à $\lambda_{em} = 408$ nm) diminue de façon significative lors de l'addition progressive de l'ion Cu^{2+} et cette variation devient beaucoup moins faible à partir d'un rapport molaire métal / ligand égale à 1, indiquant la formation du complexe monomère $Cu(II)-L_4$ non fluorescent

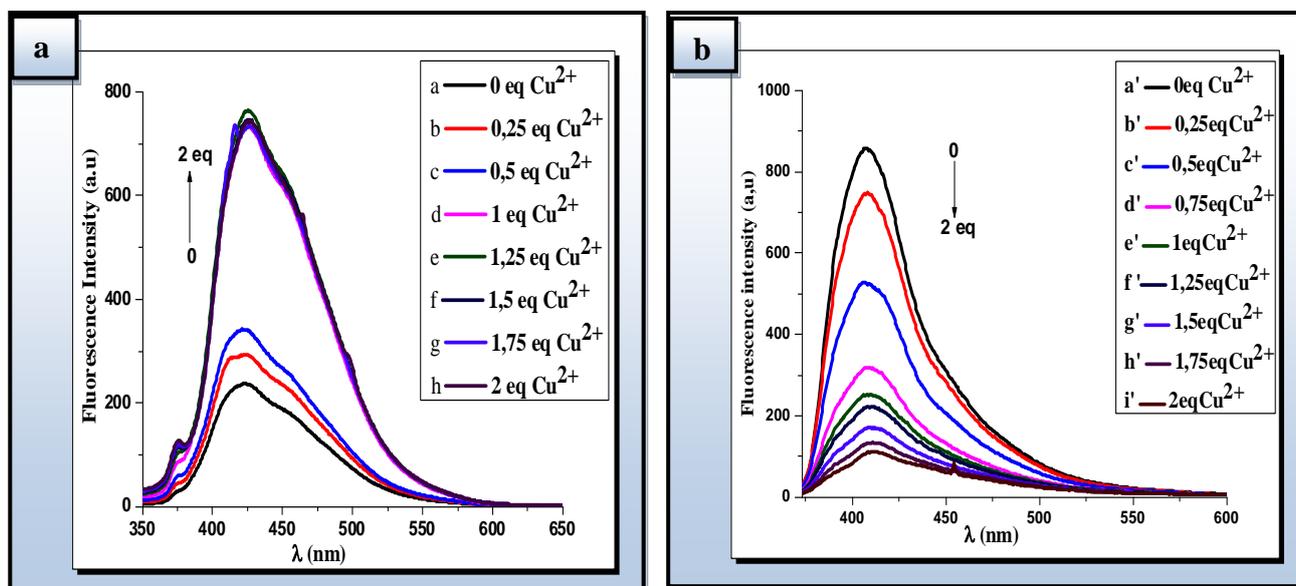


Figure III.12 : Spectres d'émission des ligands **L3** (a) et **L4** (b) en absence et en présence des quantités croissantes de $CuCl_2$ à $6 \cdot 10^{-5}$ M dans le DMSO.

Longueur d'onde d'excitation 337 nm pour **L3** et 358 nm pour **L4**.

Le tracé de l'intensité fluorescente en fonction de rapport molaire ligand / métal (Cu^{2+}) (Fig. III.13) montre clairement la stabilité de la courbe à partir du rapport molaire $M / L = 1$, suggère la formation du complexes monomère $Cu-L$.

Les ligands **L3** et **L4** ont présenté des rendements quantiques de 0,031 et 0,078 respectivement. La présence de l'ion Cu^{2+} augmente le rendement quantique de **L3** et diminue celui de **L4**, ce résultat peut être attribué au grand moment dipolaire de l'état excité fluorescent ou à d'autres facteurs tels que la formation de liaisons hydrogène avec le solvant influencent également les propriétés photophysiques du ligand [24].

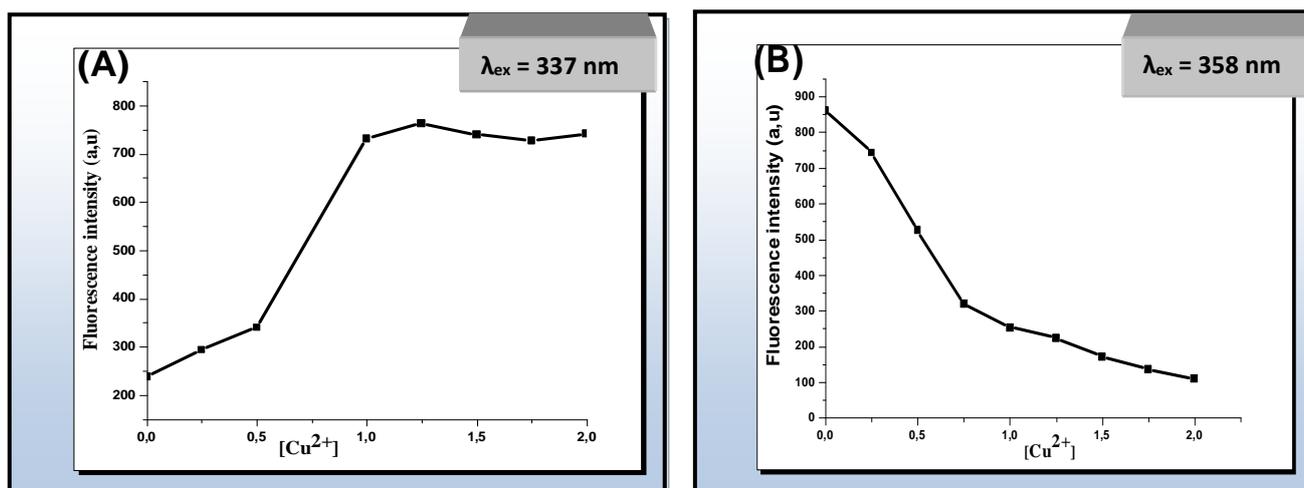


Figure III.13 : L'intensité d'émission des ligands **L₃** (courbe A) et **L₄** (courbe B) en fonction de la concentration de Cu^{2+}

III-4-2-b- Effet de la nature du métal

L'effet de la nature du métal sur les spectres d'émission des ligands **L₃** et **L₄** a été étudié. Les résultats ont montré que la présence du métal affecte l'intensité de fluorescence plus que la longueur d'onde d'émission, sauf pour le cuivre où la longueur d'onde d'émission a été légèrement déplacée et un effet bathochrome a été observé implique la formation des complexes M-L. La figure III.14.a montre une augmentation significative de l'émission pour les complexes M-L₃ indique probablement que l'énergie absorbée par le ligand **L₃** est transféré aux ions métalliques.

A température du laboratoire, les spectres de fluorescence du ligand **L₄** et de leurs complexes en solution ont été enregistrés, en utilisant une longueur d'onde d'excitation de 358nm, correspondant à un maximum d'absorption du ligand complexé comme illustré sur la figure III.14.b. On observe une diminution des intensités de fluorescence des mélanges (M(II) + L₄) par rapport au ligand libre, ce qui suggère la formation des complexes M-L₄ non fluorescent.

L'effet de l'addition de l'ammoniaque (NH_4OH) aux mélanges équimolaires M-L₃ et M-L₄ jusqu'au pH entre 7 et 8 a également été étudié (Fig.III.15). Les résultats montrent une variation significative des spectres d'émission où les longueurs d'onde d'émission ont été déplacées et un effet bathochrome a été observé. De manière inattendue, on a alors découvert que les complexes non fluorescents du ligand **L₄** deviennent hautement fluorescents en présence de l'ammoniaque, ce qui peut être expliquée par la coordination de NH_3 aux ions métalliques augmentant la rigidité effective des complexes formés.

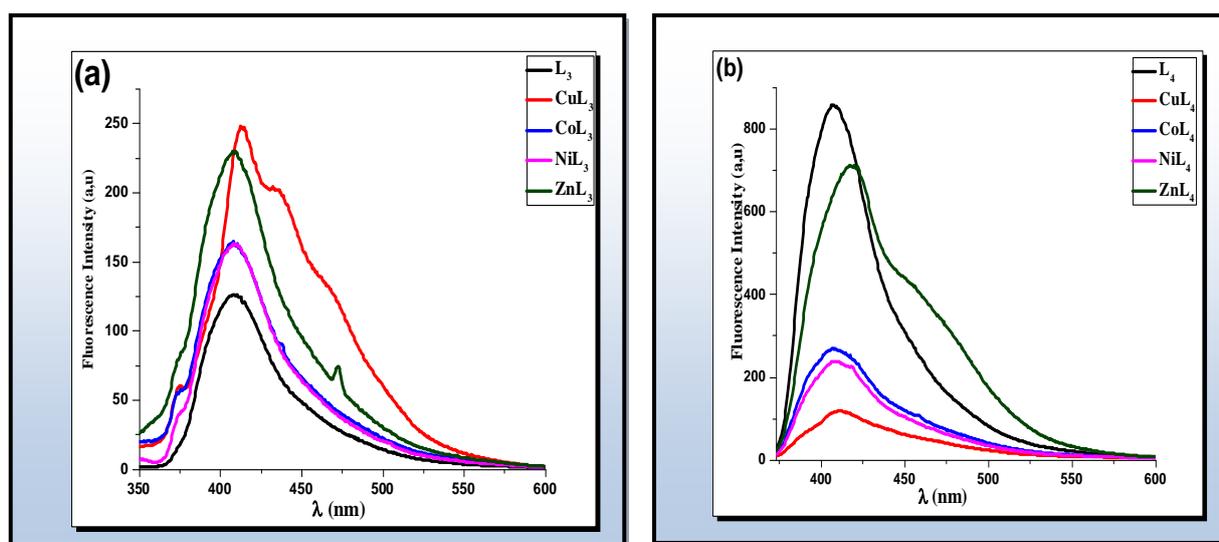


Figure III.14 : Spectres d'émission de fluorescence du mélange L / M (6.10^{-5} M; 1/1) dans le DMSO M / L₃ (a) et M / L₄ (b).

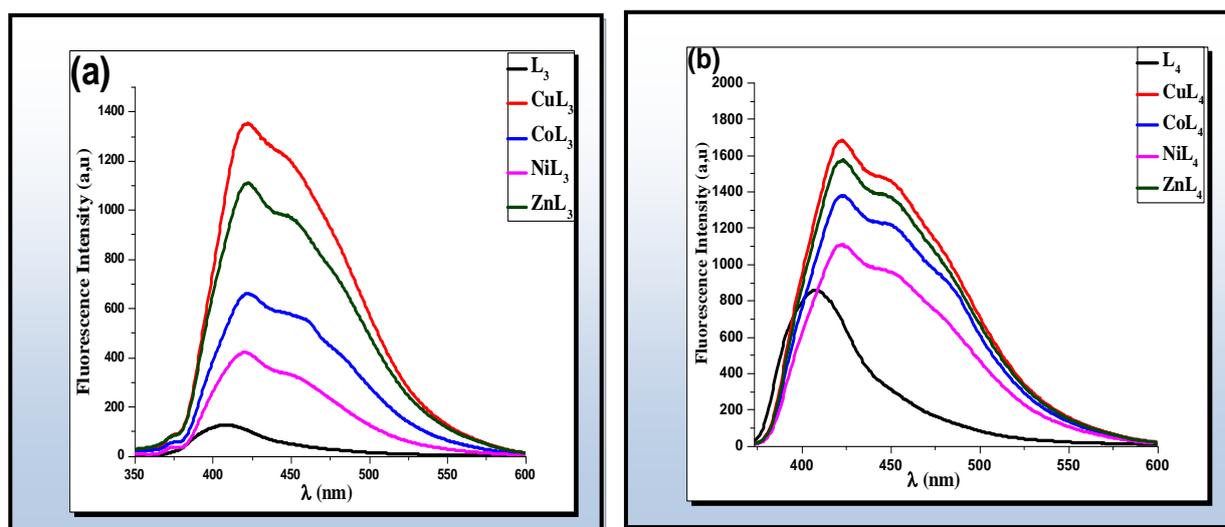


Figure III.15 : Spectres d'émission de fluorescence du mélange L / M (6.10^{-5} M; 1/1) dans le DMSO avec l'ajout d'ammoniaque : M / L₃ (a) et M / L₄ / M (b).

III-5- Calcul théorique des charges

Les ligands synthétisés présentent plusieurs sites de coordination en compétition vis-à-vis des cations métalliques, pour cela, des calculs chimiques quantiques des charges atomiques Mulliken ont été effectués.

L'atome peut facilement faire don de son électron à l'orbitale vide du métal si les charges Mulliken de cet atome est plus négatives [25]. On peut facilement observer que l'azote, l'oxygène et

certaines atomes de carbone ont des densités de charge élevées. Les régions de densité électronique la plus élevée sont généralement les sites auxquels les électrophiles peuvent se fixer [26]. Par conséquent, N, O et certains atomes de carbone sont les centres actifs, qui ont la plus forte capacité à se lier aux ions métalliques.

Les figures III.16 (a-c) représentent la géométrie optimisée des ligands **L**₁, **L**₂ et **L**₃ ainsi que les valeurs de densité de charge calculées par la méthode semi-empirique PM6 [27]. Il a été constaté que les valeurs absolues les plus élevées sont celles des deux oxygènes des groupes carbonyle dans le cas des ligands **L**₁, **L**₂ et l'oxygène du groupement hydroxyle phénolique (-OH) et l'azote du carboximidamide (C-NH) dans le cas des complexes **L**₃, ce qui suggère que ces groupements favorisent plus la chélation avec les métaux de transition.

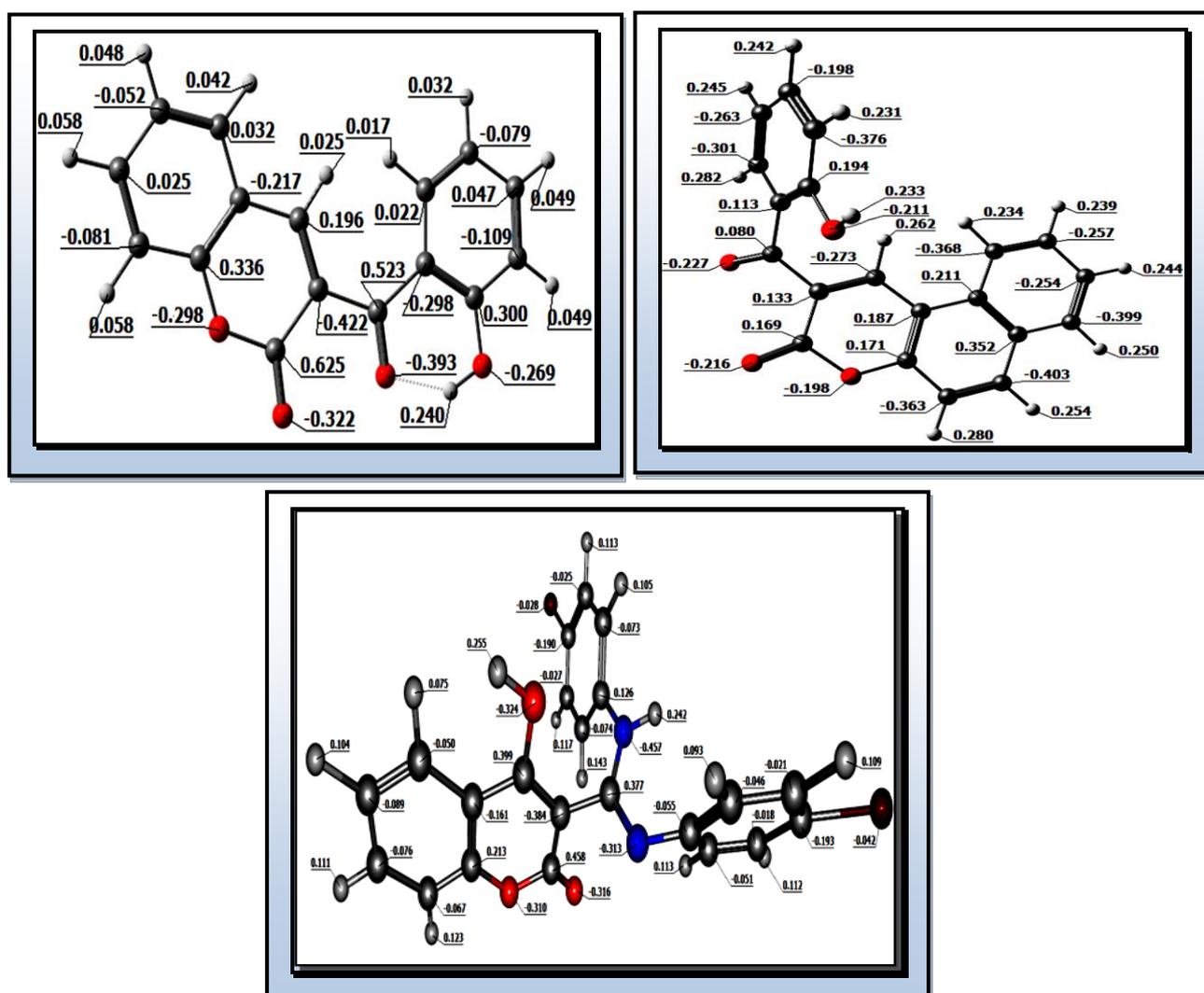


Figure III.16 : Géométrie optimisée et la distribution des charges de Mulliken des ligands :

L₁ (a), **L**₂ (b), et **L**₃ (c).

III-6- Conclusion

La réaction de condensation directe des aldéhydes salicylique (naphtalique) ou 4-bromophénylthiocyanate sur la 4-hydroxycoumarine en présence de la triéthyleamine comme catalyseur, permet de synthétiser des ligands **L₁**, **L₂**, **L₃** et **L₄**.

Les résultats de la caractérisation de ces ligands par les méthodes analytiques et spectrométriques sont résumés comme suit :

- ✚ L'analyse élémentaire a montré que les formules obtenues correspondent bien aux produits attendus. La CCM et la spectroscopie de masse ont confirmés la pureté des produits synthétisés.
- ✚ Les spectres IR des ligands ont permis de caractériser les ligands en identifiant les principales liaisons existantes dans ces composés.
- ✚ Les spectres de résonance magnétique nucléaire en solution dans le DMSO, ont permis d'identifier clairement les ligands **L₁**, **L₂**, **L₃** et **L₄** et confirmer ainsi les résultats IR.
- ✚ La spectrophotométrie UV-visible des ligands **L₁**, **L₂**, **L₃** et **L₄** a mis en évidence la présence des transitions $\pi \rightarrow \pi^*$ et $n \rightarrow \pi^*$ dans tous les ligands.
- ✚ L'étude en solution de la complexation des ligands vis-à-vis de l'ion métallique Cu^{2+} nous a permis d'optimiser les conditions opératoires de la synthèse des complexes à l'état solide.
- ✚ L'étude du comportement fluorescent des ligands **L₃** et **L₄** avec leurs complexes de métaux de transition montre que l'ajout de l'ammoniaque améliore l'intensité de fluorescence des tous les complexes et elle augmente dans l'ordre suivant : $\text{Cu-L} > \text{Zn-L} > \text{Co-L} > \text{Ni-L}$.
- ✚ Le calcul des charges atomiques de Mulliken suggère que les ligands **L₁**, **L₂** se lient aux ions métalliques par les deux oxygènes des groupements C=O, tandis que le ligand **L₃** se lie par la fonction hydroxyle phénolique et le groupement carboximidamide.

III-7- Références

- [1] N. Khatir-Hamdi, M. Makhloufi-Chebli, H. Grib, M. Brahimi and A.M.S. Silva, *Journal of Molecular Structure*, (2018).
- [2] M. Makhloufi-Chebli, M. Hamdi, A.M.S. Silva, O. Duval and J-J. Helesbeux, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, (2009), 46, 18-22.
- [3] M.M. Abdou, R.A. El-Saeed and Samir Bondock, *Arabian Journal of Chemistry*, (2015), p. 1-29.
- [4] Z. Guo, T. Shi, J. Xie, H. Yu, Y. Zhong and W. Zhu, *Advanced Synthesis & Catalysis*, (2013), 355 (13), 2538-2543.
- [5] J.V. Prasad, N.R. Kumar, K.A. Solomon, K.R.S.S. Nilaventhana and R.C. Lawrence, *Indian Journal of Chemistry -Section B*, (2014), 53 (3), 345– 351.
- [6] Z.H. Chohan, A.U. Shaikh, A. Rauf and C.T. Supuran, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, (2006), 21(6), 741-748.
- [7] D. Završnik, S. Muratović, D. Makuc, J. Plavec, M. Cetina, A. Nagl, E.D. Clercq, J. Balzarini and M. Mintas, *Molecules*, (2011), 16, 6023-6040.
- [8] A.K. Arya, K. Rana and M. Kumar, *Letters in Drug Design & Discovery*, (2014), 11 (5), 594-600.
- [9] A.C. Luchini, P. Rodrigues-Orsi, S.H. Cestari, L.N. Seito, A. Witaicenis, C.H. Pellizzon and L.C. Di Stasi, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, (2008), 31(7), 1343-1350.
- [10] S. Radha, K.K. Mothilal, A. Thamarachelvan and R. Shanmugam, *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, (2018), 80(4), 619-627.
- [11] P. Bassignana and C. Cogrossi, *Tetrahedron*, (1964), (20), p. 2859-2871.
- [12] E. Bečić, M. Šober, B. Imamović, D. Završnik and S. Špirtović-Halilović, *Pigment & Resin Technology*, (2011), 40(5), 292-297.
- [13] S.B. Aljuboori, *Journal of the Kalash Science*, (2015), 3(2), 59-70.
- [14] S. Radha, K.K. Mothilal, A. Thamarachelvan and R. Shanmugam, *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, (2018), 80(4), 619-627.
- [15] K. Pancholi, M. Borisagar and D. Karia, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, (2016), 8(9), 85-88.
- [16] J. Sahoo, P. Sudhir Kumar, *Journal of Taibah University Medical Sciences*, (2015), 1-14.
- [17] O.M. Abdelhafez, K.M. Amin, R.Z. Batran, T.J. Maher, S.A. Nada and S. Sethumadhavan, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, (2010), 18(10), 3371–3378.
- [18] S. Rehman, M. Ikram, R.J. Baker, M. Zubair, E. Azad, S. Min, K. Riaz, K. Mok and S-U. Rehman, *Chemistry Central Journal*, (2013), 7, 68.
- [19] K.K. Abid and B.F. Abbas, *Research on Chemical Intermediates*, (2012), 39(9), 3991-3999.

- [20] J.H. Yoe and A.L. Jones, *Industrial Engineering Chemistry and Analytical Edition*, (1944), 16(2), 111-115.
- [21] J.H. Yoe and A.E. Harvey, *Journal of the American Chemical Society* (1948), 70, 648-654.
- [22] A. Bekhradnia and Z. Ghanbarimasir, *Pharmaceutica Analytica Acta*, (2016), 7: 461.
- [23] S.M.Z. AL-Kindy, K.H. Al-Hinai, F.E.O. Suliman, H.J. Al-Lawati and A. Pillay, *Arabian Journal of Chemistry*, (2011), 4, 147-152
- [24] E.S. Aazam, A.F. EL Husseiny and H.M. Al-Amri, *Arabian Journal of Chemistry*, (2012), 5, 45-53.
- [25] S. Xia, M. Qiu, L. Yu, F. Liu and H. Zhao, *Corrosion Science*, (2008), 50, 2021-2029.
- [26] A.Y. Musa, A.H. Kadhun, A.B. Mohamad, A.B. Rahoma and H. Mesmari, *Journal of Molecular Structure*, (2010), 969, 233-327.
- [27] a: All calculation are obtained with the Gaussian 09, Revision C.01, Gaussian, Inc. Willingford, CT, 2009: M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.F. Scuseria, M. A. Robb, J.R. Cheeseman, J.A. Montgomery, T. Vreven, K.N. Kudin, J.C. Burant, J.M. Millam, S. S.Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J.E. Knox, H.P. Hratchian, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, V.G. Zakrzewski, S. Dapprich, A.D. Daniels, M.C. Strain, O. Farkas, D.K. Malick, A.D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B.B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R.L. Martin, D.J. Fox, T. Keith, A. Laham, C.Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P.M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M.W. Wong, C. Gonzalez, J.A.

CHAPITRE IV
SYNTHÈSE, ANALYSE,
CARACTERISATION
ET ÉTUDE DU
COMPORTEMENT
ÉLECTROCHIMIQUE
DES COMPLEXES

En raison de la faible solubilité du ligand L_4 , nous n'avons pas pu synthétiser des complexes avec ce dernier.

Après l'optimisation des conditions de la complexation des ligands synthétisés, des complexes de cuivre (II), cobalt (II), nickel (II) et zinc (II) avec les trois ligands (L_1 , L_2 et L_3) ont été isolés à l'état solide. Les caractérisations spectroscopiques étaient une étape déterminante à l'identification de nos structures. Par conséquent, des analyses élémentaires, la spectrophotométrie d'absorption Uv-visible, ainsi que les spectroscopies infrarouge (FT-IR), et de résonance magnétique nucléaire du proton ($^1\text{HNMR}$) ont été mises en œuvre afin de confirmer les structures proposées.

Nous avons également envisagé des mesures de la conductivité molaire dans le DMSO de tous les composés afin d'évaluer leur aptitude à conduire l'électricité. Une étude du comportement thermique et électrochimique a été aussi réalisée dans ce chapitre.

IV-1- Synthèse, analyse et caractérisation des complexes

IV-1-1- Synthèse et propriétés physiques des complexes

Les complexes de Co(II), Cu(II), Ni(II) et Zn(II) avec les ligands L_1 et L_2 ont été synthétisés réaction de précipitation, en mélangeant une millimole du ligand L_1 dissoute dans 20 mL d'éthanol (ou une millimole du ligand L_2 dissoute dans 80 mL d'éthanol) avec la même quantité du sel métallique $M\text{Cl}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ dissoute dans 5 mL d'éthanol. Quelques gouttes de NH_4OH ont été ajoutées jusqu'au pH entre 7-8. Les mélanges réactionnels ont été maintenus sous agitation magnétique au reflux à $T = 60^\circ\text{C}$ pendant cinq à six heures. Après refroidissement, les précipités obtenus ont été lavés plusieurs fois avec le solvant de synthèse chaud pour éliminer les excès du sel métallique et/ou du ligand et finalement séchés sous vide.

Les complexes du ligand L_3 ont été préparés à partir de sels de chlorures métalliques de cuivre (II), de cobalt (II), de nickel (II) et de zinc (II) comme suit :

Une solution de chlorure métallique contenant 0.5 millimole de $\text{CuCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ou ZnCl_2 dissous dans 5 mL d'éthanol a été progressivement ajoutée à la même quantité du ligand L_3 dissous dans un mélange de solvant éthanol-chloroforme (10 mL/ 20 mL). Quelques gouttes de la base NH_4OH ont été ajoutées au mélange jusqu'à ce que le pH soit compris entre 7 et 8. Le mélange ainsi obtenu est maintenu sous agitation magnétique au reflux à $T = 60^\circ\text{C}$ pendant 6 h. Le précipité formé est ensuite filtré et lavé plusieurs fois avec le mélange chaud éthanol-chloroforme puis séché sous vide.

- ✦ Aucun changement de couleur des complexes synthétisés n'a été observé à l'air libre et à température ambiante, ce qui confirme leur stabilité.
- ✦ Tous les complexes sont insolubles dans l'eau, l'éthanol et le méthanol, sont remarquablement solubles dans le DMSO et la DMF.
- ✦ Les points de fusion plus élevés ($> 260\text{ }^{\circ}\text{C}$) des complexes par rapport à ceux des ligands correspondants peuvent être considérés comme une preuve de la liaison du ligand à l'ion métallique.
- ✦ A température du laboratoire, les mesures de la conductivité molaire de tous les complexes à des concentrations de 10^{-3} M ont été effectuées dans le DMSO. Les résultats obtenus sont illustrés dans le tableau IV.1 et révèlent que tous les complexes synthétisés ont des valeurs de conductivité dans la plage acceptable pour la nature non électrolytique, suggérant que les ions chlorures sont impliqués à l'intérieur de la sphère de coordination [1-4].

IV-1-2- Analyse élémentaire des complexes

Les pourcentages expérimentaux et calculés obtenus par analyse élémentaires de tous les complexes isolés à l'état solide sont listés dans le tableau IV.2.

Les valeurs expérimentales mesurées sur le carbone, l'hydrogène et l'azote (CHN) sont en concordance avec celles calculées, suggérant que les formules brutes de ces complexes correspondent aux structures proposées.

Les résultats de l'analyse élémentaire et de la conductivité molaire montrent que les ligands se sont liés aux ions métalliques sous la forme non déprotonnée et la stœchiométrie des complexes formés est du type suivant $[\text{M}(\text{L})(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]_x \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Tableau IV.1 : Propriétés physiques des complexes synthétisés.

| Complexes | Complexes de Co | | | Complexes de Cu | | | Complexes de Ni | | | Complexes de Zn | | |
|--|---|---|---|---|--|---|---|---|---|---|---|---|
| | CoL ₁ | CoL ₂ | CoL ₃ | CuL ₁ | CuL ₂ | CuL ₃ | NiL ₁ | NiL ₂ | NiL ₃ | ZnL ₁ | ZnL ₂ | ZnL ₃ |
| Point de fusion (°C) | > 260 | > 260 | > 260 | > 260 | > 260 | > 260 | > 260 | > 260 | > 260 | > 260 | > 260 | > 260 |
| Aspect et couleur |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Rendement (%) | 62 | 55 | 58 | 55 | 50 | 61 | 62 | 49 | 58 | 69 | 52 | 63 |
| Λ_{DMSO} $\Omega^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$ | 3.00 | 4.60 | 5.43 | 20.00 | 13.75 | 10.51 | 2.96 | 3.78 | 4.25 | 24.00 | 12.75 | 9.32 |
| μ_{eff} (B.M) | 5.03 | 5.05 | 5.10 | 1.94 | 1.92 | 1.93 | 3.11 | 3.12 | 3.15 | 00 | 00 | 00 |

Tableau IV.2 : Résultats de l'analyse élémentaire des complexes.

| Complexes | Complexes de Co | | | Complexes de Cu | | | Complexes de Ni | | | Complexes de Zn | | |
|---|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | CoL ₁ | CoL ₂ | CoL ₃ | CuL ₁ | CuL ₂ | CuL ₃ | NiL ₁ | NiL ₂ | NiL ₃ | ZnL ₁ | ZnL ₂ | ZnL ₃ |
| C Exp. | 42.69 | 48.31 | 38.06 | 42.59 | 47.50 | 37.49 | 40.69 | 46.23 | 32.51 | 42.27 | 47.69 | 37.25 |
| (Cal) % | (42.88) | (48.20) | (37.94) | (42.44) | (47.76) | (37.69) | (40.45) | (46.54) | (32.86) | (42.33) | (47.58) | (37.58) |
| H Exp. | 4.26 | 4.27 | 4.27 | 3.95 | 4.12 | 3.47 | 4.13 | 4.09 | 3.01 | 3.99 | 4.12 | 3.57 |
| (Cal) % | (4.05) | (4.02) | (4.02) | (4.01) | (3.98) | (3.14) | (4.42) | (4.27) | (2.49) | (4.04) | (3.96) | (3.13) |
| N Exp. | 6.28 | 5.54 | 7.86 | 6.05 | 5.38 | 7.85 | 6.10 | 5.62 | 6.35 | 6.16 | 5.42 | 7.59 |
| (Cal) % | (6.25) | (5.62) | (8.05) | (6.19) | (5.57) | (8.00) | (5.90) | (5.43) | (6.97) | (6.19) | (5.55) | (7.97) |
| Cl Exp. | 15.55 | 11.56 | 8.18 | 15.83 | 14.34 | 9.89 | 15.18 | 13.82 | 8.52 | 15.47 | 13.91 | 9.80 |
| (Cal) % | (15.88) | (11.83) | (8.47) | (15.69) | (14.13) | (10.14) | (14.96) | (13.77) | (8.84) | (15.65) | (14.07) | (10.11) |
| M Exp. | 12.89 | 11.56 | 8.18 | 14.25 | 12.48 | 8.75 | 12.50 | 11.50 | 7.15 | 14.50 | 12.79 | 9.15 |
| (Cal) % | (13.18) | (11.83) | (8.47) | (14.04) | (12.64) | (9.07) | (12.36) | (11.38) | (7.30) | (14.41) | (12.96) | ((9.31) |
| M (g.mol⁻¹) | 446.39 | 497.14 | 694.97 | 452.78 | 503.09 | 699.14 | 475.32 | 515.87 | 802.96 | 453.99 | 505.38 | 700.36 |
| | (446.99) | (497.93) | (695.74) | (452.55) | (502.55) | (700.35) | (474.69) | (515.69) | (803.49) | (453.57) | (504.38) | (702.19) |

IV-1-3- Caractérisation des complexes

IV-1-3-a- Complexes de cobalt (II)

❖ Analyse thermique du complexe CoL_1

L'objectif de l'analyse thermique est d'ouvrir de nouvelles possibilités pour l'étude des complexes métalliques et d'obtenir des informations concernant la stabilité thermique de ces derniers, d'établir si les molécules d'eau sont dans la sphère intérieure ou extérieure du complexe si elles sont présentes et suggérer la décomposition thermique de ces complexes [5, 6].

Les courbes ATG suivent la décomposition thermique à l'état solide d'un échantillon en fonction de la température à une vitesse contrôlée, tandis que la DSC a été utilisé pour calculer les changements d'enthalpie impliqués dans l'élimination de l'eau d'hydratation et toutes les étapes de décomposition des complexes.

Dans la présente étude, la vitesse de chauffage a été convenablement contrôlée à $10\text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ sous atmosphère d'azote dans la plage de température $50\text{ -}1000^\circ\text{C}$. Les courbes thermiques ATG / ATD et DSC du complexe sont illustrées sur les figures IV.1 a et b. Le comportement thermique du complexe CoL_1 , les gammes de températures déterminées et les pourcentages des pertes de poids expérimentalement trouvés et théoriquement calculés sont rassemblés dans le tableau IV.3.

Le diagramme ATG/ ATD représentatif du complexe CoL_1 donné sur la figure IV.1.a, montre que la décomposition thermique a eu lieu en plusieurs étapes sans formation de composés intermédiaires stables. Dans la plage de température allant de 50 à 115°C centré à 111°C sur le diagramme ATD correspondant à la masse de perte d'une molécule d'eau d'hydratation avec un pourcentage de $4,41$ (calculé $4,02\%$) [7, 8]. Une deuxième décomposition est observée entre $150\text{ -}330^\circ\text{C}$ centrée à 277°C sur le diagramme ATD correspondant à la masse de perte de deux molécules de NH_3 [9] et une molécule OH avec un pourcentage de $11,86\%$ (calculé $11,41\%$). La troisième étape de décomposition se produit dans la gamme de $330\text{ -}500^\circ\text{C}$ est correspond à la perte de molécules C_6H_4 et CO avec une perte de masse de $22,89\%$ (Calculé $23,26\%$). En outre, le complexe subit deux autres étapes de décomposition correspondent à la perte de deux ions chlorure [10] et à la décomposition du fragment organique dans la plage de température de $500\text{ -}1000^\circ\text{C}$ avec une perte de poids de $36,25\%$ (calculée $38,80\%$). Les produits de décomposition finaux sont l'oxyde métallique CoO et le résidu de carbone avec un pourcentage de $24,59\%$ (calculé $23,47\%$) [11].

Le diagramme DSC (Fig. IV.1.b) du complexe CoL_1 , montre deux pics endothermiques et deux autres exothermiques. Le pic endothermique observé à $T = 113^\circ\text{C}$ correspond à la variation d'enthalpie ($\Delta H = 111,5 \text{ j/g}$) impliquée dans l'élimination d'une molécule d'eau d'hydratation. Les pics exothermiques observés à des températures 218 et 463°C correspondent à la décomposition de la fraction organique suivie d'un réarrangement des espèces décomposées.

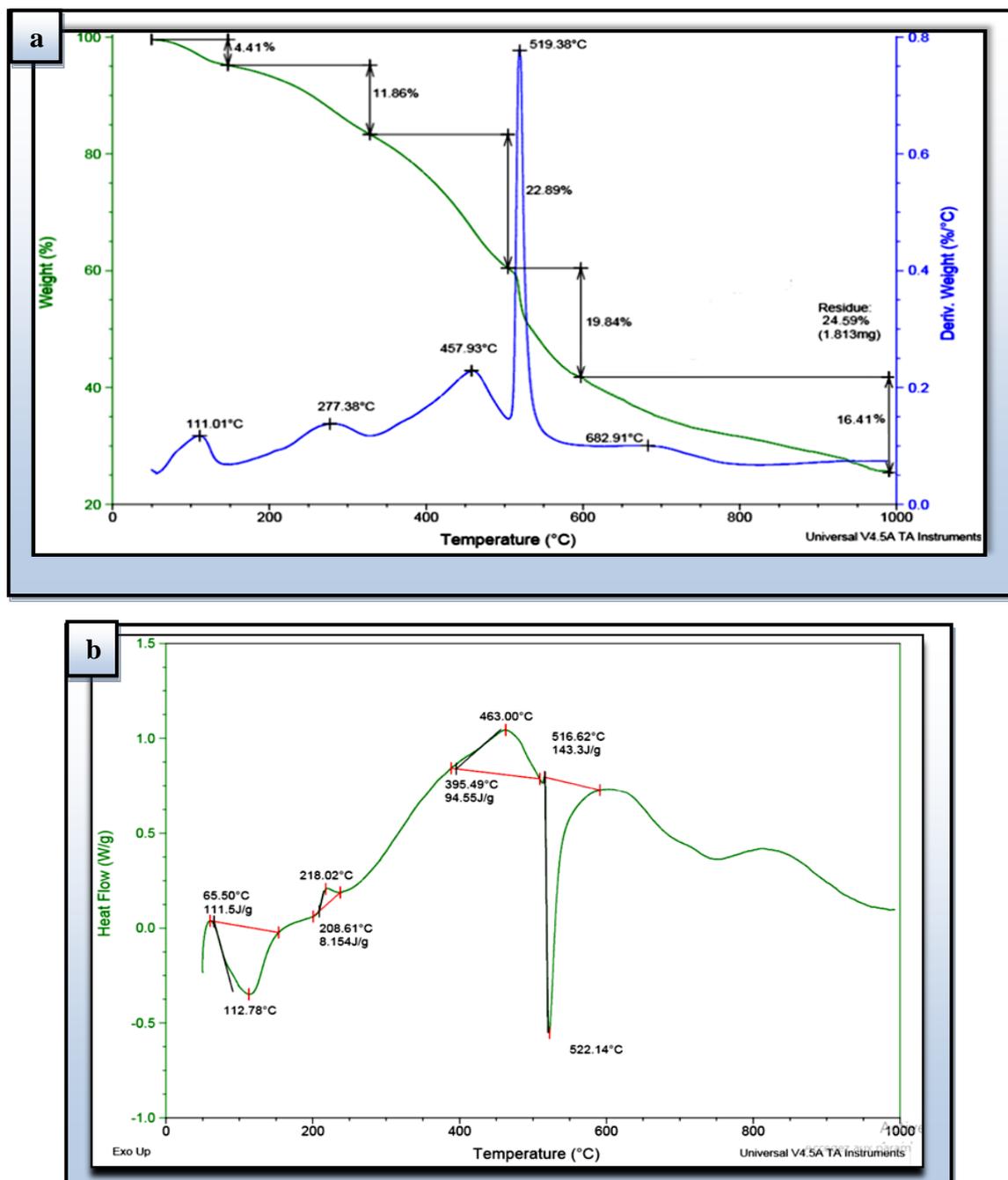


Figure IV.1 : Courbes d'analyse thermique du complexe CoL_1 : ATG/ ATD (a), DSC (b).

Tableau IV.3 : Résultats de l'analyse thermogravimétrique du complexe de CoL_1 .

| Complexe | ATG (°C) | ATD (°C) | Perte en masse Exp. (Cal.) % | Affectation | Résidu Exp. (Cal.) % |
|----------------|-------------|-------------|---------------------------------|---|--|
| CoL_1 | 50-115 | 111 | 4.41 (4.02) | - H_2O d'hydratation | 24.59 (23.47) $\text{CoO} + 5/2\text{C}$ |
| | 115-330 | 277 | 11.86 (11.41) | - $(2 \text{NH}_3 + \text{OH})$ | |
| | 330-500 | 458 | 22.89 (23.26) | - $(\text{C}_6\text{H}_4 + \text{CO})$ | |
| | 500-600 | 519 | 19.84 (20.80) | - $(2 \text{Cl} + \frac{1}{2} \text{CO}_2)$ | |
| | >600 | 623 | 16.41 (17.00) | - (C_6H_4) | |

❖ Mesures magnétiques

Le moment magnétique (μ) d'un métal de transition peut fournir des informations importantes sur le nombre d'électrons non appariés dans l'ion métallique et, dans certains cas particuliers, aider à indiquer la structure du complexe.

Les complexes de cobalt octaédriques et tétraédriques diffèrent considérablement dans leurs propriétés magnétiques. Les valeurs du moment magnétique effectif à température ambiante pour les complexes de cobalt octaédrique à spin élevé (II) ayant l'état fondamental $^4\text{T}_{1g}$ varient de 4.30 à 5.20 BM [12]. Les complexes octaédriques à faible spin sont rares et ont des moments magnétiques de l'ordre de 1.7-1.9 BM. L'état fondamental du cobalt (II) tétraédrique est $^4\text{A}_2$, les moments magnétiques de ces complexes varient de 4.12 à 4.70 BM [13].

La présente étude montre des mesures des moments magnétiques à température ambiante pour les complexes de Co (II) entre 5.00 - 5.10 BM, qui se situe dans la gamme 4.3-5.2 BM, suggérant une géométrie octaédrique autour de l'ion central.

❖ Caractérisation des complexes de Co (II) par méthodes spectroscopiques

Les méthodes spectroscopiques fournissent des informations sur l'identité, la structure et les niveaux énergétiques des atomes et des molécules grâce à l'analyse de l'interaction des rayonnements électromagnétiques avec la matière.

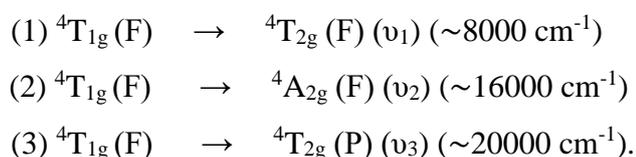
Les complexes synthétisés ont été caractérisés au moyen des méthodes spectroscopiques classiques à savoir : la spectrométrie infrarouge (IR), la spectrophotométrie d'absorption Uv-Visible

et la spectrométrie RMN du proton. La combinaison des résultats de ces techniques nous permis de proposer des structures pour nos produits de synthèse.

✚ Spectrophotométrie Uv-visible

L'étude spectrophotométrie Uv-visible des complexes est très utilisée pour déterminer la valence, la géométrie de l'ion métallique et d'avoir des informations sur la nature des liaisons M-L.

Les complexes de cobalt (II) de système d^7 , existent très souvent en géométrie octaédrique ou tétraédrique. Dans les complexes octaédriques de, trois transitions permises de spin sont attendues correspondant aux transitions [14]:



Les différents spectres Uv-visible des complexes de cobalt (II) sont enregistrés en solution dans le DMSO. Les spectres électroniques (Fig. IV.2) ont été tracés dans l'intervalle de 200 à 800 nm, l'essentiel des résultats et des données de spectres sont regroupés dans le tableau IV.4.

L'allure et les énergies des deux bandes d'absorption qui correspondent aux transitions d-d reflétées par le spectre des complexes Co(II) sont en accord avec une géométrie octaédrique autour du cobalt(II) et concordent parfaitement avec le diagramme de Tanabe Sugano d'une configuration d^7 en symétrie octaédrique.

En effet, la bande d'absorption affectée au groupement C = O pour le ligand L_1 est observée dans le spectre du complexe de cobalt (II) correspondant et a subit un déplacement bathochrome vers les grandes longueurs d'ondes, ceci montre l'engagement du groupement dans la formation du complexe. La bande de haute intensité à 348 nm (28763 cm^{-1}) peut être affectée comme transition de transfert de charge $L \rightarrow M$. Sur le même spectre, les bandes de faible intensité situées à 512 nm (19531 cm^{-1}) et 559 nm (17889 cm^{-1}) correspondent respectivement aux excitations ${}^4T_{1g}(F) \rightarrow {}^4T_{1g}(P) (\nu_3)$ et ${}^4T_{1g}(F) \rightarrow {}^4A_{2g}(F) (\nu_2)$, caractéristiques d'un cobalt(II) haut spin, dans un entourage octaédrique [15-17].

En plus des bandes d'absorption caractéristiques du ligand L_2 observées sur le spectre électronique du complexe CoL_2 , une bande est apparue dans le domaine du visible à 422 nm attribuée à la transition de transfert de charge $L \rightarrow M$, résultant probablement du transfert du doublet électronique de l'oxygène vers l'orbitale d vacante du métal [18]. Deux autres bandes de faible intensité sont observées entre 550 et 660 nm correspondent aux excitations ${}^4T_{1g}(F) \rightarrow {}^4T_{1g}(P) (\nu_3)$ et

${}^4T_{1g}(F) \rightarrow {}^4A_{2g}(F) (\nu_2)$, confirme la géométrie octaédrique des complexes CoL_2 .

Quant au spectre électronique du complexe CoL_3 , les bandes d'absorption observées dans l'ultraviolet (36496 et 29240 cm^{-1}), sont dues à des transitions $\pi \rightarrow \pi^*$ et $n \rightarrow \pi^*$, montrant que le ligand est présent autour du métal central. Trois autres bandes ont été apparues dans le visible, un épaulement est observé à 22936 cm^{-1} attribué à un transfert de charge ligand \rightarrow métal. Tandis que, les bandes d'absorption de faible intensité 18149 et 15504 cm^{-1} sont affectées aux excitations ${}^4T_{1g}(F) \rightarrow {}^4T_{1g}(P) (\nu_3)$ et ${}^4T_{1g}(F) \rightarrow {}^4A_{2g}(F) (\nu_2)$ [19], correspondent aux transitions d-d de l'ion Co (II) dans un champ cristallin de symétrie octaédrique.

Les valeurs de ν_2 et ν_3 observées expérimentalement ont été utilisées afin de calculer les paramètres du champ de ligand (Dq ; paramètre du champ cristallin) et le paramètre de Racah (B ; relatif aux répulsions inter-électroniques), en utilisant les relations (a) et (b) suivantes [20]:

$$Dq = [(85 \nu_3^2 - 4(\nu_3 - 2 \nu_2)^2)^{1/2} - 9(\nu_3 - 2 \nu_2)]/340 \quad (a)$$

$$B_{\text{complexe}} = (\nu_3 - 2 \nu_2 + 30Dq)/15 \quad (b)$$

L'énergie de la troisième transition qui correspond à l'excitation ${}^4T_{1g}(F) \rightarrow {}^4T_{2g}(F) (\nu_1)$ a enfin été calculée théoriquement en utilisant de la relation (c).

$$\nu_1 = \nu_2 - 10Dq \quad (c)$$

En prenant la valeur du paramètre B de l'ion libre Co^{2+} égale à 971 cm^{-1} [21], il est possible de calculer le paramètre néphelauxétique β défini par le rapport (d) suivant [22] :

$$\beta = B_{\text{complexe}} / B_{\text{ion libre}} \quad (d)$$

Le facteur de covalence ($b^{1/2}$) et le paramètre Sinha ($\delta\%$), traduisant le degré de covalence des liaisons ligand-métal dans le complexe ont été également calculés par les expressions (e) et (f) [22]:

$$b^{1/2} = [1/2(1-\beta)]^{1/2} \quad (e)$$

$$\delta (\%) = [(1-\beta)/\beta] * 100 \quad (f)$$

L'énergie de stabilisation du champ de ligand (LFSE) est exprimée par l'équation suivante :

$$LFSE = 6Dq / 350 \text{ (Kcal/mol)} \quad (g)$$

La géométrie octaédrique des complexes de Co (II) a été confirmée par les valeurs calculées des paramètres du champ de ligand, tels que le paramètre de Racah (B), le paramètre néphelauxétique (β) et le paramètre du champ cristallin (Dq). Les valeurs calculées de B pour les

complexes Co(II) sont inférieures aux valeurs des ions libres, ce qui est dû au chevauchement orbital et à la délocalisation des orbitales d [23].

Le rapport v_2 / v_1 est pratiquement invariant et se situe dans la plage habituelle 2.1 - 2.2, également compatible avec l'environnement octaédrique [24, 25].

Les valeurs de β sont importantes pour déterminer la covalence de la liaison métal-ligand et elles se sont avérées être inférieures à l'unité, suggérant que la liaison entre le métal et le ligand était partiellement covalente dans les complexes.

Les valeurs du paramètre de liaison ($b^{1/2}$) se sont avérées positives, ce qui indique une liaison partialement covalente entre les ligands et l'ion centrale Co(II).

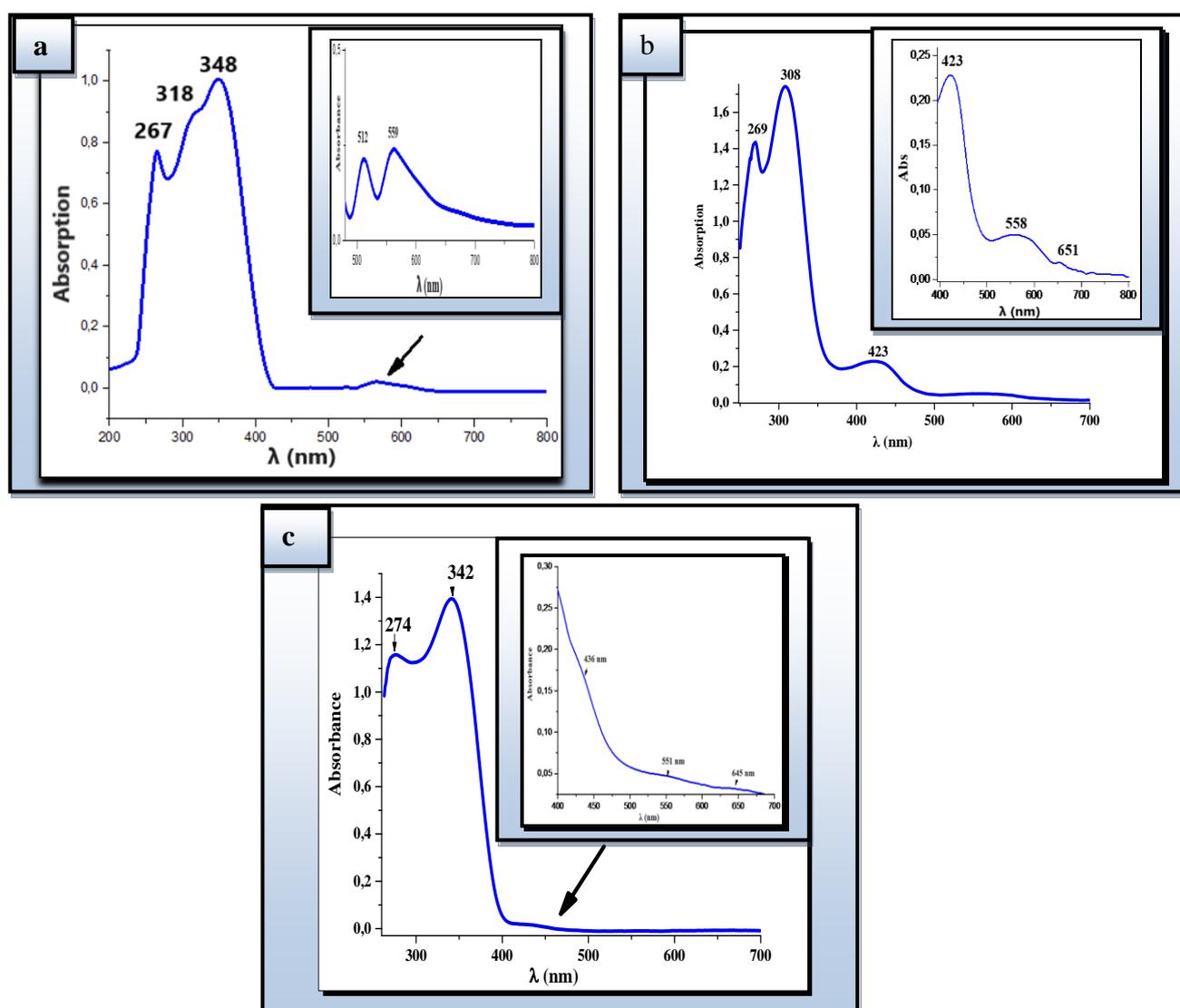


Figure IV.2 : Spectres électroniques des complexes de Co (II) dans le DMSO :

CoL₁ (a), CoL₂ (b) et CoL₃ (c).

Tableau IV.4 : Spectroscopie électronique et paramètres du champ de ligand des complexes de Co(II)

| Complexes | λ nm (cm^{-1}) | Transitions électroniques | 10Dq | B | β | δ (%) | ν_2 / ν_1 | LFSE (kcal.mol^{-1}) |
|------------------|--|---|------|-----|---------|--------------|-----------------|---------------------------------|
| CoL ₁ | 267 (37453) 318 (31447) 348 (28736) 512 (19531) 559 (17889) 1193(8379)* | $\pi \rightarrow \pi^*$ $n \rightarrow \pi^*$ TC ${}^4T_{1g}(F) \rightarrow {}^4T_{1g}(P) (\nu_3)$ ${}^4T_{1g}(F) \rightarrow {}^4A_{2g}(F) (\nu_2)$ ${}^4T_{1g}(F) \rightarrow {}^4T_{2g}(F) (\nu_1)$ | 9510 | 819 | 0.84 | 19 | 2.13 | 16.30 |
| CoL ₂ | 269 (37175) 308 (32467) 423 (23641) 558 (17921) 651 (15361) 1394 (7172) | $\pi \rightarrow \pi^*$ $n \rightarrow \pi^*$ TC ${}^4T_{1g}(F) \rightarrow {}^4T_{1g}(P) (\nu_3)$ ${}^4T_{1g}(F) \rightarrow {}^4A_{2g}(F) (\nu_2)$ ${}^4T_{1g}(F) \rightarrow {}^4T_{2g}(F) (\nu_1)$ | 8189 | 784 | 0.81 | 23 | 2.14 | 14.04 |
| CoL ₃ | 274 (36496) 342 (29240) 436 (22936) 551 (18149) 645 (15504) 1382(7234)* | $\pi \rightarrow \pi^*$ $n \rightarrow \pi^*$ TC ${}^4T_{1g}(F) \rightarrow {}^4T_{1g}(P) (\nu_3)$ ${}^4T_{1g}(F) \rightarrow {}^4A_{2g}(F) (\nu_2)$ ${}^4T_{1g}(F) \rightarrow {}^4T_{2g}(F) (\nu_1)$ | 8270 | 797 | 0.82 | 22 | 2.14 | 14.18 |

*énergie établie théoriquement

✚ Spectrométrie IR

La spectrométrie IR est une technique très utilisée dans la caractérisation des complexes. La comparaison des spectres infrarouge des ligands libres avec ceux des complexes correspondants nous permet l'identification des sites qui interviennent à la formation des liaisons dans les complexes. En effet, lors de la complexation, on observe des déplacements ou la disparition de certaines bandes relatives au ligand ainsi que l'apparition de nouvelles bandes comme celles qui caractérisent les liaisons M-L.

L'étude des spectres infrarouges des complexes CoL_1 et CoL_2 et comparativement à ceux des ligands correspondant ($\text{L}_1 - \text{L}_2$) non coordonnés, montre que les bandes de vibration attribuées aux liaisons O-H et C-OH du groupement phénolique ont été conservés dans les spectres des complexes correspondants, ce qui suggère que le groupe hydroxyle n'est pas lié au métal.

Les figures IV.3. a et b, montrent que la bande de vibration de la liaison C=O de l'anneau pyronique a été affaiblie et a subi un déplacement de 78 cm^{-1} , cette variation est également observée pour la bande de vibration de la liaison dans la fonction carbonyle (C=O) [26].

L'examen du spectre IR du complexe CoL_3 montre que la bande correspondant au groupement -OH du ligand L_3 a été affectée par la complexation et déplacée vers des fréquences plus élevées dans le complexe [27]. De même, la bande de vibration du N-H du groupement carboximidamide a été déplacée vers les fréquences plus élevées et localisé à 3100 cm^{-1} . La bande de vibration de la liaison carbonyle de l'anneau pyronique a été affaiblie et déplacée à 1659 cm^{-1} , cette bande a été observée sur le spectre du complexe comme une bande intense, suggérant que le groupe carbonyle n'était pas coordonné avec le métal.

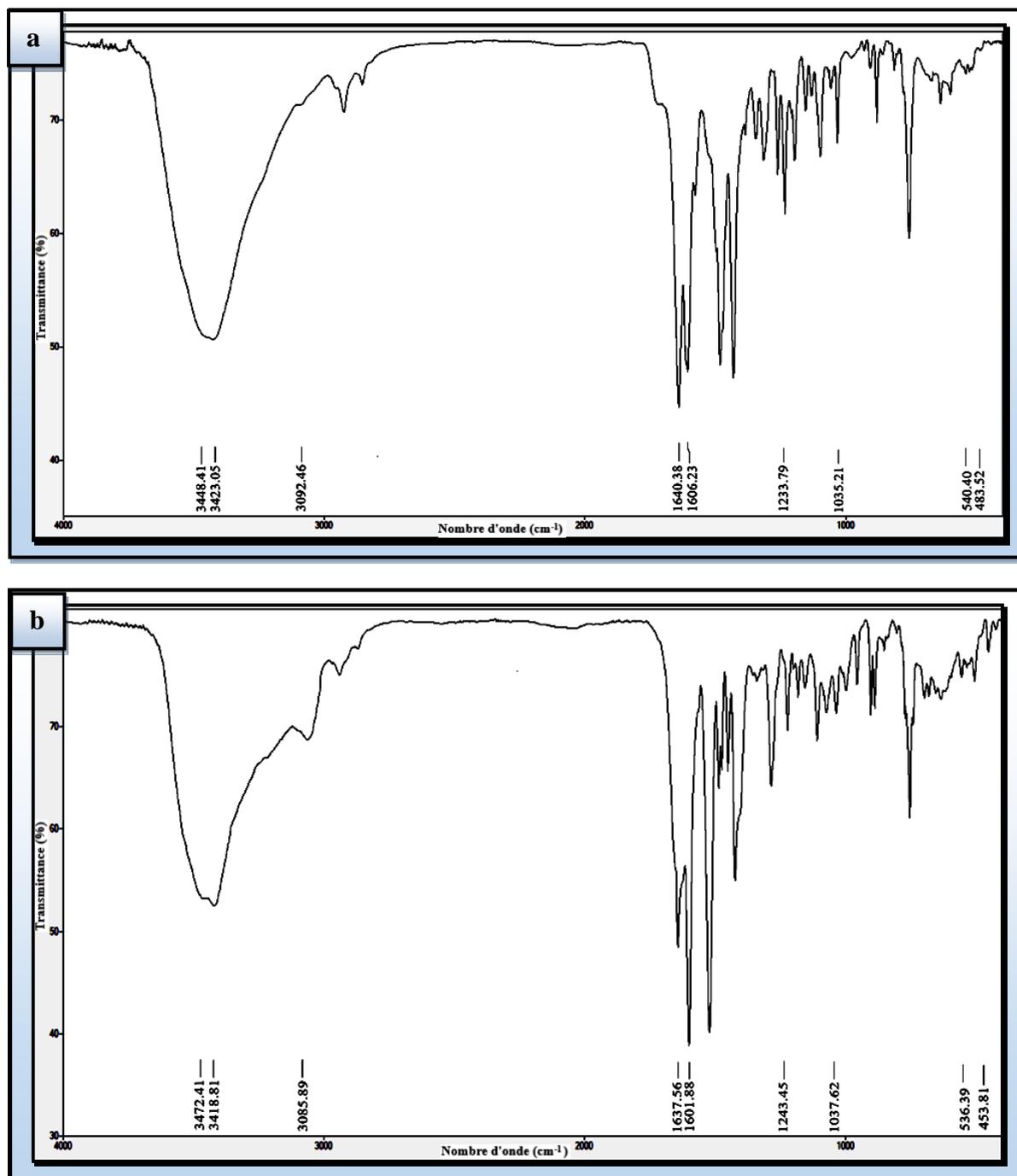
L'analyse des différents spectres IR des complexes de cobalt (II) permet de relever quelques bandes supplémentaires, toutes aussi significatives dont:

Une large bande qui est observée dans l'ensemble des spectres IR des complexes de cobalt entre 3445 à 3555 cm^{-1} peut être attribuée à la vibration de la liaison de l'eau de coordination ou d'hydratation. Par contre l'absence de la bande caractéristique d'intensité moyenne des fréquences $\nu_r(\text{H}_2\text{O})$ à $840-850 \text{ cm}^{-1}$ exclue l'existence des molécules d'eau de coordination et confirme l'existence des molécules d'eau d'hydratation [28].

Le spectre des complexes présentait également une large bande sous forme d'épaulement ou de faible intensité entre $2960-3100 \text{ cm}^{-1}$, attribuée à la liaison N-H de NH_3 lié au cobalt (II) [29, 30], suggérant que l'ammoniaque n'a pas déprotoné le groupement -OH mais il a participé à la formation des complexes.

Dans les spectres des complexes, de nouvelles bandes de faibles intensités sont apparues dans la région $530\text{-}570\text{ cm}^{-1}$ et $445\text{-}485\text{ cm}^{-1}$ dues aux vibrations de liaisons (Co-O) et (Co-N) respectivement, prouvant ainsi la coordination des ligands au métal central [31].

Les autres vibrations de liaisons dans les ligands restent pratiquement inchangées après complexation. Le tableau IV.5 regroupe les résultats obtenus lors de l'analyse des spectres IR.



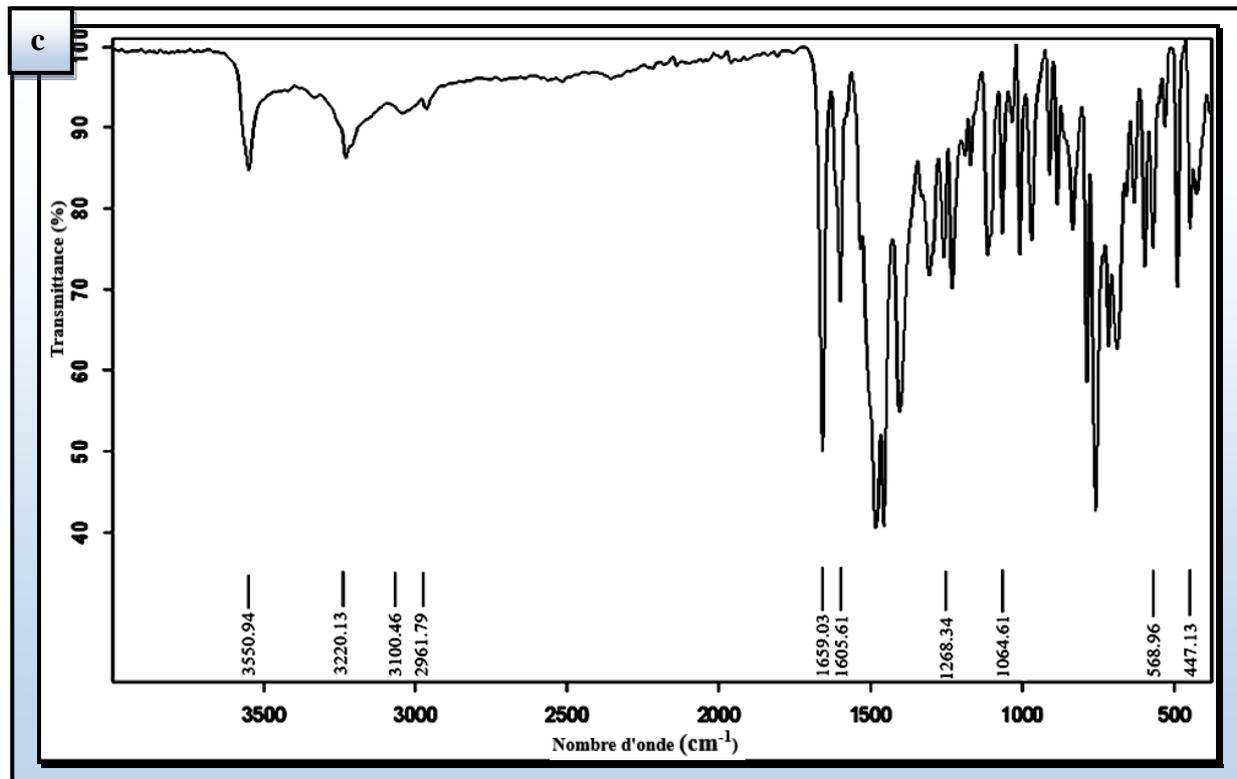


Figure IV.3 : Spectres IR expérimentaux des complexes de Co (II)
CoL₁ (a), CoL₂ (b) et CoL₃ (c).

Tableau IV.5 : Principales bandes IR des ligands et des complexes de cobalt (II) (en cm^{-1}).

| Composes | $\bar{\nu}$ (O-H) _{H₂O} | $\bar{\nu}$ (NH ₃) | $\bar{\nu}$ (N-H) | $\bar{\nu}$ (C=O) pyrone | $\bar{\nu}$ (C=O) cétone | $\bar{\nu}$ (C-O-C) | $\bar{\nu}$ (C-OH) | $\bar{\nu}$ (C=N) | $\bar{\nu}$ (Co-O) | $\bar{\nu}$ (Co-N) |
|--|--|-----------------------------------|----------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| L ₁ | - | - | - | 1718 | 1629 | 1041 | 1246 | - | - | - |
| [Co(L ₁)(NH ₃) ₂ Cl ₂].H ₂ O | 3448 | 3092 | - | 1640 | 1606 | 1035 | 1234 | - | 540 | 484 |
| L ₂ | - | - | - | 1710 | 1634 | 1035 | 1252 | - | - | - |
| [Co(L ₂)(NH ₃) ₂ Cl ₂].H ₂ O | 3472 | 3086 | - | 1638 | 1602 | 1038 | 1243 | - | 536 | 454 |
| L ₃ | - | - | 3066 | 1670 | - | 1066 | 1233 | 1609 | - | - |
| [Co(L ₃)(NH ₃) ₂ Cl ₂].H ₂ O | 3551 | 2962 | 3100 | 1659 | - | 1065 | 1268 | 1606 | 569 | 447 |

❖ Schémas structuraux proposés

L'ensemble des données analytiques et les résultats spectrométriques révèlent que les complexes de cobalt (II) sont monomères dont l'ion centrale est dans un environnement octaédrique à haut spin. Les ligands se sont liés de manière bidentate à travers les atomes d'oxygène dans les deux premiers complexes tandis que le dernier est lié par l'atome d'oxygène et celle d'azote. La sphère de coordination est complétée par deux atomes de chlore et deux molécules de NH_3 . Les structures présentées sur les figures IV.4 (a-c) sont proposées pour ces complexes.

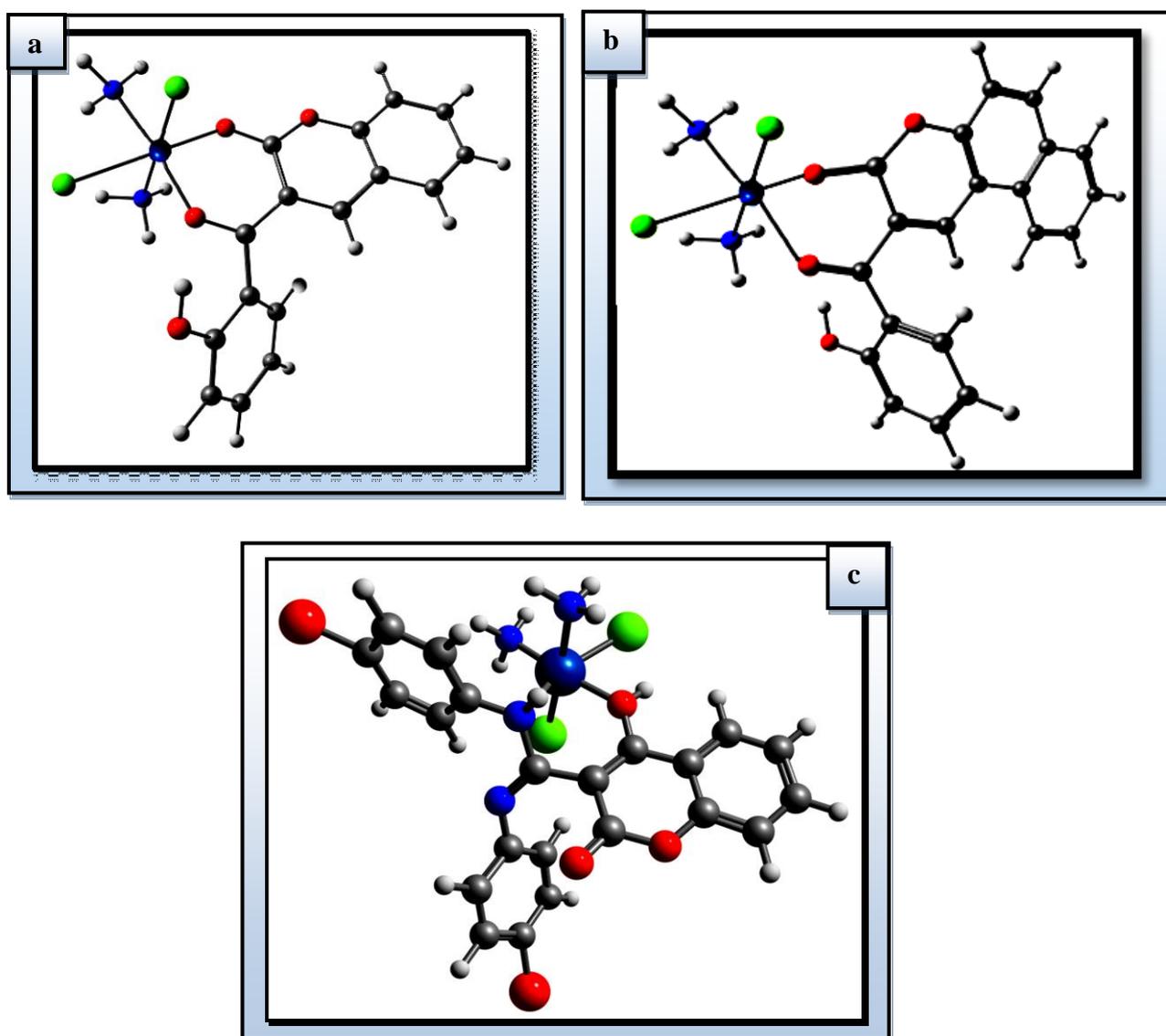


Figure IV.4 : Structures proposées pour les complexes de cobalt (II)
 CoL_1 (a), CoL_2 (b) et CoL_3 (c).

IV-1-3-b- Complexes de cuivre (II)**❖ Analyse thermique du complexe CuL_1**

Le comportement thermique du CuL_1 a été étudié dans la plage de températures de 50 à 1000 °C sous atmosphère d'azote à une vitesse de chauffage de 10 °C min⁻¹. La perte de masse a été calculée pour les différentes étapes et comparée aux valeurs théoriquement calculées pour les formules suggérées sur la base des résultats d'analyses élémentaires. La figure IV.5.a représente le diagramme d'analyse thermogravimétrie (ATG) du complexe CuL_1 montrant cinq étapes de décomposition.

La première étape de décomposition du complexes CuL_1 est accompagnée par une perte de masse de 4.24 % (calculée 3.97 %), attribuée au départ d'une molécule d'eau d'hydratation, ceci est confirmé par la présence d'un pic endothermique à 88.75 °C sur le diagramme DSC (Fig. IV.5.b). La deuxième étape dans la plage de température 150 à 250 °C était due à la perte de deux molécules de NH_3 avec une perte de masse 6.52 % (calculée 7.51 %). La courbe ATG met en évidence une perte de masse d'environ 20.45 % attribué à l'élimination d'une partie non coordonnée du ligand L_1 . Les deux dernières étapes de décomposition se situent dans les plages de températures 500-720°C et 720-1000°C respectivement, entraînant une perte de masse de 51.15% qui correspondent à la perte de deux molécules de chlore, ainsi que décomposition complète du composant organique restants [32]. A la fin du thermogramme, la teneur en métal a été calculée à partir de l'oxyde métallique résiduel (CuO) qui s'est révélé être de 17.65 % (calculé 17.56 %).

Le pic exothermique apparu à 424°C sur le diagramme DSC du complexe correspond à la décomposition du ligand L_1 suivie d'un réarrangement de l'espèce décomposée.

Le comportement thermique du complexe de cuivre (II), les gammes de températures déterminées et les pourcentages des pertes de poids expérimentalement trouvées et théoriquement calculées sont rassemblées dans le tableau IV.6.

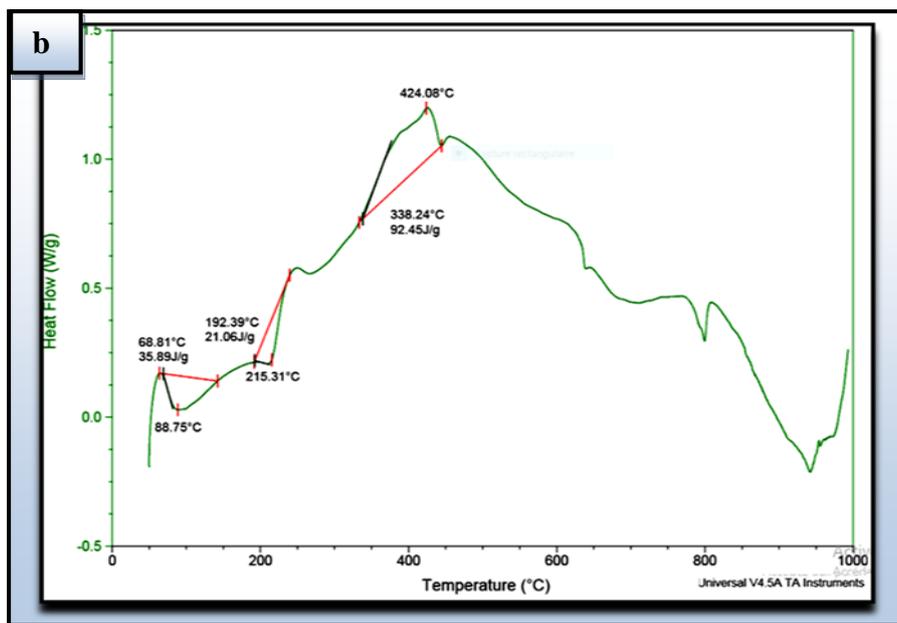
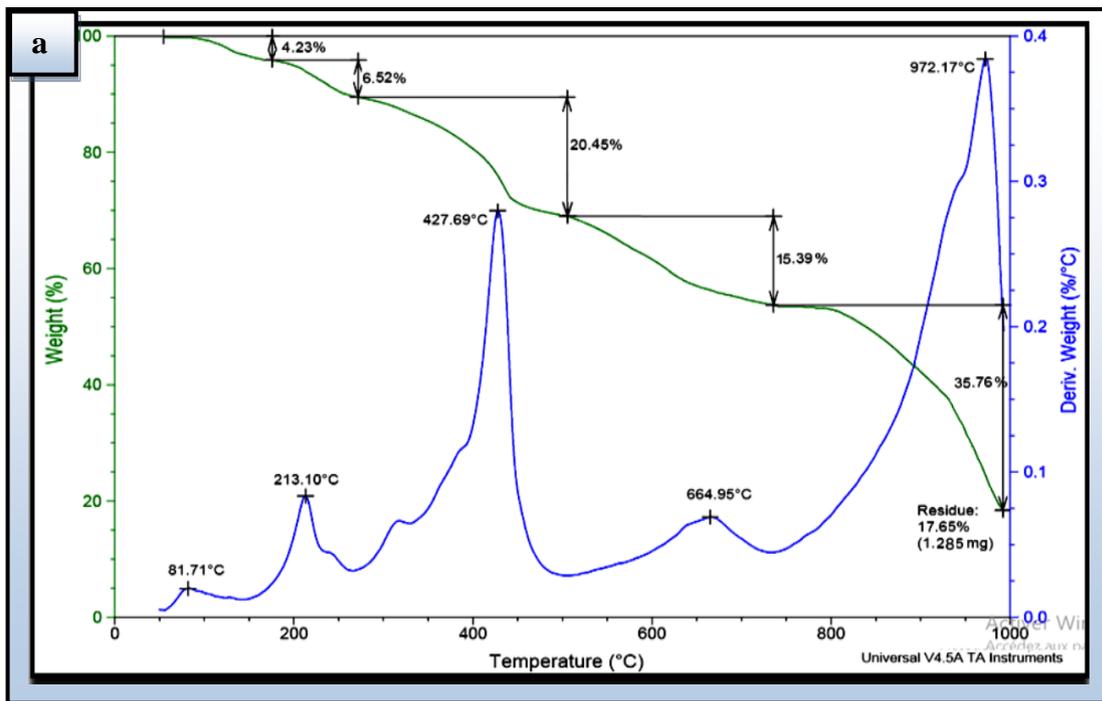


Figure IV.5 : Courbes d'analyse thermique du complexe CuL₁
ATG/ ATD (a), DSC (b).

Tableau IV.6 : Résultats de l'analyse thermogravimétrique du complexe de CuL_1 .

| Complexe | ATG (°C) | ATD (°C) | Perte en masse Exp. (Cal.) % | Affectation | Résidu Exp. (Cal.) % |
|----------------|----------|----------|------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|
| CuL_1 | 50-170 | 82 | 4.23 (3.97) | - H_2O d'hydratation | 17.65 (17.56) CuO |
| | 170-270 | 213 | 6.52 (7.50) | - 2 NH_3 | |
| | 270-500 | 428 | 20.45 (20.53) | - $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}$ | |
| | 500-730 | 665 | 15.39 (15.63) | - 2 Cl | |
| | > 730 | 972 | 35.76 (34.66) | - Reste du ligand L_1 | |

❖ Mesures magnétiques

Pour les complexes de cuivre divalent (système d^9), les valeurs des moments magnétiques ne sont généralement pas utilisées pour la seule prédiction de la géométrie mais pourraient donner des informations sur le nombre de centres métalliques impliqués dans le complexe [33]. Un moment magnétique de 1,8-2,2 B.M. est généralement observé pour les complexes mononucléaires, indépendamment de la stéréochimie [34-36]. Une valeur plus élevée peut être observée dans les complexes dinucléaires de cuivre (II) [37]. Compte tenu du couplage spin-orbite et des contributions orbitales, les données magnétiques effectives des assemblages de cuivre bivalents à température ambiante sont souvent plus importantes que celles du spin seul qui est de 1,73 B.M.

Dans la présente étude, et à température ambiante, les complexes de cuivre divalent présentent des moments magnétique entre 1,92-1,95 B.M. cohérentes avec la présence d'un seul électron non apparié sur l'ion cuivre dans une configuration d^9 [38], validant sa nature mononucléaire [39]. Cela indique l'absence de toute interaction métal-métal [40], suggérant une géométrie octaédrique à spin élevé [41].

❖ Caractérisation des complexes de Cu(II) par méthodes spectroscopiques

✚ Spectrophotométrie Uv-visible

Les complexes de cuivre (II) (système d^9) sont connus pour leurs variétés structurales (géométries) : octaédrique, tétraédrique déformé et rarement plan carré. L'état fondamental de l'ion Cu^{2+} en coordination octaédrique est de 2E_g , le seul état excité doit être alors $^2T_{2g}$ et la différence d'énergie étant de $10Dq$.

L'interprétation détaillée des spectres visible et des propriétés magnétiques des complexes de cuivre (II) sont généralement compliqués en raison de la distorsion de Jahn - Teller et de la faible symétrie de l'environnement autour de l'ion Cu^{2+} [42].

Il est à noter que l'effet Jahn-Teller est souvent responsable de l'apparition d'une faible bande vers les longueurs d'ondes élevées. Cet effet se traduit généralement par la transformation de l'environnement octaédrique autour de l'ion cuivre (II) en un octaèdre déformé. La levée de dégénérescence accompagnant cette baisse de symétrie conduit à un dédoublement des états ${}^2\text{E}_g$ en (${}^2\text{B}_{1g}$, ${}^2\text{A}_{1g}$) et ${}^2\text{T}_{2g}$ en (${}^2\text{B}_{2g}$, ${}^2\text{E}_g$). Ceci donne lieu à trois transitions prévues théoriquement, dont au moins deux apparaissent sur les spectres expérimentaux, notamment ${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{E}_g(\nu_3)$ et ${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{B}_{2g}(\nu_2)$.

Les différents spectres Uv-visible (Fig. IV.6 (a, b, et c)) des complexes de cuivre (II) en solution dans le DMSO ont été enregistrés dans la gamme de 200-800 nm, à des concentrations de (10^{-4} et $5 \cdot 10^{-5}$ M) et 10^{-3} M pour les deux domaines ultra-violets et visible respectivement. Les maxima des bandes d'absorption et leurs affectations probables sont donnés dans le tableau IV.7.

Le spectre électronique Uv-visible du complexe CuL_1 (Fig.IV.6.a) montre dans le domaine ultraviolet deux bandes d'absorption situées à 37736 cm^{-1} (265 nm) et à 31645 cm^{-1} (316 nm) dus respectivement aux transitions intraligand $\pi \rightarrow \pi^*$ et $n \rightarrow \pi^*$, confirmant l'existence du ligand L_1 dans le complexe. Une bande de faible intensité située à 25252 cm^{-1} correspond à la transition de transfert de charge ligand \rightarrow métal [43]. Deux autres bandes apparaissent dans le visible à 17699 cm^{-1} et à 19646 cm^{-1} attribuées probablement aux transitions ${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{B}_{2g}(\nu_2)$ et ${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{E}_g(\nu_3)$. Sur la base de ce résultat, une géométrie octaédrique déformée autour de l'ion Cu (II) est suggérée [44-46].

En effet, un déplacement hypsochrome de la bande caractéristique du ligand L_2 est observé dans le spectre électronique du complexe CuL_2 . Ce phénomène est associé principalement au transfert de charge ligand - métal consiste un transfert de doublet non liant des oxygènes du ligand vers la case vacante de l'orbitale (d) du métal, pour former la liaison de coordination. Les transitions d-d du cuivre (II) dans le complexe sont apparues sous forme de bande large de faible intensité entre $1432 - 18657 \text{ cm}^{-1}$. La largeur de la bande peut être due à une distorsion dynamique de Jahn - Teller, ce résultat suggère une géométrie octaédrique déformée autour de l'ion Cu (II).

Tandis que les bandes d'absorption UV-Visible affectées au ligand L_3 sont observées dans le spectre du complexe correspondant (Fig.IV.6.c), se sont déplacées de 3 nm vers les grandes longueurs d'ondes. Ceci montre l'engagement du ligand dans la formation du complexe. Le même spectre a montré deux bandes d'absorption dans le visible, la première située à 411 nm (24331 cm^{-1})

attribuée à la transition de transfert de charge $L \rightarrow M$ et la deuxième sous forme d'un épaulement à environ 16949 cm^{-1} , compatible avec la transition ${}^2E_g \rightarrow {}^2T_{2g}$ [47, 48]. Ce résultat valide la valeur expérimentale du moment magnétique qui est de 1,93 B.M. et soutient une configuration octaédrique autour de l'ion métallique.

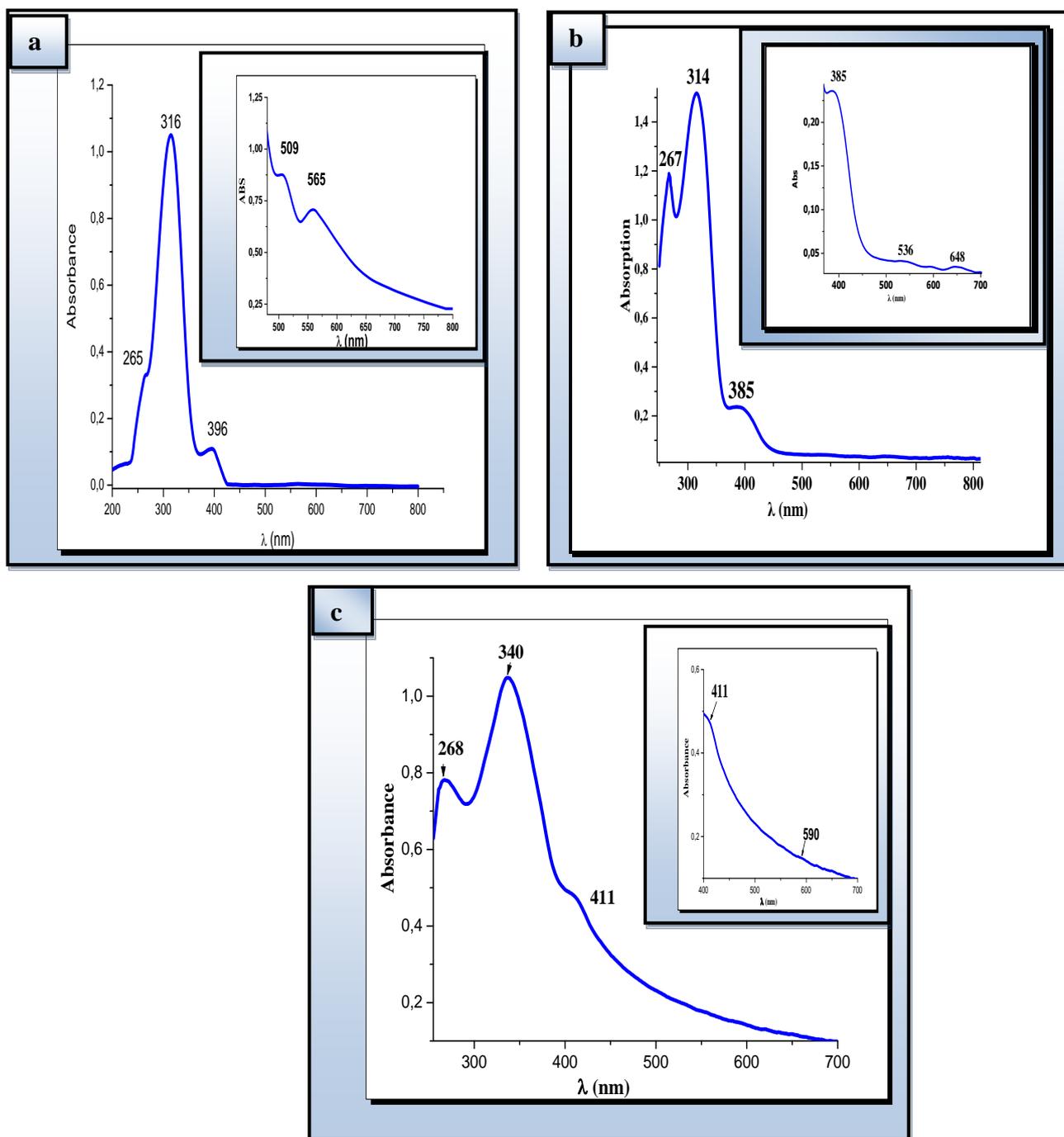


Figure IV.6 : Spectres électroniques des complexes Cu (II) de dans le DMSO : CuL_1 (a, 10^{-3}M et $5 \cdot 10^{-5}\text{M}$), CuL_2 (b, 10^{-4}M) et CuL_3 (c, $5 \cdot 10^{-5}\text{M}$).

Tableau IV.7 : Spectroscopie électronique des complexes de Cu(II)

| Complexes | Longueur d'onde λ (nm) | Nombre d'ondes $\bar{\nu}$ (cm^{-1}) | Coefficient d'absorption molaire (ϵ : L. mole $^{-1}$.cm $^{-1}$) | Transitions électroniques |
|------------------------|--------------------------------|---|---|---|
| CuL₁ | 265 | 37736 | 2200 | $\pi \rightarrow \pi^*$ |
| | 316 | 31645 | 21000 | $n \rightarrow \pi^*$ |
| | 396 | 25252 | 6540 | TC |
| | 509 | 19646 | 708 | ${}^2B_{1g} \rightarrow {}^2E_g$ (ν_3) |
| | 565 | 17699 | 882 | ${}^2B_{1g} \rightarrow {}^2B_{2g}$ (ν_2) |
| CuL₂ | 267 | 37453 | 11780 | $\pi \rightarrow \pi^*$ |
| | 314 | 31847 | 15190 | $n \rightarrow \pi^*$ |
| | 385 | 25974 | 349 | TC |
| | 536 | 18657 | 400 | ${}^2B_{1g} \rightarrow {}^2E_g$ (ν_3) |
| | 648 | 15432 | 236 | ${}^2B_{1g} \rightarrow {}^2B_{2g}$ (ν_2) |
| CuL₃ | 268 | 37313 | 15700 | $\pi \rightarrow \pi^*$ |
| | 340 | 29412 | 21060 | $n \rightarrow \pi^*$ |
| | 411 | 24331 | 9568 | TC |
| | 590 | 16949 | 3000 | ${}^2E_g \rightarrow {}^2T_{2g}$ |

✚ Spectrométrie IR

Un examen attentif des spectres IR des complexes de Cu(II) (Fig. IV.7 a-c ; tableau IV.8), et une comparaison avec ceux des ligands correspondant, révèle qu'une large bande à 3444, 3503 et 3500 cm^{-1} due à la vibration du groupement OH de la molécule d'eau d'hydratation et l'absence de la bande entre 800-850 cm^{-1} attribuée à $\nu_r(\text{H}_2\text{O})_{\text{coord}}$ indique qu'aucune molécule d'eau de coordination n'est présente dans tous les complexes de Cuivre [49-51].

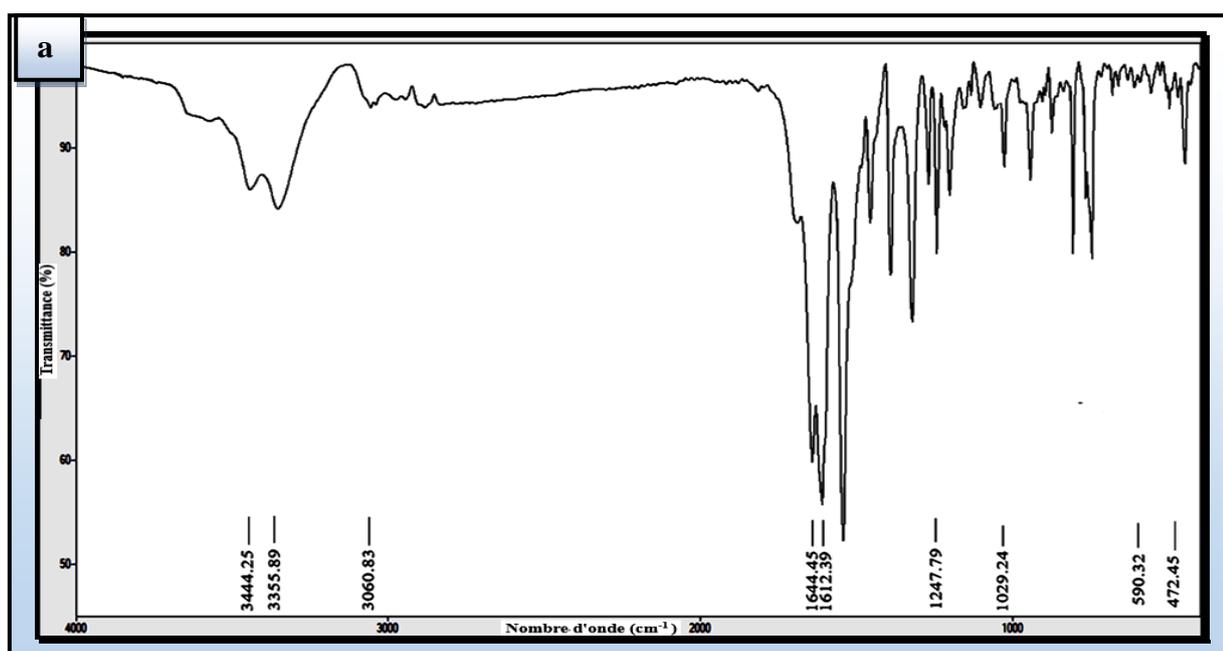
En effet la bande de vibration d'élongation attribuée au groupement -OH phénolique est observée à 3356, 3421 cm^{-1} dans les spectres IR des ligands **L₁** et **L₂** respectivement. Ceci a cependant été conservé dans le spectre des complexes correspondant, suggérant que le groupement hydroxy n'est pas coordonné avec l'ion métallique. Les mêmes spectres des complexes présentaient également une large bande sous forme d'épaule à 3061 et 3100 cm^{-1} attribuable à la vibration de la liaison N-H de la molécule NH_3 coordonnée aux ions métalliques, montrant que l'ammoniaque n'a pas déprotoné le groupement -OH mais qu'il a participé à la coordination, ce qui est confirmé par l'apparition de nouvelles bandes de faible intensité à 472, 442 cm^{-1} attribué à la liaison Cu-N [52].

Les bandes correspondantes aux vibrations de la liaison des groupements carbonyles des

deux premiers ligands sont affectées par la complexation. Sur le spectre infrarouge des complexes, on observe un déplacement négatif de la bande de vibration de la liaison C=O de l'anneau pyronique en conséquence de la coordination à travers l'atome d'oxygène du carbonyle [53]. Cette variation se retrouve également pour la bande de vibration du carbonyle (C=O) du benzoyle des deux ligands **L1** et **L2** qui était respectivement à 1629 et 1634 cm^{-1} , mais pour le complexe correspondant, cette bande a été déplacée vers 1612 et 1610 cm^{-1} . Ces résultats sont en faveur des interactions métal-ligand à travers les deux atomes d'oxygène du pyronyl-carbonyle et du benzoyl-carbonyle.

Les fréquences sélectionnées appartenant à des groupements fonctionnels (C=O, C-OH, C=N et C-N) du complexe CuL_3 ont été comparées avec celles du ligand libre. La bande de vibration correspondant à $\bar{\nu}(\text{OH})$ était affectée par la complexation et décalée vers des fréquences plus élevées (3342 cm^{-1}). De plus, la bande de vibration du N-H de l'anneau carboximidamide a été affaiblie et décalée vers 3052 cm^{-1} . La bande de vibration d'élongation de la liaison carbonyle du cycle pyronique a été affaiblie et déplacée à 1657 cm^{-1} , cette dernière a été observée comme une bande intense, suggérant que le groupe carbonyle n'était pas coordonné avec le métal. Ces variations ont également été trouvées aussi pour la bande de vibration imine C = N du carboximidamide. Les résultats sont en faveur des interactions métal-ligand à travers l'atome d'oxygène du pyronyl hydroxyl -OH et -NH du carboximidamide.

En plus des modifications entraînées par la complexation, apparaissent de nouvelles bandes sur les spectres des complexes de cuivre (II), les $\bar{\nu}(\text{Cu-O})$ et $\bar{\nu}(\text{Cu-N})$ entre 559-590 cm^{-1} et 442-472 cm^{-1} [54].



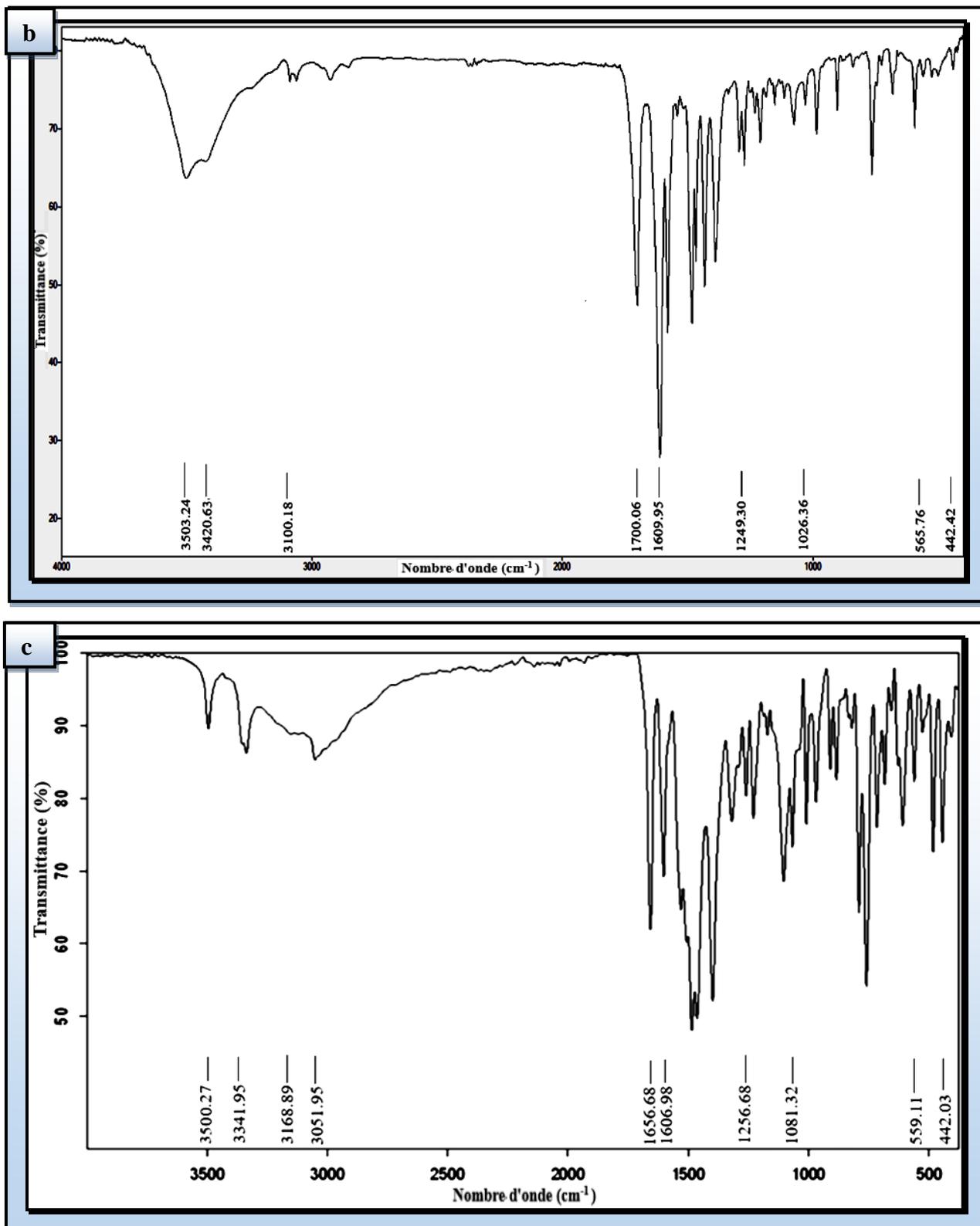


Figure IV.7: Spectres FT-IR expérimentaux des complexes de Cu(II) CuL₁ (a), CuL₂ (b) et CuL₃ (c).

Tableau IV.8 : Principales bandes IR des ligands et des complexes de cuivre (II) (en cm^{-1}).

| Composes | $\bar{\nu}$ (O-H) _{H₂O} | $\bar{\nu}$ (NH ₃) | $\bar{\nu}$ (N-H) | $\bar{\nu}$ (C=O) pyrone | $\bar{\nu}$ (C=O) cétone | $\bar{\nu}$ (C-O-C) | δ (C-OH) | $\bar{\nu}$ (C=N) | $\bar{\nu}$ (Cu-O) | $\bar{\nu}$ (Cu-N) |
|--|--|-----------------------------------|----------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------|--------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| L ₁ | - | - | - | 1718 | 1629 | 1041 | 1246 | - | - | - |
| [Cu(L ₁)(NH ₃) ₂ Cl ₂].H ₂ O | 3444 | 3061 | - | 1644 | 1612 | 1029 | 1248 | - | 590 | 472 |
| L ₂ | - | - | - | 1710 | 1634 | 1035 | 1252 | - | - | - |
| [Cu(L ₂)(NH ₃) ₂ Cl ₂].H ₂ O | 3503 | 3100 | - | 1700 | 1610 | 1026 | 1249 | - | 566 | 442 |
| L ₃ | - | - | 3066 | 1670 | - | 1066 | 1233 | 1609 | - | - |
| [Cu(L ₃)(NH ₃) ₂ Cl ₂].H ₂ O | 3500 | 3169 | 3052 | 1657 | - | 1081 | 1257 | 1607 | 559 | 442 |

❖ Schémas structuraux proposés

Les résultats obtenus par les méthodes spectroscopiques rejoignent ceux des analyses élémentaires, et corroborent parfaitement l'hypothèse structurale des complexes de Cu(II) représentée ci-dessous (Fig. IV.8), soit des complexes de Cu^{2+} dans un environnement octaédrique.

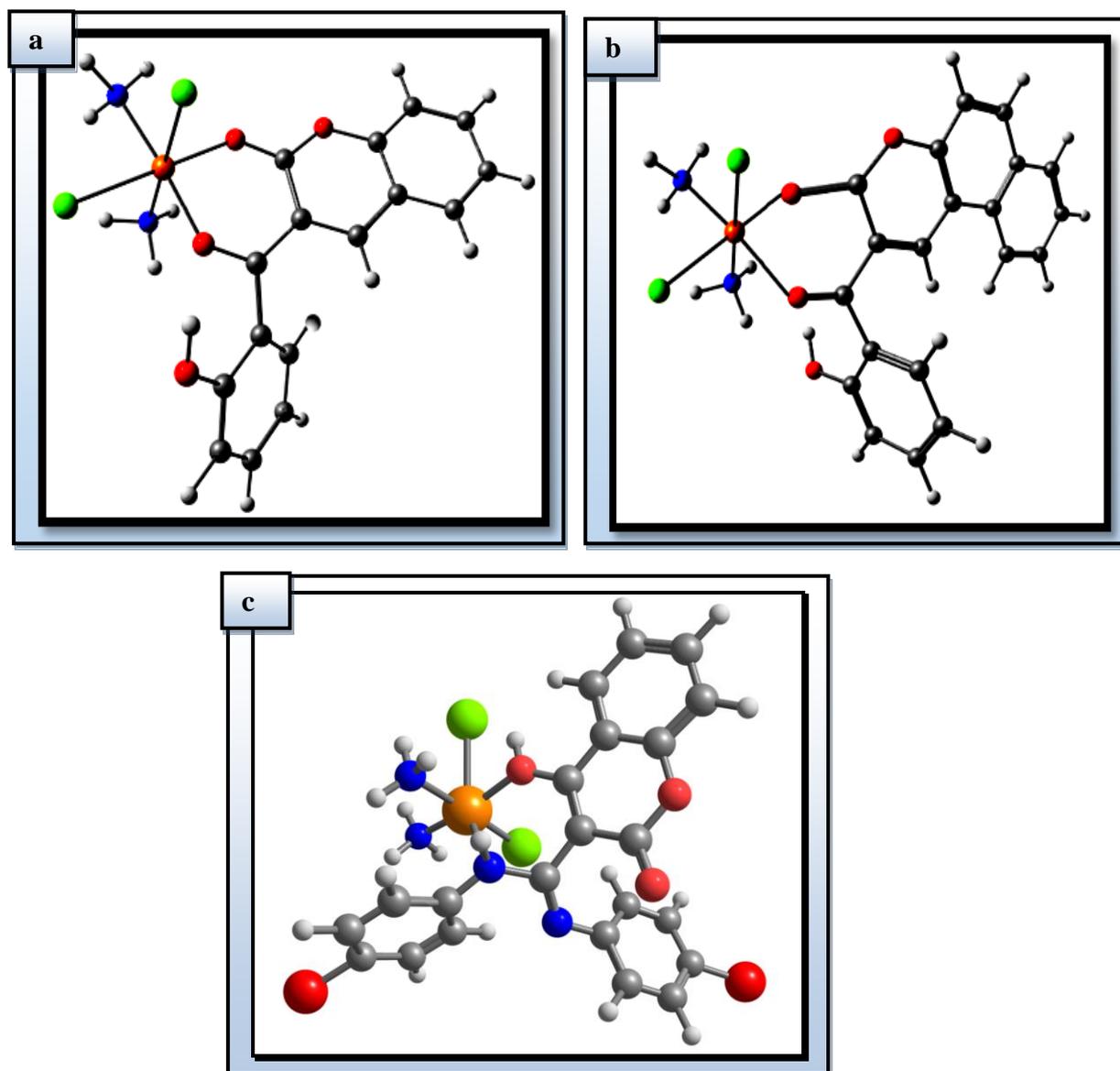


Figure IV.8 : Structures proposées pour les complexes de cuivre (II).

CuL_1 (a), CuL_2 (b) et CuL_3 (c).

IV-1-3-c- Complexes de nickel (II)

❖ Analyse thermique du complexe NiL₁

Les données expérimentales et calculées de la thermogravimétrie du complexe NiL₁ sont regroupées dans le tableau IV.9 et les diagrammes ATG/ATD et DSC sont illustrés dans les figures IV.9 a et b.

La courbe ATG du complexe NiL₁ donne une première perte de masse de 9,36% (calculée 9.61%), dans la plage de température de 50 à 125 °C, parallèle à un pic endothermique centré à 99 °C sur la courbe DSC (Fig.IV.9.b) et peut être attribuée au départ de deux et demi (5/2) molécules d'eau d'hydratation. Une seconde perte de poids de 37.39% (calculée 36.02%) présentée par un pic intense sur la courbe ATD centré à 257 °C correspond à la perte de deux molécules de NH₃ liés au métal central et à la décomposition partielle du ligand L₁, ceci a été également confirmée par un fort effet endothermique sur la courbe DSC avec un maximum à 261°C et une valeur de $\Delta H = 765.5 \text{ J.g}^{-1}$. La troisième décomposition correspond à l'élimination de deux molécules de chlore avec un pourcentage de 15.65% (calculée 14.96%). La dernière étape de perte de masse située entre 350 et 1000 °C entraînant une perte de 19.41% (calculée 18.96%) correspond à une suite de décomposition du ligand L₁. Le produit final correspond à l'oxyde de nickel (NiO) et au résidu d'un carbone avec un pourcentage en masse de 18,19%.

Tableau IV.9 : Résultats de l'analyse thermogravimétrique du complexe de nickel (II).

| Complexe | ATG (°C) | ATD (°C) | Perte en masse | | Affectation | Résidus Exp. (Cal.) % |
|------------------|-------------|-------------|-------------------|----------|---|---------------------------|
| | | | Exp. | (Cal.) % | | |
| NiL ₁ | 50-125 | 94 | 9.36 | (9.48) | - 5/2.H ₂ O d'hydratation | 18.19 (20.58) NiO + 2C |
| | 125-300 | 257 | 37.39 | (36.02) | - (2NH ₃ + C ₆ H ₅ O + CO ₂) | |
| | 300-355 | 320 | 15.65 | (14.96) | - Cl ₂ | |
| | 355-1000 | 563 | 19.41 | (18.96) | - C ₇ H ₆ | |

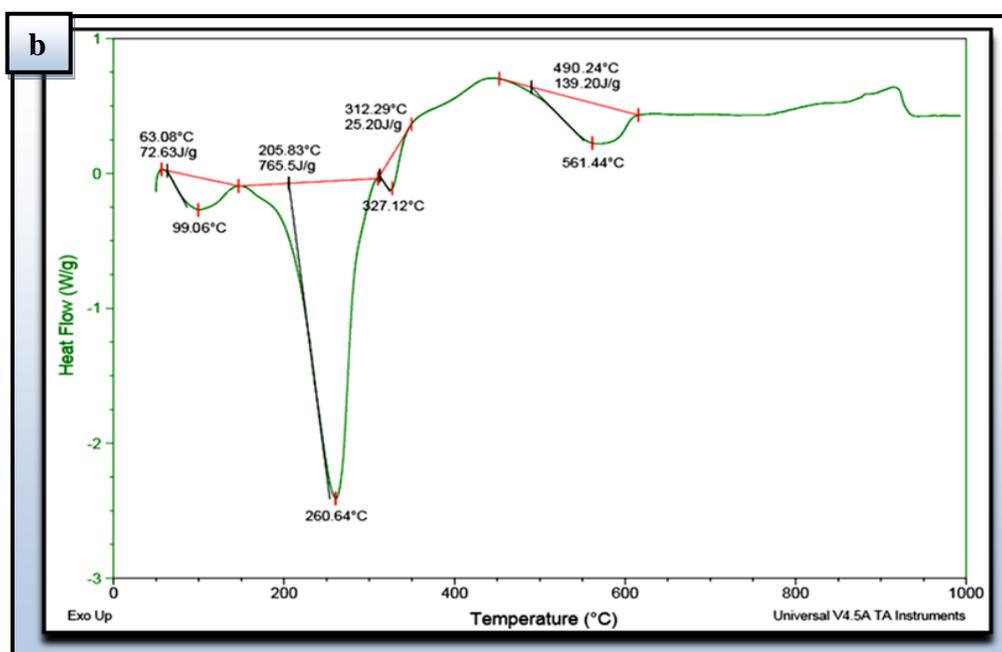
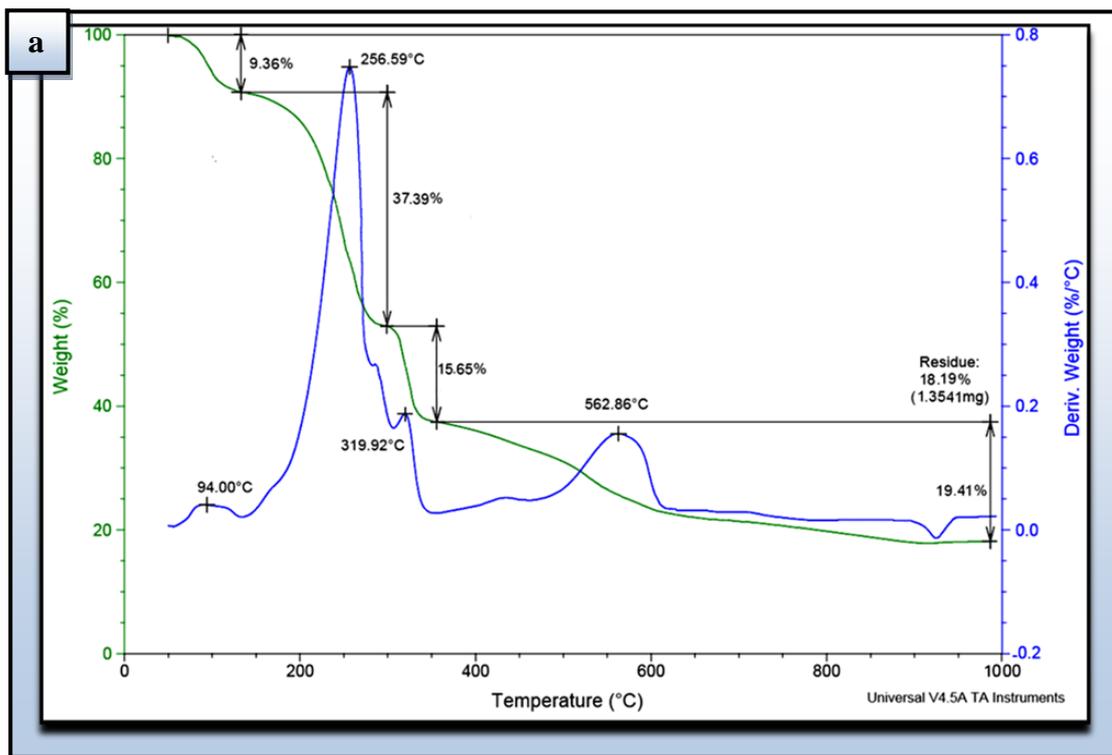


Figure IV.9 : Courbes d'analyse thermique du complexe NiL₁
ATG/ ATD (a), DSC (b)

❖ Mesures magnétiques

Sur la base de la valeur du moment magnétique, les complexes de Ni(II) peuvent être divisés en trois types :

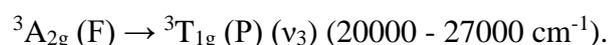
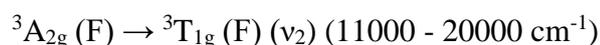
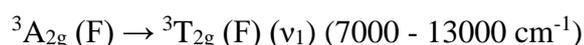
- 1) Complexes diamagnétiques plans carrés à quatre coordonnées avec un état fondamental de spin singlet.
- 2) Complexes tétraédriques paramagnétiques à quatre coordonnées avec l'état fondamental de $^3T_{1g}$, présentent des moments magnétiques dans la plage de 3.50 à 4.00 B.M [55].
- 3) Complexes paramagnétiques octaédriques à six coordonnées avec un état fondamental de $^3A_{2g}$, à des moments magnétiques entre 2.90 et 3.50 B.M [55, 57].

A température ambiante, le moment magnétique des trois complexes de nickel synthétisés est entre 3.11 et 3.15 M.B comme prévu pour un système d^8 à spin élevé avec deux électrons non appariés. Ces valeurs sont supérieures à la valeur de spin seul (1.73 M.B), probablement en raison de la contribution orbitale résultant du transfert d'un électron de l'orbitale $d_{x^2-y^2}$ vers l'orbitale d_{xy} [58]. Les complexes ont donc probablement une géométrie octaédrique autour de l'ion central Ni^{2+} [59].

❖ Caractérisation des complexes de Ni(II) par méthodes spectroscopiques

✚ Spectrophotométrie Uv-visible

La configuration de d^8 est particulièrement favorise la géométrie plan carré à quatre coordonnées (diamagnétique), avec des ligands de champ plus forts, ou lorsque l'encombrement stérique empêche des nombres de coordination élevés [60, 61], ces complexes ont généralement une seule bande dans le visible à 550 - 400 nm, et sont souvent de couleur orange, jaune ou rouge. Les complexes tétraédriques de nickel (II) présentent deux transitions $^3T_1(F) \rightarrow ^3A_2(F)$ et $^3T_1(F) \rightarrow ^3T_1(P)$ qui se produisent respectivement autour de 8000 et 15150 cm^{-1} . Ces complexes sont caractérisés par une intensité relativement élevée pour les transitions électroniques. L'état fondamental de l'ion Ni^{2+} en coordination octaédrique est de $^3A_{2g}(t_{2g}^6 e_g^2)$, ces complexes de Ni (II) montrent trois transitions, à savoir [62] :



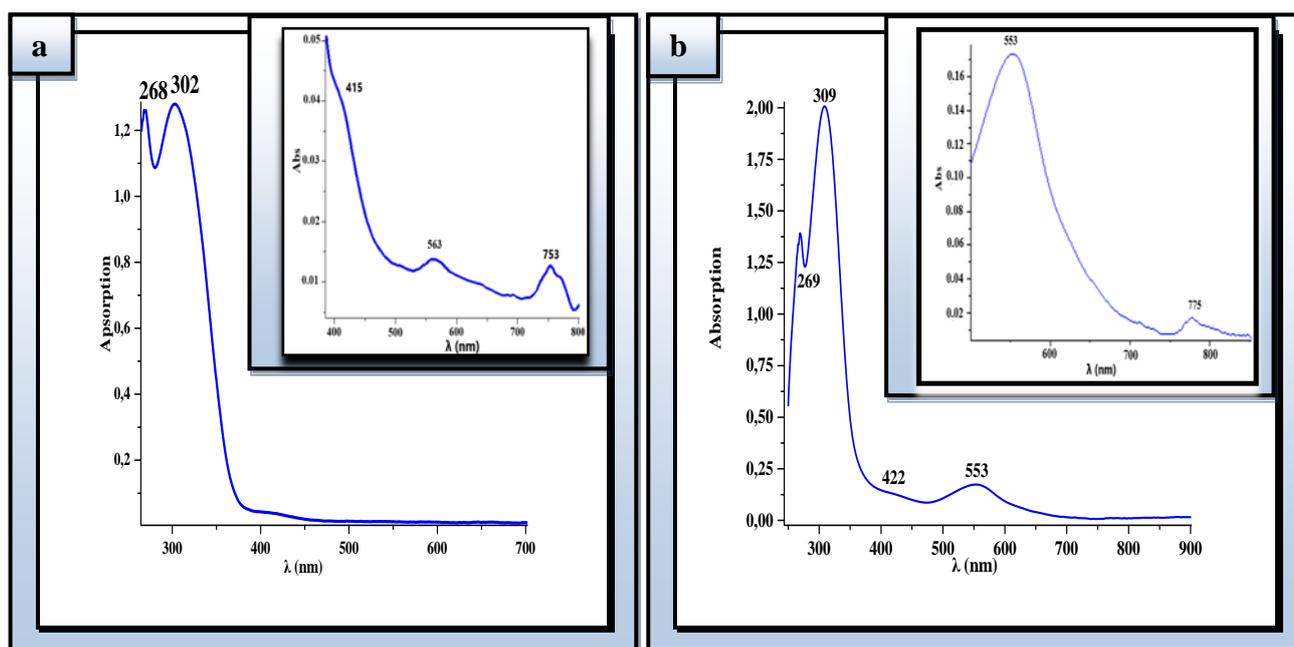
Puisque la transition $^3A_{2g} \rightarrow ^3T_{1g}(P) (v_3)$ se produit généralement dans la région où apparaissent les bandes dues aux transitions de transfert de charge dans les complexes, par

conséquent, cette région n'est pas utile du point de vue de tirer une conclusion sur la stéréochimie autour du centre Ni (II) [55]. Une caractéristique des spectres des complexes octaédriques de nickel (II) est que les absorbances molaires sont faibles.

Dans la présente étude, les spectres électroniques Uv-visible (Fig. IV.10. a-c) des complexes de nickel sont enregistrés dans le DMSO à des concentrations de 5.10^{-5} M. Le spectre du premier complexe NiL_1 met en évidence, outre les bandes intra-ligand à 268 nm ($\pi \rightarrow \pi^*$), 302 nm ($n \rightarrow \pi^*$) et 415 nm (transfert de charge L \rightarrow M), deux bandes d'absorption conciliable avec les transitions d-d localisées à 563 nm (171762 cm^{-1}) et 753 nm (13280 cm^{-1}) qui sont attribuées respectivement aux transitions ${}^3A_{2g} (F) \rightarrow {}^3T_{1g} (F) (\nu_2)$ et ${}^3A_{2g} (F) \rightarrow {}^3T_{2g} (F) (\nu_1)$, ces observations favorisent la géométrie octaédrique du complexe Ni (II) [63].

En plus des transitions intra-ligand observées dans le spectre électronique Uv-Visible du ligand L_2 , une nouvelle bande de faible intensité (422nm ; Abs = 0.1313) est apparue sur le spectre du complexes NiL_2 , provient très probablement de la transition de transfert de charge des atomes d'oxygène du ligand L_2 . La géométrie octaédrique du complexe NiL_2 est suggérée par l'apparition de deux bandes de transition situées à 553 nm (18083 cm^{-1}) et 775 nm (12903 cm^{-1}), attribués aux transitions d-d de nickel (II) [64, 65].

Quant au spectre électronique du complexe NiL_3 , montre deux bandes d'absorption sous forme d'épaulement à 579 nm et à 768 nm, tous deux résultant de transitions d-d caractéristiques des complexes du nickel (II) dans une géométrie octaédrique [66].



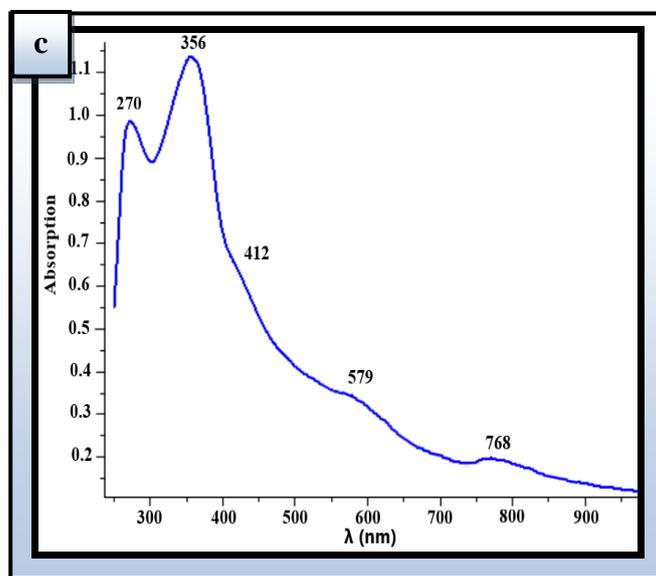


Figure IV.10 : Spectres électroniques des complexes Ni (II) de dans le DMSO :
NiL₁ (a, 5.10⁻⁵M), NiL₂ (b, 10⁻⁴M) et NiL₃ (c, 5.10⁻⁵M).

Divers paramètres de champ de ligand (tableau IV.10), à savoir, le paramètre de répulsion inter-électronique de Racah (B), le paramètre du champ cristallin ($10Dq$), le paramètre néphelauxétique (β) et l'énergie de stabilisation du champ de ligand (LFSE), ont été calculés pour les complexes de nickel (II).

Le paramètre du champ cristallin ($10Dq$) a été calculé par les équations données par Lever [67].

$${}^3A_{2g} \rightarrow {}^3T_{2g}(F), \quad (v_1) = 10 Dq \quad (\text{a})$$

$${}^3A_{2g} \rightarrow {}^3T_{1g}(F), \quad (v_2) = 7.5 B + 15 Dq - 1/2 * (225 B^2 + 100 Dq^2 - 180 Dq B)^{1/2} \quad (\text{b})$$

$${}^3A_{2g} \rightarrow {}^3T_{1g}(P), \quad (v_3) = 7.5 B + 15 Dq + 1/2 * (225 B^2 + 100 Dq^2 - 180 Dq B)^{1/2} \quad (\text{c})$$

Le paramètre de répulsion inter-électronique de Racah (B) a été également calculé par l'équation suivante [68] :

$$B_{\text{complexe}} = (2v_1^2 + v_2^2 - 3 v_1 v_2) / (15 v_2 - 27 v_1) \quad (\text{d})$$

Le paramètre néphelauxétique (β) a été obtenu par l'équation suivante :

$$\beta = B_{\text{complexe}} / B_{\text{ion libre}} \quad (B_{\text{ion libre}} = 1080 \text{ cm}^{-1}) \quad (\text{e})$$

Tableau IV.10 : Spectroscopie électronique et paramètres du champ de ligand des complexes de Ni(II)

| Complexes | λ nm (cm^{-1}) | Attribution | 10Dq | B | β | β° (%) | ν_2 / ν_1 | LFSE (kcal.mol^{-1}) |
|------------------|---|--|-------|-----|---------|-------------------|-----------------|---------------------------------|
| NiL ₁ | 268 (37313) 302 (33112) 415 (24096) 563 (17762) 753 (13280) | $\pi \rightarrow \pi^*$ $n \rightarrow \pi^*$ TC ${}^3A_{2g}(F) \rightarrow {}^3T_{1g}(F) (\nu_2)$ ${}^3A_{2g}(F) \rightarrow {}^3T_{2g}(F) (\nu_1)$ | 13280 | 428 | 0.40 | 60 | 1.34 | 45.53 |
| NiL ₂ | 269 (37175) 309 (32362) 422 (23697) 553 (18083) 775 (12903) | $\pi \rightarrow \pi^*$ $n \rightarrow \pi^*$ TC ${}^3A_{2g}(F) \rightarrow {}^3T_{1g}(F) (\nu_2)$ ${}^3A_{2g}(F) \rightarrow {}^3T_{2g}(F) (\nu_1)$ | 12903 | 519 | 0.48 | 52 | 1.40 | 44.24 |
| NiL ₃ | 270 (37037) 356 (28090) 412 (24272) 579 (17271) 768 (13021) | $\pi \rightarrow \pi^*$ $n \rightarrow \pi^*$ TC ${}^3A_{2g}(F) \rightarrow {}^3T_{1g}(F) (\nu_2)$ ${}^3A_{2g}(F) \rightarrow {}^3T_{2g}(F) (\nu_1)$ | 13021 | 403 | 0.37 | 63 | 1.33 | 44.64 |

Le facteur de covalence ($b^{1/2}$) et le paramètre Sinha ($\delta\%$), traduisant le degré de covalence des liaisons ligand-métal dans le complexe ont été également calculés par les expressions (f) et (g) :

$$b^{1/2} = [1/2(1-\beta)]^{1/2} \quad \text{(f)}$$

$$\delta (\%) = [(1-\beta)/\beta]*100 \quad \text{(g)}$$

L'énergie de stabilisation du champ ligand (LFSE) est exprimée par l'équation suivante :

$$\text{LFSE} = 12 \text{ Dq} / 350 \text{ (kcal.mol}^{-1}\text{)} \quad \text{(h)}$$

La valeur B plus petite ($403\text{-}518 \text{ cm}^{-1}$) [69, 70] par rapport à l'ion métallique libre (1080cm^{-1}) est une indication du chevauchement orbital et de la délocalisation des orbitales d due à la forte interaction entre les ligands avec l'ion central Ni^{2+} , également la valeur (β) est inférieure à l'unité (0,37 à 0,48) suggérant une liaison covalente forte entre le ligand organique et l'ion nickel (II) dans ces complexes [71].

La géométrie octaédrique des complexes Ni (II) est en outre soutenue par la valeur du rapport ν_2/ν_1 qui se situe dans la région de 1,33 à 1,40 [71].

Spectrométrie IR

L'examen des spectres IR des complexes de nickel (II) (Fig. IV.11 a-c) en comparaison avec ceux des ligands correspondants a permis de relever les points suivants :

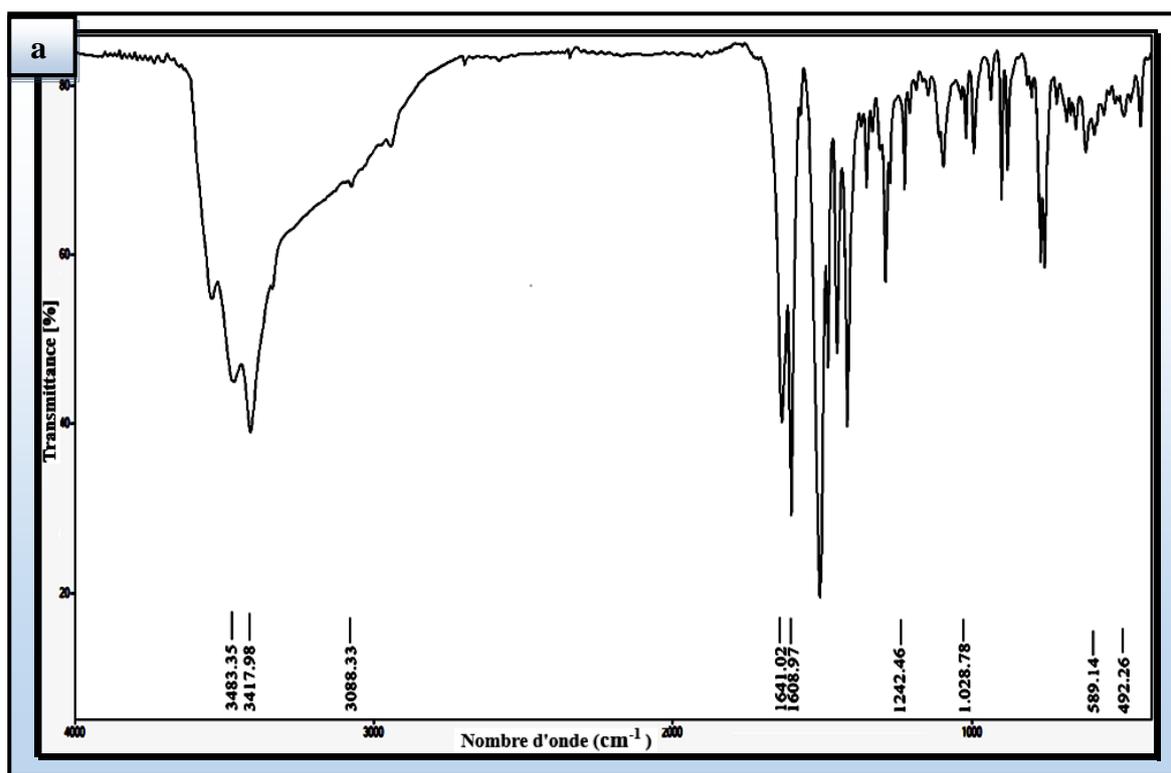
La bande correspondant à $\bar{\nu}(\text{C-OH})$ des ligands L_1 et L_2 observée à 1246cm^{-1} et à 1252cm^{-1} respectivement est restée pratiquement inchangée dans les complexes correspondants, cela montre que le groupement phénolique n'a pas participé à la formation des complexes. Ce résultat est confirmé par la conservation de la bande de vibration de ce groupement qui est apparu entre $3418\text{-}3425\text{cm}^{-1}$.

Les fréquences de vibration de $\bar{\nu}(\text{C=O})$ et $\bar{\nu}(\text{C-O-C})$ appartenant au cycle lactone dans les ligands (L_1 et L_2) se sont déplacées vers les faibles longueurs d'ondes dans les spectres des complexes, ce qui peut être supposé que l'oxygène lactone est impliqué dans la complexation.

En outre, le spectre IR du complexe NiL_3 montre que la bande correspondante à la vibration de la liaison (C-OH) du ligand L_3 a été affectée et déplacée vers des fréquences plus élevées dans le complexe [27], rassurant la coordination de ce groupement au métal central sous sa forme non déprotonée. La bande de vibration de la liaison N-H du groupement carboximidamide a été affaiblie et décalée à 3051cm^{-1} . L'augmentation de l'intensité de la bande caractéristique de la vibration de la liaison (C=O) du cycle lactone dans le complexes NiL_3 et le non déplacement de celle de la

liaison (C-O-C), indiquant que les oxygènes du cycle coumarine ne sont pas impliqués dans la coordination.

Tous les complexes de nickel présentent de nouvelles bandes dans la région 3050-3088 cm^{-1} attribuées à la vibration $\bar{\nu}(\text{NH}_3)$ suggérant la coordination de ce groupement à l'ion métallique. La formation des complexes de Ni(II) est confirmée par l'apparition de nouvelles bandes dues aux vibrations des liaisons Ni-O et Ni-N dans la région 440-590 cm^{-1} .



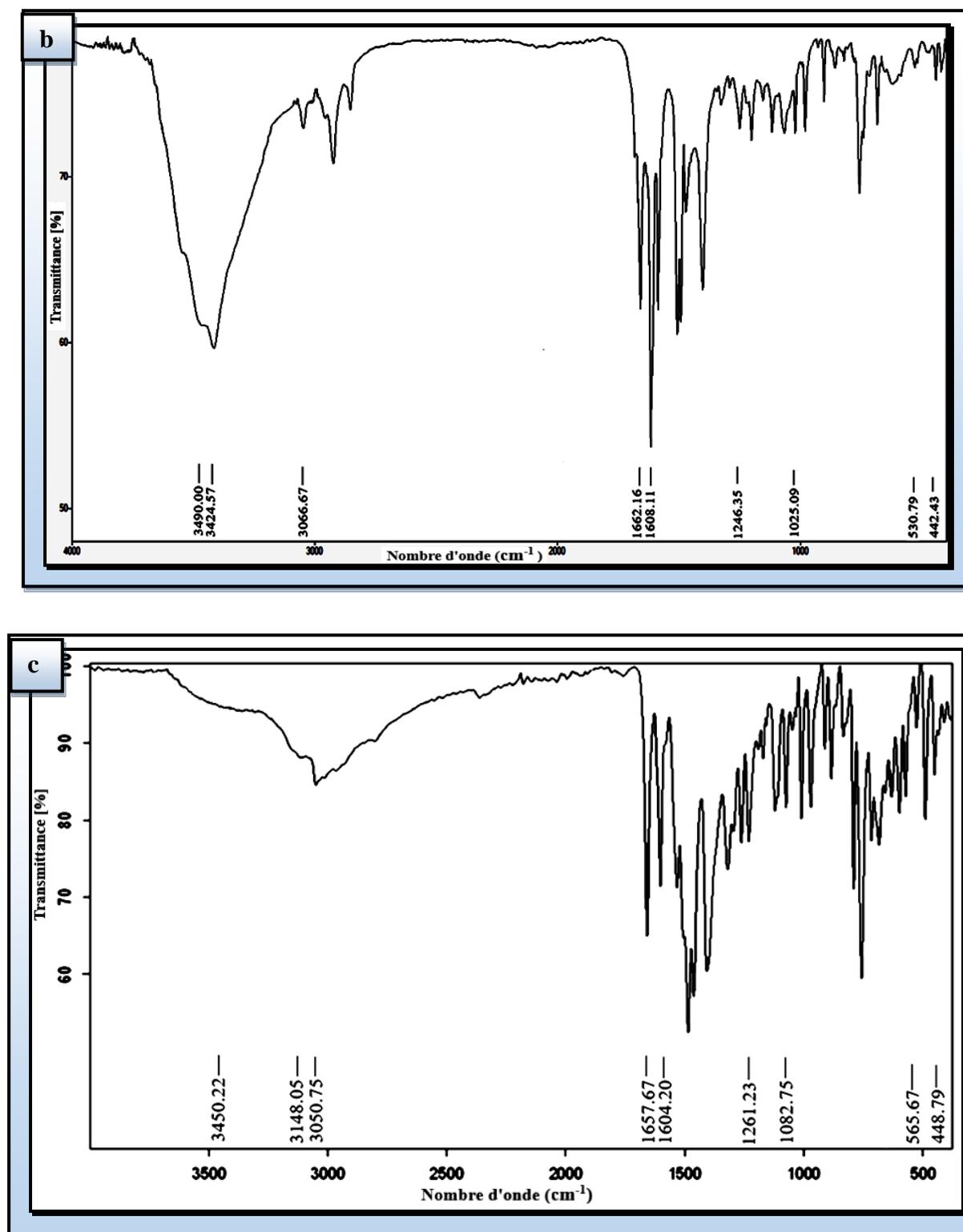


Figure IV.11 : Spectres FT-IR expérimentaux des complexes de Ni(II)
NiL₁ (a), NiL₂ (b) et NiL₃ (c).

Tableau IV.11 : Principales bandes IR des ligands et des complexes de nickel (II) (en cm^{-1}).

| Composes | $\bar{\nu}$ (O-H) _{H2O} | $\bar{\nu}$ (NH ₃) | $\bar{\nu}$ (N-H) | $\bar{\nu}$ (C=O) pyrone | $\bar{\nu}$ (C=O) cétone | $\bar{\nu}$ (C-O-C) | $\bar{\nu}$ (C-OH) | $\bar{\nu}$ (C=N) | $\bar{\nu}$ (Cu-O) | $\bar{\nu}$ (Cu-N) |
|--|-------------------------------------|-----------------------------------|----------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| L ₁ | - | - | - | 1718 | 1629 | 1041 | 1246 | - | - | - |
| [Ni(L ₁)(NH ₃) ₂ Cl ₂]/5/2.H ₂ O | 3483 | 3088 | - | 1641 | 1609 | 1029 | 1242 | - | 589 | 492 |
| L ₂ | - | - | - | 1710 | 1634 | 1035 | 1252 | - | - | - |
| [Ni(L ₂)(NH ₃) ₂ Cl ₂]/2.H ₂ O | 3490 | 3067 | - | 1662 | 1608 | 1025 | 1246 | - | 531 | 442 |
| L ₃ | - | - | 3066 | 1670 | - | 1066 | 1233 | 1609 | - | - |
| [Ni(L ₃)(NH ₃) ₂ Cl ₂]/4.H ₂ O | 3450 | 3148 | 3051 | 1658 | - | 1083 | 1261 | 1604 | 566 | 449 |

❖ Schémas structuraux proposés

Sur la base des résultats obtenus par les méthodes spectroscopiques rejoignent ceux des analyses élémentaires, les complexes de nickel (II) adoptent une géométrie octaédrique où les ligands se lient d'une manière bidentate. La sphère de coordination dans les trois complexes est complétée par deux atomes de chlore et deux molécules de NH_3 . Les structures présentées sur la figure IV.12 sont proposées pour ces complexes.

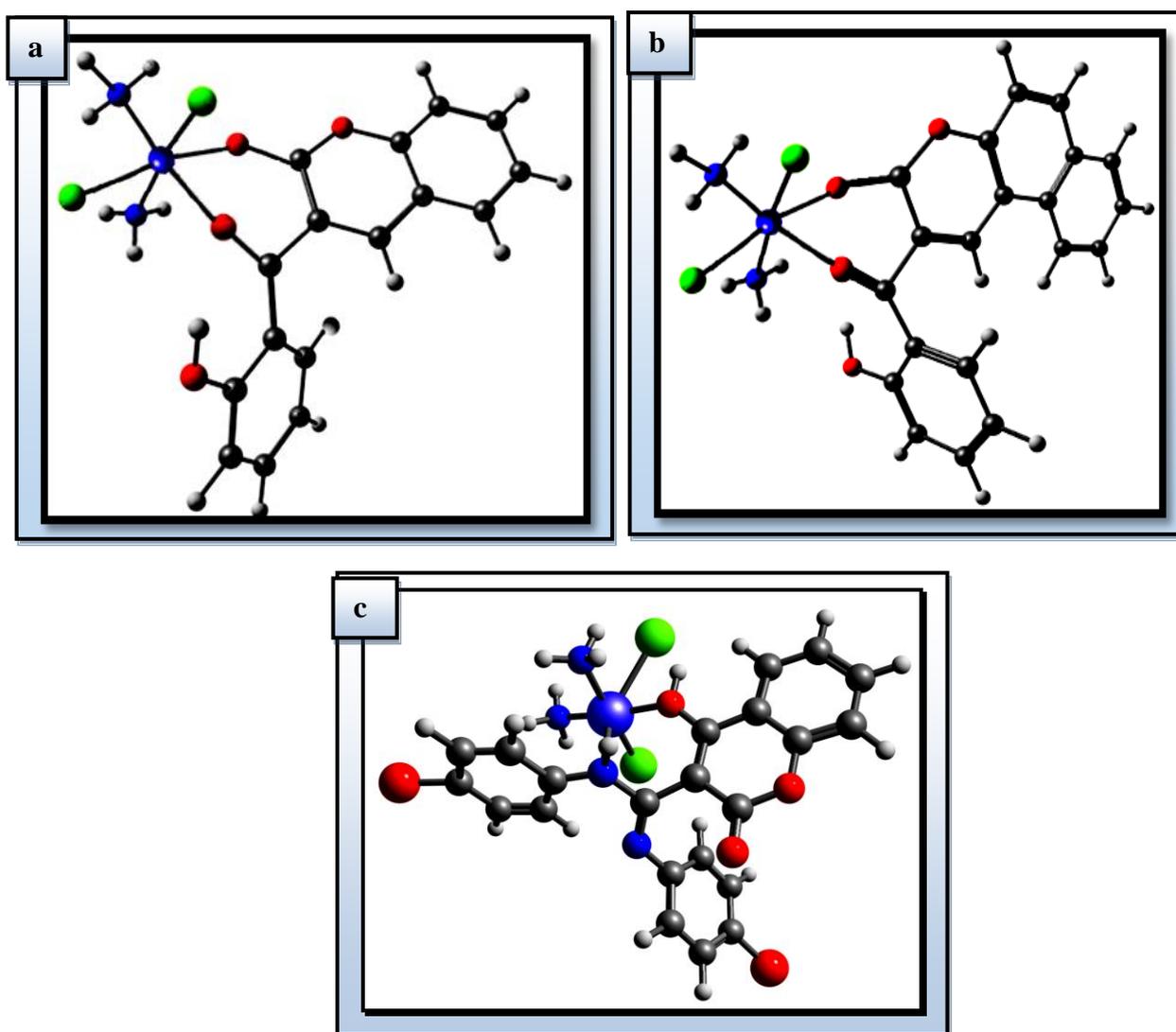


Figure IV.12 : Structures proposées pour les complexes de nickel (II).

NiL_1 (a), NiL_2 (b) et NiL_3 (c).

IV-1-3-d- Complexes de zinc (II)

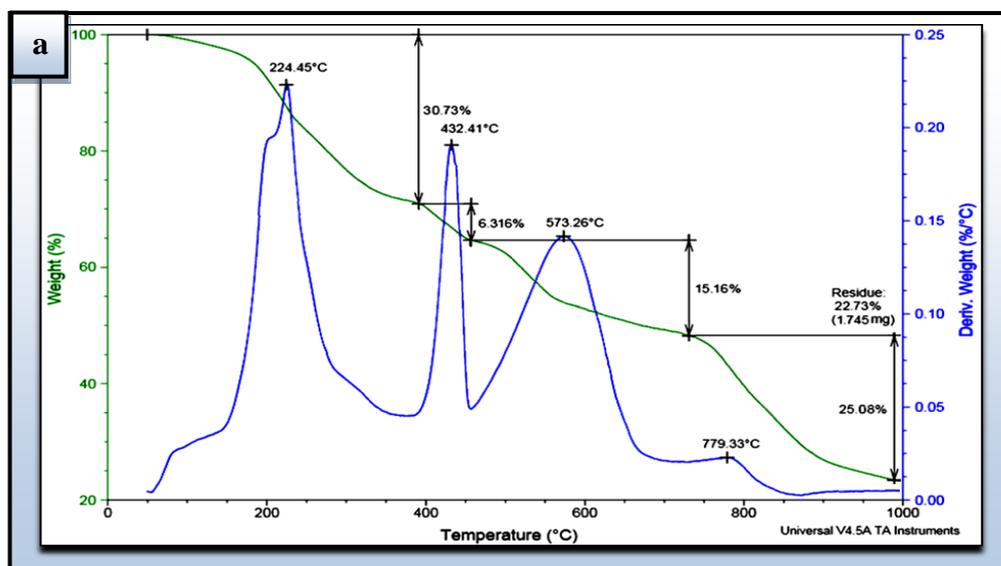
❖ Analyse thermique du complexe ZnL_1

Les propriétés thermiques du complexe ZnL_1 ont été réalisées dans la plage de température allant de 50 jusqu'à 1000 °C à une vitesse de chauffage de 10 °C.min⁻¹ et sous atmosphère d'azote comme le montre la figure IV.13. La décomposition thermique par étapes du complexe de zinc (II) en ce qui concerne la température et la formation d'oxyde métallique correspondant sont illustrées dans le tableau IV.13.

Le thermogramme du complexe a montré quatre étapes de décomposition, la première étape se produisant dans la plage de température 50-390 °C est due à l'élimination d'une molécule d'eau d'hydratation, deux molécules de NH_3 et une partie non liante du ligand L_1 (C_6H_5O) avec une perte de masse 30.72% (calculée 31.91%). L'existence de la molécule d'eau d'hydratation est confirmée par l'apparition d'un pic endothermique sur la courbe DSC (Fig.IV.13.b) du complexe à 99 °C et une valeur de ΔH égale 51.74 j.g⁻¹.

La deuxième étape se produit dans la gamme de 390-400 °C et a été attribuée à la perte d'une molécule CO avec une perte de masse estimée à 6.32% (calculé 6.16%). La troisième étape de décomposition est apparue dans la gamme de 460-730 °C et correspond à la perte de deux molécules de chlore avec une perte de masse de 15.16% (calculée 15.62%).

En outre, le complexe subit une quatrième étape de décomposition correspondant à la partie organique restante du complexe en fragment C_8H_5O dans la plage de température supérieure à 730 °C avec une perte de poids de 25.08% (calculée 25.75%). Finalement, 1 mole de carbone et une mole de mono oxyde de zinc ont été calculées comme résidu.



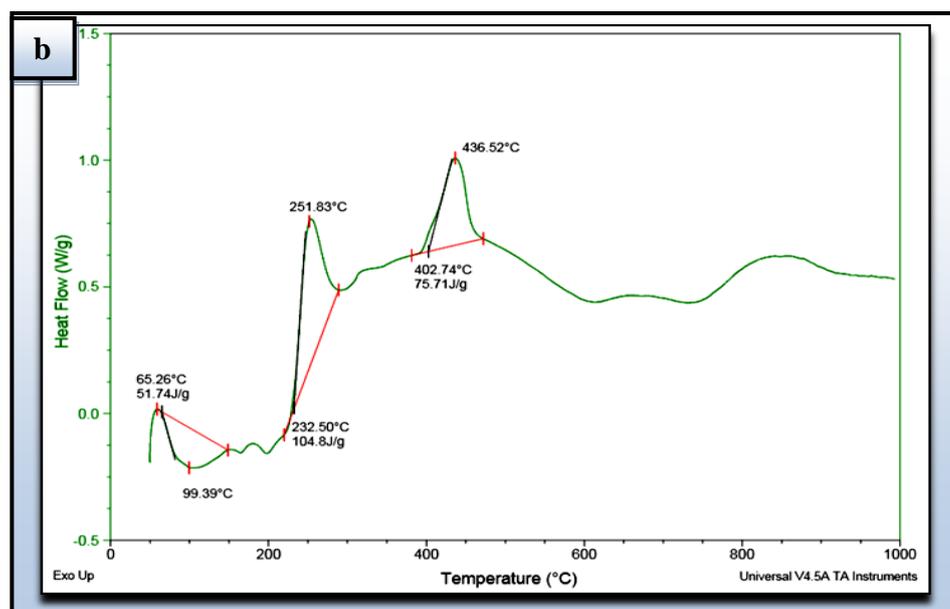


Figure IV.13 : Courbes d'analyse thermique du complexe ZnL_1 ATG/ ATD (a), DSC (b).

Tableau IV.13 : Résultats de l'analyse thermogravimétrique des complexes de zinc (II).

| Complexe | ATG (°C) | ATD (°C) | Perte en masse Exp. (Cal.) % | | Affectation | Résidu Exp. (Cal.) % |
|----------|----------|----------|---------------------------------|---------|--------------------------------------|-------------------------|
| ZnL_1 | 50-390 | 224 | 30.72 | (31.91) | - ($H_2O_{hyd} + 2NH_3 + C_6H_5O$) | ZnO + C |
| | 390-460 | 432 | 6.32 | (6.16) | - CO | 22.73 |
| | 460-730 | 573 | 15.16 | (15.62) | - 2Cl | (20.56) |
| | > 730 | 799 | 25.08 | (25.75) | - C_8H_5O | |

❖ Mesures magnétiques

Le moment magnétique des composés de métaux de transition dépend du nombre d'électrons non appariés dans la couche de valence de l'ion central. Les complexes de zinc (II) sont généralement diamagnétiques en raison de la configuration électronique d^{10} complètement remplie de l'ion Zn^{2+} , tous ces électrons sont appariés et la valeur de moment magnétique pour ces complexes sont nulles.

Les moments magnétiques des complexes étudiés ont été observés comme prévu et ont trouvé zéro, ce qui indique la nature diamagnétique de ces complexes [72].

❖ Caractérisation des complexes de (Zn(II)) par méthodes spectroscopiques

✚ Spectrophotométrie Uv-visible

Dans les complexes de coordination, le centre métallique Zn(II) présente une grande flexibilité dans son mode de coordination : des complexes tétra, penta et hexacoordonnés sont communs dans sa chimie. Puisque la stabilisation du champ cristallin n'intervient pas (configuration d^{10}), son indice de coordination et sa structure sont déterminés par des facteurs comme la nature du ligand (par exemple, les exigences stériques pour la formation des chélates) et les facteurs d'empilement cristallin (liaison hydrogène).

Les spectres électronique Uv-Visible des complexes de Zn (II) ne présentent aucune transition $d - d$ en raison de leur configuration électronique d^{10} complètement remplie, les seules transitions possibles sont les transitions de transfert de charge ligand - métal.

Dans la présente étude, des mesures d'absorption électronique dans la plage 200 à 800 nm pour les complexes de zinc (II) avec les trois ligands L_1 , L_2 et L_3 ont été effectuées à 5.10^{-5} M dans le DMSO. Les données électroniques des complexes sont regroupées dans le tableau IV.14 et leurs spectres UV- visible sont illustrés dans les figures IV.14 a-c.

Les absorptions maximales étaient similaires à celles des ligands parents libres, à l'exception d'un petit décalage des maxima en raison de leur coordination à l'ion métallique Zn^{2+} . Les complexes ne présentent aucune absorption appréciable dans la région au-dessus de 450 nm, en accord avec la configuration électronique d^{10} de l'ion Zn (II), une géométrie octaédrique a été proposée pour ces complexes [73-75].

Tableau IV.14 : Spectroscopie électronique des complexes de Zn(II).

| Complexes | Longueur d'onde λ (nm) | Nombre d'ondes $\bar{\nu}$ (cm^{-1}) | Coefficient d'absorption molaire (ϵ : L. mole $^{-1}$.cm $^{-1}$) | Transitions électroniques |
|------------------------|-----------------------------------|---|--|------------------------------|
| ZnL₁ | 273 | 36630 | 11774 | $\pi \rightarrow \pi^*$ |
| | 315 | 31746 | 15512 | $n \rightarrow \pi^*$ |
| | 372 | 26882 | 4255 | TC |
| ZnL₂ | 268 | 37313 | 5858 | $\pi \rightarrow \pi^*$ |
| | 314 | 31847 | 14293 | $n \rightarrow \pi^*$ |
| | 381 | 26247 | 536 | TC |
| ZnL₃ | 267 | 37453 | 11624 | $\pi \rightarrow \pi^*$ |
| | 346 | 28902 | 20024 | $n \rightarrow \pi^*$ |
| | 436 | 22936 | 930 | TC |

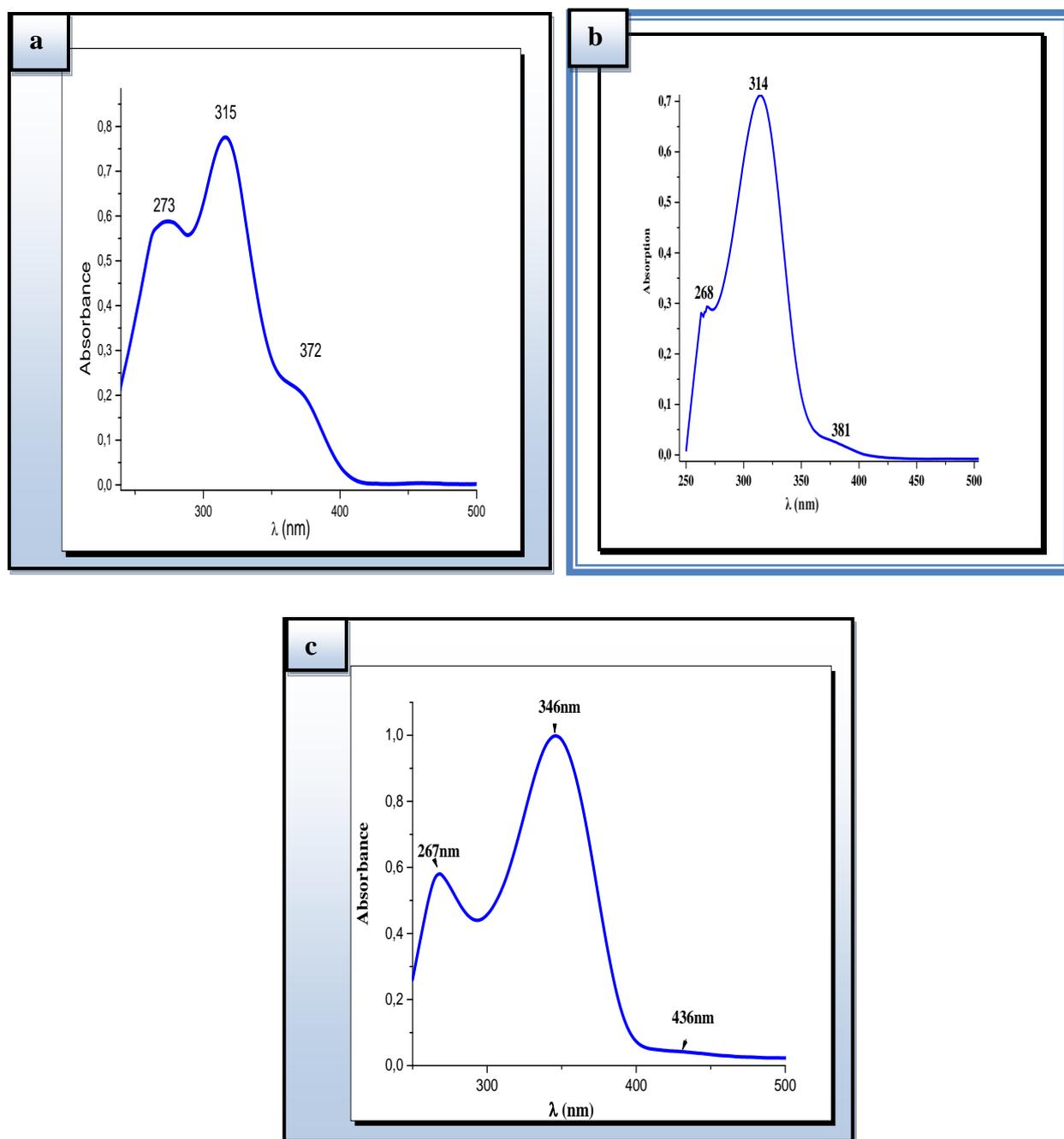


Figure IV.14 : Spectres électroniques des complexes de Zn (II) à 5.10^{-5} M dans le DMSO : ZnL₁ (a), ZnL₂ (b) et ZnL₃ (c).

✚ Spectrométrie IR

Les données spectrales IR de complexes de zinc (tableau IV.15), indiquent clairement la formation d'une liaison Zn-ligand. Les spectres IR représentatif de ces complexes sont illustrés aux figures IV.15 a-c.

La coordination des ligands L_1 et L_2 au zinc (II) à travers l'atome d'oxygène du groupement C=O de l'anneau pyronique abaisse la fréquence d'absorption de la liaison (C = O) par rapport aux ligands libres, ce qui peut être expliqué par la perte partielle du caractère de double liaison. Cette variation est observée également pour la bande de vibration de la liaison dans la fonction carbonyle (C=O).

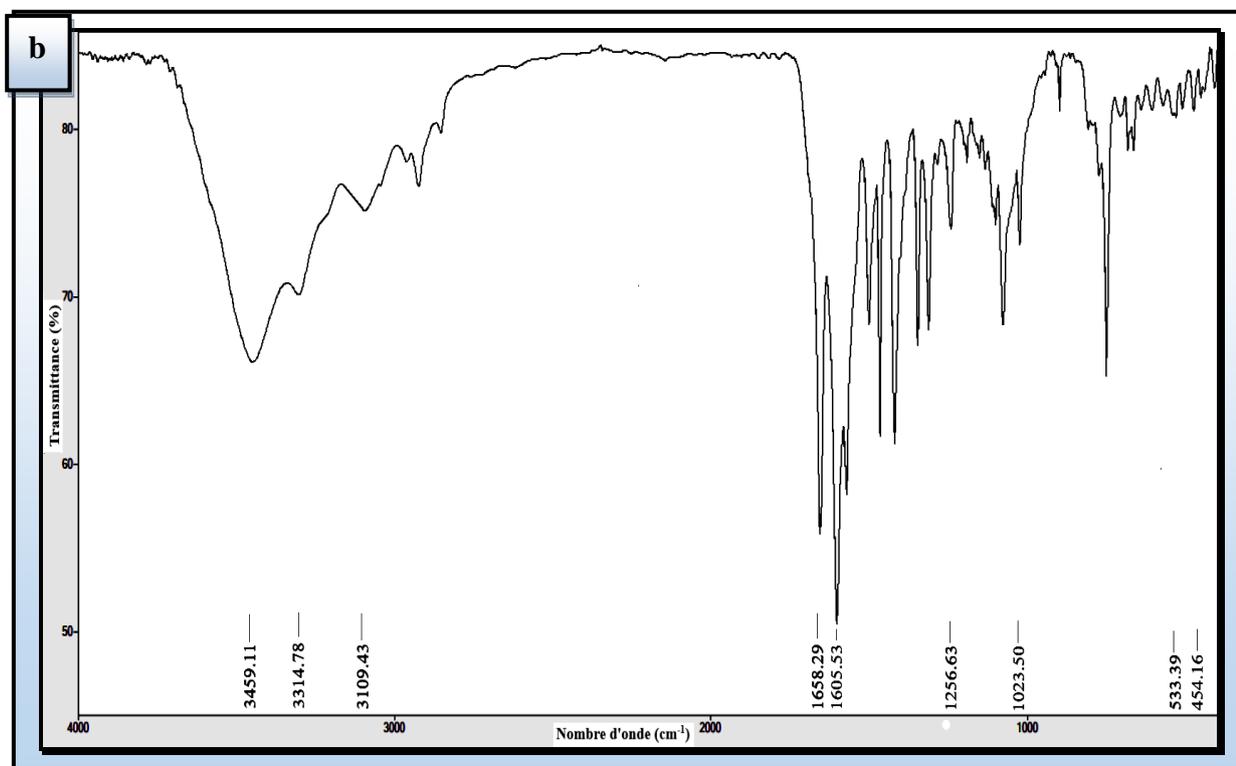
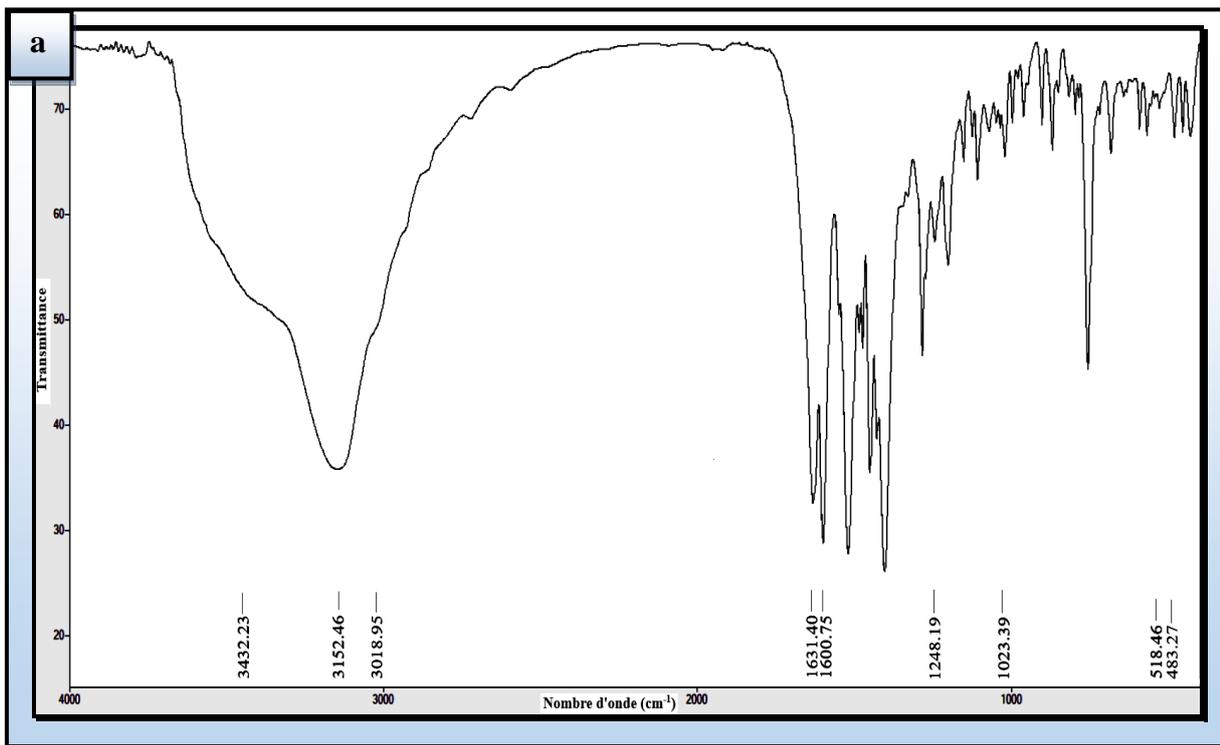
Une large bande est observée sur les spectres IR des deux complexes ZnL_1 et ZnL_2 due au groupement (OH), suggérant que le groupe hydroxylé n'est pas coordonné avec le métal central, ce qui est confirmé par l'apparition d'une bande moyennement intense due à la vibration de la liaison C-OH qui est pratiquement inchangée.

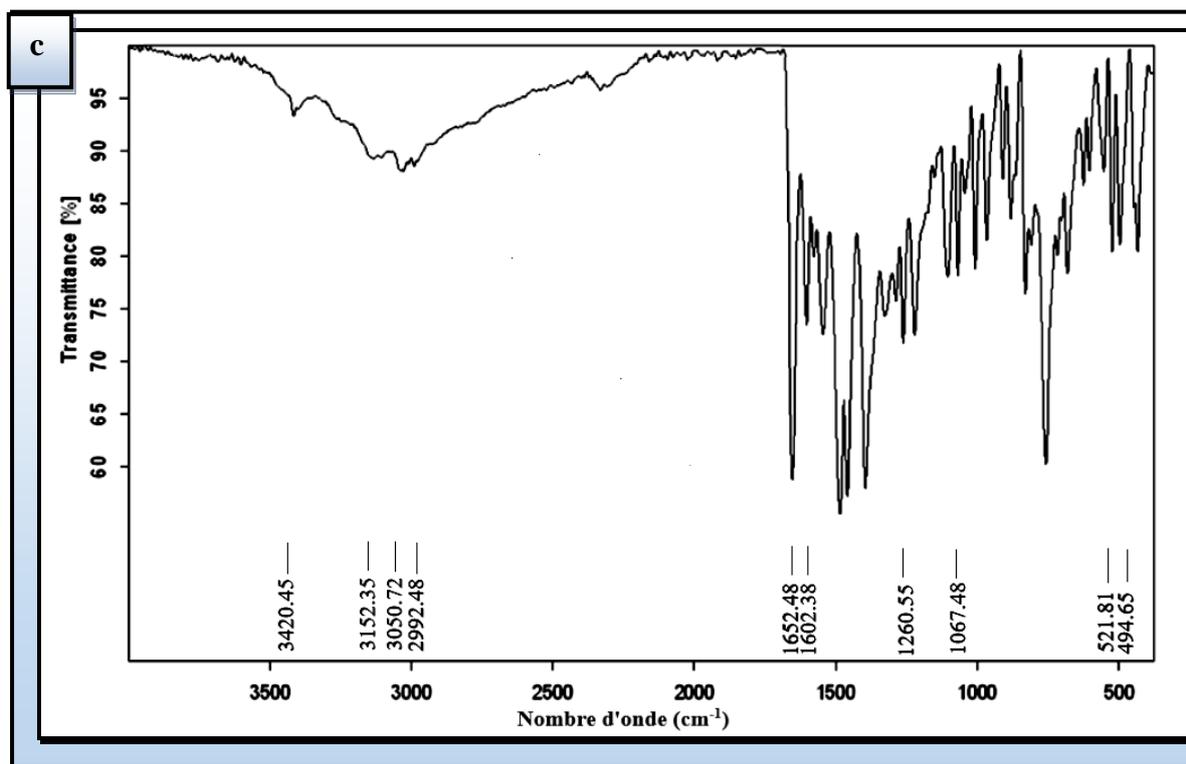
Le spectre infrarouge du complexe ZnL_3 montre les bandes de vibration des groupements principaux suivants : $\bar{\nu}(C=N)$ à 1602 cm^{-1} , $\bar{\nu}(N-H)$ à 3050 cm^{-1} , $\bar{\nu}(C=O)$ à 1652 cm^{-1} , $\bar{\nu}(C-OH)$ à 1261 cm^{-1} . Une lecture comparative du spectre du ligand L_3 permet de constater que : $\bar{\nu}(N-H)$ a diminué de 16 cm^{-1} , $\bar{\nu}(C-OH)$ a augmenté de 28 cm^{-1} et les positions des bandes de vibration des liaisons $\bar{\nu}(C=N)$, $\bar{\nu}(C = O)$ sont restées pratiquement inchangées, indiquant l'implication de l'azote du groupement N-H et de l'oxygène phénolique dans la coordination à l'ion métallique.

Des bandes supplémentaires sont apparues sur les spectres de tous les complexes de zinc dans la région $3000-3500\text{ cm}^{-1}$ dues aux liaisons N-H de la molécule NH_3 liée au métal central et aux molécules d'eau d'hydratation. Les vibrations des liaisons $\bar{\nu}(M-O)$ et $\bar{\nu}(M-N)$ de basse fréquence situées entre $518-533\text{ cm}^{-1}$ et $454-495\text{ cm}^{-1}$, corroborent aussi ces résultats [76].

Tableau IV.15 : Principales bandes IR des ligands et des complexes de Zinc (II) (en cm^{-1}).

| Composes | $\bar{\nu}$ (O-H) _{H₂O} | $\bar{\nu}$ (NH ₃) | $\bar{\nu}$ (N-H) | $\bar{\nu}$ (C=O) pyrone | $\bar{\nu}$ (C=O) cétone | $\bar{\nu}$ (C-O-C) | $\bar{\nu}$ (C-OH) | $\bar{\nu}$ (C=N) | $\bar{\nu}$ (Zn-O) | $\bar{\nu}$ (Zn-N) |
|--|--|-----------------------------------|----------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| L ₁ | - | - | - | 1718 | 1629 | 1041 | 1246 | - | - | - |
| [Zn(L ₁)(NH ₃) ₂ Cl ₂].H ₂ O | 3432 | 3019 | - | 1631 | 1601 | 1023 | 1248 | - | 518 | 483 |
| L ₂ | - | - | - | 1710 | 1634 | 1035 | 1252 | - | - | - |
| [Zn(L ₂)(NH ₃) ₂ Cl ₂].H ₂ O | 3459 | 3109 | - | 1658 | 1605 | 1024 | 1257 | - | 533 | 454 |
| L ₃ | - | - | 3066 | 1670 | - | 1066 | 1233 | 1609 | - | - |
| [Zn(L ₃)(NH ₃) ₂ Cl ₂].H ₂ O | 3420 | 2992 | 3051 | 1652 | - | 1067 | 1261 | 1602 | 521 | 495 |





✚ Spectrométrie RMN ¹H

Pour confirmer les structures des complexes de zinc diamagnétique, une analyse par résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ¹H) a été menée.

Les spectres RMN ¹H des complexes ZnL₁ et ZnL₃, lesquels sont tracés dans une plage de -4 - 16 ppm en utilisant le tétraméthylsilane (TMS) comme référence interne et le DMSO-d₆ comme solvant sont illustrés dans la figure IV.16. Leurs déplacements chimiques (δ) en ppm sont regroupés dans le tableau IV.16.

La comparaison des spectres des ligands avec ceux des complexes correspondant, montre que les résonances étaient considérablement élargies et décalées lors de la complexation. Le signal caractéristique du proton phénolique (O-H) est apparu à 12.3 ppm dans le spectre du complexe ZnL₁ (Fig.IV.16.a) avec un déplacement significatif vers les champs faibles, ce qui confirme la coordination du ligand L₁ au métal centrale sous sa forme non déprotonée [77]. Un signal singulet est apparu à 9.13 ppm attribué au proton H₄ de la coumarine.

Le spectre RMN ^1H du complexe ZnL_3 (Fig.IV.16-b) a montré deux pics sous forme singulet situés autour de 13 et 14.5 ppm, qui peut être attribués respectivement aux groupements $-\text{NH}$ et $-\text{OH}$. Ces pics se sont déplacés vers les champs faibles ce qui implique leur participation à la complexation.

L'existence des ligands autour de l'atome centrale est également confirmée par l'apparition d'un massif entre 6,0-8.0 ppm pour le complexes ZnL_1 et entre 7.01 ppm et 8,04 ppm pour le complexe ZnL_3 caractéristiques des protons aromatiques.

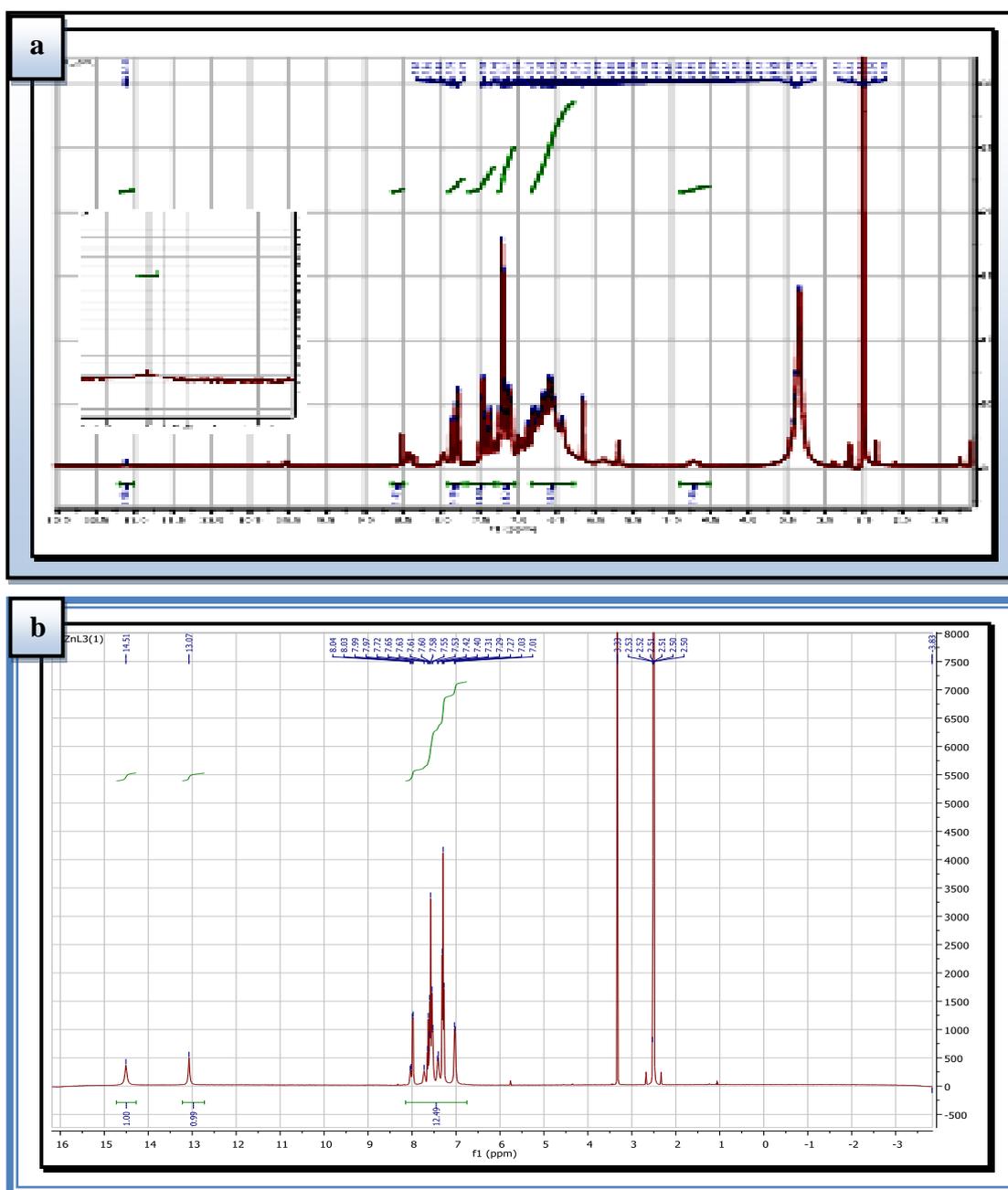


Figure IV.16 : Spectres RMN- ^1H des complexes de zinc (II) dans le DMSO : ZnL_1 (a) et ZnL_3 (c).

Tableau IV.16 : Déplacements chimiques des différents protons dans les Complexes de zinc (II).

| Attribution Complexe | C4-H | H aromatiques | O-H | N-H |
|-------------------------|-----------------|-----------------------|-----------------|-----------------|
| ZnL ₁ | 6.90 (s, 1H) | 6-8 (m, 1H) | 12.3 (s, 1H) | - |
| ZnL ₃ | - | 7.01-8.04 (m, 12H) | 14.5 (s, 1H) | 13.1 (s, 1H) |

❖ Schémas structuraux proposés

Sur la base des résultats obtenus par les méthodes spectroscopiques rejoignent ceux des analyses élémentaires, les complexes de zinc (II) adoptent une géométrie octaédrique où les ligands se lient d'une manière bidentate. La sphère de coordination dans les trois complexes est complétée par deux atomes de chlore et deux molécules de NH₃. Les structures présentées sur les figures IV.17 a-c sont proposées pour ces complexes.

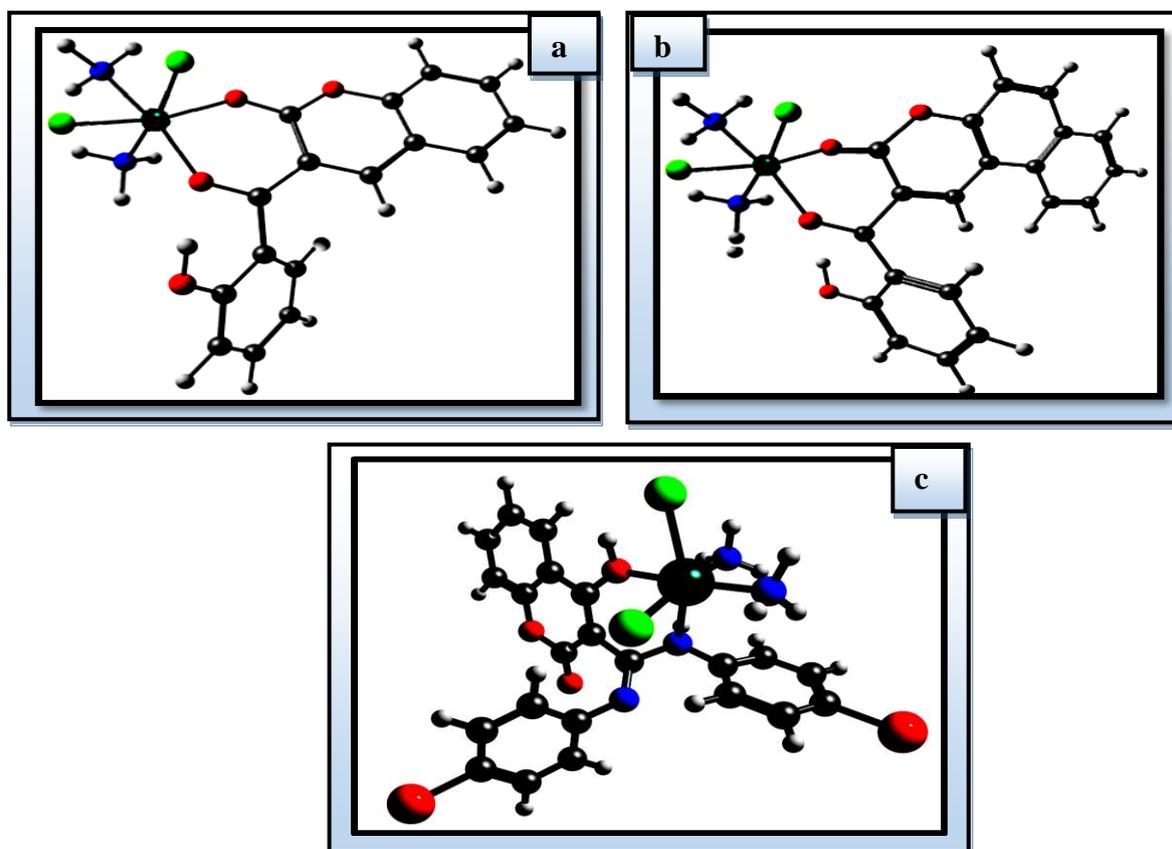


Figure IV.17 : Structures proposées pour les complexes de zinc (II).
ZnL₁(a), ZnL₂ (b) et ZnL₃(c).

IV-2- Comportement électrochimique des ligands et de leurs complexes

La voltamétrie cyclique est une méthode d'électroanalyse largement utilisée dans l'étude du comportement électrochimique des complexes de métaux de transition, elle est basée sur la mesure du flux de courant résultant de réduction ou d'oxydation des espèces présentes en solution.

Il ne s'agit pas ici de mener une étude approfondie, dont il faut faire varier plusieurs paramètres expérimentaux tel que : la concentration, la vitesse, le domaine de balayage...etc. Cependant, nous nous sommes fixé comme objectif de mettre en évidence la présence de l'ion métallique dans les complexes que nous avons synthétisés. Plus précisément, aux mêmes conditions de travail et pour chaque complexe synthétisé, nous avons étudié son signal électrochimique, qui est comparé au signal enregistré pour la solution contenant le ligand seul. Cette comparaison nous a permis de distinguer le phénomène électrochimique relatif à l'ion métallique et donc sans existence dans le complexe.

IV-2-1- Comportement électrochimique du ligand L_1 et de ses complexes

L'étude par voltamétrie cyclique du ligand L_1 et de ses complexes de cobalt, de cuivre et de zinc a été effectuée à 25°C dans le DMSO sur une électrode de travail en carbone vitreux de 2 mm de diamètre polie avec l'alumine avant chaque acquisition et une électrode de référence au sulfate mercurique saturée (ESS), en utilisant le NaClO_4 comme électrolyte support et la vitesse de balayage de 150 $\text{mV}\cdot\text{s}^{-1}$ a été fixée pour tous les voltammogrammes. Toutes les solutions ont été désoxygénées en faisant passer un courant du gaz N_2 dans la solution pendant au moins 15 minutes avant d'enregistrer les voltammogrammes.

Il est à mentionner que l'électrolyte support NaClO_4 en solution de DMSO ne montre aucune activité redox dans le domaine de potentiel étudié.

Selon le voltammogramme du ligand L_1 présenté dans la figure IV.18 et au cours d'un processus cathodique, nous observons deux pics de réduction irréversibles localisés à -1113.46 et -1371.08 mV/ESS. Ces vagues sont attribuées à la réduction des groupements insaturés C=O et C=C. Quant au pic observé au balayage retour, en oxydation, le potentiel est $E_{pa} = -516.38$ mV/ESS, qui est dû à l'oxydation du groupement O-H.

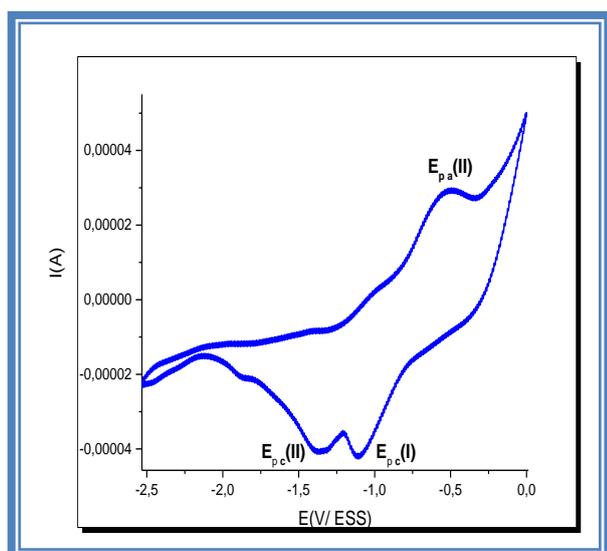


Figure IV.18 : Voltamogramme cyclique du ligand L_1 dans le DMSO (0,1 M ; $NaClO_4$);
 $v = 150$ mV/s.

Après avoir étudié le comportement électrochimique du ligand libre, nous avons procédé à l'étude du comportement électrochimique de nos complexes et ce dans les mêmes conditions.

La comparaison du voltamogramme du ligand L_1 et celui de leur complexe de cobalt (II) enregistrés entre 200 et -3000 mV/ESS à 150 mV/s, nous a permis d'attribuer les deux pics de réduction observés sur le voltamogramme du complexe de sorte que le premier pic situé à -627.65 mV/ESS est dû à la réduction du ligand L_1 et le deuxième pic large ($E_{pc}(II)$) situé à environ -1387.24 mV/ESS est dû à la réduction du couple $Co(II)/Co(I)$. Concernant balayage retour (coté anodique), on observe deux vagues d'oxydation. La première est large apparaît à -1479.68 mV/ESS ($E_{pa}(II)$) due à l'oxydation du métal $Co(I)$ en $Co(II)$ et la deuxième apparaissant à -461.51 mV/ESS ($E_{pa}(I)$) due à l'oxydation au sein du ligand.

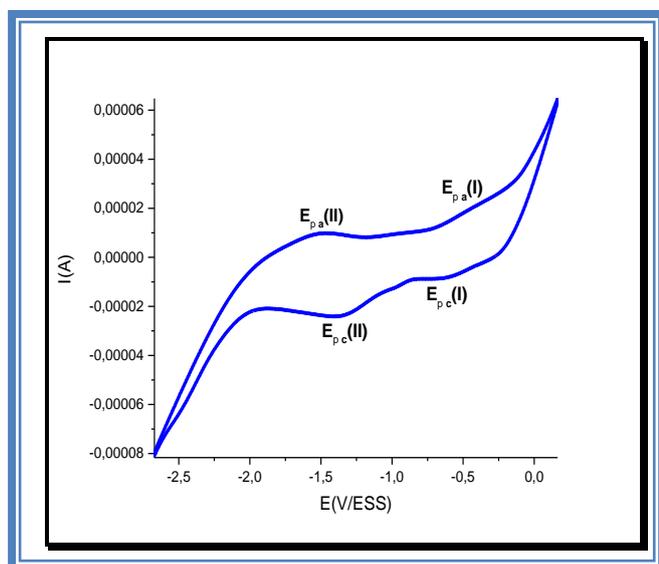


Figure IV.19 : Voltamogramme cyclique du CoL_1 dans le DMSO (0,1 M ; $NaClO_4$);
 $v = 150$ mV/s.

Le voltampérogramme donnée ci-après (Fig.IV.20) du complexe CuL_1 est enregistré entre 200 et -3000 mV/ESS à une vitesse de balayage 150 mV/s. Trois pics de réductions irréversibles apparaissent sur ce voltamogramme situés à -705.59, -1204.19 et -1786.30 mV/ESS, les deux premiers pics correspondent à la réduction des groupements insaturés au sein du ligand L_1 et le dernier est attribué à la réduction du couple Cu(II) en Cu(I) . Le balayage retour montre deux pics d'oxydation d'intensité moyenne affichés à -1496.81 mV/ESS dû à l'oxydation du métal Cu(I) en Cu(II) et à -931.03 mV/ESS dû à l'oxydation du ligand.

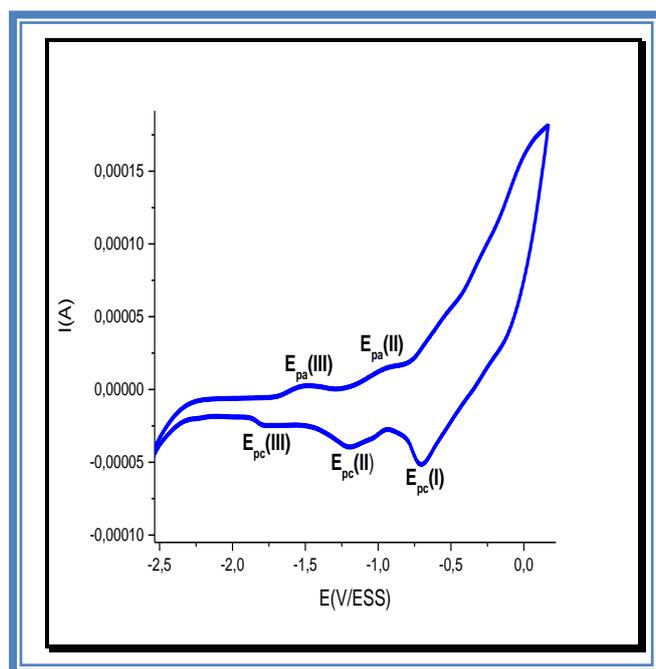


Figure IV.20 : Voltamogramme cyclique du CuL_1 dans le DMSO (0,1 M ; NaClO_4);
 $v = 150 \text{ mV/s}$.

Le voltamogramme obtenu pour le complexe ZnL_1 (Fig. IV.21), dans la plage des potentiels négatifs entre 200 et -3000 mV/ESS, affiche trois pics de réduction pc (I), pc (II) et pc (III) correspondant aux valeurs de potentiel E_{pc} égales à -354, -671 et -1263 mV/ESS respectivement. Dans le sens du balayage retour, il montre deux pics d'oxydation pa (III) et pa (II) correspondant aux valeurs de potentiel E_{pa} égales à -2013 et -964 mV/ESS. Les pics (I) et (II) ne peut être que le résultat d'un processus oxydo-réduction au sein du ligand L_1 . Le pic (III) observé sur le voltamogramme du complexe est supposé être le résultat d'une réduction et d'une oxydation se produisant au niveau de l'ion Zn (II) .

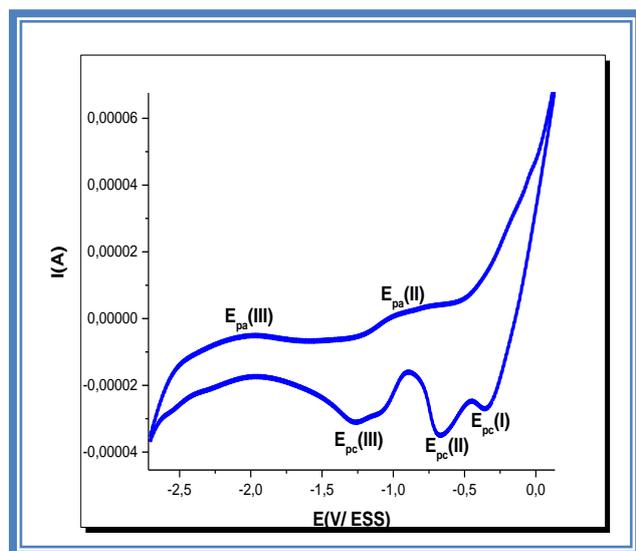


Figure IV.21 : Voltamogramme cyclique du ZnL_1 dans le DMSO (0,1 M ; $NaClO_4$);
 $v = 150$ mV/s.

Tableau IV.17 : Résultats électrochimiques des complexes du ligand L_1 .

| Complexes | E_{pc} (V) | I_{pc} (mA) | E_{pa} (V) | I_{pa} (mA) | $ \Delta E_p $ (mV) | $E_{1/2}$ (V) | I_{pa}/I_{pc} |
|-----------|--------------|---------------|--------------|---------------|---------------------|---------------|-----------------|
| L_1 | -1.113 | -0,042 | -0.516 | 0.030 | -- | -- | -- |
| | -1.371 | -0.040 | -- | -- | -- | -- | -- |
| CoL_1 | -0.627 | -0.008 | -0.461 | 0.020 | 166 | -0,544 | 0.03 |
| | -1.387 | -0,024 | -1.479 | 0.010 | 92 | -1,433 | 0.42 |
| CuL_1 | -0.705 | -0.051 | -- | -- | -- | -- | -- |
| | -1.204 | -0.039 | -0.931 | 0.016 | 273 | -1.067 | 0.41 |
| | -1.786 | -0.026 | -1.497 | 0.003 | 289 | -1.641 | 0.11 |
| ZnL_1 | -0.354 | -0.027 | -- | -- | -- | -- | -- |
| | -0.671 | -0.035 | -0.964 | -0.004 | 293 | -0.818 | 0.11 |
| | -1.263 | -0.031 | -2.013 | -0.001 | 750 | -1.638 | 0.03 |

E_{pc} et E_{pa} sont respectivement les pics des potentiels cathodique et anodique; $\Delta E = E_{pa} - E_{pc}$, $E_{1/2} = (E_{pa} + E_{pc})/2$.

L'examen des résultats électrochimiques regroupés dans le tableau IV.17, révèle que les pics de réduction attribués aux groupements C=O du ligand L_1 sont très affectés par la complexation et se sont déplacés vers les potentiels positifs dans tous les complexes, ce qui confirme l'engagement des deux groupements C=O dans la complexation, et leur réduction devient plus facilement.

Pour les systèmes redox, le rapport I_{pa}/I_{pc} est différent de l'unité et les valeurs de ΔE sont élevées ce qui peut être expliqué par l'irréversibilité des systèmes redox.

IV-2-2- Comportement électrochimique du ligand L_3 et ses complexes

Les propriétés électrochimiques du ligand libre L_3 et de ses complexes de cobalt, de cuivre et de zinc ont été étudiées en solution dans le DMSO à 25° C. En présence de perchlorate de sodium ($NaClO_4$; 0,1 M) comme électrolyte support et la vitesse de balayage de 100 mVs^{-1} a été fixé pour tous les voltamogrammes, toutes les solutions ont été désoxygénées en faisant passer un courant du gaz N_2 dans la solution pendant au moins 15 minutes avant d'enregistrer les voltamogrammes.

Il est à mentionner que l'électrolyte support $NaClO_4$ dans le DMSO ne montre aucune activité redox dans le domaine de potentiel étudié.

Le voltamogramme du ligand libre L_3 (Fig.IV.22) est enregistré dans un domaine de potentiel allant de +1500 et -2000 mV/ECS et aux conditions cités ci-dessus. Le ligand L_3 présente un pic de réduction à -551 mV/ECS et deux pics d'oxydation à -495 mV/ECS et 93 mV/ECS. Le pic cathodique correspond à la réduction du groupe imine et les pics anodiques sont attribués à l'oxydation du groupe imine et du groupe phénolique [78].

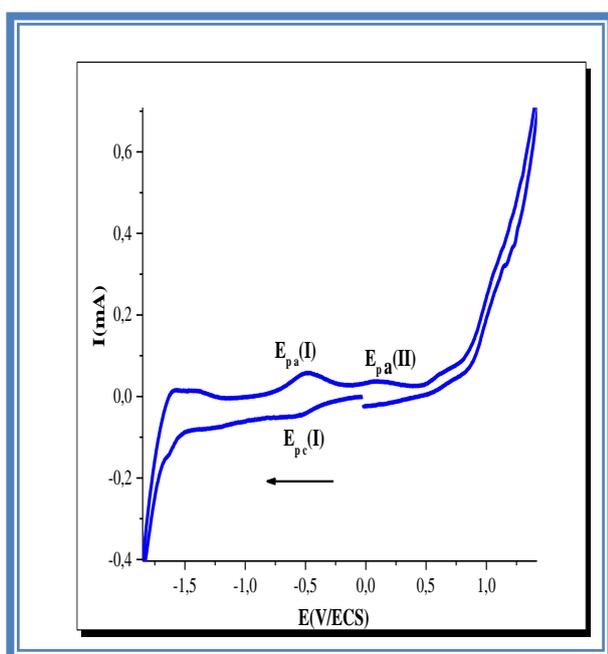


Figure IV.22: Voltamogramme cyclique du ligand L_3 dans le DMSO (0,1 M ; $NaClO_4$);
 $v = 100\text{ mV/s}$.

Après avoir étudié le comportement électrochimique du ligand libre, nous avons procédé à l'étude du comportement électrochimique de nos complexes et ce dans les mêmes conditions.

La Figure IV.23 donnée ci-après représente le voltampérogramme du complexe de cuivre (II). Dans la direction anodique, le complexe CuL_3 présente trois pics d'oxydation p_a (I), p_a (II) et p_a (III) localisés à -449 mV/ECS, -1479 mV/ECS et 167 mV/ECS et dans la direction cathodique, il montre deux pics de réduction p_c (I) et p_c (II) situés respectivement à -559 mV/ECS et -1289 mV/ECS. Le pic (I) et pic (III) ne peut être que le résultat d'un processus d'oxydation du ligand L_3 . Un nouveau pic intense et large est apparu à la limite du voltamogramme du complexe de cuivre est supposé être le résultat d'une réduction du Cu(II) en Cu(I) [79]. La différence entre les potentiels des pics anodique et cathodique est élevée, $\Delta E_p = 190$ mV/ECS, cela indique que lors de la réduction cathodique, le processus d'électrode est compliqué par une réaction chimique [80].

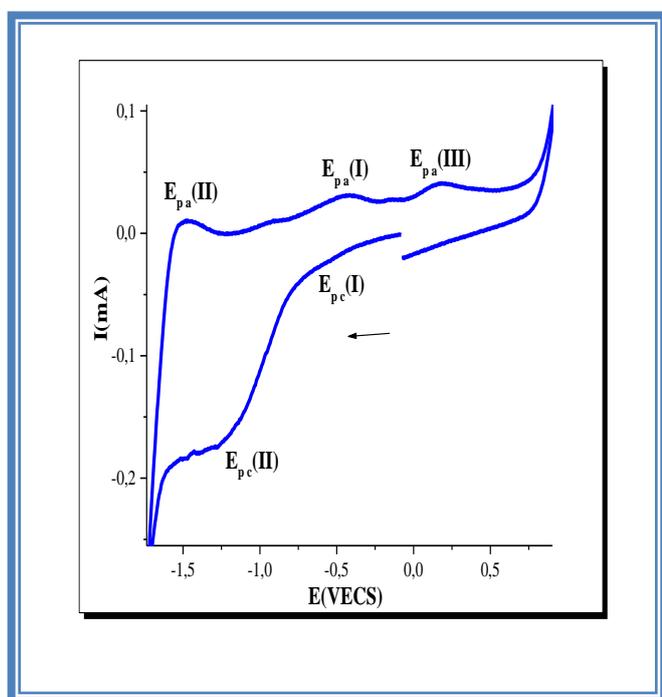


Figure IV.23 : Voltamogramme cyclique du CuL_3 dans le DMSO (0,1 M ; NaClO_4);
 $v = 100$ mV/s.

Au cours d'un balayage allant de +1500 à -2000 mV/ECS à mV/ECS, le complexe de cobalt (II) (Fig.IV.24) présente deux réponses cathodiques faiblement intense sous forme d'épaulement situés à environ -585 mV/ECS et -1408 mV/ECS ainsi que trois pics anodiques localisés à -376 mV/ECS, -1501 mV/ECS et 210 mV/ECS. Sur le balayage cathodique, le pic de réduction situé à -1408 mV/ECS et le pic d'oxydation affiché à -1501 mV/ECS sont attribué au couple redox Co(II)/Co(I) [81]. Le reste des pics correspondent à l'oxydation et à la réduction au sein du ligand.

La réponse électrochimique du complexe de Zn(II) illustrée sur le voltamogramme cyclique (Fig. IV.25) montre sur le balayage cathodique deux processus oxydoréductions et sur le balayage

anodique un pic d'oxydation sans réponse cathodique. Un pic de réduction est observé dans la limite de la plage de potentiel étudiée attribuée à la réduction de l'ion métallique Zn(II) pour donner Zn(I). Le rapport i_{pa}/i_{pc} égale à 0.46 loin de l'unité indique un comportement irréversible.

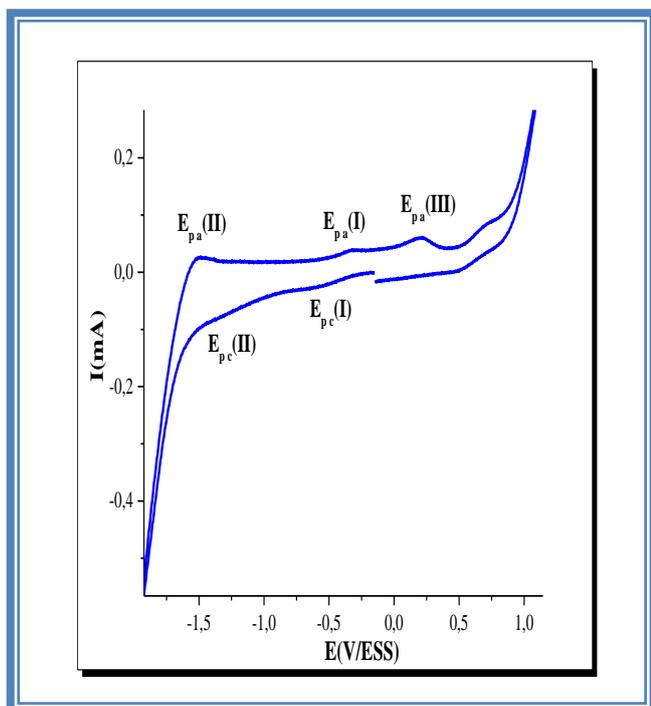


Figure IV.24 : Voltamogramme cyclique du CoL_3 dans le DMSO (0,1 M ; NaClO_4); $v = 100 \text{ mV/s}$.

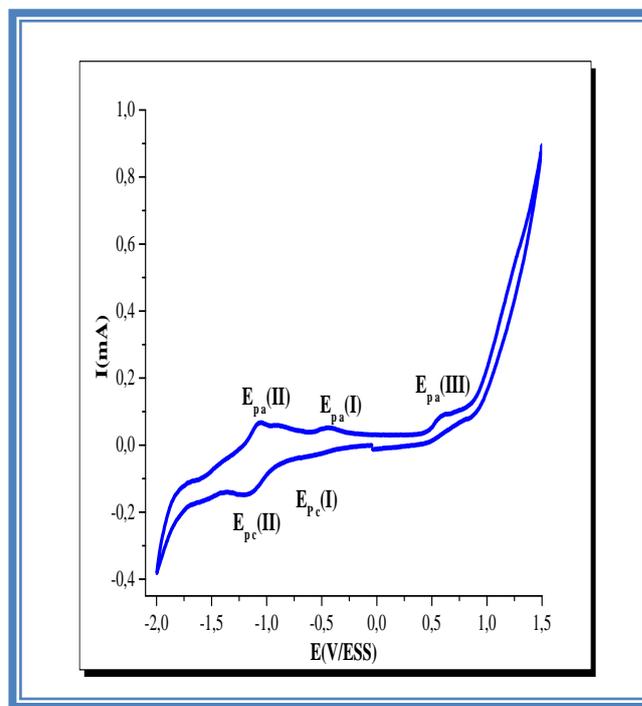


Figure IV.25 : Voltamogramme cyclique du ZnL_3 dans le DMSO (0,1 M ; NaClO_4); $v = 100 \text{ mV/s}$.

L'ensemble des résultats électrochimiques en l'occurrence les potentiels redox, ΔE_p (différence entre le potentiel de pic anodique et le potentiel de pic cathodique) et les rapports i_{pa}/i_{pc} (i_{pa} = courant de pic anodique, i_{pc} = courant de pic cathodique) obtenus sont classés dans le tableau IV.18.

Il ressort des résultats du tableau IV.18 que pour les systèmes redox, le rapport du courant des pics anodiques à celui des pics cathodiques est très différent de l'unité ainsi que les valeurs de ΔE sont élevées ; ces valeurs sont significatives de l'irréversibilité des systèmes. D'autre part le potentiel de réduction au sein du ligand est affecté par la coordination du ligand aux ions métalliques et est déplacé vers les potentiels plus négatifs suggérant la difficulté de la réduction du ligand L_3 après complexation.

Tableau IV.18 : Résultats électrochimiques des complexes du ligand L₃.

| Complexes | E _{pc} (V) | I _{pc} (mA) | E _{pa} (V) | I _{pa} (mA) | ΔE _P (mV) | E _{1/2} (V) | I _{pa} /I _{pc} |
|------------------------|---------------------|----------------------|---------------------|----------------------|------------------------|----------------------|----------------------------------|
| L₃ | -- | -- | 0,093 | 0,037 | -- | -- | -- |
| | -0,551 | -0,044 | -0,495 | 0,059 | 56 | -0,523 | 1,34 |
| CuL₃ | -0,559 | -0,024 | 0,167 | 0,041 | 110 | -0,504 | 1,33 |
| | -1,289 | -0,175 | -0,449 | 0,032 | 190 | -1,384 | 0,07 |
| CoL₃ | -0,585 | -0,025 | 0,210 | 0,060 | 209 | -0,480 | 1,56 |
| | -1,408 | -0,086 | -0,376 | 0,039 | 93 | -1,454 | 0,29 |
| ZnL₃ | -0,640 | -0,033 | 0,604 | 0,092 | 210 | -0,535 | 1,60 |
| | -1,169 | -0,145 | -0,430 | 0,053 | 112 | -1,113 | 0,46 |
| | | | -1,057 | 0,066 | | | |

E_{pc} et E_{pa} sont respectivement les pics des potentiels cathodique et anodique; ΔE=E_{pa} - E_{pc}, E_{1/2}=(E_{pa} + E_{pc})/2.

IV-3- Conclusion

La synthèse à l'état solide des complexes de cobalt (II), cuivre (II), nickel (II) et zinc (II) avec les ligands **L1-3** a été effectuée par reflux. Les complexes ont été caractérisés par analyse élémentaire, mesure de la conductivité molaire, analyses thermiques (ATG, ATD, et DSC), spectrophotométrie d'absorption Uv-visible, spectrométrie IR et RMN ^1H .

Les analyses élémentaires nous ont permis de proposer la formule générale $[\text{M}(\text{L}_{1-3})(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]_x \cdot \text{H}_2\text{O}$ pour tous les complexes synthétisés, ce résultat est soutenu par les faibles valeurs de la conductivité molaire des complexes indiquant que les ions chlorure sont impliqués à l'intérieur de la sphère de coordination.

Les résultats obtenus par l'analyse thermogravimétrie (ATG, ATD et DSC) montrent l'existence des molécules d'eau d'hydratation dans tous les complexes.

L'interprétation des bandes d'absorption Uv-Visible attribuées aux différentes transitions électroniques affichée sur les spectres des complexes montre l'existence du ligand autour du métal central. Cette analyse nous a permis de conclure que dans tous les complexes l'ion central adopte une géométrie octaédrique dont les ligands se sont liés aux ions métalliques de manière bidentate, les atomes de chlore et les molécules de NH_3 complètent la sphère de coordination. Les valeurs des paramètres de champ cristallin ($10\Delta_q$, B et β) calculés pour les complexes de cobalt et de nickel indiquent un caractère covalent pour les liaisons métal-ligand.

La spectrométrie IR a permis de déduire le mode de coordination des ligands ; les trois ligands se lient d'une manière bidentate via les deux groupements carbonyle pour les ligands **L1-2** et les groupements -OH et -NH pour le ligand **L3**.

La résonance magnétique nucléaire du proton des complexes de Zn(II) montre que l'ammoniaque n'a pas déprotoné le groupement -OH mais il a participé à la formation des complexes.

L'étude du comportement électrochimique par la voltamétrie cyclique des complexes a conduit aux résultats suivants :

- Le transfert électronique au sein du métal central est irréversible.
- Le rapport i_{pa} / i_{pc} calculé pour le couple $\text{M(II)} / \text{M(I)}$ est bien en dessous de l'unité, cette valeur peut s'expliquer par le fait qu'au niveau de l'électrode une réaction chimique est couplée à la réaction électrochimique.
- Le potentiel de réduction du ligand est affecté par la coordination de ce dernier aux ions métalliques.

IV-4- Références

- [1] A. Golcu, M. Tumer, H. Demirelli and R.A. Wheatley, *Inorganica Chimica Acta*, (2005), 358(6), 1785-1797.
- [2] S. AbouEl-Enein, F.A. El-Saied, S.M. Emam and M.A. Ell-Salamony, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, (2008), 71(2), 421-429.
- [3] A.A.H. Kadhum, A.B. Mohamad, A.A. Al-Amiery and M.S. Takriff, *Molecules*, (2011), 16, 6969-6984.
- [4] I. Ali, W.A. Wani, A. Khan, A. Haque, A. Ahmad, K. Saleem and N. Manzoor, *Microbial Pathogenesis*, (2012), 53(2), 66-73.
- [5] P.P.Hankare, S.R. Naravane, V.M. Bhuse, S.D. Delekar, and A.H. Jagtap, *Indian Journal of Chemistry*, (2004), 43A(07), 1464-1467.
- [6] S.A. Abdel-Latif, H.B. Hassib and Y.M. Issa, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, (2007), 67(3-4), 950-957.
- [7] K. Rama Krishna Reddy, P. Suneetha, C.S. Karigar, N.H. Manjunath and K.N. Mahendra, *Journal of the Chilean Chemical Society*, (2008), 53, 4.
- [8] J. Patel, H. Dholariya, K. Patel, J. Bhatt and K. Patel, *Medicinal Chemistry Research*, (2014).
- [9] M.S.A. Abdel-Mottaleb and E. H. Ismail, *Journal of Chemistry*, (2019), 2019, Article ID 3241061, 18 p.
- [10] Y. Allab, S. Chikhi, S. Zaater, M. Brahim, and S. Djebbar, *Inorganica Chimica Acta*, (2020), 504, 119436.
- [11] N. Venugopal, G. Krishnamurthy, H.S. Bhojyanaik and P. Murali Krishna, *Journal of Molecular Structure*, (2019), 1183, 37-51.
- [12] S.A. Patil, S.N. Unki, A.D. Kulkarni, V.H. Naik, U. Kamble and P.S. Badami, *Journal of Coordination Chemistry*, (2011), 64(2), 323-336.
- [13] K.S. Shambuling, G.Y. Nagesh, K.R. Sumangala and K.M. Neelakanthayya, *IOSR Journal of Applied Chemistry*, (2015), 8(4), 42-46.
- [14] V.D. Biradar and B.H.M. Mruthyunjayaswamy, *The Scientific World Journal*, (2013), 2013, Article ID 451629, 13 p.
- [15] O.A. Dar, S.A. Lone, M.A. Malik, F.M. Aqlan, M.Y. Wani, A.A. Hashmi and A. Ahmad, *Heliyon*, (2019), 5(7), e02055.
- [16] K. Mahendra Raj, B. Vivekanand and B.H.M. Mruthyunjayaswamy, *Bioinorganic Chemistry and Applications*, (2013), 2013, Article ID 315972, 16 p.
- [17] N.G. Yernale and B.H.M. Mruthyunjayaswamy, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, (2015), 8(1), 197-204.
- [18] Y. Harinath, D. H.K. Reddy, B. Naresh Kumar, Ch. Apparao and K. Sessaiah, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, (2013), 101, 264-272.
- [19] M.B. Halli and R.B. Sumathi, *Arabian Journal of Chemistry*, (2013), 10, S1748-S1759.

- [20] J.E. House, « Inorganic Chemistry », 1st Edition, Academic Press is an imprint of Elsevier, (2008), Canada, p.656.
- [21] K. Siddappa, S.B.Mane and D. Manikprabhu, Bioinorganic Chemistry and Applications, (2014), 2014, Article ID 343540.
- [22] K. Singh, Y. Kumar, P. Puri, C. Sharma and K. RaiAneja, Bioinorganic Chemistry and Applications, (2011), 2011, Article ID 901716, 10 p.
- [23] K. Mahendra raj and B.H.M. Mruthyunjayaswamy, Journal of Saudi Chemical Society, (2014), 21, S202–S218.
- [24] P.J. Stephens, F.J. Devlin, C.F. Chabalowski and M.J. Frisch, Journal of Physical Chemistry, (1994), 98, 11623-11627.
- [25] A.D. Becke, Journal of Chemical Physics, (1993), 98, 5648-5652.
- [26] S. Radha, K.K. Mothilal, A. Thamarachelvan and R. Shanmugam, Journal of Pharmaceutical Sciences, (2018), 80(4), 619-627.
- [27] K. Siddappa, and K. A. Ganure, International Journal of Ethics in Engineering & Management Education, (2014), 1(5), 180-186.
- [28] M.L. Dianu, A. Kriza, N. Stanica and A.M. Musuc, Journal of the Serbian Chemical Society, (2010), 75(11), 1515-1531.
- [29] G. Alzuet, Journal of Inorganic Biochemistry, (1995), 57(3), 219-234.
- [30] P.R. Reddy, M. Radhika and P. Manjula, Journal of Chemical Sciences, (2005), 117(3), 239-246.
- [31] I. Ketata, L. Mechi, T.B. Ayed, M. Dusek, V. Petricek and R. Hassen, Open Journal of Inorganic Chemistry, (2012), 02(02), 33-39.
- [32] S.S. Kandil, G.B. El-Hefnawy, E.A. Bakr and A.Z. Abou El-Ezz, Transition Metal Chemistry, (2003), 28(2), 168-175.
- [33] C. Festus, S.N. Okafor and A.C. Ekennia, Frontiers in Chemistry, (2019), 7, 862.
- [34] A. Syamal and M.R. Maurya, Transition Metal Chemistry, (1986), 11(5), 172-176.
- [35] M.N. Patel, H.N. Joshi and C.R. Patel, Polyhedron, (2012), 40(1), 159-167.
- [36] S. Kongchoo, K. Chainok, A. Kantacha and S. Wongnawa, Journal of Chemical Sciences, (2017), 129(4), p. 431-440
- [37] S.M.E. Khalil, H.S. Seleem, B.A. El-Shetary and M. Shebl, Journal of Coordination Chemistry, (2002), 55, 883-899.
- [38] S. Chandra and A.K. Sharma, Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, (2009), 72(4), 851-857.
- [39] G. Ceyhan, C. Çelik, S. Urus, M. Demirtas, M. Elmastas and M. Tümer, Spectrochim. Acta A : Molecular and Biomolecular Spectroscopy, (2011), 81, 184-198.

- [40] S. Chandra and X. Sangeetika, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, (2004), 60(1-2), 147-153.
- [41] M. Sivasankaran Nair, D. Arish and J. Johnson, *Journal of Saudi Chemical Society*, (2013), p 1-7.
- [42] F.A. Cotton and G. Wilkinson, « *Advanced Inorganic Chemistry* », fourth Ed., John Wiley and Sons, New York, (1980).
- [43] M.S.S. Babu, P.G. Krishna, K.H. Reddy and G.H. Philip, *Main Group Chemistry*, (2009), 8(2), 101-114.
- [44] M. Shebl, M.A. Ibrahim, S.M.E. Khalil, S.L. Stefan and H. Habib, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, (2013), 115, 399-408.
- [45] T.A. Khan, S. Naseem, S.N. Khan, A.U. Khan and M. Shakir, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, (2009), 73(4), 622-629.
- [46] H. Zafar, A. Ahmad, A.U. Khan and T.A. Khan, *Journal of Molecular Structure*, (2015), 1097, 129-135.
- [47] Kuttiyapillai Sivakumar and Venkatachalam Chandrasekaran, *International Journal of Innovative Technology and Exploring Engineering*, (2020), 9(5), ISSN: 2278-3075.
- [48] T.M. Al-Deen Musa, M.N. Abid Al-Jibouri, B.F. Abbas and N. Hasani, *Indonesian Journal of Chemistry*, (2020), 20(1), 160-174.
- [49] J.R. Anaconda, C. Toledo, *Transition Metal Chemistry*, (2001), 26, 228-231.
- [50] J. Patel, H. Dholariya, K. Patel, J. Bhatt and K. Patel, *Medicinal Chemistry Research*, (2014), 23, 3714-3724.
- [51] S. Chandra and A.K. Sharma, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, (2009), 72(4), 851-857.
- [52] J.C. Pedregosa, J. Casanova, G. Alzuet, J. Borrás, S. García-Granda, M.R. Diaz and A. Gutierrez-Rodriguez, *Inorganica Chimica Acta*, (1995), 232(1-2), 117-124.
- [53] S. Koc, A. Kose and E. Avici, *European Chemical Bulletin*, (2016), 5(4), 132-137.
- [54] M. Gaber, N. El-Wakiel, K. El-Baradie and S. Hafez, *Journal of the Iranian Chemical Society*, (2018).
- [55] M. Chakrabarty, A. Ahmed and R.A. Lal, *International Journal of Inorganic Chemistry*, (2015), 2015, Article ID 121895, 11p.
- [56] K. Singh, Y. Kumar, P. Puri, C. Sharma and K.R. Aneja, *Bioinorganic Chemistry and Applications*, (2011), 2011, 1-10.
- [57] P.P. Hankare, S.R. Naravane, V.M. Bhuse, S.D. Delekar and A.H. Jagtap, *Indian Journal of Chemistry*, (2004), 43A, 1464-1467.
- [58] J. R. Anaconda and J. Gomez, *Journal of the Chilean Chemical Society*, (2008), 53(4), 1694-1696
- [59] S.A. Patil, S.N. Unki and P.S. Badami, *Medicinal Chemistry Research*, (2011), 21(12), 4017-4027.
- [60] S. Buffagni, L.M. Vallarino and J.V. Quagliano, *Inorganic Chemistry*, (1964), 3(4), 480-486.

- [61] C.R.C. Coussmaker, M.H. Hutchinson, J.R. Mellor, L.E. Sutton and L.M. Venanzi, *Journal of Chemical Society*, (1961), 2705-2713.
- [62] A.B.P. Lever, 2nd Edition, Elsevier, New York, (1984).
- [63] A.I. Mosa, A.A.A. Emara, J.M. Yousef, and A.A. Saddiq, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, (2011), 81(1), 35-43.
- [64] A.A. Osowole, G.A. Kolawole and O.E. Fagade, *Journal of Coordination Chemistry*, (2008), 1(7), 1046-1055.
- [65] Z.H. Abd El-Wahab, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, (2007), 67(1), 25-38.
- [66] M. Chakrabarty, A. Ahmed, and R.A. Lal, *International Journal of Inorganic Chemistry*, (2015), 2015, 1-11.
- [67] A.B.P. Lever, *Journal of Chemical Education*, (1968), 45(11), pp.711-712.
- [68] B. Adhikary, S. Liu, and C. R. Lucas, *Inorganic Chemistry*, (1993), 32(26), pp. 5957-5962.
- [69] C. Anitha, C.D. Sheela, P. Tharmaraj and R. Shanmugakala, *International Journal of Inorganic Chemistry*, (2013), 2013, 1-10.
- [70] S. Chandra, D. Jain, A.K. Sharma and P. Sharma, *Molecules*, (2009), 14(1), 174-190.
- [71] A. Bouchoucha, S. Zaater, S. Bouacida, H. Merazig, S. Djabbar, *Journal of Molecular Structure*, (2018), 1161, 345-355.
- [72] K. Srivastava, A. Singh and S. Singh, *Oriental Journal of Chemistry*, (2014), 30(3), 1233-1241.
- [73] N.G. Yernale and M.B. Hire Mathada, *Journal of Molecular Structure*, (2020), 128659.
- [74] M. Bouhdada, M.E. Amane and H.E. Hamdani, *Journal of Molecular Structure*, (2020), 129679.
- [75] N. Turan and K. Buldurun, *European Journal of Chemistry*, (2018), 9 (1) 22-29.
- [76] P.P. Hankare, S.R. Naravane, V.M. Bhuse, S.D. Delekar and A.H. Jagtap, *Indian Journal of Chemistry*, (2004), 43 (A), 1464-1467.
- [77] D. Belkhir-Talbi, M. Makhloufi-Chebli, S. Terrachet-Bouaziz, D. Hikem-Oukacha, N. Ghemmit, L. Ismaili, A.M.S Silva, M. Hamdi, *Journal of Molecular Structure*, (2018), p.1-16.
- [78] S. Benabid, T. Douadi, H. Debab, M. De Backer and F.X. Sauvage, *Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry*, (2012), 42(1), 1-8.
- [79] S. Tabti, M. Benmahmoud, A. Djedouani, L. Semmar and A. Hamimid, *Journal of Materials and Environmental Sciences*, (2018), 9(9), 2624-2630.
- [80] S. Djebbar, O. Benali-Baitich, M. Khan, and G. Bouet, *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry*, (1997), 27, 1219-1233.
- [81] A.D. Kulkarni, S.A. Patil and P.S. Badami, *International Journal of Electrochemical Science*, (2009), 4, 717-729.

CHAPITRE V
ÉTUDE THÉORIQUE
ET APPLICATION
BIOLOGIQUE
DES COMPLEXES

Dans le but de confirmer les sites de coordination des ligands L_1 et L_3 et la structure des complexes obtenus, nous nous sommes intéressés à l'étude théorique des structures des ligands et de leurs complexes correspondants de cuivre (II) et de zinc (II) et les résultats obtenus sont comparés à ceux de l'expérimental. Ainsi qu'une application biologique a été criblée en ce qui concerne l'activité antibactérienne et antioxydant.

V-1- Etude théorique par la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) des ligands et leurs complexes correspondants

Les calculs de la modélisation moléculaire, permettent de déterminer à la fois la géométrie optimale et quelques paramètres essentiels tels que les longueurs de liaisons, les angles de valence, les charges Mulliken...etc. Elle permet aussi de calculer les énergies de stabilité des ces molécules et évaluer leurs propriétés physicochimiques : (calcul des fréquences, analyse des orbitales moléculaires...).

L'optimisation de la géométrie constitue souvent la première étape de l'étude d'une molécule à l'aide de méthodes de calcul de théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT). Cette opération vise en générale à repérer un minimum sur la surface d'énergie potentielle afin de prédire les structures d'équilibres de systèmes moléculaires (toutefois, elle peut également servir à localiser des structures de transitions). A partir des conformations les plus stables (énergie la plus basse), un traitement par la théorie fonctionnelle de la densité dépendante du temps (TD-DFT) s'applique pour obtenir les longueurs d'onde des différentes transitions électroniques de la molécule.

V-1-1- Optimisation de la structure du ligand L_1 et de ses complexes de Cu(II) et Zn(II)

Etant donné que la synthèse des complexes ne nous a pas permis d'obtenir des monocristaux, par conséquent, l'étude cristallographique n'a pas été possible. Néanmoins, nous avons procédé à une étude computationnelle dans le but d'optimiser la géométrie de nos complexes synthétisés. Partant des géométries expérimentales proposées, nous avons effectué des calculs par la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) en utilisant le modèle hybride à trois paramètres de Becke, Lee – Yang – Parr (B3LYP) [1,2] avec 6-311G ** combiné au LANL2DZ en utilisant le logiciel ORCA v4 [3,4] qui s'est avéré très efficace pour un grand nombre de systèmes organiques et inorganiques [5,6].

V-1-1-a- Propriétés structurales du ligand L_1 et de ses complexes

Des calculs théorique ont été entrepris sur les ligands dans le but d'optimise la structure

et d'étudier l'influence de la complexation sur cette dernière. Les paramètres géométriques théoriques en phase gazeuse (les longueurs et les angles de liaison) pour la géométrie thermodynamiquement préférée du ligand L_1 déterminés au niveau B3LYP/6-311*G ont été énumérés dans les tableaux V.1 et V.2, conformément aux schémas de numérotation des atomes de la molécule illustrée dans la figure V.1.

Tableau V.1 : Longueurs de liaisons sélectionnées en (Å) pour les atomes du L_1

| | | | |
|---------|-------|----------|-------|
| R(1-2) | 1.377 | R(10-12) | 1.521 |
| R(1-6) | 1.402 | R(12-13) | 1.513 |
| R(2-3) | 1.399 | R(12-14) | 1.198 |
| R(3-4) | 1.380 | R(13-15) | 1.421 |
| R(4-5) | 1.392 | R(13-19) | 1.411 |
| R(5-6) | 1.385 | R(15-16) | 1.405 |
| R(5-8) | 1.346 | R(15-20) | 1.318 |
| R(6-7) | 1.445 | R(16-17) | 1.370 |
| R(7-10) | 1.334 | R(17-18) | 1.396 |
| R(8-9) | 1.366 | R(18-19) | 1.374 |
| R(9-10) | 1.508 | R(20-21) | 0.955 |
| R(9-11) | 1.169 | R(14-21) | 1.684 |

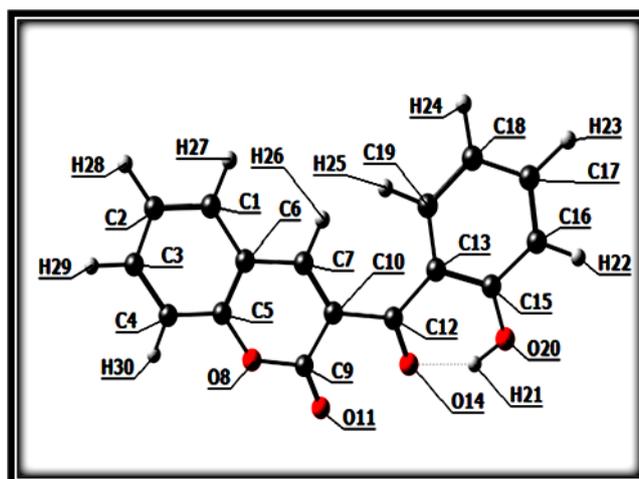


Figure V.1 : Géométrie optimisée du ligand L_1

Tableau V.2 : Angles de liaison (°) sélectionnés pour les atomes du ligand L_1

| | | | | | | | |
|----------|-------|------------|-------|-------------|-------|-------------|-------|
| A(2-1-6) | 120.2 | A(5-6-7) | 117.1 | A(10-12-13) | 127.6 | A(13-19-18) | 123.5 |
| A(1-2-3) | 119.5 | A(5-8-9) | 126.7 | A(10-12-14) | 115.6 | A(16-15-20) | 114.6 |
| A(1-6-5) | 119.2 | A(6-7-10) | 123.8 | A(13-12-14) | 116.8 | A(15-16-17) | 121.4 |
| A(1-6-7) | 123.7 | A(7-10-9) | 117.1 | A(12-13-15) | 117.2 | A(15-20-21) | 109.9 |
| A(2-3-4) | 121.2 | A(7-10-12) | 126.5 | A(12-13-19) | 126.9 | A(16-17-18) | 119.8 |
| A(3-4-5) | 118.6 | A(8-9-10) | 115.5 | A(12-14-21) | 110.3 | A(17-18-19) | 119.2 |
| A(4-5-6) | 121.3 | A(8-9-11) | 116.2 | A(15-13-19) | 115.9 | A(20-21-14) | 140.6 |
| A(4-5-8) | 118.9 | A(10-9-11) | 128.3 | A(13-15-16) | 120.2 | | |
| A(6-5-8) | 119.8 | A(9-10-12) | 116.4 | A(13-15-20) | 125.2 | | |

Comme on le voit dans le tableau V.1 ci-dessus, les longueurs de liaison C-C des cycles aromatiques sont intermédiaires entre les liaisons simples C-C (1.53 Å) et doubles C=C (1.34 Å), ces

liaisons se trouvent entre 1.346 et 1.421 Å, ceci peut être dû à la conjugaison du système. Les angles de liaison se rangent entre 115.9° et 123.5° ce qui reflète une hybridation sp^2 pour les carbones des cycles aromatiques. Les angles de liaison calculés sont très similaires les uns aux autres dans cette molécule et qu'ils étaient complètement plans [7].

Les distances de liaisons C₉-C₁₀, C₁₀-C₁₂ et C₁₂-C₁₃ sont les plus longues correspondent respectivement à 1.508 Å, 1.521 Å et 1.513 Å, preuve des liaisons simples. La liaison la plus courte est C₇-C₁₀ (1.334 Å), ce qui confirme la double liaison. Les distances de la double liaison C=O des deux groupements carbonyles du ligand L₁ sont de l'ordre de 1.169 Å (C₉-O₁₁) et 1.198 Å (C₁₂-O₁₄), elles sont légèrement inférieure aux liaisons double classique (1.22 Å).

La figure V.1 montre aussi une liaison hydrogène établie entre H₂₁ est O₁₄ avec une distance interatomique de 1.684 Å.

L'optimisation des géométries des complexes de cuivre (II) et zinc (II) avec le ligand L₁, a été effectuée en phase gazeuse en utilisant la méthode quantique DFT/B3LYP/LANL2DZ. D'après les résultats expérimentaux, une géométrie octaédrique a été proposée pour les complexes synthétisés M-L₁, dont le ligand est lié de manière bidentate à travers les atomes d'oxygènes des groupements carbonyles, la sphère de coordination étant complétée par deux atomes de chlore et deux molécules de NH₃. Les structures obtenues sont représentées en figures V.2 (a et b), avec la numérotation des atomes. Ne disposant pas de valeurs expérimentales sur les paramètres géométriques des complexes, on a donc comparé nos valeurs avec les résultats trouvés dans l'étude du ligand libre. Les paramètres géométriques calculés sont résumés dans le tableau V.3.

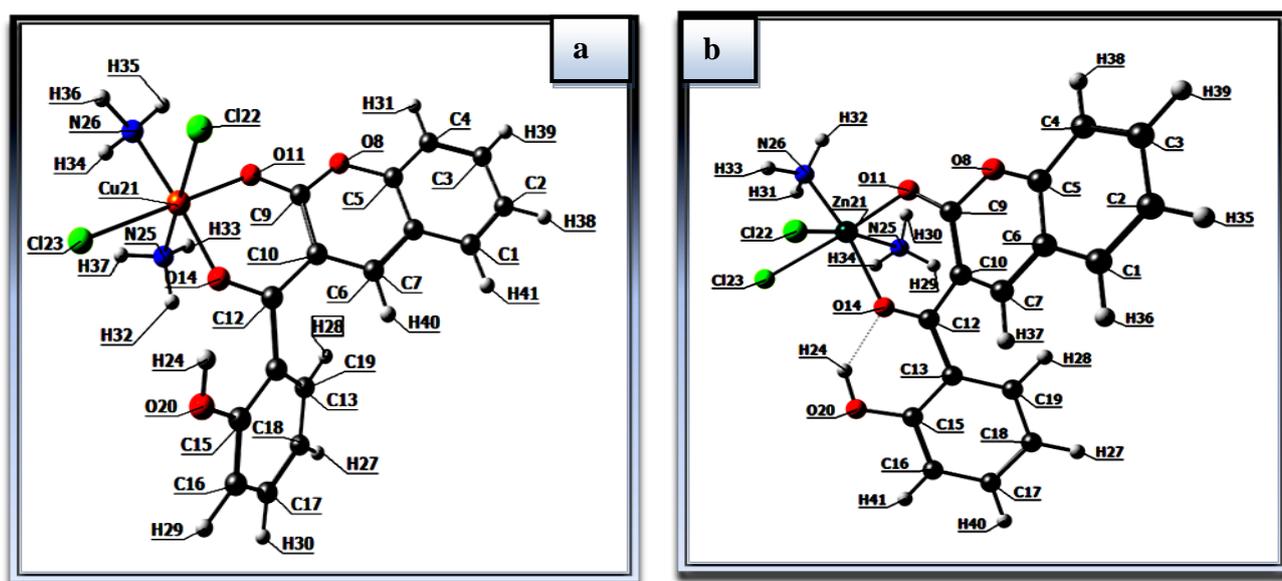


Figure V.2 : Géométrie optimisée des complexes : CuL₁ (a), ZnL₁(b)

Tableau V.3 : Longueurs de liaison (en Å) et angles (en °) de liaisons sélectionnés pour les atomes des complexes CuL₁ et ZnL₁

| Complexes de cuivre (II) | | | | Complexes de zinc (II) | | | |
|--------------------------------------|-------|--------------------|-------|------------------------|-------|--------------------|-------|
| Les distances de liaisons (Å) | | | | | | | |
| R(8-9) | 1.367 | R(15-20) | 1.315 | R(8-9) | 1.405 | R(15-20) | 1.316 |
| R(9-11) | 1.224 | R(21-22) | 2.279 | R(9-11) | 1.246 | R(21-22) | 2.559 |
| R(11-21) | 1.914 | R(21-23) | 2.277 | R(11-21) | 2.086 | R(21-23) | 2.504 |
| R(12-13) | 1.492 | R(21-25) | 1.999 | R(12-13) | 1.476 | R(21-25) | 2.247 |
| R(12-14) | 1.216 | R(21-26) | 1.993 | R(12-14) | 1.275 | R(21-26) | 2.237 |
| R(14-21) | 1.859 | | | R(14-21) | 2.144 | R(14-24) | 1.841 |
| Les angles de liaison (°) | | | | | | | |
| A(8-9-10) | 119.1 | A(14-21-22) | 93.9 | A(8-9-10) | 116.7 | A(14-21-22) | 82.8 |
| A(8-9-11) | 119.2 | A(14-21-23) | 86.6 | A(8-9-11) | 114.6 | A(14-21-23) | 90.0 |
| A(10-9-11) | 121.7 | A(14-21-25) | 84.6 | A(10-9-11) | 128.3 | A(14-21-25) | 80.2 |
| A(10-12-13) | 123.2 | A(14-21-26) | 174.6 | A(10-12-13) | 121.6 | A(14-21-26) | 161.0 |
| A(10-12-14) | 121.4 | A(22-21-23) | 89.9 | A(10-12-14) | 121.4 | A(22-21-23) | 89.3 |
| A(11-21-14) | 92.0 | A(22-21-25) | 178.2 | A(11-21-14) | 88.2 | A(22-21-25) | 161.5 |
| A(11-21-22) | 87.4 | A(22-21-26) | 90.9 | A(11-21-22) | 75.3 | A(22-21-26) | 110.0 |
| A(11-21-23) | 176.8 | A(23-21-25) | 89.1 | A(11-21-23) | 164.6 | A(23-21-25) | 98.0 |
| A(11-21-25) | 93.6 | A(23-21-26) | 90.9 | A(11-21-25) | 96.7 | A(23-21-26) | 76.6 |
| A(11-21-26) | 90.7 | A(25-21-26) | 90.6 | A(11-21-26) | 108.3 | A(25-21-26) | 88.3 |
| A(13-12-14) | 112.6 | | | A(13-12-14) | 116.9 | | |

L'observation la plus importante est l'augmentation des distances intermoléculaires C₉=O₁₁ et C₁₂=O₁₄, ceci est dû à la coordination du ligand via les deux oxygènes des groupements carbonyles.

Plusieurs structures restaient possibles, les positions axiales de l'octaèdre peuvent être occupées par deux chlores, par deux molécules NH₃ ou par un atome de chlore et une molécule NH₃. Les deux premières possibilités donnant lieu à des structures moins stables (énergie plus élevée), d'où les positions axiales dans les complexes M-L₁ sont occupées par un chlore et une molécule de NH₃.

On note également que les paramètres structuraux calculés pour les complexes de Cu et de Zn sont légèrement différents (0.2 Å pour longueurs de liaisons et de 15° pour les angles), la différence étant observée dans les longueurs des liaisons O₁₄-M₂₁, Cl₂₂-M₂₁ et Cl₂₃-M₂₁, sont importantes dans le complexe du zinc, ce qui est probablement due à l'effet de Jahn-Teller.

La longueur de la liaison axiale M₂₁-Cl₂₂ (2.279 Å (Cu), 2.559 Å (Zn)) est plus longue que la liaison M₂₁-N₂₅ (1.999 Å (Cu) et 2.247 Å (Zn)); les molécules ne sont pas symétriques, et la géométrie des complexes est alors pseudo octaédrique.

Les longueurs de liaison métal-atome donneur sont dans l'ordre M-O (1.859-2.144 Å) < M-N (1.993-2.247 Å) < M-Cl (2.277-2.559 Å), indiquant l'aptitude des atomes d'oxygène à se coordonner aux ions métalliques est plus forte que celle des atomes d'azote et de chlore.

A partir des structures optimisées, et avec la même méthode, nous avons calculés d'autres grandeurs moléculaires, telles que les énergies des orbitales moléculaires (HOMO et LUMO), le gap énergétique ainsi que les moments dipolaires des complexes M-L₁. Ces grandeurs fournissent un premier constat sur la stabilité relative des molécules. Les résultats obtenus en phase gazeuse sont illustrés dans le tableau V.4.

Tableau V.4 : Le moment dipolaire (Debye), énergies des orbitales (LUMO et HOMO) et le gap énergétique ΔE (eV) pour les complexes M-L₁ en phase gazeuse

| Molécule | Moment dipolaire (Debye) | LUMO (eV) | HOMO (eV) | ΔE (eV) |
|------------------------|--------------------------|---------------|---------------|-----------------|
| CuL₁ | 7.214 | 0.628 | -9.145 | 9.773 |
| ZnL₁ | 18.677 | -3.678 | -4.317 | 0.639 |

$$\Delta E = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}$$

L'énergie du gap ($\Delta E = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}$) est un outil important pour la détermination des propriétés moléculaires. On générale, quand l'écart énergétique (ΔE) est élevé, le déplacement des électrons de l'orbitale moléculaire occupée la plus élevée (HOMO) vers l'orbitale moléculaire inoccupée la plus basse (LUMO) est difficile, ce qui rend la molécule dure et moins réactive. D'autre part, un gap énergétique LUMO-HOMO plus faible, a pour conséquence un déplacement facile des électrons, donc la molécule molle est très polarisée [8-10].

Le grand écart énergétique $\Delta E = 9.773$ eV calculé pour le complexe CuL₁ (tableau V.4) montre une bonne stabilité de ce dernier. Tandis que la faible valeur affichée pour le complexe ZnL₁ (0.639 eV), se traduit par une interaction plus forte, ce qui rend la molécule molle est plus réactive.

La réduction du métal central sera plus facile pour les complexes ayant la valeur la plus faible de LUMO autrement dit, la plus grande affinité électronique. Le calcul théorique révèle que le complexe CuL_1 possède une énergie de l'orbitale moléculaire LUMO (0.628 eV) supérieur à celle du complexe ZnL_1 (-3.678 eV), ce qui est en bon accord avec le résultat expérimental du potentiel de la réduction le plus faible de l'atome central Cu(II) d'où réduction plus difficile.

Le moment dipolaire, étant un indicateur de symétrie moléculaire, on constate que le complexe du zinc présente une valeur du moment dipolaire de 18.677 Debye, conférant ainsi à ce composé une faible symétrie comparativement à leur homologue CuL_1 .

L'analyse de population de Mulliken révèle d'autres aspects d'interaction ligand-métal ; en dépit de ses limitations bien connues, l'analyse de population de Mulliken peut indiquer de façon approximative les principaux transferts de charge se produisant dans une molécule. La donation de ligand - métal est mise en évidence par la charge nette du métal qui est très inférieure à son état d'oxydation (+2), à savoir +0.748 pour le cuivre et +0.536 pour le zinc, d'une part, et d'autre part, par les faibles charges négatives portées sur les oxygènes donneurs du ligand. Tous ces résultats montrent que le caractère covalent de la liaison métal-ligand diminue en fonction de la nature du métal suivant l'ordre : complexe Zn(II) > complexe Cu(II).

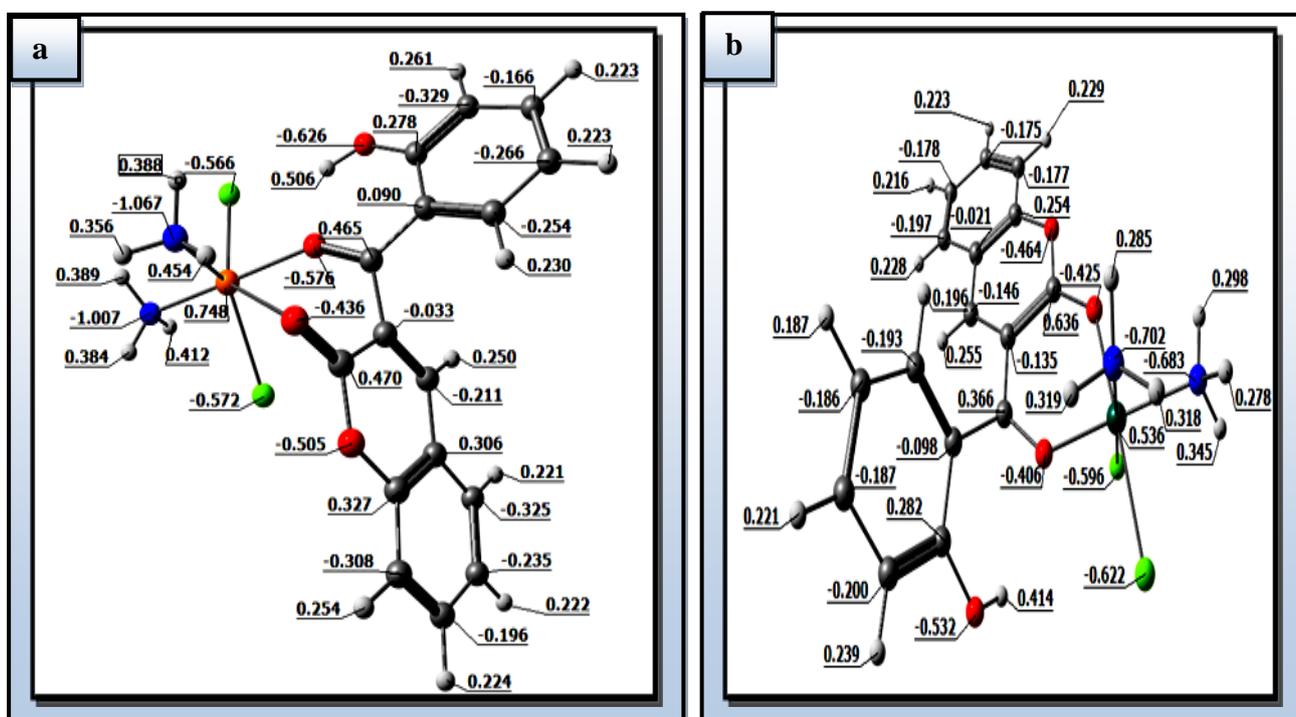


Figure V.3 : La distribution des charges de Mulliken pour les complexes CuL_1 (a), ZnL_1 (b).

Après avoir étudié les propriétés structurales du ligand L_1 et de leurs complexes, les résultats obtenus nous ont incités à identifier les groupements moléculaires et obtenir les informations concernant leur conformation et leurs éventuelles interactions, cependant la spectroscopie infrarouge reste la plus adaptée pour l'élucidation de la composition moléculaire d'un composé.

V-1-1-b- Spectres infrarouges (IR) du ligand L_1 et de ses complexes de Cu(II) et Zn(II)

Le spectre infrarouge théorique (Fig. V.4) a été déterminé au moyen de la théorie la fonctionnelle de la densité (DFT), en utilisant la fonction méta-GGA hybride globale du Minnesota M06 [11] combiné avec la base LANL2DZ [12,13]. Afin de permettre l'attribution des pics expérimentaux, nous avons analysé les principales bandes de vibration et comparé aux valeurs expérimentales (tableau V.4).

La lecture des données du tableau V.4, montre que la bande intense apparue à 3429 cm^{-1} est due à la vibration de liaison OH phénolique. Dans la zone $1510\text{-}1779\text{ cm}^{-1}$, apparaissent des bandes intenses à moyennement intenses, dues aux vibrations d'élongations des liaisons C=O et C=C du cycle benzénique [14,15]. Les bandes observées dans l'intervalle $1244\text{-}872\text{ cm}^{-1}$ sont causées par les vibrations d'élongation des liaisons C-O, ainsi que celles des atomes d'hydrogène dans le plan du cycle aromatique [16-18].

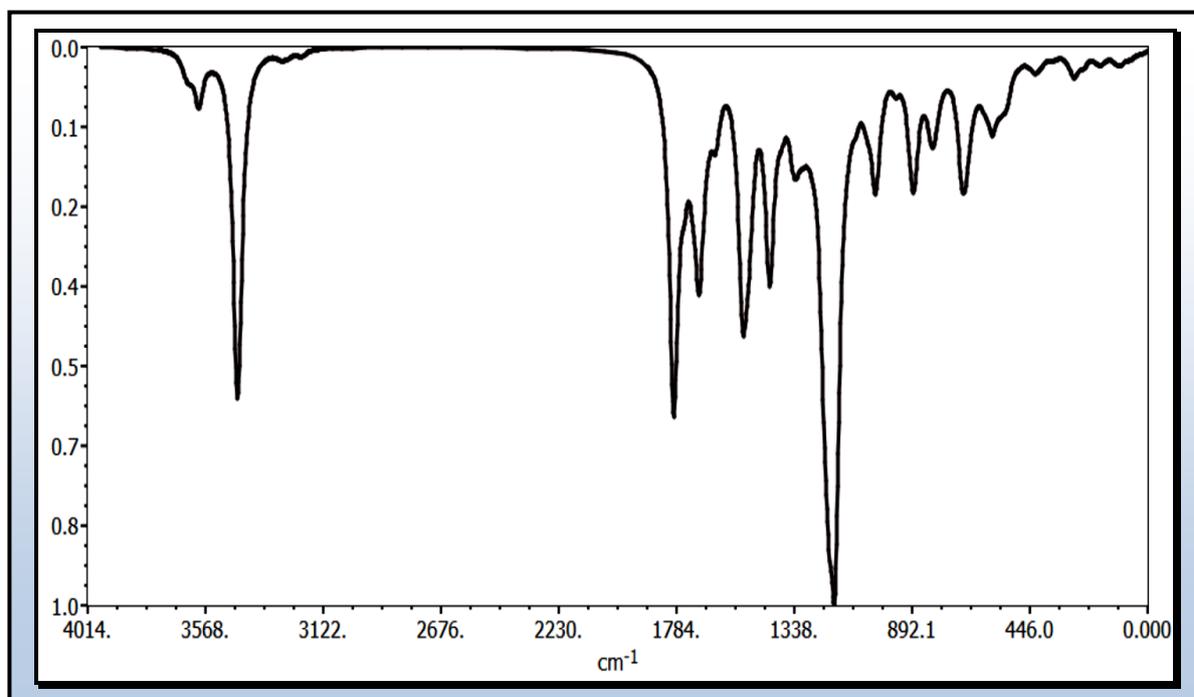
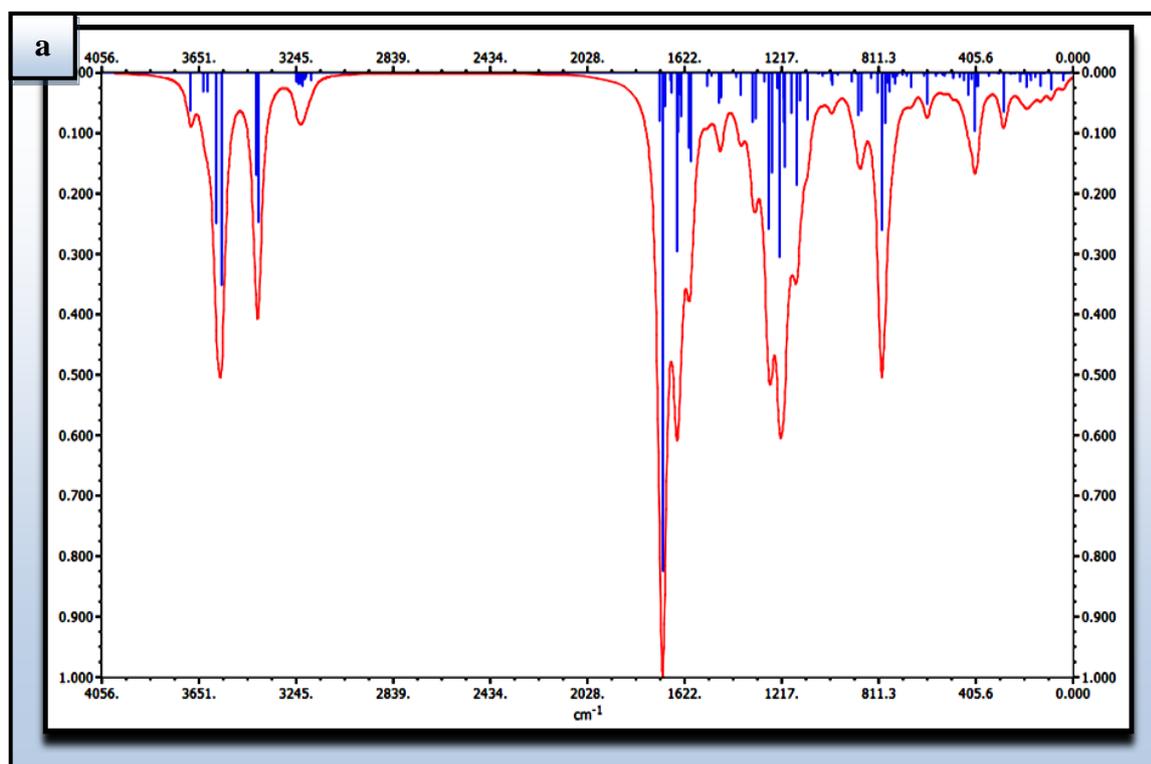


Figure V.4: Spectre IR théorique du ligand L_1

Afin de déterminer théoriquement les sites de coordination et de faire une comparaison avec les observations expérimentales, des calculs théoriques des fréquences de vibration des liaisons dans les complexes ML_1 ($M = Cu, Zn$) ont été effectués avec la théorie la fonctionnelle de la densité (DFT), en utilisant la fonction méta-GGA hybride globale du Minnesota M06 [11] combiné avec la base LANL2DZ [12,13]. Les spectres de vibration ont été tracés dans le domaine $0-4000\text{ cm}^{-1}$ (Fig. V.5). Les principales bandes de vibration sont regroupés dans le tableau V.5. Les vibrations choisies sont les plus importantes, ce sont les vibrations d'élongation des groupements fonctionnels présents au sein de la structure des complexes CuL_1 et ZnL_1 .

Expérimentalement, la fréquence de vibration en mode d'élongation du motif C-O-C a été détectée à 1029 cm^{-1} (CuL_1) et 1023 cm^{-1} (ZnL_1), cette vibration correspond à la fréquence calculée de 1103 cm^{-1} (CuL_1) et 1125 cm^{-1} (ZnL_1). Il en est de même les vibrations de forte intensité attribuées expérimentalement aux groupements carbonyles apparaissent aussi sur le spectre théorique à 1711 ; 1704 cm^{-1} ($C_9=O_{11}$) et 1655 ; 1661 cm^{-1} ($C_{12}=O_{14}$) respectivement pour les complexes CuL_1 et ZnL_1 . La coordination du ligand aux ions métallique laisse apparaître des pics faiblement intenses et à des faibles fréquences dus aux vibrations M-N, M-Cu et M-Cl.

Il convient également de noter que dans la région $3060-3650\text{ cm}^{-1}$ apparaissent des pics caractéristiques de vibration des liaisons NH_3 , O-H phénolique et O-H de l'eau d'hydratation.



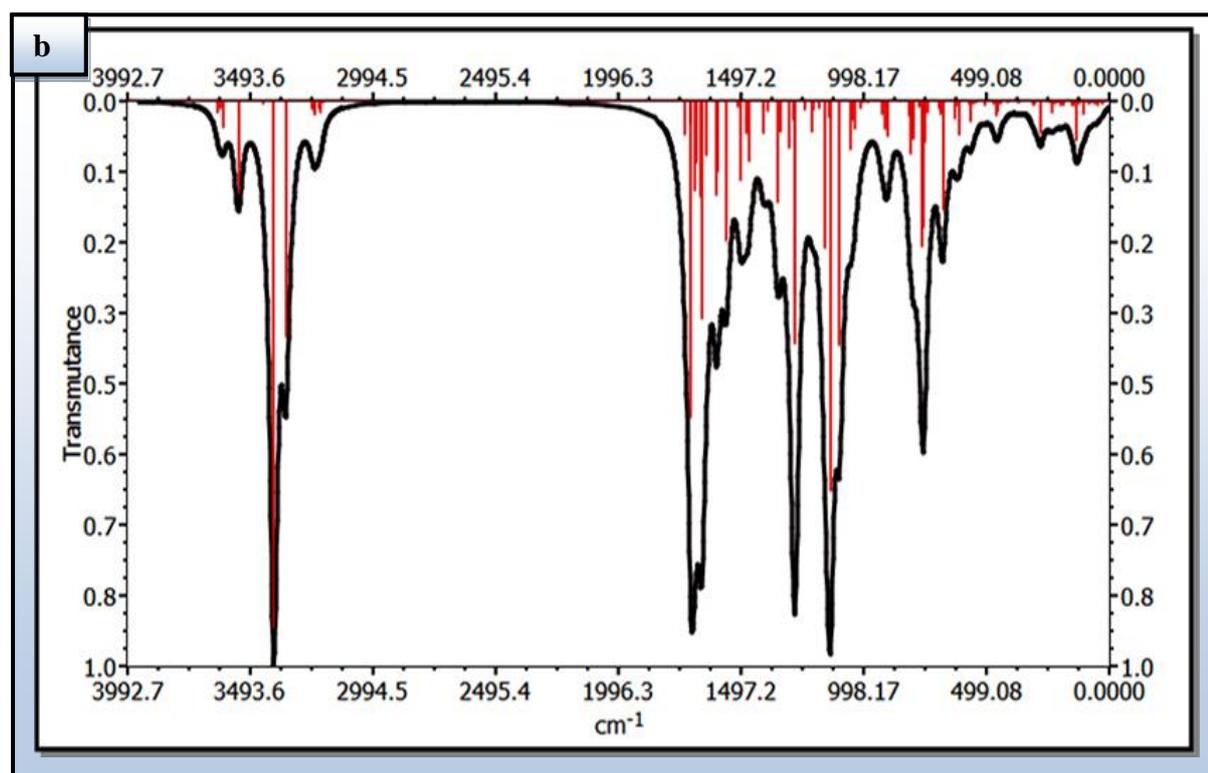


Figure V.5 : Spectres IR théoriques des complexes CuL_1 (a) et ZnL_1 (b).

Tableau V.5 : Principales bandes IR expérimentales et théoriques du ligand L_1 et de leurs complexes (en cm^{-1})

| Attribution | Ligand L_1 | | Complexe de Cu (II) | | Complexe de Zn (II) | |
|---|---------------------|--------------|---------------------|--------------|---------------------|--------------|
| | Exp. (Théo.) | Δ (%) | Exp. (Théo.) | Δ (%) | Exp. (Théo.) | Δ (%) |
| $\bar{\nu}$ (O-H) $_{\text{H}_2\text{O}}$ | --- | --- | 3444 (3546) | 2.86 | 3432 (3537) | 2.97 |
| $\bar{\nu}$ (NH $_3$) | --- | --- | 3061 (3245) | 5.67 | 3019 (3229) | 6.50 |
| $\bar{\nu}$ (O-C=O) | 1718 (1779) | 3.43 | 1644 (1711) | 3.91 | 1631 (1704) | 4.27 |
| $\bar{\nu}$ (C=O) cétone | 1629 (1640) | 0.07 | 1612 (1655) | 2.60 | 1601 (1661) | 3.61 |
| $\bar{\nu}$ (C-O-C) | 1041 (1159) | 10.18 | 1029 (1103) | 7.71 | 1023 (1125) | 9.07 |
| δ (C-OH) $_{\text{phé}}$ | 1246 (1244) | 0.02 | 1248 (1233) | 1.21 | 1248 (1278) | 2.35 |
| $\bar{\nu}$ (M-O) | --- | --- | 590 (616) | 4.22 | 518 (563) | 7.99 |
| $\bar{\nu}$ (M-N) | --- | --- | 472 (454) | 3.96 | 483 (456) | 5.92 |
| $\bar{\nu}$ (M-Cl) | --- | --- | --- | (324) | --- | (300) |

A partir du spectre expérimental nous avons retrouvé de manière générale les fréquences calculées avec des écarts de quelques cm^{-1} . L'écart relatif dû à la différence entre la valeur expérimentale et celle retrouvée théoriquement et a été calculé en utilisant la formule ci-dessous :

$$\Delta = |V_{\text{althéo}} - V_{\text{alexp}}| / V_{\text{althéo}}$$

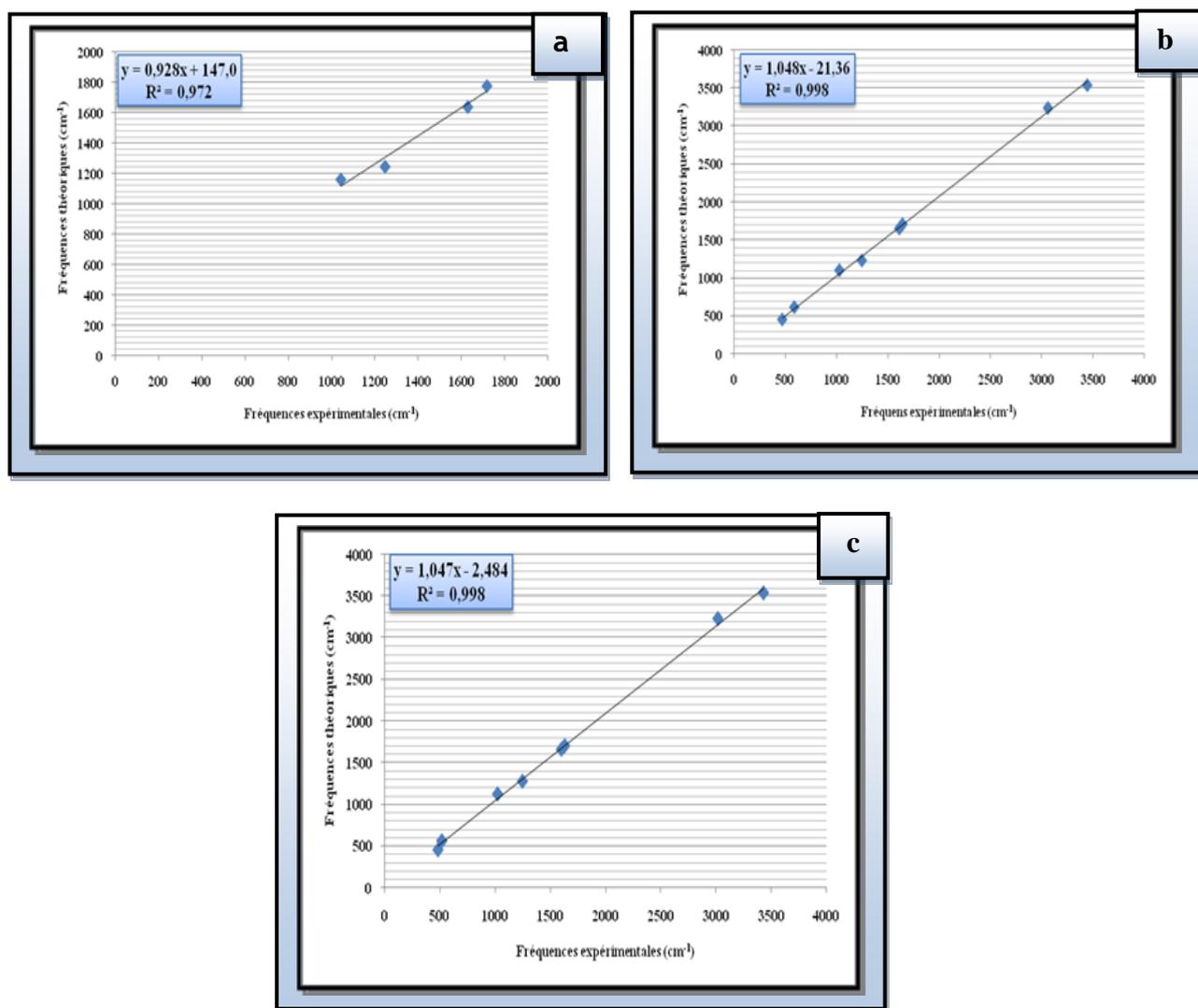


Figure V.6 : Corrélation des nombres d'onde expérimentaux et calculés de L_1 (a), CuL_1 (b) et ZnL_1 (c).

D'après les valeurs des écarts relatifs (Δ) notés dans le tableau V.5, les résultats obtenus sont en très bon accord avec ceux obtenus expérimentalement. Ainsi, les figures V.6 (a, b et c), montrent que le modèle choisi (B3LYP/6-311G**) semble donner de bons résultats avec un coefficient de corrélation $R^2 = 0,997-0,998$.

V-1-1-c- Spectres Uv-visible du ligand L₁ et de ses complexes de Cu(II) et Zn(II)

Afin de confirmer la validité de nos résultats expérimentaux Uv-visible du ligand L₁ et ceux des complexes correspondant, des calculs au moyen de la théorie de fonctionnelle de la densité dépendante du temps (TD-DFT), en utilisant la fonction hybride à trois paramètres de Becke [19] combinée avec la corrélation Lee-Yang-Parr, [20-22] abrégée en B3LYP, combiné au LANL2DZ [23-25], ont été effectués en phase gazeuse. Les spectres d'absorption théoriques obtenus sont représentés en figure V.7 et les longueurs d'ondes d'absorption ainsi que les transitions électroniques expérimentales et calculées sont regroupées dans le tableau V.6.

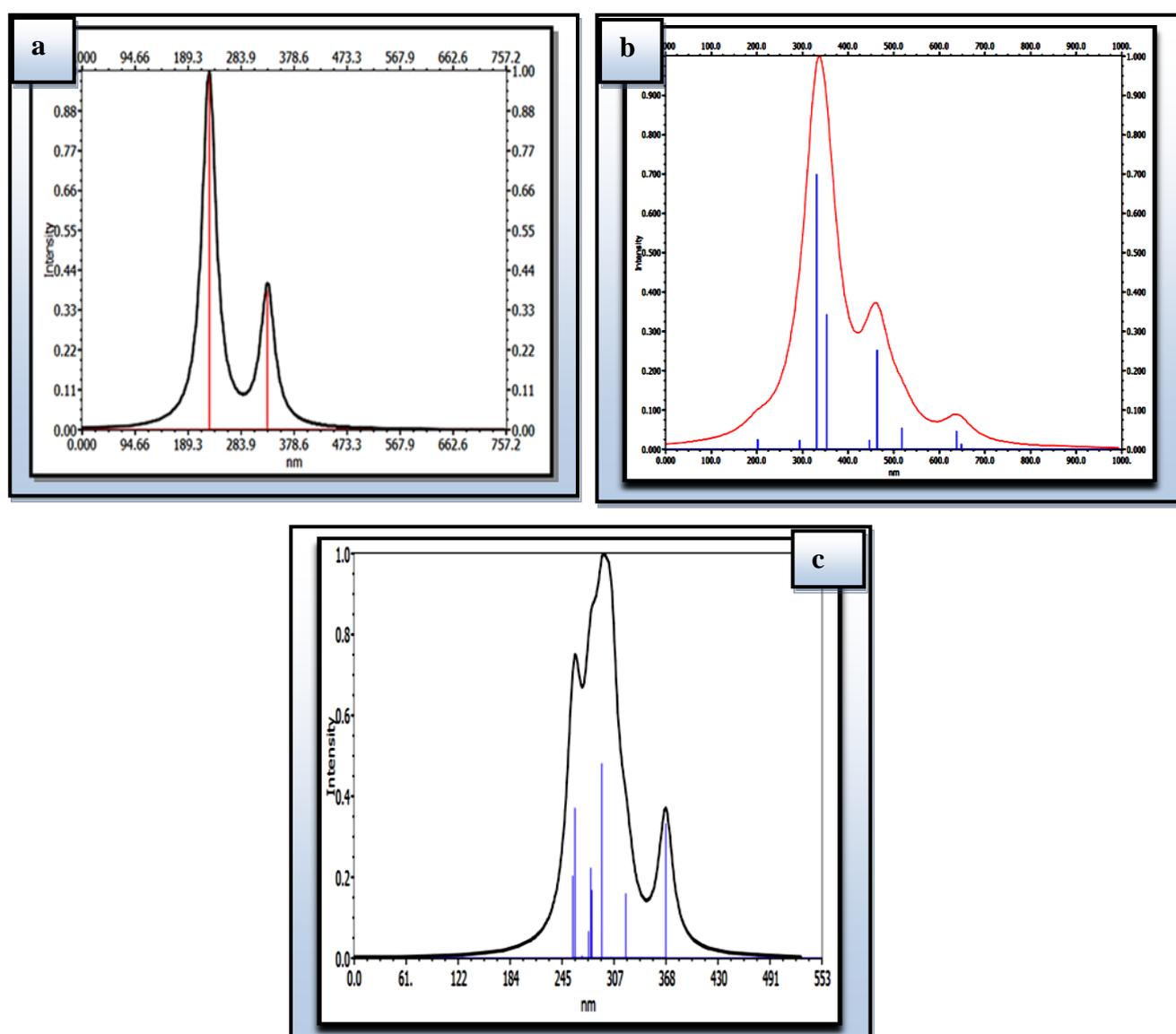


Figure V.7 : Spectres électroniques d'absorption théoriques du ligand L₁(a), CuL₁(b), ZnL₁(c).

L'analyse précise des spectres Uv-visible théoriques des complexes CuL_1 et ZnL_1 , montre en effet que la plupart des maxima d'absorption électroniques observés expérimentalement existe sur le spectre théorique (Fig. V.7 ; tableau V.6), et donc on peut dire que les résultats des calculs théoriques sont en accord avec les résultats expérimentaux. Il convient de noter que des études antérieures ont démontré la capacité de la méthode choisie et de l'ensemble de base à prédire de manière assez raisonnable les propriétés électroniques des complexes métalliques [9,10].

Tableau V.6 : Longueurs d'onde d'absorption expérimentales et théoriques du ligand L_1 et de ses complexes

| Ligand L_1 | | | Complexe de Cuivre (II) | | Complexe de Zinc (II) | |
|---|-------------------------|---|--|---|-------------------------|--|
| λ_{exp} (λ_{cal}) (nm) | Attribution | λ_{exp} (λ_{cal}) (nm) | Attribution | λ_{exp} (λ_{cal}) (nm) | Attribution | |
| 270 (228) | $\pi \rightarrow \pi^*$ | 265 (203) | $\pi \rightarrow \pi^*$ | 273 (253) | $\pi \rightarrow \pi^*$ | |
| 313 (332) | $n \rightarrow \pi^*$ | 316 (331) | $n \rightarrow \pi^*$ | 315 (291) | $n \rightarrow \pi^*$ | |
| | | 396 (463) | TC | 372 (368) | TC | |
| | | 509 (518) | ${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{E}_g(\nu_3)$ | | | |
| | | 565 (639) | ${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{B}_{2g}(\nu_2)$ | | | |

VI-1-2- Optimisation de la structure du ligand L_3 et de ses complexes de Cu(II) et Zn(II)

VI-1-2-a- Propriétés structurales du ligand L_3 et de ses complexes

La figure V.8 représente la structure optimisée en DFT//B3LYP/6-311G** pour le ligand L_3 et les résultats du calcul en phase gazeuse des paramètres géométriques (les longueurs et les angles de liaison) pour la géométrie préférée sont reportés dans les tableaux V.7.

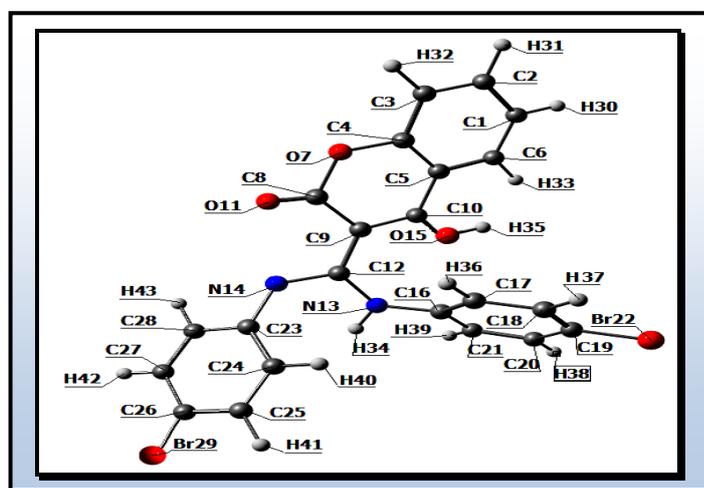


Figure V.8 : Numérotation adoptée pour les calculs du ligand L_3

Tableau V.7 : Longueurs de liaison (Å) et angles de liaisons (en °) sélectionnées pour les atomes non hydrogène dans le ligand **L₃**

| Les distances de liaisons (Å) | | | | | | | |
|-------------------------------|-------|-----------------|-------|-----------------|-------|-----------------|-------|
| R(1-2) | 1.415 | R(7-8) | 1.403 | R(13-16) | 1.424 | R(20-21) | 1.404 |
| R(1-6) | 1.400 | R(8-9) | 1.454 | R(14-23) | 1.431 | R(23-24) | 1.414 |
| R(2-3) | 1.403 | R(8-11) | 1.237 | R(16-17) | 1.409 | R(23-28) | 1.410 |
| R(3-4) | 1.402 | R(9-10) | 1.418 | R(16-21) | 1.406 | R(24-25) | 1.405 |
| R(4-5) | 1.406 | R(9-12) | 1.436 | R(17-18) | 1.403 | R(25-26) | 1.409 |
| R(4-7) | 1.402 | R(10-15) | 1.325 | R(18-19) | 1.404 | R(26-27) | 1.408 |
| R(5-6) | 1.412 | R(12-13) | 1.372 | R(19-20) | 1.404 | R(26-29) | 1.969 |
| R(5-10) | 1.484 | R(12-14) | 1.315 | R(19-22) | 1.965 | R(27-28) | 1.406 |

| Les angles de liaison (°) | | | | | | | |
|---------------------------|-------|-------------------|-------|--------------------|-------|--------------------|-------|
| A(2-1-6) | 119.9 | A(6-5-10) | 120.9 | A(9-12-13) | 123.6 | A(16-17-18) | 120.0 |
| A(1-2-3) | 120.5 | A(5-10-9) | 115.7 | A(9-12-14) | 120.1 | A(16-21-20) | 120.2 |
| A(1-6-5) | 120.4 | A(5-10-15) | 120.3 | A(13-12-14) | 116.2 | A(17-18-19) | 119.4 |
| A(2-3-4) | 118.6 | A(7-8-9) | 118.6 | A(12-13-16) | 127.9 | A(18-19-20) | 121.1 |
| A(3-4-5) | 122.0 | A(7-8-11) | 115.9 | A(12-14-23) | 126.2 | A(18-19-22) | 119.4 |
| A(3-4-7) | 116.7 | A(9-8-11) | 125.2 | A(13-16-17) | 121.0 | A(20-19-22) | 119.4 |
| A(5-4-7) | 121.2 | A(8-9-10) | 120.2 | A(13-16-21) | 118.8 | A(19-20-21) | 119.2 |
| A(4-5-6) | 118.6 | A(8-9-12) | 117.8 | A(14-23-24) | 122.1 | A(24-23-28) | 119.9 |
| A(4-5-10) | 120.5 | A(10-9-12) | 121.5 | A(14-23-28) | 117.9 | A(23-24-25) | 119.7 |
| A(4-7-8) | 121.6 | A(9-10-15) | 124.0 | A(17-16-21) | 120.0 | A(23-28-27) | 120.0 |

L'examen des deux tableaux V.7 nous permet de faire les constatations suivantes :

Les longueurs de liaison C-C dans le ligand **L₃** des trois cycles aromatiques sont intermédiaires entre les liaisons simples C-C (1.53 Å) et doubles C=C (1.34 Å) allant de 1.400 à 1.418 Å, ceci peut être dû à la conjugaison du système. Les angles de liaison se rangent entre 115.7° et 126.2° ce qui reflète une hybridation sp^2 pour tous les carbones des cycles aromatiques.

La longueur de liaison C-N la plus courte correspond à la double liaison C₁₂=N₁₄ (1.315 Å) et elle est très proche de la double liaison classique (1.30 Å) tandis que les autres liaisons C-N sont plus longues (1.372-1.431 Å) correspondent aux simples liaisons (C₁₂-N₁₃), (C₂₃-N₁₄), (C₁₆-N₁₃).

La distance de la double liaison (C₈-O₁₁) du groupement carbonyle est de l'ordre de 1.237 Å avec une différence de + 0.017 Å par rapport aux liaisons classiques. La longueur moyenne de la simple liaison C-O est de 1.364 Å.

Les deux liaisons C-Br (1.965 et 1.969 Å) existantes dans la structure du ligand L₃ sont proches de la liaison classique qui est de l'ordre de 1.94 Å.

Les longueurs des liaisons C-H sont presque identiques dans toute la structure.

La géométrie moléculaire optimisée pour les complexes ML₃ (M=Cu(II) ou Zn(II)) (Fig. V.9) est une géométrie octaédrique, la coordination entre le centre métallique et le ligand est effectué à travers l'atome d'oxygène phénolique O₁₅ et l'azote N₁₇. La sphère de coordination est complétée par deux atomes de chlore et deux molécules de NH₃. Les distances de liaison calculées avec la base 6-311G (tableau V.8) sont dans l'ordre suivant : M₃₃-Cl₃₄ > M₃₃-N₁₇, > M₃₃-Cl₃₂ > M₃₃-N₃₁ > M₃₃-O₁₅ > M₃₃-N₃₀.

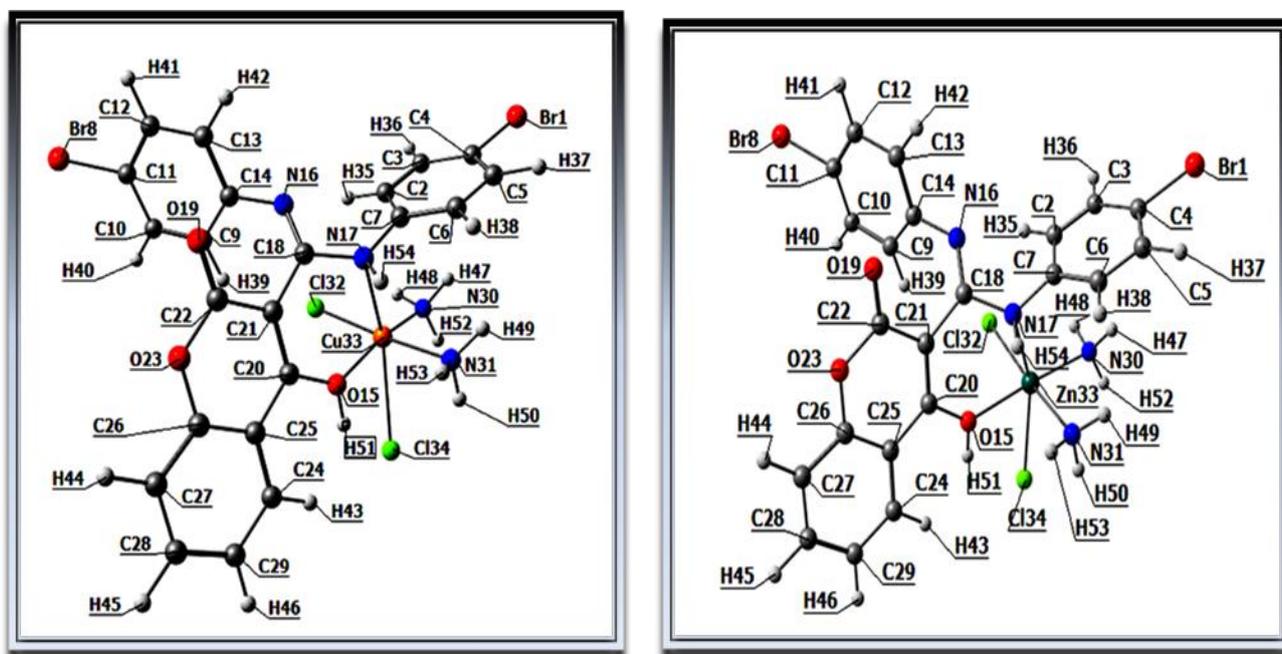


Figure V.9 : numérotation adoptée pour les calculs des complexes : CuL₃ (a), ZnL₃ (b)

Tableau V.8 : Longueurs de liaison (Å) et angles de liaisons (°) sélectionnés pour les atomes des complexes CuL_3 et ZnL_3

| Complexes de cuivre (II) | | | | Complexes de zinc (II) | | | |
|---------------------------------|-------|--------------------|-------|------------------------|-------|--------------------|-------|
| Les distances de liaisons ((Å)) | | | | | | | |
| R(7-17) | 1.429 | R(20-21) | 1.373 | R(7-17) | 1.433 | R(20-21) | 1.371 |
| R(14-16) | 1.415 | R(22-23) | 1.400 | R(7-17) | 1.415 | R(22-23) | 1.402 |
| R(15-20) | 1.363 | R(23-26) | 1.377 | R(15-20) | 1.363 | R(23-26) | 1.376 |
| R(15-33) | 2.053 | R(30-33) | 2.036 | R(15-33) | 2.182 | R(30-33) | 2.152 |
| R(16-18) | 1.280 | R(31-33) | 2.089 | R(16-18) | 1.277 | R(31-33) | 2.235 |
| R(17-18) | 1.425 | R(32-33) | 2.315 | R(17-18) | 1.434 | R(32-33) | 2.390 |
| R(17-33) | 2.561 | R(33-34) | 2.751 | R(17-33) | 2.471 | R(33-34) | 2.530 |
| R(19-22) | 1.221 | | | R(19-22) | 1.220 | | |
| Les angles de liaison (°) | | | | | | | |
| A(7-17-18) | 125.5 | A(17-33-30) | 115.2 | A(7-17-18) | 123.4 | A(17-33-30) | 105.9 |
| A(14-16-18) | 125.9 | A(17-33-31) | 83.6 | A(14-16-18) | 125.2 | A(17-33-31) | 80.9 |
| A(20-15-33) | 136.3 | A(17-33-32) | 90.9 | A(20-15-33) | 137.6 | A(17-33-32) | 88.3 |
| A(15-20-21) | 121.0 | A(17-33-34) | 140.2 | A(15-20-21) | 119.9 | A(17-33-34) | 145.7 |
| A(15-20-25) | 116.1 | A(19-22-21) | 125.2 | A(15-20-25) | 117.0 | A(19-22-21) | 125.3 |
| A(15-33-17) | 74.7 | A(19-22-23) | 117.4 | A(15-33-17) | 75.8 | A(19-22-23) | 117.4 |
| A(15-33-30) | 170.0 | A(22-23-26) | 123.7 | A(15-33-30) | 176.8 | A(22-23-26) | 123.7 |
| A(15-33-31) | 87.1 | A(30-33-31) | 92.3 | A(15-33-31) | 86.3 | A(30-33-31) | 91.2 |
| A(15-33-32) | 92.0 | A(30-33-32) | 89.5 | A(15-33-32) | 91.8 | A(30-33-32) | 91.0 |
| A(15-33-34) | 69.6 | A(30-33-34) | 100.5 | A(15-33-34) | 74.1 | A(30-33-34) | 103.5 |
| A(16-18-17) | 118.4 | A(31-33-32) | 174.5 | A(16-18-17) | 118.6 | A(31-33-32) | 169.1 |
| A(16-18-21) | 128.1 | A(31-33-34) | 77.7 | A(16-18-21) | 127.4 | A(31-33-34) | 81.2 |
| A(18-17-33) | 104.3 | A(32-33-34) | 107.1 | A(18-17-33) | 108.9 | A(32-33-34) | 108.6 |
| A(17-18-21) | 113.4 | | | A(17-18-21) | 113.8 | | |

La comparaison des paramètres structuraux (les longueurs de liaison et les angles) du ligand libre et de leurs complexes ML_3 ($\text{M} = \text{Cu(II)}$ ou Zn(II)) optimisés en phase gazeuse par la méthode DFT//B3LYP/6-311G** montre :

- Dans les complexes, on notera l'allongement des liaisons $\text{C}_{20}\text{-O}_{15}$ ($1.325\text{Å} \rightarrow 1.363\text{Å}$), $\text{C}_7\text{-N}_{17}$ ($1.424\text{Å} \rightarrow (1.429\text{-}1.433\text{Å})$) et $\text{C}_{18}\text{-N}_{17}$ ($1.372\text{Å} \rightarrow (1.425\text{-}1.434\text{Å})$) comparé à la longueur

de liaison dans le ligand libre en raison de sites actifs communs en coordination.

- La distance des longueurs de liaison $M_{33}-N_{17}$ (2.561 Å (Cu_{33}), 2.471 Å (Zn_{33})) est supérieure à celle de $M_{33}-O_{15}$ (2.053 Å (Cu_{33}), 2.182 Å (Zn_{33})), ce résultat peut être expliqué par l'oxygène qui est un atome donneur relativement plus fort que l'azote. Suite à la complexation, certains angles de liaison dans le ligand L_3 ont été affectés par la coordination avec l'ion métallique.
- Les angles de liaison autour de l'ion métallique central est les atomes voisins sont différents de 90° preuve à la déformation des octaédriques formes autour de l'atome central.

A partir des structures optimisées, et avec la même méthode, nous avons calculés en phase gazeuse, les énergies des orbitales moléculaires (HOMO et LUMO), le gap énergétique ainsi que les moments dipolaires des complexes M- L_3 . Les résultats obtenus sont illustrés dans le tableau suivant.

Tableau V.9 : Le moment dipolaire (Debye), énergies des orbitales (LUMO et HOMO) et le gap énergétique ΔE (eV) pour les complexes M- L_3 en phase gazeuse

| Molécule | Moment dipolaire (Debye) | LUMO (eV) | HOMO (eV) | ΔE (eV) |
|----------|--------------------------|-----------|-----------|-----------------|
| CuL_3 | 10.033 | -4.075 | -6.483 | 2.407 |
| ZnL_3 | 7.660 | -4.535 | -6.283 | 1.748 |

$$\Delta E = E_{LUMO} - E_{HOMO}$$

La valeur de la différence énergétique $\Delta E = E_{LUMO} - E_{HOMO}$ calculé pour le complexe CuL_3 (tableau V.9) est plus élevée par rapport à celle du complexe ZnL_3 , se traduit par une interaction plus forte dans le complexe ZnL_3 , ce qui rend la molécule molle est moins stable.

Le calcul théorique révèle que le complexe CuL_3 possède une énergie de l'orbitale moléculaire LUMO (-4.075 eV) supérieur à celle du complexe ZnL_3 (-4.535 eV), ce qui est en bon accord avec le résultat expérimental du potentiel de la réduction le plus faible de l'atome central Cu(II) d'ou réduction plus difficile.

Le moment dipolaire du complexe du cuivre présente une valeur de 10.033 Debye, conférant ainsi à ce composé une faible symétrie comparativement à leur homologue ZnL_3 .

Les charges de Mulliken (Fig.V.10) calculées par la DFT des métaux de cuivre et zinc sont de +0.091 et +0.727 respectivement, ce résultat montre que le caractère covalent de la liaison métal-ligand diminue en fonction de la nature du métal suivant l'ordre : $CuL_3 > ZnL_3$.

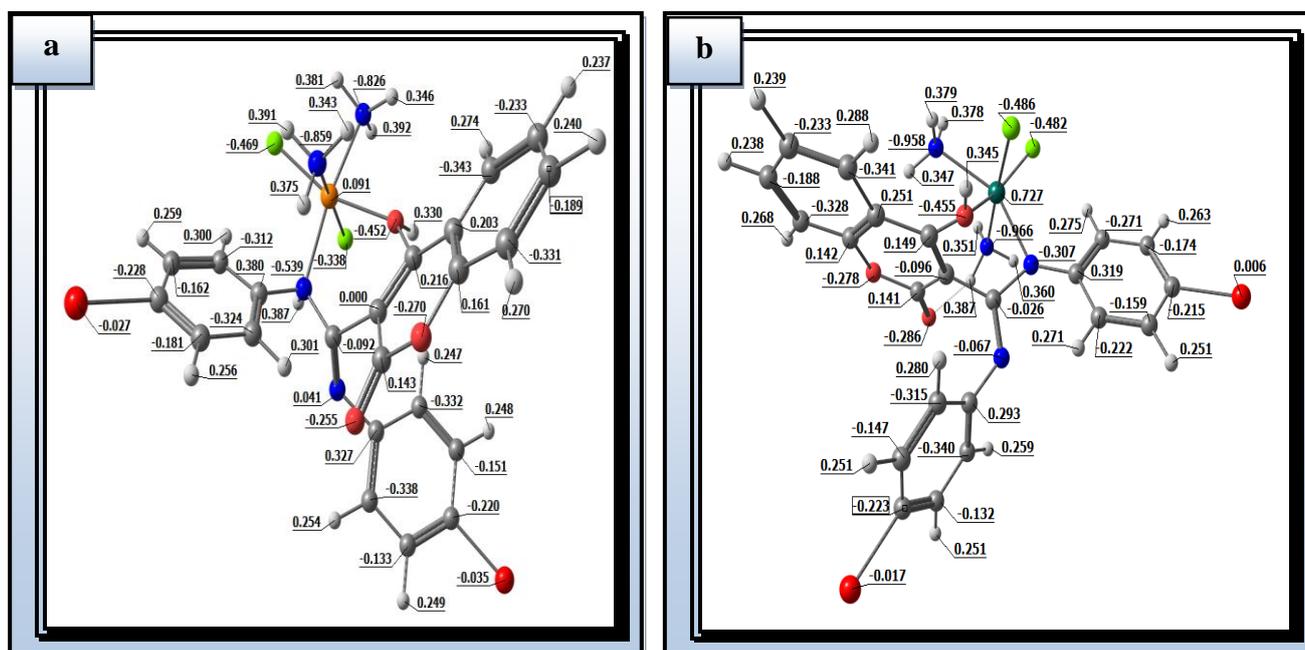


Figure V.10 : La distribution des charges de Mulliken pour les complexes CuL₃ (a), ZnL₃(b).

VI-1-2-b- Spectres infrarouge (IR) du ligand L₃ et de ses complexes de Cu(II) et Zn(II)

La prédiction des principales fréquences de vibration FT-IR du ligand L₃ a été étudiée par la théorie la fonctionnelle de la densité (DFT), en utilisant la fonction méta-GGA hybride globale du Minnesota M06 [11] combiné avec la base LANL2DZ [12,13]. Examinons à titre illustratif, une comparaison entre les fréquences obtenues théoriquement en phase gazeuse et celles obtenues expérimentalement pour les principaux groupements de la molécule du ligand L₃ (tableau V.10) :

- Expérimentalement, la fréquence de vibration en mode d'élongation du motif C-O-C a été détectée à 1066 cm⁻¹, valeur très proche à 1077 cm⁻¹ trouvée sur le spectre théorique. De très forte bande d'absorption due à la vibration d'élongation C=O est observée à 1707 cm⁻¹ [26] contre une valeur expérimentale égale à 1670 cm⁻¹.
- L'apparition de deux bandes expérimentales $\nu(\text{C-O})$ et $\nu(\text{O-H})$ à 1233 et 3126 cm⁻¹ étaient inférieure aux fréquences calculées 1271 et 3309 cm⁻¹ respectivement.
- Les fréquences théoriques de modes de vibration C=N et C-N se situent à 1679 et 3222cm⁻¹, ces groupements contribuent également à l'apparition de deux pics à 1609 et 3066 cm⁻¹ sur le spectre expérimental du ligand L₃.

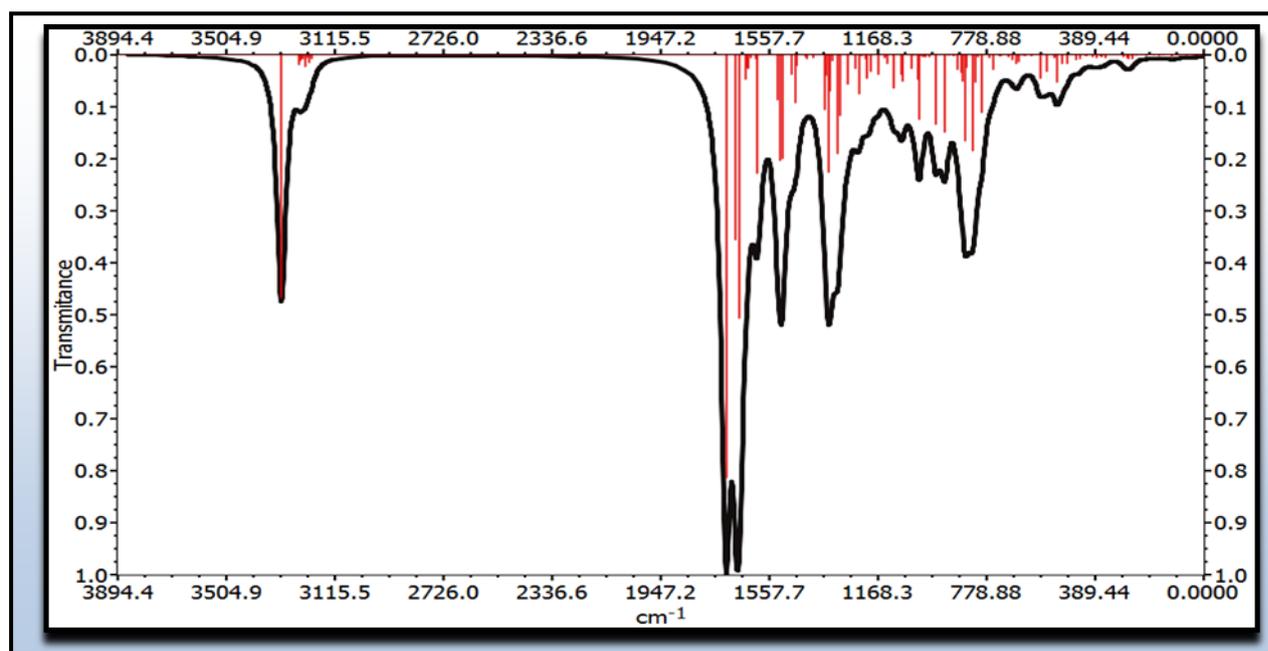
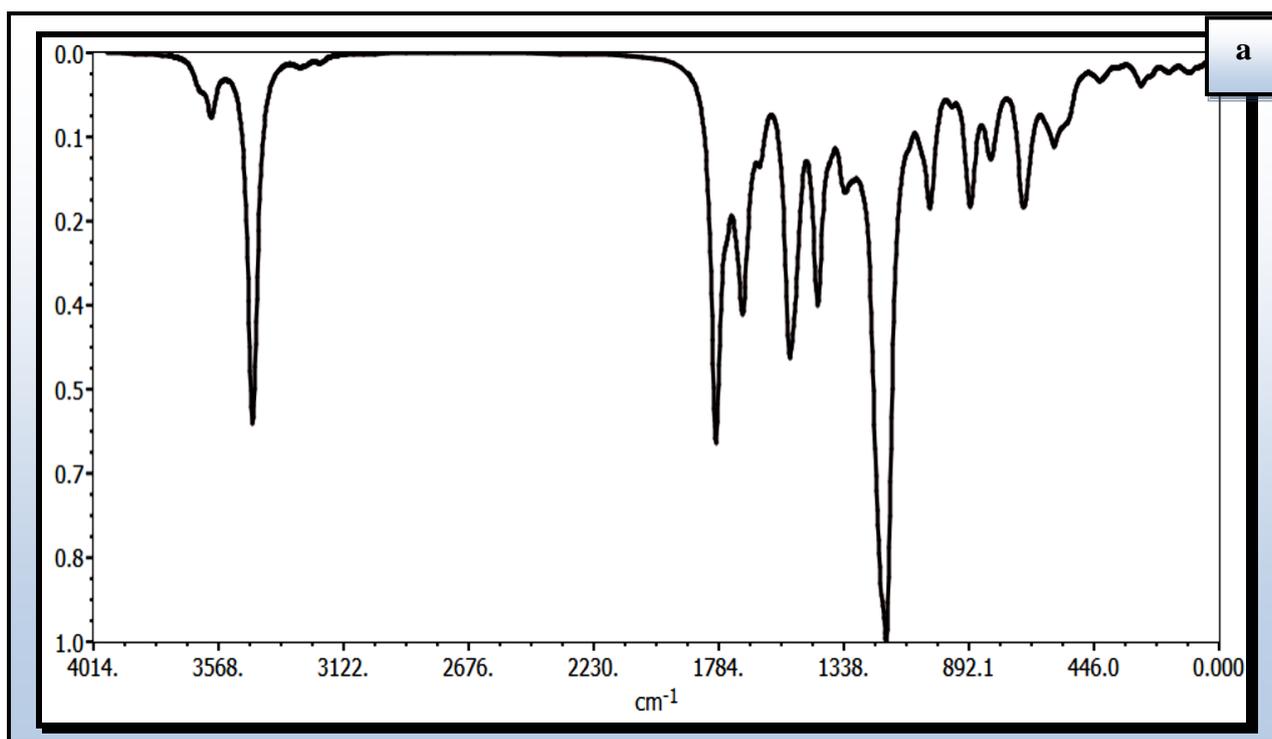


Figure V.11 : Spectre IR théorique du ligand L₃.

En comparant soigneusement les spectres d'absorption infrarouge théoriques des complexes ML_3 ($M=Cu(II)$ ou $Zn(II)$) (Fig.V.12) avec celui du ligand parent, révèlent des différences significatives entre les fréquences d'absorption IR dues aux vibrations des liaisons dans les complexes métalliques.



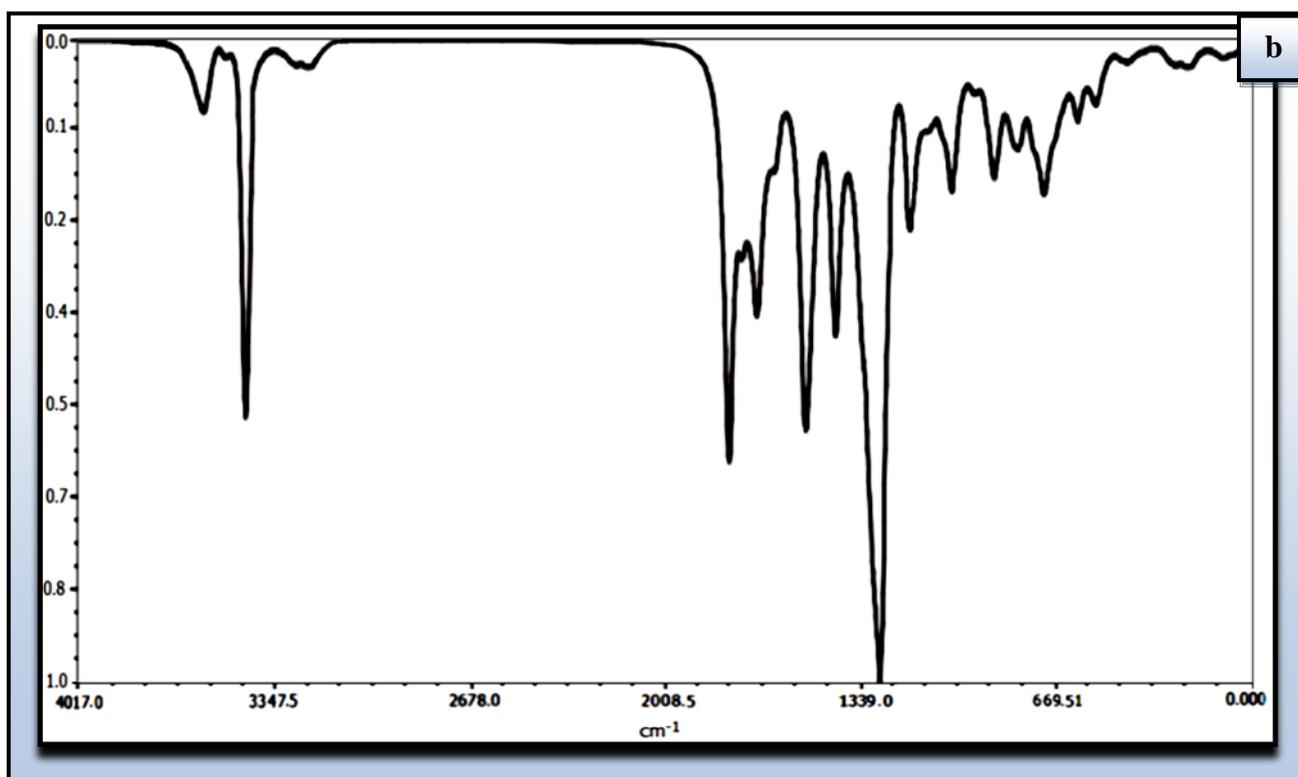


Figure V.12 : Spectres IR théoriques des complexes CuL_3 (a) et ZnL_3 (b).

Le spectre FT-IR théorique du ligand libre montre deux bandes nettes à 3315 et 3283 cm^{-1} , attribuées respectivement à $\bar{\nu}$ (O-H) et $\bar{\nu}$ (N-H), qui s'est déplacée vers des fréquences plus élevées suite à la formation du complexe. Ceci est une caractéristique de la coordination de l'azote de (N-H) et l'oxygène de (O-H) au métal. D'autre part, on remarque l'apparition de nouvelles bandes dans les spectres des complexes dans la gamme de 431-550 cm^{-1} , qui pourrait être attribuée à la liaison $\bar{\nu}$ (M-L₃). Les fréquences de vibration $\bar{\nu}$ (C=O) du groupe carbonyle dans le ligand libre apparaissant à 1707 cm^{-1} se voient déplacer après formation des complexes dans l'intervalle (1795-1798 cm^{-1}). Cette bande reste intense ce qui peut être expliqué par la non coordination de l'oxygène de ce groupement à l'ion métallique. Il convient également de noter que dans la région 3200-3615 cm^{-1} apparaissent des pics caractéristiques de vibration des liaisons $\bar{\nu}$ (NH₃) et $\bar{\nu}$ (O-H) de l'eau d'hydratation.

Tableau V.10 : valeurs des bandes de vibration expérimentales et théoriques en cm^{-1} pour le ligand L_3 et ses complexes.

| Attribution \ Molécules | Ligand L_3 | | Complexe de Cu (II) | | Complexe de Zn (II) | |
|--|---------------------|--------------|---------------------|--------------|---------------------|--------------|
| | Exp. (Théo.) | $\Delta(\%)$ | Exp. (Théo.) | $\Delta(\%)$ | Exp. (Théo.) | $\Delta(\%)$ |
| $\bar{\nu}(\text{O-H})_{\text{H}_2\text{O}}$ | --- | --- | 3500 (3612) | 3.10 | 3420 (3598) | 4.95 |
| $\bar{\nu}(\text{NH}_3)$ | --- | --- | 3169 (3228) | 1.83 | 2992 (3270) | 8.50 |
| $\bar{\nu}(\text{N-H})$ | 3066 (3222) | 4.84 | 3052 (3211) | 4.95 | 3051 (3218) | 5.19 |
| $\bar{\nu}(\text{C=O})$ | 1670 (1707) | 2.17 | 1657 (1795) | 7.69 | 1652 (1798) | 7.97 |
| $\bar{\nu}(\text{C=N})$ | 1609 (1679) | 4.17 | 1607 (1712) | 6.13 | 1602 (1707) | 6.15 |
| $\bar{\nu}(\text{C-O-C})$ | 1066 (1077) | 1.02 | 1081 (1188) | 9.01 | 1067 (1181) | 9.65 |
| $\delta(\text{C-OH})_{\text{phé}}$ | 1233 (1271) | 2.99 | 1257 (1330) | 5.49 | 1261 (1280) | 1.48 |
| $\bar{\nu}(\text{M-O})$ | --- | --- | 559 (547) | 2.15 | 521 (550) | 5.27 |
| $\bar{\nu}(\text{M-N})$ | --- | --- | 442 (443) | 0.23 | 495 (452) | 9.51 |

Le calcul de l'écart relatif qui est dû à la différence entre les valeurs expérimentales et celles retrouvées théoriquement (tableau V.10, Fig.V.13), révèle que les résultats obtenus par le calcul théorique DFT sont en très bon accord avec ceux observés expérimentalement, d'où le modèle choisi (B3LYP/6-311G**) semble donner de bons résultats avec un coefficient de corrélation $R^2 = 0.998-0.999$ (Fig. V.13).

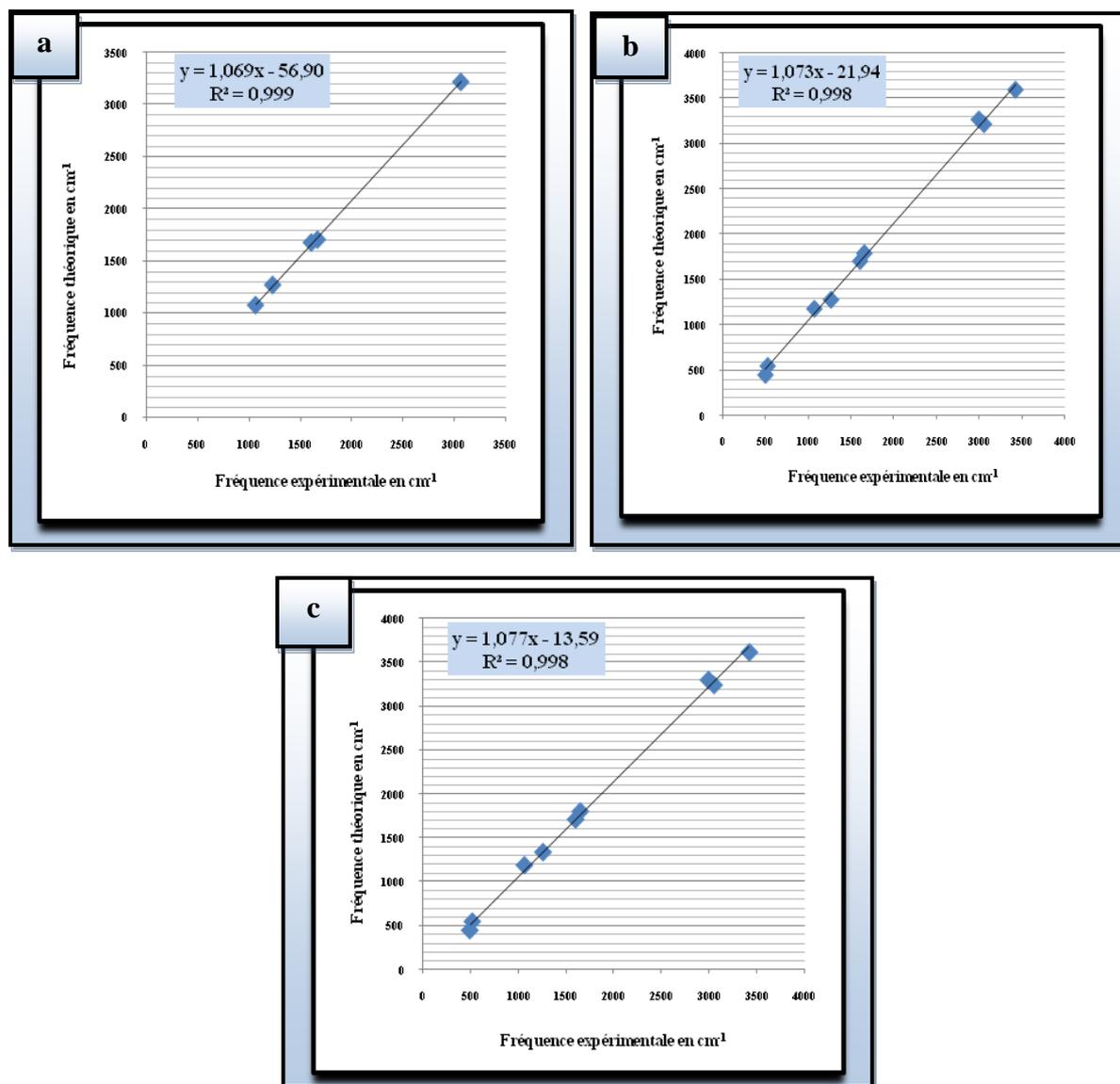


Figure V.13 : Corrélation des fréquences expérimentaux et calculés de :
ligand L_3 (a), CuL_3 (b) et ZnL_3 (c).

VI-1-2-c- Spectres Uv-visible du ligand L_3 et de ses complexes de Cu(II) et Zn(II)

L'étude théorique des spectres électroniques, où les principales longueurs d'ondes du ligand L_3 et de ses complexes ont été déterminées avec la méthode TD-DFT, en utilisant la fonctionnelle B3LYP et la base 6-311G** combiné au LANL2DZ. Les spectres électroniques théoriques correspondants sont montrés sur la figure V.14 et les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau V.11

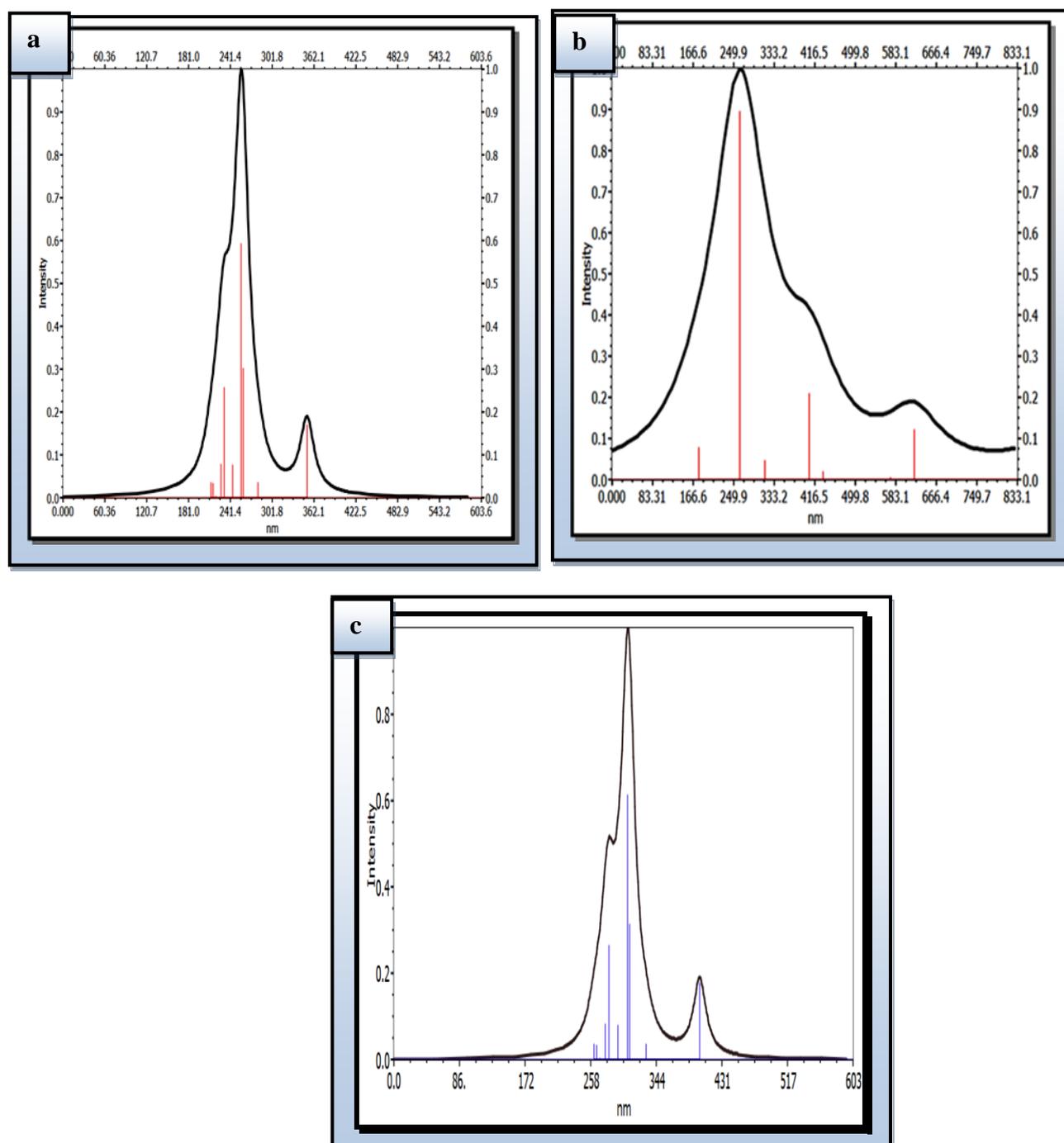


Figure V.14 : Spectres électroniques d'absorption théorique du ligand L_3 (a), CuL_3 (b), ZnL_3 (c).

En comparant les résultats représentés dans le tableau ci-dessous, les longueurs d'onde des maxima d'absorption des spectres expérimentaux du ligand L_3 et de ses complexes de cuivre (II) et de zinc (II) ont été retrouvées dans les spectres théoriques correspondant.

Tableau V.11 : Longueurs d'onde d'absorption théoriques et expérimentales du ligand L_3 et de ses complexes

| Ligand L_3 | | | Complexe de Cuivre (II) | | | Complexe de Zinc (II) | | |
|-------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------|----------------------------------|-------------------------|-------------------|-------------------------|
| λ_{cal} (nm) | (λ_{exp}) | Attribution | λ_{cal} (nm) | (λ_{exp}) | Attribution | λ_{cal} (nm) | (λ_{exp}) | Attribution |
| 253 | (268) | $\pi \rightarrow \pi^*$ | 263 | (268) | $\pi \rightarrow \pi^*$ | 283 | (267) | $\pi \rightarrow \pi^*$ |
| 291 | (---) | $n \rightarrow \pi^*$ | --- | (340) | $n \rightarrow \pi^*$ | 308 | (346) | $n \rightarrow \pi^*$ |
| 356 | (337) | $n \rightarrow \pi^*$ | 407 | (411) | TC | 401 | (436) | TC |
| | | | 622 | (590) | ${}^2E_g \rightarrow {}^2T_{2g}$ | | | |

VI-1-3- ADME-Tox et analyse de la ressemblance aux médicaments

VI-1-3-a- Les propriétés ADME-Tox

Le profil ADME-Tox d'une molécule est l'ensemble des paramètres caractérisant sa biodisponibilité dans l'organisme, ils expriment les concentrations du produit dans les différents tissus et système circulatoire de l'organisme. Les résultats obtenus par ces critères permettent d'analyser la performance et l'efficacité d'un produit afin de juger sa capacité à devenir un médicament et son intérêt à poursuivre son développement pour des études cliniques. Ci-après les phénomènes physiologiques permettant d'expliquer les principes d'ADME-Tox tels qu'ils surviennent dans l'organisme.

- ✚ **Absorption** : Consiste à analyser l'aptitude d'une molécule à pénétrer au sein de l'organisme après administration orale, c'est-à-dire, la substance active doit traverser les membranes biologiques du site d'absorption vers le sang pour pénétrer dans la circulation systémique. L'absorption est donc la résultante de deux phénomènes : la résorption (passage membranaire) et les effets de premier passage (biotransformation métabolique survenant entre l'administration et la distribution générale).
- ✚ **Distribution** : Ce critère mesure la capacité de la distribution d'une molécule dans le corps en traversant les membranes et leur solubilité dans les lipides/eau pour atteindre sa cible. La molécule se retrouve dans le flux sanguin sous forme libre ou sous forme liée aux protéines. Seule la forme libre pourra passer les membranes biologiques et exercer ultérieurement un effet pharmacodynamique. La forme liée est une forme de stockage et de transport, qui va se dissocier pour libérer la molécule.

- ✚ **Métabolisme** : Le métabolisme vise à détecter : (a) la stabilité de la molécule dans l'organisme qui impacte sur son temps d'action et (b) les métabolites de la molécule initiale, à savoir les composés résultant de sa dégradation ou de modifications enzymatiques ayant lieu au sein de l'organisme. Chez l'homme, les cytochromes P450 du foie sont les principales enzymes modifiant les xénobiotiques. Ces derniers sont notamment rendus plus hydrophiles par l'introduction d'atomes d'oxygène. Les métabolites peuvent être inactifs ou plus actifs que le composé original et bien entendu potentiellement toxiques, d'où la nécessité de les caractériser et de les étudier [27].
- ✚ **Excrétion ou élimination** : La phase d'élimination regroupe les phénomènes impliqués l'excrétion du principe actif et de ses métabolites. Ces phénomènes sont d'une importance cruciale, car toute insuffisance d'un organe responsable de l'élimination se traduit par un ralentissement de l'excrétion et des risques d'accumulation du principe actif dans les tissus pouvant engendrer des effets indésirables. Les voies d'élimination les plus courantes sont l'excrétion rénale et/ou biliaire. Le rein est le principal contributeur à l'excrétion du médicament et de certains métabolites.
- ✚ **Toxicité** : Comme son nom l'indique, ce critère sert à mesurer la toxicité d'un composé et de ses métabolites. Différents types de toxicité sont évalués, entre autre la cancérogénicité et la tératogénicité. Le test d'Ames est un exemple bien connu mesurant la toxicité d'un composé à travers son pouvoir mutagène / cancérogène.

VI-1-3-b- Propriétés physico-chimiques

Après l'analyse de 2245 médicaments commercialisés ou en phase finale de développement, Lipinski et al. (en 1997), ont défini un ensemble de règles simples appelées « **règles de Lipinski** », appelé aussi « **la règle des 5** », permettant d'estimer la biodisponibilité d'un composé par voie orale à partir de sa structure bidimensionnelle (2D). Ces règles comportent cinq critères physico-chimiques qui décrivent la molécule [28].

- Le poids moléculaire du composé ne doit pas être supérieur à 500 daltons (Da),
- Le logarithme décimal du coefficient de partage eau / 1-octanol, noté (**logP**), doit être inférieur à 5,
- Le nombre de donneurs de liaisons hydrogène doit être inférieur à 5,
- Le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène doit être inférieur à 10.
- La réfractivité molaire se situe entre 40 et 130.

Les composés ne validant pas au moins deux des critères cités ci-dessus auraient de très fortes chances d'avoir des problèmes d'absorption, de perméabilité intestinale ou de mauvaise biodisponibilité par voie orale.

Par la suite, d'autres critères ont été mis en place pour compléter et ajuster les règles de Lipinski. Veber et ces collaborateurs ont introduit deux critères supplémentaires :

- Le nombre de liaisons rotatives qui doit être inférieur à 10 pour une bonne biodisponibilité par voie orale chez le rat [29],
- La surface topologique polaire (**PSA**, polar surface area), le seuil maximal pour le passage de la barrière hémato-encéphalique est fixé à 60 \AA^2 . PSA d'un composé actif doit être inférieure à 140 \AA^2 , et à $\text{PSA} > 140 \text{ \AA}^2$, l'absorption intestinale devient difficile [30].

VI-1-3-c- Programmes utilisés

Plusieurs serveurs de calcul ont été utilisés pour prédire les propriétés ADME-Tox qui n'utilisaient que la structure moléculaire [31]. Dans ce contexte, Les structures moléculaires des ligands **L₁**, **L₃** et de leurs complexes correspondants de cuivre (II) et zinc (II) ont été analysées en utilisant le serveur SwissADME [32] afin de confirmer si ces molécules suivent la règle de Lipinski ou non. L'ADME-Tox pour chacune des molécules a été réalisée à l'aide d'un serveur ADMET-SAR [33] pour prédire leurs diverses propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, y compris la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BBB) [34], l'absorption intestinale humaine (HIA) [35], la perméabilité Caco-2 (PCaco-2) [36], la toxicité AMES (AMEST), la toxicité orale aiguë, la cancérogénicité [37], la capacité d'inhibition de quatre isoformes du cytochrome P450 (CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 et CYP2C9) [38], l'inhibition glycoprotéine P (inhibiteurs PG) [39] et le gène humain lié à l'éther-a-go-go (hERG). Certaines propriétés physico-chimiques ont également été évaluées comme le Log P et le TPSA. Les résultats de l'analyse des propriétés de ressemblance aux médicaments et ceux du test ADME-Tox de toutes les molécules sélectionnées sont résumés respectivement dans les tableaux V.12 et 13.

VI-1-3-d- Propriétés physico-chimiques des ligands **L₁, **L₃** et de leurs complexes de Cu(II) et Zn(II) à partir du serveur SwissADME**

Les résultats des propriétés physico-chimiques calculés à partir du serveur SwissADME consignés dans le tableau V.12, montrent que :

- ✚ Le ligand **L₁** et leurs complexes correspondants ont un poids moléculaire inférieur à 500 Da, contrairement au ligand **L₃** et leurs complexes qui possèdent un poids moléculaire supérieur à 500 Da. Les médicaments à faible poids moléculaire (< 500) sont facilement transportés, diffusés et absorbés par rapport aux molécules lourdes.
- ✚ Le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène et le nombre de donneurs de liaisons hydrogène dans les composés testés ont été jugés conformes à la limite des critères de la règle de Lipinski qui sont moins de 5 et de 10 respectivement.
- ✚ Le coefficient de partage LogP de toutes les molécules optimisées est calculé et jugé dans une fourchette acceptable selon la règle de Lipinski (1.31-3.91) sauf pour le ligand **L₃** qui présente un LogP = 5.25 légèrement supérieur à 5. La valeur de LogP reflète le taux de lipophilie qui joue un rôle essentiel dans la distribution du médicament dans l'organisme après son absorption. De ce fait, le coefficient de partage LogP est essentiel dans la conception rationnelle des médicaments et les études QSAR. Les composés ayant un faible Log P sont plus polaires et ont une mauvaise perméabilité dans la bicouche lipidique. Les composés ayant un Log P supérieur sont moins polaires et ont une faible solubilité aqueuse. Compte tenu de ces recommandations, les résultats obtenus indiquent que tous les complexes formés avec le ligand **L₃** ont une bonne diffusion à travers les biomembranes par rapport au ligand **L₁** et leurs complexes.
- ✚ La surface topologique polaire (TPSA) s'est révélée un paramètre très utile pour prédire les propriétés du transport des médicaments, y compris l'absorption intestinale, la biodisponibilité, la perméabilité à Caco-2 et la pénétration de la barrière hémato-encéphalique. Elle est calculée à partir des surfaces qui sont occupées par les atomes d'oxygène et d'azote et par les atomes d'hydrogène attachés à ces atomes (azote et oxygène). Tous les composés ont montré une valeur de TPSA comprise entre 67-108 Å², inférieur à 140 Å², il convient alors de dire qu'ils ont une bonne biodisponibilité par voie orale.
- ✚ Le nombre de liaisons rotatives est utilisé pour identifier la flexibilité de la molécule. Il est considéré comme un bon descripteur de la biodisponibilité orale des médicaments. Tous les composés criblés ont une à quatre liaisons rotatives et flexibles conformes à la limite des critères de la règle de Veber qui est inférieur à 10.

- ✚ La facilité de synthèse d'un médicament est donnée par le score d'accessibilité synthétique (SA) [40], ce score compris entre 1 (facile à réaliser) et 10 (très difficile à réaliser) [41], la facilité de synthèse d'un composé est augmentée avec la diminution de sa valeur. En effet, le ligand L_1 est très facile à synthétiser par rapport aux autres composés avec un score d'accessibilité synthétique égal à 2.93, par contre, le complexe ZnL_3 a donné le score d'accessibilité synthétique le plus élevé de $SA = 4.38$, est le plus difficile à synthétiser.
- ✚ Tous les composés sont peu à moyennement soluble dans l'eau ce qui peut influencer leur solubilité et circulation dans le sang avec une concentration suffisante. Toutefois, il sera possible de contourner ce problème lors de l'optimisation de ce composé en tenant en compte les valeurs moyenne de leurs accessibilités à la synthèse chimique.

A la lumière de l'analyse des données obtenus du serveur SwissADME, à l'exception du ligand L_3 , tous les molécules testées s'inscrivent parfaitement dans la marge des critères imposés par les règles de Lipinski et Veber, indiquant que ces composés ne vont pas poser des problèmes d'absorption en cas de biodisponibilité par voie orale.

Tableau V.12 : Propriétés physico-chimiques des ligands **L₁**, **L₃** et de leurs complexes de Cu(II) et Zn(II) calculées à partir du serveur SwissADME.

| Composé Propriétés | L₁ | CuL₁ | ZnL₁ | L₃ | CuL₃ | ZnL₃ |
|-------------------------------------|--|--|--|---|--|--|
| Formule | C ₁₆ H ₁₀ O ₄ | C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₄ Cl ₂ Cu | C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₄ Cl ₂ Zn | C ₂₂ H ₁₄ Br ₂ N ₂ O ₃ | C ₂₂ H ₁₆ N ₄ O ₃ Cl ₂ Br ₂ Cu | C ₂₂ H ₁₆ N ₄ O ₃ Cl ₂ Br ₂ Zn |
| PM (g/mol) | 266.25 | 434.76 | 436.60 | 515.17 | 678.65 | 680.48 |
| Log P | 2.72 | 1.31 | 1.31 | 5.25 | 3.81 | 3.91 |
| Solubilité dans l'eau | MS | MS | MS | PS | PS | PS |
| TPSA (Å²) | 67.51 | 70.08 | 70.08 | 74.83 | 107.08 | 107.08 |
| H bond A | 4 | 4 | 4 | 4 | 6 | 6 |
| H bond D | 1 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 |
| Nb LF | 2 | 1 | 1 | 4 | 2 | 2 |
| réfractivité molaire | 74.38 | 94.01 | 94.01 | 122.43 | 142.24 | 142.24 |
| R Lipinski | Oui | Oui | Oui | Non | Oui | Oui |
| R Veber | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui |
| AS | 2.93 | 4.07 | 3.87 | 3.66 | 4.18 | 4.38 |

MS : modérément soluble, PS : peu soluble, Nb LF : nombre des liaisons flexibles et AS: Accessibilité à la synthèse.

VI-1-3-e- Propriétés toxico-pharmacocinétiques

Les résultats de la prédiction des propriétés toxico-pharmacocinétiques des ligands **L₁**, **L₃** et de leurs complexes de Cu(II) et de Zn(II) obtenus à l'aide du serveur ADMET-SAR sont rapportés dans le tableau V.13. L'analyse des ces résultats révèlent que :

- La prédiction de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BBB) est très importante, quand elle est limitée elle protège le système nerveux central (SNC) de l'exposition à des molécules inoffensives pour les organes périphériques mais toxiques pour les neurones du cerveau. Les composés **L₁**, **L₃**, **CuL₃** et **ZnL₃** ont montré des valeurs positives de pénétration de la barrière hémato-encéphalique [42], par conséquent ils peuvent avoir un risque de provoquer des effets nocifs sur le système nerveux central, contrairement aux complexes **CuL₁** et **ZnL₁** sont incapables d'atteindre le SNC, ce dernier est donc protégé de tout effet néfaste que pourraient provoquer par ces complexes. Aucune des molécules n'a montré d'effet inhibiteur de la glycoprotéine P.
- Tous les composés testés n'ont aucun effet inhibiteur sur les isoformes CYP1A2, CYP2C19 et CYP3A4 et donc pas de modification de leurs activité. D'autre coté, nous avons également noté un résultat positif d'inhibition de CYP2C9 par le ligand **L₁** mais aucune inhibition ou modification n'a été enregistrée pour le reste des composés. La dernière isoforme "CYP2D6" pourrait être inhibée et sa structure modifiée par le ligand **L₃**. L'inhibition de ces enzymes est une source importante d'interactions médicamenteuses indésirables étant donné que l'activité des CYP peut être modifiée sous l'action de substances inhibitrices, qui vont provoquer une diminution du métabolisme et donc une augmentation des concentrations du médicament [43].
- Le profil de la toxicité de nos composés a été calculé aussi à l'aide du serveur ADMET-SAR, et a montré que tous les composés étudiés étaient prédits comme non toxiques pour l'AMES (AMEST) et non cancérigènes. Il convient de noter que la toxicité de l'AMES représente une excellente mesure de la mutagénicité bactérienne. Cependant, la prédiction des risques environnementaux de ces composés a révélé que sauf le ligand **L₁** qui est biodégradable. Tous les complexes pourraient induire une toxicité orale aiguë de type III alors que les ligands pourraient induire une toxicité de type II.
- la prédiction des risques environnementaux des composés a révélé que sauf le ligand **L₁** est biodégradable ce qui n'est pas le cas pour le reste des molécules.

Tableau V.13 : Propriétés toxico-pharmacocinétiques des ligands **L₁**, **L₃** et de leurs complexes de **Cu(II)** et **Zn(II)** à partir du serveur ADMET-SAR.

| Composé Propriétés | L₁ | CuL₁ | ZnL₁ | L₃ | CuL₃ | ZnL₃ |
|--|----------------------|------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|------------------------|
| AMEST | Non | Non | Non | Non | Non | Non |
| Cancérogène | Non | Non | Non | Non | Non | Non |
| hERG | Faible | Faible | Faible | Faible | Faible | Faible |
| inhibiteurs PG | Non | Non | Non | Non | Non | Non |
| CYP1A2 inhibition | Non | Non | Non | Non | Non | Non |
| CYP2C19 inhibition | Non | Non | Non | Non | Non | Non |
| CYP2C9 inhibition | Oui | Non | Non | Non | Non | Non |
| CYP2D6 inhibition | Non | Non | Non | Oui | Non | Non |
| CYP3A4 inhibition | Non | Non | Non | Non | Non | Non |
| BBB | + | - | - | + | + | + |
| HIA | + | + | + | + | + | + |
| Caco-2 | + | - | - | - | - | - |
| Biodégradation | + | - | - | - | - | - |
| Toxicité orale aiguë | II | III | III | II | III | III |
| Cancérogénicité (trois classes) | N'est pas requis | N'est pas requis | N'est pas requis | N'est pas requis | N'est pas requis | N'est pas requis |

- En outre, tous les complexes ont été prédits comme de faibles bloqueurs du gène humain lié à l'éther-a-go-go (hERG). Il est important de se rappeler que le canalpotassique hERG joue un rôle central dans la régulation de l'excitabilité cardiaque et le maintien d'un rythme cardiaque normal, si hERG est bloqué par certains médicaments, il peut provoquer une arythmie cardiaque et la mort [40]. De plus, sauf le ligand **L₁** qui a présenté une pénétration de la perméabilité du carcinome colorectal (Caco-2), ce qui est le contraire des autres composés ont montré une faible pénétration de la perméabilité du carcinome colorectal (Caco-2).
- Les valeurs positives de HIA suggèrent que tous les composés pourraient être mieux absorbés dans tous les segments intestinaux lors d'une administration par voie orale.

V-2- Activité biologique

Compte tenu de la grande importance révélée des coumarines et leurs complexes de métaux de transition dans les applications biologiques et/ou thérapeutiques principalement comme antitumorales, antivirales (en particulier contre le VIH), antibactériennes, antifongiques, anti inflammatoires..., nous nous sommes intéressées à étudier dans ce chapitre la sensibilité des bactéries (*Escherichia coli* (à gram négatif), *Staphylococcus* (à gram positif) aux ligands **L₁** et **L₃** ainsi qu'à leurs complexes métalliques de Cu(II), Co(II) et Zn(II). Par la suite, nous avons analysé leur pouvoir antioxydant par la méthode de piégeage des radicaux libres (DPPH').

V-2-1- Activité antibactérienne

L'activité antibactérienne des ligands (**L₁**, **L₃**) et de leurs complexes métalliques, ainsi que celle du solvant DMSO seul, a été évaluée contre une bactérie à Gram-positif et deux bactéries à Gram-négatives selon la méthode de diffusion des disques. Cette dernière est simple et couramment utilisée dans les laboratoires hospitaliers ; il nécessite des disques commerciaux, le milieu utilisé est de la gélose Mueller-Hinton avec 2% de glucose et le diamètre de la zone d'inhibition est lu visuellement 24 h après incubation à 37 °C.

L'activité antibactérienne a été estimée sur la base de la taille de la zone d'inhibition autour des disques de papier sur les plaques de géloseensemencées. La sensibilité aux différents produits est classée selon le diamètre des zones d'inhibition comme suit [44] :

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

✓ extrêmement sensible (+++) pour le diamètre supérieure à 20 mm.

Ensuite l'activité antibactérienne des composés testés ont été comparée à celle d'un antibiotique de référence (ATB). Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau V.14 et illustrés sur la figure V.15.

Il est à noter qu'aucune zone d'inhibition n'a été observée pour le solvant DMSO seul. Ce qui laisse supposer qu'il n'est pas impliqué dans l'activité antibactérienne des ligands, ni celle des complexes. En effet, le DMSO est considéré comme étant un solvant stérile, ne favorisant pas la prolifération bactérienne.

Tableau V.14: Diamètre de zone d'inhibition en (mm) du ligand L₁ et de ses complexes métalliques (II) ainsi que de l'antibiotique de référence "Cefoxitine 30 µg".

| Souche bactérienne | Diamètre de zone d'inhibition (mm) | | | | |
|----------------------|------------------------------------|------------------|------------------|------------------|-------------|
| | L ₁ | ZnL ₁ | CuL ₁ | CoL ₁ | ATB |
| <i>S.Aureus</i> | 18 (++) | 17 (++) | 14 (+) | < 1 (-) | 20 (++) |
| <i>E. Coli</i> | < 1 (-) | < 1 (-) | < 1 (-) | < 1 (-) | 25 (+++) |
| <i>P. Aeruginosa</i> | < 1 (-) | < 1 (-) | < 1 (-) | < 1 (-) | 30 (+++) |

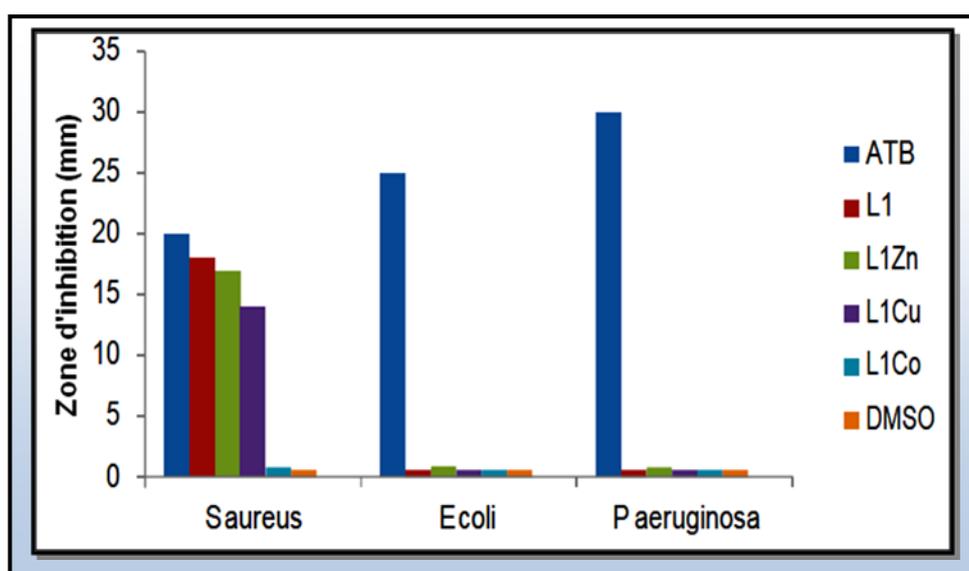


Figure V.15: Diamètres des zones d'inhibition du ligand L₁ et de ses complexes.

D'après les résultats de l'étude (*in-vitro*) obtenus, les souches bactériennes se comportent différemment vis-à-vis des produits testés. En effet, les bactéries à gram négatif *Escherichia Coli* et *Pseudomonas Aeruginosase* se sont révélées résistantes et plus complexes que celle de *Staphylococcus aureus* (bactérie à Gram positif), cela peut être attribué à leurs parois cellulaires différentes. La paroi cellulaire des bactéries Gram-positives est entièrement composée de polyglycogène peptidique. La couche de peptidoglycane est composée d'un réseau de pores qui permettent aux molécules étrangères de pénétrer dans la cellule sans difficulté et de favoriser l'absorption des cellules. La paroi cellulaire des bactéries Gram-négatives est composée d'une fine membrane de peptide polyglycogène et d'une membrane externe constitué de lipopolysaccharide, de lipoprotéine et de phospholipides. En raison de la structure cellulaire complexe de la bicouche, la membrane externe est une barrière potentielle contre les molécules étrangères ayant un poids moléculaire élevé.

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

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

Tableau V.15: Diamètre de zone d'inhibition en (mm) du ligand L₃ et de ses complexes métalliques (II) ainsi que de l'antibiotique de référence "Gentamicin 10µg".

| Souche bactérienne | Diamètre de zone d'inhibition (mm) | | | | |
|----------------------|------------------------------------|------------------|------------------|------------------|-------------|
| | L ₃ | CuL ₃ | CoL ₃ | ZnL ₃ | ATB |
| <i>S.Aureus</i> | 13 (++) | 6 (-) | 17 (++) | 16 (++) | 20 (++) |
| <i>E. Coli</i> | 11 (+) | 6 (-) | 6 (-) | 11 (+) | 22 (+++) |
| <i>P. Aeruginosa</i> | 10 (+) | 10 (+) | 9 (+) | 9 (+) | 18 (++) |

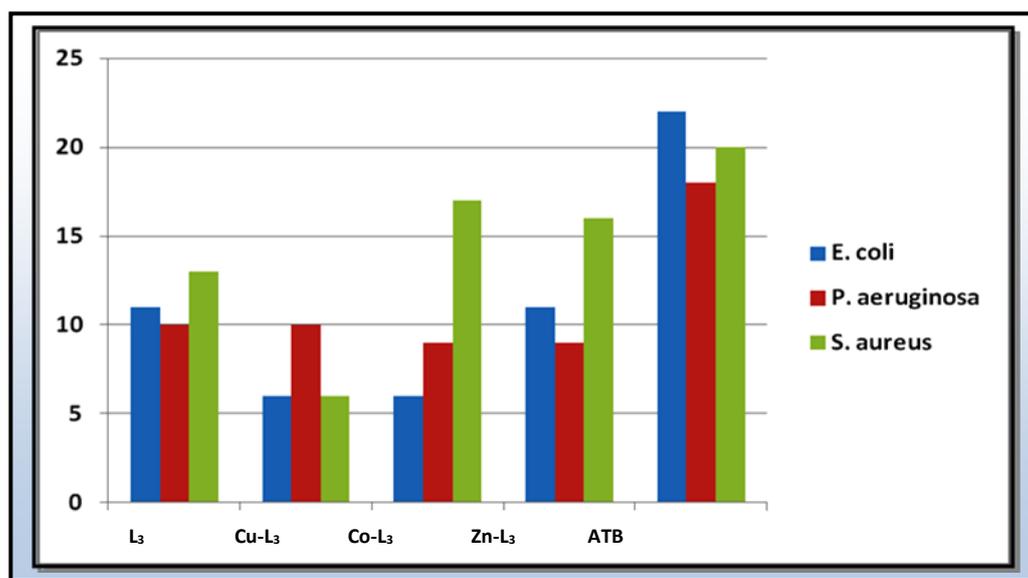


Figure V.16: Diamètres des zones d'inhibition du ligand L₃ et de ses complexes.

Le ligand L₃ (Tableau V.15) présente une bonne activité sur toutes les bactéries testées comparée à celle de l'antibiotique utilisé, avec une zone d'inhibition qui s'étend entre 10-13mm, cela est probablement dû à la nature du substituant sur l'anneau coumarinique.

Contrairement au complexe de CoL₁, le complexe CoL₃ présente une activité antibactérienne sur les trois souches particulièrement sur la souche staphylococcus aureus là où il affiche une activité très remarquable de diamètre 17 mm (qui est proche de celle de l'antibiotique de référence).

De plus, l'activité antibactérienne du complexe du ZnL₃ est plus élevée que celle du ligand libre, ce qui indique que la coordination du ligand L₃ au zinc augmente son l'activité. Il a été suggéré que la complexation réduit la polarité de l'ion métallique principalement en raison du partage partiel de sa charge positive avec des groupements donneurs dans le système de cycle de chélate entier. Ainsi, le processus de chélation augmente la nature lipophile de l'atome central, qui à son tour, favorise sa pénétration à travers la couche lipidique de la membrane bactérienne, permettant ainsi au complexe métallique de traverser la membrane plus facilement [45,46].

D'autres facteurs, peuvent avoir une influence sur l'activité antimicrobienne, tels que, la solubilité et la conductivité [47].

Les complexes de Zn(II) sont plus actifs par rapport aux complexes de Cu(II). Ce résultat pourrait être prédit par les calculs DFT. Les valeurs d'écart énergétique HOMO-LUMO des

complexes de Zn(II) sont plus faibles ce qui reflète l'activité antimicrobienne la plus élevée de ces composés.

V-2-2- **Activité antioxydante**

Le pouvoir antioxydant des ligands **L₁**, **L₃** et de leurs complexes correspondants de cuivre, cobalt et zinc a été mesuré par la méthode spectrophotométrique, décrite dans le chapitre II, qui utilise le radical 2,2-diphényl-1-picryl-hydrazyle (DPPH[•]).

Le teste radicalaire (DPPH[•]) fournit un moyen facile et rapide d'évaluer les activités anti radicalaires des antioxydants. DPPH[•] est un radical libre et stable contenant un électron impair dans sa structure et généralement utilisé pour la détection de l'activité de piégeage des radicaux dans l'analyse chimique [48].

En présence de molécules capables de fournir des atomes d'hydrogènes (AH), le caractère radicalaire de 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle (couleur violette) est neutralisé et le transforme en 2,2-diphényl-1-picrylhydrazine incolore selon l'équilibre suivant :



Le degré de décoloration indique l'activité antioxydante de piéger un radical libre. En mesurant la diminution de l'absorbance par spectrophotométrie à 517 nm, l'inhibition du radical libre DPPH en pourcentage (I%) a été calculée à partir de l'équation suivante :

$$\%I = [(A_{\text{DPPH}} - A_{\text{S}}) / A_{\text{DPPH}}] \times 100$$

Avec: **A_{DPPH}**: Absorbance du DPPH dans le DMSO à 517nm.

A_S: Absorbance de l'échantillon à 517nm.

Les résultats sont comparés à l'acide ascorbique (pris comme référence). L'activité antioxydante de ce dernier a été mesurée dans les mêmes conditions que les composés étudiés.

Les pourcentages de piégeage (% I) ont été calculés puis représentés en fonction de la concentration [48,49]. Tous les essais ont été effectués trois fois afin de vérifier la reproductibilité. L'effet inhibiteur de DPPH[•] par les ligands **L₁**, **L₃** et de leurs complexes métalliques synthésés en fonction de la concentration est représenté sur les figures V.17.

Les résultats ont révélé que les pourcentages d'inhibition augmentent avec l'augmentation de la concentration des échantillons à testés, et donc les ligands et leurs complexes correspondants présentent une activité en tant qu'agents de radicaux libres.

La figure V.17-a montre qu'à partir de la concentration 0,0125M les complexes M-L₁ présentent un pourcentage d'inhibition supérieur à celui du ligand libre et le complexes de cobalt montre un meilleur effet. Tandis que le ligand L₃ présente une bonne activité à piéger le radical DPPH supérieure à 50 % à partir de la concentration 0.4 mmol/L et une inhibition maximale atteint le 85 % à 1 mmol/L, et elle est supérieur à celle de leur complexes métalliques qui présentent une activité modérée. Une meilleure activité antioxydante des complexes M-L₃ est celle observée avec le complexe de cuivre, ce dernier ayant un pourcentage d'inhibition à 29 % à une concentration de l'ordre de 0.1 mmol/l.

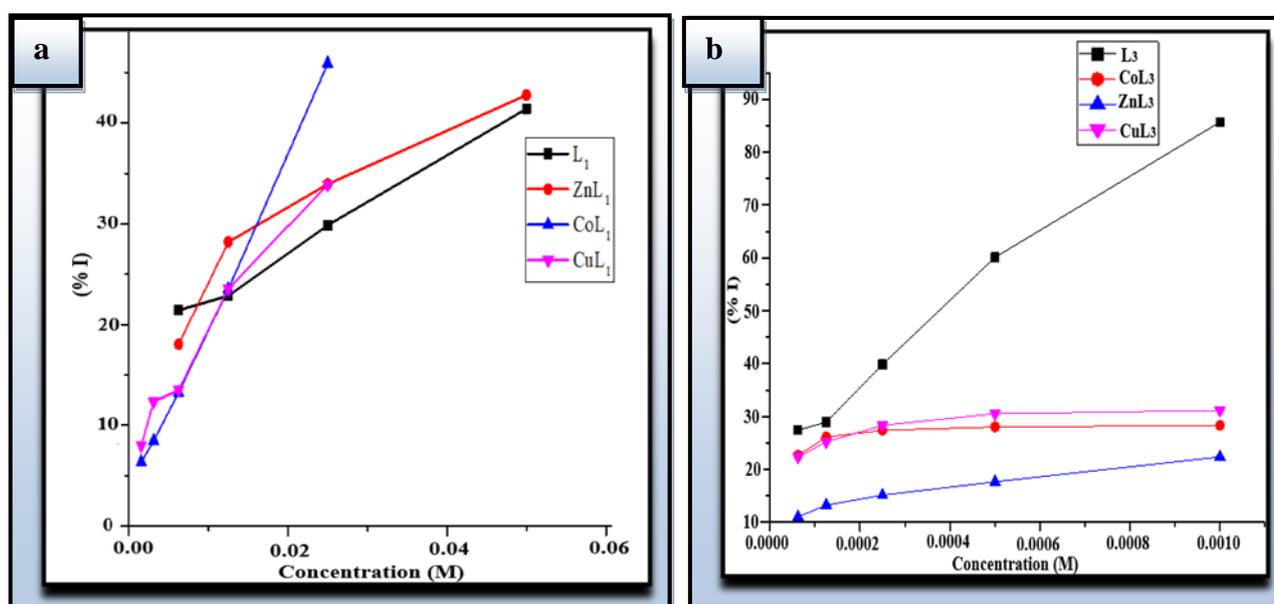


Figure V.17 : Pourcentage d'inhibition des ligands L₁, L₃ et de leurs complexes métalliques.

L'action de ces composés synthétisés est supposée être due à leur capacité de donation d'atome d'hydrogène ou d'un électron. Les résultats représentés dans la figure V.18 ci-après, montrent la variation IC₅₀ (mol/l) des ligands L₁, L₃ et de leurs complexes métalliques en comparaison avec l'acide ascorbique (AA).

L'IC₅₀ est inversement proportionnel à la capacité antioxydante d'un composé, exprime la quantité d'antioxydant requise pour diminuer la concentration du radical libre de 50%. Plus la valeur d'IC₅₀ est petite, plus l'activité antioxydante d'un composé est intéressante.

Les ligands sont actifs en présence du DPPH•, particulièrement le L₃ qui a présenté une activité très élevée par rapport au ligand L₁, ceci s'explique par le fait que le ligand L₃ libère facilement son

proton pour réduire DPPH•, dû à la position du groupement OH sur le cycle coumarinique qui le rend plus acide (plus actif).

A l'exception du complexe ZnL₁, les complexes CuL₁ et CoL₁ présentent de faibles valeurs de IC₅₀ (0,0267, 0.0384 mol/l respectivement) montrant une activité antioxydante importante qui est relativement proche de celle de l'acide ascorbique (0.0008 mg/mL), tandis que le ligand libre (L₁) montre une valeur de 0.0866 mol/l qui est très élevée.

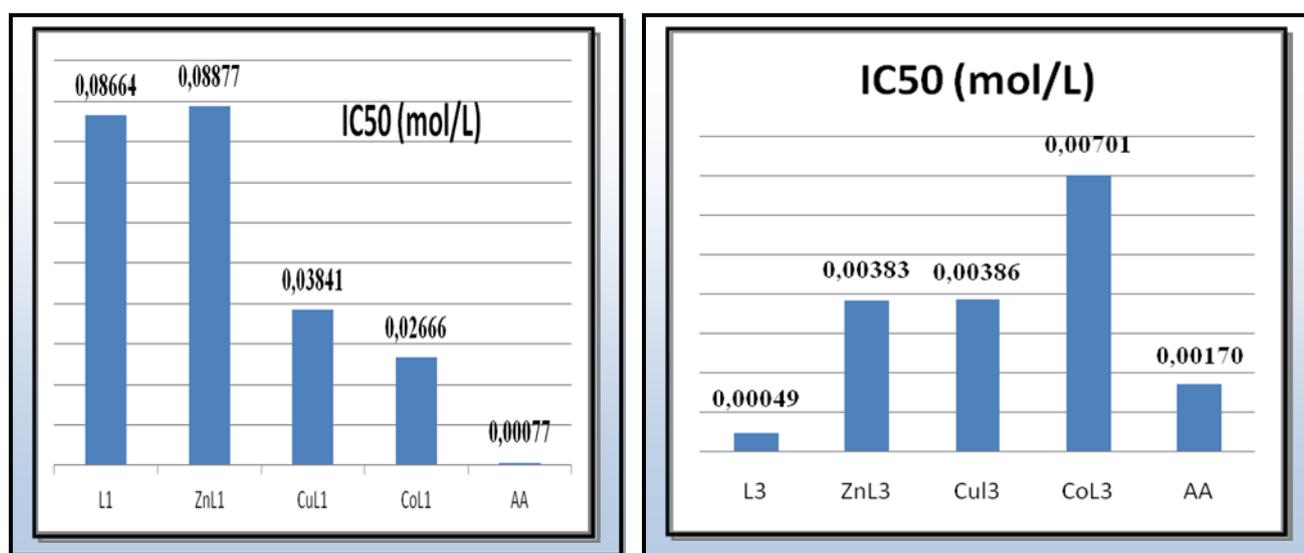


Figure V.18 : Effet d'inhibition du radical DPPH• (IC₅₀) par les ligands L₁, L₃ et leurs complexes métalliques.

L'amélioration de l'activité antioxydante des complexes M-L₁ par rapport au ligand libre est probablement due à la présence du groupement phénolique OH non déprotoné [50], et/ou au faible potentiel d'oxydation de l'ion métallique de ces complexes qui peuvent facilement libérer un électron pour participer à la réduction de DPPH.

En effet, le ligand L₃ montre une valeur d'IC₅₀ (0.49 mmol/l) plus faible qu'à celle de l'acide ascorbique. Cette activité est liée à la mobilité des atomes d'hydrogène du ligand L₃ en présence d'un radical libre DPPH, l'atome H est transféré sur ce dernier pour le transformer en une molécule stable DPPH-H, ceci provoque une diminution de la concentration du radical libre et également la diminution de l'absorbance au cours du temps de réaction jusqu'à l'épuisement de l'antioxydant donneur d'hydrogène. La comparaison de la valeur de IC₅₀ du ligand L₃ et celles de leurs complexes métallique montre que la coordination du ligand diminue l'activité de ce dernier allant de Co(II) < Cu(II) ≈ Zn(II) [51].

V-3- Conclusion

Les calculs DFT et TD-DFT au niveau B3LYP/6-311G** /Lan12DZ ont été effectuées en phase gazeuse pour étudier les propriétés structurales et spectroscopiques des ligands **L1**, **L3** et de leurs complexes métalliques (Cu(II), Zn(II)). Conformément aux propriétés expérimentales, Les géométries optimisées des complexes étudiés ont révélé une géométrie octaédrique leur formule générale étant $[ML(NH_3)_2Cl_2] \cdot H_2O$ avec $M = (Cu, Zn)$. Les ligands sont liés dans tous les cas, de manière bidente, les atomes de chlore et les molécules de NH_3 complétant la structure géométrique des complexes. Les résultats des énergies de complexation ont permis d'établir un classement des complexes selon leur stabilité, les composés de zinc (II) s'avérant plus stables que leurs homologues de cuivre (II).

Les propriétés moléculaires et spectroscopiques calculées (IR, Uv-visible) ont validé les résultats expérimentaux. Les méthodes de calcul utilisées sont capables de fournir de bonnes descriptions structurelles pour les complexes.

Les valeurs de l'écart énergétique HOMO – LUMO étaient de 4,231 eV pour **L1** et 4,426 eV pour **L3**. Ces faibles valeurs soutiennent la possibilité que des interactions de transfert de charge aient lieu au sein des molécules.

Les résultats de l'étude in silico des propriétés physicochimiques ont montré que toutes les molécules testées possèdent de bons profils ADMET et présentent de bonnes propriétés physicochimiques en répondant à la règle de Veber et Lipinski. Nos résultats ont mis en évidence une bonne biodisponibilité par voie orale avec une facilité d'absorption ou de perméabilité dans le corps de nos composés. De plus, la plupart de nos composés présentent de bonnes propriétés pharmacocinétiques tels que la facilité de leur absorption par la membrane gastro-intestinale. De même, de bons résultats ont été obtenus pour les paramètres de toxicité. En effet, tous les composés testés se sont montrés non cancérigènes non mutagènes et ils ne sont pas des bloqueurs du gène hERG. Nous pouvons donc dire que de bons résultats de filtrage candidat-médicament ont été obtenus pour la plupart de nos composés.

Des évaluations in vitro des composés contre des souches de bactéries connues pour être infectieuses chez les hommes ont montré qu'à l'exception du complexe du CoL_1 , Tous les composés testés sont plus actifs contre la bactérie à Gram-positive (*Staphylococcus aureus*) que contre les bactéries à Gram-négatives (*Escherichia Coli* et *Pseudomonas Aeruginosase*), cela peut être dû à leurs parois cellulaires différentes.

Le test antioxydant nous a permis de conclure que tous les composés testés sont actifs sur le radical DPPH•, et que le ligand **L3** a manifesté une meilleure activité.

V-4- Références

- [1] A.D. Becke, *Physical Review A*, (1988), 38(6), 3098-3100.
- [2] C. Lee, W. Yang and R.G. Parr, *Physical Review B*, (1988), 37, 785-789.
- [3] F. Neese, *Molecular Science*, (2012), 2, 73-78.
- [4] F. Neese, *Journal of Chemical Physics*, (2007), 127(16) 164112.
- [5] V. Balachandran, G. Santhi, V. Karpagam, B. Revathi, and M. Karabacak, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, (2014), 136, 451-463.
- [6] B.R. N'guessan, K.D. Yapo, K.S. Ouffoue, N. Ziao, T.S. Beguems, and Y.T. N'guessan, *Journal de la Société Ouest-Africaine de Chimie*, (2019), 048, 1-18.
- [7] S. Špirtović-Halilović, M. Salihović, S. Trifunović, S. Roca, E. Veljović, A. Osmanović, M. Vinković and D. Završnik, *Journal of the Serbian Chemical Society*, (2014), 79(11), 1405-1411.
- [8] (a) K. Fukui, *Science*, (1982), 218(5474), 747-754.
(b) R. Kumar, S. Obrai, and J. Mitra, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* (2013), 115, 244-249.
- [9] A. Terbouche, C. Ait-Ramdane-Terbouche, S. Djebbar, D. Gerniche, R. Bagtache, N.E.H. Bensiradj, A. Saal, and D. Hauchard, *Journal of Molecular Structure*, (2014), 1076, 501-511.
- [10] N. Tidjani-Rahmouni, N.E.H. Bensiradj, S. Djebbar, and O. Benali-Baitich, *Journal of Molecular Structure*, (2014), 1075, 254-263.
- [11] Y. Zhao and D.G. Truhlar, *Theoretical Chemistry Accounts*, (2007), 120(1-3), 215-241.
- [12] W.J. Hehre, R.F. Stewart and J.A. Pople, *Journal of Chemical Physics*, (1969), 51, 2657-2664.
- [13] J.B. Collins, P.R. Schleyer, J.S. Binkley and J.A. Pople, *Journal of Chemical Physics* (1976), 64, 5142-5151.
- [14] F.M. Macdonald, P.J. Sadler, *Polyhedron*, (1991), 10(12), 1443-1448.
- [15] B.D. Rochon, R. Melanson, and N. Farrel, *Acta Crystallographica*, (1993), C49, 1706-1715.
- [16] T.M. Dyson, E.C. Morrison, D.A. Tocher, L.D. Dale, and D.I. Edwards, *Inorganica Chimica Acta*, (1990), 169(1), 127-131.
- [17] M.B. Roy, P.C. Mandal, S.N. Bhattacharyya, and J. Radioanal, *Nuclear Chemistry*, (1995), 191(2), 337-348.
- [18] M.B. Roy, P.C. Mandal, and S.N. Bhattacharyya, *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, (1993), 93, 2485-2490.
- [19] P.J. Stephens, F.J. Devlin, C.F. Chabalowski and M.J. Frisch, *Journal of Physical Chemistry*, (1994), 98, 11623-11627.
- [20] A.D. Becke, *Journal of Chemical Physics*, (1993), 98, 5648-5652.
- [21] C. Lee, W. Yang, and R.G. Parr, *Physical Review B*, (1988), 37(2), 785-789.

- [22] M. Odabaşođlu, Ç. Albayrak, O. Büyükğüngör, H. Goesmann, *Acta Crystallographica*, (2003), C59, o234-o236.
- [23] P.J. Hay, W.R. Wadt, *Journal of Chemical Physics*, (1985), 82(1), 270-283.
- [24] P.J. Hay, W.R. Wadt, *Journal of Chemical Physics*, (1985), 82(1), 284-298.
- [25] P.J. Hay, W.R. Wadt, *Journal of Chemical Physics*, (1985), 82(1), 299-310.
- [26] D. Guibedj, H. Bougherara, M. Kadri, H. Akkari, M.Berredjem and A. Khaled, *Journal of Molecular Structure*, (2019), 1-45.
- [27] B. Canault. Thèse de doctorat, Université d'Orléans, Français. NNT : 2018ORLE2048, tel-02296720, (2018).
- [28] C.A. Lipinski, F. Lombardo, B.W. Dominy and P.J. Feeney, *Advanced Drug Delivery Reviews*, (2001), 46(1-3), 3-26.
- [29] D.F. Veber, S.R. Johnson, H.Y. Cheng, B.R. Smith, K.W. Ward and K.D. Kopple, *Journal of Medicinal Chemistry*, (2002), 45(12), 2615-2623.
- [30] R. Cecchelli, V. Berezowski, S. Lundquist, M. Culot, M. Renftel, M.P. Dehouck and L. Fenart, *Nature Reviews Drug Discovery* (2007), 6(8), 650-661.
- [31] H.K. Shin, Y.M. Kang and K.T. No, *Handbook of Computational Chemistry*, (2016), 1-37
- [32] A. Daina, O. Michielin and V. Zoete, *Scientific Reports*, (2017), 7(1), 42717.
- [33] F. Cheng, W. Li, Y. Zhou, J. Shen, Z. Wu, G. Liu, P.W. Lee and Y. Tang, *Journal of Chemical Information and Modeling*, (2012), 52 (11), 3099-3105.
- [34] R. Liu, H. Sun, and S.S. So, *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, (2001), 41, 1623-1632.
- [35] G. Klopman, L. R. Stefan and R. D. Saiakhov, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, (2002), 17, 253-263.
- [36] J.A. Castillo-Garit, Y. Marrero-Ponce, F. Torrens and R. Garcia-Domenech, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, (2008), 97, 1946-1976.
- [37] A. Lagunin, D. Filimonov, A. Zakharov, W. Xie, Y. Huang, F. Zhu, T. Shen, J. Yao, and V. Poroikov, *QSAR & Combinatorial Science*, (2009), 28, 773-928.
- [38] R.G. Susnow, and S.L. Dixon, *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, (2003), 43(4), 1308-1315.
- [39] F. Broccatelli, E. Carosati, A. Neri, M. Frosini, L. Goracci, T.I. Oprea and G. Cruciani, *Journal of Medicinal Chemistry*, (2011), 54(6), 1740-1751.
- [40] I. Abdelli, F. Hassani, S. Bekkel Brikci, S. Ghalem, *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, (2020), 2-12.
- [41] P. Ertl, and A. Schuffenhauer, *Journal of Cheminformatics*, (2009), 1(1), 8.

[42] A. Iraj, O. Firuzi, M. Khoshneviszadeh, H. Nadri, N. Edraki, and R. Miri, *Bioorganic Chemistry*, (2018), 77, 223-235.

[43] A.M. Taburet, and V. Furlan, *Thérapeutique : La Lettre de l'Infectiologue-Tome XV*, (2000), (1), 12-17.

[44] Y.M. Choi, D.O. Noh, S.Y. Cho, H.J. Suh, K.M. Kim, and J.M. Kim, *LWT-Food Science and Technology*, (2006), 39(7), 756-761

[45] A.K. Sharma, and S. Chandra, *Spectrochimica Acta Part A : Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, (2011), 78(1), 337–342.

[46] Z.H.A. Wahab, M.M. Mashaly, A.A. Salman, B.A. El-Shetary, and A.A. Faheim, *Spectrochimica Acta Part A*, (2004), 60, 2861-2873.

[47] P. Singh, V. Grover, K. Kumar, and K. Jain, *Journal of the Serbian Chemical Society*, (2011), 76(3), 385-393.

[48] P.D. Duh, Y.Y. Tu and G.C. Yen, *LWT - Food Science and Technology*, (1999), 32, 269-277.

[49] B. Matthaus, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, (2002), 50, 3444-3452.

[50] D. Belkhir-Talbi, M. Makhloufi-Chebli, S. Terrachet-Bouaziz, D. HikemOukacha, N. Ghemmit, L. Ismaili, A.M.S Silva, M. Hamdi, *Journal of Molecular Structure*, (2019), 1179, 495-505.

[51] D. Belkhir-Talbia, N. Ghemmit-Doulache, S. Terrachet-Bouazizb, M. Makhloufi-Chebli, A. Rabahi, L. Ismaili, A.M.S. Silva, *Inorganic Chemistry Communications*, (2021), 127, 108509.



***CONCLUSION
GENERALE***

Ce travail nous a permis de synthétiser quatre ligands dérivés de la coumarine **L1-4** à partir d'une réaction de condensation directe des aldéhydes salicylique (naphtalique) ou 4-bromophénylthiocyanate sur la 4-hydroxycoumarine en présence de la triéthyleamine comme catalyseur. Les analyses élémentaires, spectrométriques de masse, RMN ^1H , RMN ^{13}C , IR et spectrophotométriques UV-visible ont confirmé les structures proposées.

Le mode de coordination des ligands synthésés vis-à-vis des sels de Cu (II), Co (II), Ni (II) et Zn (II) en solution a été suivi par spectrophotométrie Uv-visible, indiquant la formation des complexes monomères.

L'étude du comportement fluorescent des ligands **L3** et **L4** et de leurs complexes métalliques montre que l'ajout de l'ammoniaque améliore les intensités de fluorescence de tous les complexes et elle est dans l'ordre suivant: Cu-L > Zn-L > Co-L > Ni-L.

La synthèse à l'état solide des complexes de cobalt (II), cuivre (II), nickel (II) et zinc (II) avec les ligands **L1-3** a été effectuée par reflux. Les produits de synthèse ont été caractérisés par différentes méthodes d'analyse physicochimiques et spectroscopiques. Les analyses élémentaires nous ont permis de proposer la formule générale $[\text{M}(\text{L})(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]_x \cdot \text{H}_2\text{O}$ pour tous les complexes, ce résultat est soutenu par les faibles valeurs de la conductivité molaire indiquant que les ions chlorures sont impliqués à l'intérieur de la sphère de coordination. Les résultats obtenus par l'analyse thermogravimétrie (ATG, ATD et DSC) montrent l'existence des molécules d'eau d'hydratation dans tous les complexes ML_1 . Les analyses élémentaires, thermiques et spectrométriques RMN ^1H , IR ont confirmé la présence de NH_3 dans la sphère de coordination.

Les mesures magnétiques ainsi que les specters d'absorption électroniques ont montré que dans tous les complexes, l'ion central adopte une géométrie octaédrique déformée. Les ligands se sont liés aux ions métalliques de manière bidentate, les atomes de chlore et les molécules de NH_3 complètent la sphère de coordination. Les valeurs des paramètres du champ cristallin ($10Dq$, B et β) calculées pour les complexes de cobalt et de nickel indiquent un caractère covalent des liaisons métal-ligand.

D'autre part, l'étude du comportement électrochimique des complexes a été réalisée par voltamétrie cyclique, et ce par la comparaison des voltamogrammes cycliques des complexes avec ceux de leurs ligands libres. Les résultats de l'étude nous ont révélé la présence de l'ion métallique dans les complexes synthésés et le transfert d'électron au sein du metal est irréversible.

De plus, les calculs DFT ont été effectués sur les ligands **L1**, **L3** et leurs complexes de cuivre et zinc par la méthode DFT et TD-DFT, avec le couple fonctionnelle / base: B3LYP/6-31+G** / LanL2DZ. La géométrie des molécules optimisées, les fréquences IR ainsi que les absorptions électroniques Uv-visible calculées sont comparées aux valeurs expérimentales et de bons accords sont trouvés. Les analyses ADMET in silico ont montré que la plupart des composés ont une bonne biodisponibilité par voie orale avec la facilité d'absorption par le corps et ne provoquent aucun effet cancérigène.

L'activité antibactérienne vis-à-vis de trois bactéries (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas Aeruginosase* et *Escherichia coli*), a été évaluée in vitro pour les ligands **L1**, **L3** et leurs complexes correspondants de Cu(II), Co(II), et Zn(II) puis comparée à celle des antibiotiques de références. La souche bactérienne *Staphylococcus aureus* est sensible à la plus part des produits testés, contrairement aux souches à Gram négatif plus précisément *Pseudomonas Aeruginosase* qui ont présenté une sensibilité modérée envers le ligand **L3** et ses complexes.

Le test antioxydant nous a permis de conclure que les composés testés sont actifs sur le radical DPPH•, et que le ligand **L3** a manifesté une meilleur activité. Ces composés ouvrent donc la voie à un important domaine de recherche que nous espérons pouvoir développer dans l'avenir.

Enfin il serait intéressant de synthétiser de nouveaux complexes avec d'autres éléments métalliques comme le palladium, le platine pour tester leurs effets biologiques. Afin d'élargir le domaine d'application, il serait aussi intéressant d'évaluer in vitro et in vivo l'activité de ces complexes sur d'autres bactéries, des champignons et d'étudier leurs pouvoir anticancéreux.

Résumé : Le présent travail se concentre sur la synthèse, la caractérisation, l'étude du comportement électrochimique, les calculs DFT et l'étude biologique des complexes de métaux de transition avec les dérivés de coumarine comme ligand. Sur la base des analyses élémentaires, thermiques, RMN ^1H et IR suggèrent des complexes de structure $[\text{M}(\text{L})(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2] \cdot x\text{H}_2\text{O}$. Tous les complexes adoptent une géométrie octaédrique dans laquelle les ligands sont coordonnés aux ions métalliques sous forme bidentate. L'étude du comportement électrochimique des complexes métalliques révèle des processus redox à un transfert d'électrons irréversibles. Les calculs DFT ont été effectués sur les ligands **L₁**, **L₃** et leurs complexes de cuivre et zinc par la méthode DFT et TD-DFT, avec le couple fonctionnelle / base : B3LYP/6-31+G** / LanL2DZ. La géométrie des molécules optimisées, les fréquences IR ainsi que les absorptions Uv-visible calculées sont comparées aux valeurs expérimentales et de bons accords sont trouvés. Les analyses ADMET in silico ont montré que la plupart des composés ont une bonne biodisponibilité par voie orale avec la facilité d'absorption par le corps et ne provoquent aucun effet cancérigène. Le test antioxydant nous a permis de conclure que les composés testés sont actifs sur le radical DPPH•, et que le ligand **L₃** a manifesté une meilleure activité. De plus, la souche bactérienne *Staphylococcus aureus* testée dans cette étude est sensible à la plus part des produits sélectionnés, contrairement aux souches à Gram négatif plus précisément *Pseudomonas Aeruginosase* qui a présenté une sensibilité modérée envers le ligand **L₃** et ses complexes ML_3 .

Mots clés : Synthèse, complexes à ligands hétérocycliques, coumarines, étude électrochimique, activité biologique.

Abstract: The present work focuses on the synthesis, characterization, study of electrochemical behavior, DFT calculations and biological study of transition metal complexes with coumarin derivatives as ligand. Based on elemental, thermal, ^1H NMR and IR analyzes suggest complexes with the structure $[\text{M}(\text{L})(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2] \cdot x\text{H}_2\text{O}$. All the complexes adopt an octahedral coordination in which the ligands are coordinated to the metal ions in the bidentate form. The study of the electrochemical behavior of metal complexes reveals redox processes with irreversible electron transfer. The DFT calculations were performed on the ligands **L₁**, **L₃** and their copper and zinc complexes using the DFT and TD-DFT method, with the functional/base pair: B3LYP/6-31+G**/LanL2DZ. The geometry of the optimized molecules, the IR frequencies as well as the calculated UV-visible absorptions are compared to the experimental values and good agreements are found. ADMET in silico analyzes showed that most of the compounds have good oral bioavailability with ease of absorption by the body and cause no carcinogenic effects. The antioxidant test allowed us to conclude that the tested compounds are active on the DPPH• radical, and that the **L₃** ligand showed better activity. In addition, the *Staphylococcus aureus* bacterial strain tested in this study is sensitive to most of the selected products, unlike the Gram-negative strains, more specifically *Pseudomonas Aeruginosase*, which showed moderate sensitivity to the **L₃** ligand and its ML_3 complexes.

Keywords: Synthesis, heterocyclic ligand complexes, coumarins, electrochemical study, biological activity.

الملخص: الهدف من هذا العمل هو تحضير، تشخيص، دراسة السلوك الكهروكيميائي، الدراسة النظرية باستخدام DFT و TD-DFT، والدراسة البيولوجية للمركبات الحلقية غير المتجانسة المشتقة من الكومارين ومعداته مع مجموعة من المعادن الانتقالية (النحاس، الكوبالت، النيكل والزنك). تشير نتائج التحاليل العنصري والحرارية والتحليل الطيفية مثل طيف الأشعة تحت الحمراء (IR)، طيف الرنين المغناطيسي للبروتون النووي ($^1\text{H NMR}$) والأشعة فوق البنفسجية والمرئية (vU-elbisiv) إلى أن المجمعات المعدنية الانتقالية لها بنية $[\text{M(L)(NH}_3)_2\text{Cl}_2] \cdot \text{x.H}_2\text{O}$. كما كشفت دراسة السلوك الكهروكيميائي للمجمعات المعدنية عن وجود المعدن في المجمعات تم إجراء حسابات DFT على الروابط L_1 و L_3 و معدقات النحاس والزنك الخاصة بها باستخدام طريقة DFT و TD-DFT. تم إجراء عمليات المحاكاة النظرية على مستوى الحساب B3LYP / 6-31 + G ** / LanL2D والنتائج التي تم الحصول عليها قورنت مع البيانات التجريبية. لوحظ اتفاق جيد لجميع التوصيفات. أظهر التحاليل ADMET in silico أن معظم المعقدات سهلة الامتصاص من قبل الجسم ولا تسبب أي آثار مسرطنة. بالإضافة تمت دراسة نشاط مضادات الأكسدة والكائنات الحية الدقيقة لمشتقة الكومارين ومعداته المعدنية. حيث تم تقييم النشاط المضاد للأكسدة لهذه المركبات باختبار DPPH ، ومن خلال النتائج التي تم الحصول عليها يتضح أن L_3 أظهر نشاطاً أفضل، بينما النشاط المضاد للميكروبات أظهر أن السلالة البكتيرية *Staphylococcus aureus* التي تم اختبارها حساسة لمعظم المركبات المختارة، على عكس السلالات سالبة الجرام، وبشكل أكثر تحديداً *Pseudomonas Aeruginosase*، والتي أظهرت حساسية معتدلة تجاه L_3 ومعداته ML_3 .

الكلمات المفتاحية: المركبات الحلقية الغير المتجانسة المشتقة من الكومارين، السند، معدقات المعادن الانتقالية، نشاط مضاد للبكتيريا، نشاط مضاد للأكسدة.