

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique



Université d'Oum El Bouaghi

Faculté des Sciences Exactes et Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Sciences de la Matière

N° d'ordre :

Série :

THÈSE

Présentée par

M^{me} Nour El Houda GUERAH

Pour l'obtention du diplôme de

Doctorat LMD

Filière : Chimie

Spécialité : Chimie des Matériaux

Intitulé

**Synthèse, caractérisation et activité antibactérienne de
nouveaux composés hybrides organiques-inorganiques
et/ou organométalliques à base de métaux de transition**

Soutenu le : 06 / 07 / 2022

Devant le jury :

Fadila BERRAH	Professeur à l'Université d'Oum El Bouaghi	Présidente
Rafika BOUCHENE	Maitre de Conférence A à l'Université d'Oum El Bouaghi	Directrice de thèse
Eric MANOURY	Directeur de recherche au LCC, Toulouse	Codirecteur de thèse
Karim BOUCHOUIT	Professeur à l'Ecole Normale Supérieure, Constantine	Examineur
Jean-Claud DARAN	Directeur de Recherche Emérite au LCC, Toulouse	Examineur
Assia SID	Professeur à l'Université d'Oum El Bouaghi	Examinatrice
Sofiane BOUACIDA	Professeur à l'Université d'Oum El Bouaghi	Invité

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

A daddy, ma mère, mon mari.

Remerciements

DIEU MERCI

*Je remercie **Allah** le tout puissant pour la patience qu'il m'a donné pour réaliser ce travail et atteindre mon objectif.*

*J'aimerais remercier en premier lieu ma directrice de thèse Docteur **Rafika BOUCHENE**, pour la direction attentive de cette thèse, grâce à son expérience et à sa patience, j'ai pu mener à bien ce travail.*

*Je remercie également Monsieur le professeur **Sofiane BOUACIDA** de m'avoir accueilli au sein de l'unité de recherche **CHEMS.Constantine**, et d'accepter d'être un invité d'honneur à ma soutenance de thèse.*

*Mes remerciements vont également aux Docteur **Eric MANOURY** et Docteur **Jean-Claude DARAN**, franchement leurs accueils chaleureux au sein de laboratoire de Chimie de Coordination (LCC) à Toulouse m'avait vraiment marqué, sans oublier leurs conseils précieux et prodigués pour l'accomplissement de ce travail, par ces mots je vous dis grand
Merci.*

*J'exprime ma reconnaissance à Madame la Professeure : **Fadila BERRAH** qui m'a fait l'honneur d'avoir accepté d'être la présidente de jury.*

*Je remercie également Monsieur le Docteur **Jean Claude DARAN**, Monsieur le Docteur **Eric MANOURY**, Monsieur le Professeur **Karim BOUCHOUIT**, et Madame la Professeure **Assia SID** pour l'importance qu'ils ont accordé à mon travail en acceptant d'être membres de ce jury et pour le temps qu'ils ont consacré à l'examen de cette thèse.*

*J'adresse mes plus vifs remerciements à Monsieur **Chems El Dine DJABELLAH** et Docteur **Ouided BENSLAMA** pour leurs rigueurs et leurs aides scientifiques.*

Une grande partie de thèse n'aurait pu être effectuée sans collaborations extérieures. Je remercie notre Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique de m'avoir accordé une bourse d'étude (PROFAS) qui m'a permis de finaliser ma thèse.

*Tout d'abord, j'aimerais remercier les membres du laboratoire de chimie appliquée et technologie des matériaux, spécialement Monsieur **Said AADJMI** et Madame **Safia BOUCHIAA** de m'avoir accueilli et encouragé au cours de mes années de recherche.*

Enfin, j'adresse mes remerciements à tous mes collègues et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail.

Sommaire

INTRODUCTION GENERALE	1
CHAPITRE I: GENERALITES ET TECHNIQUES EXPERIMENTALES	
SECTION I.1: LES COMPOSES HYBRIDES	
I.1.1- INTRODUCTION	4
I.1.2- DÉFINITIONS ET GÉNÉRALITÉS	4
I.1.3- L'HYBRIDATION APPLIQUÉE AUX COMPOSÉS DE COORDINATION	5
I.1.4- LES LIAISONS CHIMIQUES DANS LES COMPLEXES DE COORDINATION	6
I.1.4.1- LA LIAISON DE COORDINATION	6
I.1.4.2- LES LIAISONS INTERMOLÉCULAIRES	7
I.1.5- LE LIGAND	8
I.1.5.1- LES LIGANDS CHÉLATANTS	8
I.1.5.2- LES LIGANDS HÉTÉROCYCLIQUES HYBRIDES AMINE/CARBOXYLATE	9
I.1.5.2.1- L'acide 3-aminopyrazine-2- carboxylique (Hapc)	10
I.1.6- LES CONDITIONS EXPÉRIMENTALES ET LEURS EFFETS SUR L'EMPILEMENT SUPRAMOLÉCULAIRE	14
I.1.6.1- APERÇU SUR LE POLYMORPHISME DANS LES COMPLEXES DE COORDINATION	16
SECTION I.2: METHODES ET TECHNIQUES D'ANALYSE	
I.2.1- INTRODUCTION	20
I.2.2- DIFFRACTION DES RAYONS X (DRX)	20
I.2.3- LA SURFACE DE HIRSHFELD	22
I.2.3.1- PROPRIÉTÉS DES SURFACES D_E ET D_I	22
I.2.3.2- PROPRIÉTÉS DES SURFACES D_{NORM}	22
I.2.3.3- LES EMPREINTES 2D DES SURFACES DE HIRSHFELD	23
I.2.4- PROPRIÉTÉ THERMIQUE	23
I.2.4.1- L'ANALYSE THERMOGRAVIMÉTRIQUE (ATG)	23
I.2.5- L'ANALYSE DU POTENTIEL ZETA	24
CHAPITRE II: CARACTERISATION DES STRUCTURES ETUDIÉES	
II.1- INTRODUCTION	25
II.2- LE COMPORTEMENT ACIDO-BASIQUE DE L'HAPC	26
II.3- LES COMPLEXES DE COORDINATION DU NICKL(II) AVEC L'HAPC	28
II.3.1- PRÉPARATION DES COMPLEXES Ni1 ET Ni2	28
II.3.2- CARACTÉRISATION STRUCTURALE DES COMPLEXES Ni1 ET Ni2	29
II.3.3- COMPARAISON DESCRIPTIVE DES STRUCTURES Ni1 ET Ni2	31
II.3.4- ANALYSE DE LA SURFACE DE HIRSHFELD POUR LES STRUCTURES Ni1 ET Ni2	35
II.4- LES COMPLEXES DE COORDINATION DU CADMIUM(II) AVEC L'HAPC	37
II.4.1- SYNTHÈSE DES POLYMORPHES DE Cd (II)	38
II.4.2- CARACTÉRISATION STRUCTURALE DES POLYMORPHES PM1 ET PM2	38
II.4.3- COMPARAISON DESCRIPTIVE DES POLYMORPHES PM1 ET PM2	39
II.4.4- ANALYSE DE LA SURFACE DE HIRSHFELD DANS LES POLYMORPHES PM1 ET PM2	42
II.4.5- PROPRIÉTÉ THERMALE DES POLYMORPHES PM1 ET PM2	45
CHAPITRE III: ETUDE DE L'ACTIVITE BIOLOGIQUE	
III.1- INTRODUCTION	46

III.2- GÉNÉRALITÉS SUR LES MICRO-ORGANISMES	46
III.2.1- LES BACTÉRIES	46
III.2.2- LES CHAMPIGNONS	47
III.3- MATÉRIELS BIOLOGIQUES UTILISÉS POUR L'ÉTUDE	48
III.3.1- INSTRUMENTS	48
III.3.2- MICROORGANISMES TESTÉS	48
III.3.3- MILIEU DE CULTURE UTILISÉ	49
III.3.4- MÉTHODES DE DÉTERMINATION DE L'ACTIVITÉ ANTIMICROBIENNE	49
III.3.5- MÉTHODES DE DÉTERMINATION DE L'ACTIVITÉ ANTIFONGIQUE	49
III.4- L'AMARRAGE MOLÉCULAIRE	50
III.4.1- PRINCIPE	50
III.4.2- GÉNÉRALITÉ SUR UN DRUG-LIKE	50
III.4.3- GÉNÉRALITÉ SUR LE PROFIL PHARMACOCINÉTIQUE (ADME) ET PRÉDICTION DE LA TOXICITÉ	51
III.5- ACTIVITÉ BIOLOGIQUE DE L'ACIDE 3-AMINOPYRAZINE-2-CARBOXYLIQUE (HAPC) ET SES COMPLEXES ÉTUDIÉS	52
III.5.1- L'ÉTUDE DE L'ACTIVITÉ ANTIBACTÉRIENNE	52
III.5.2- L'ÉTUDE DE L'ACTIVITÉ ANTIFONGIQUE	53
III.6- RÉSULTATS ET DISCUSSION	53
III.6.1- ACTIVITÉ ANTIBACTÉRIENNE	53
III.6.2- ACTIVITÉ ANTIFONGIQUE	54
III.7- DOCKING MOLÉCULAIRE POUR LES COMPLEXES ANHYDRE ET HYDRATÉ DE NI(II)	56
III.7.1- ÉTUDE ADME ET LA SIMILARITÉ MÉDICAMENTEUSE DES COMPLEXES NI1 ET NI2	61
III.8- DOCKING MOLÉCULAIRE POUR LES DEUX POLYMORPHES PM1 ET PM2 DU CD(II)	62
III.8.1- ÉTUDE ADME ET LA SIMILARITÉ MÉDICAMENTEUSE	66
III.9- CONCLUSION	68
CHAPITRE IV: SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DE NOUVEAUX COMPOSÉS ALLYLIQUES FERROCÉNIQUES	
IV.1- INTRODUCTION	69
IV.2- FERROCÈNE ET COMPOSÉS FERROCÉNIQUES	71
IV.3- LES ALLYLAMINES FERROCÉNIQUES	755
IV.4- SYNTHÈSE DES ALCÈNES FERROCÉNIQUES	77
IV.4.1- CONSIDÉRATION GÉNÉRALE	77
IV.4.2- RÉACTION DE WITTIG	77
IV.4.3- PROTOCOLE DE SYNTHÈSE	78
IV.4.3.1- Synthèse du (1-méthylvinyl)ferrocène	78
IV.4.3.2- Synthèse du (2-méthyl-2-propényl) ferrocène	79
IV.4.3.3- Synthèse du (1,1-diméthyl-2-propényl) ferrocène	81
IV.4.3.4- Synthèse du 1-propénylferrocène	822
IV.4.3.5- Synthèse du (2-méthyl-1-propényl) ferrocène	82
IV.5- SYNTHÈSE DES ALLYLAMINES FERROCÉNIQUES	83
IV.5.1- PROTOCOLE DE SYNTHÈSE	83
IV.5.2- SYNTHÈSE DU (3-(N, N-DIMÉTHYLAMINO)-(1-MÉTHYL)-(1-PROPÈNYL))FERROCÈNE	844
IV.5.3- SYNTHÈSE DU (3-(N, N-DIMÉTHYLAMINO)-(1,2 DIMETHYLPROPÈNYL))FERROCÈNE	87
IV.5.4- SYNTHÈSE DU (3-(N, N-DIMÉTHYLAMINO)-(2-MÉTHYLPROPÈNYL))FERROCÈNE	933
IV.6- CHIMIE DU PRODUIT DE CROTONISATION DE L'ACÉTYLFERROCÈNE	944
CONCLUSION GÉNÉRALE	96

Liste des tableaux

<i>N° de tableau</i>	<i>Désignation</i>	<i>N° de la page</i>
Tableau II-1	Données cristallographiques, conditions d'enregistrement et résultat d'affinement des structures Ni1 et Ni2 .	30
Tableau II-2	Géométrie (Å, °) de la sphère de coordination des complexes Ni1 et Ni2 .	32
Tableau II-3	Paramètres des liaisons hydrogène observées dans la structure Ni1 .	32
Tableau II-4	Paramètres des liaisons hydrogène observées dans le complexe Ni2 .	32
Tableau II-5	Données cristallographiques, conditions d'enregistrement et résultat d'affinement des structures PM1 et PM2 .	39
Tableau II-6	Les paramètres des liaisons hydrogène observées dans le polymorphe PM1 .	41
Tableau II-7	Les paramètres des liaisons hydrogène observées dans le polymorphe PM2 .	41
Tableau III-1	Résultat d'amarrage des ligands co-cristallisés, Hapc , Ni1 et Ni2 avec le site actif de l'enzyme Exg.	58
Tableau III-2	Propriétés de ressemblance médicamenteuse de Ni1 et Ni2 .	62
Tableau III-3	Propriétés ADMET de Ni1 et Ni2 .	62
Tableau III-4	Résultat de docking des ligands co-cristallisés, Hapc , PM1 et PM2 dans le site actif de l'enzyme Exg.	64
Tableau III-5	Propriétés ADME-Tox des deux polymorphes PM1 et PM2 .	67
Tableau III-6	Propriétés de Drug-likeness des deux polymorphes PM1 et PM2 .	67

Liste des schémas

<i>N° du schéma</i>	<i>Désignation</i>	<i>N° de la page</i>
Schéma I-1	Présentant la réaction de l' Hapc avec les chlorures de fer (III) hexahydraté dans différentes conditions expérimentales.	15
Schéma I-2	Les trois modes de coordination adoptée par l'ion apc⁻ .	16
Schéma I-3	Présentant le processus d'interconversion des deux complexes polymorphiques.	18
Schéma I-4	Représentant la loi de <i>Bragg</i> , réflexion par les plans réticulaires.	21
Schéma II-1	Présentant la réaction de l' Hapc avec les chlorures de Nickel (II) dans deux différentes conditions expérimentales.	29
Schéma II-2	Présentant la réaction de l' Hapc avec les chlorures de Cadmium (II).	38
Schéma IV-1	Mécanisme de la réaction de Wittig.	77
Schéma IV-2	Synthèse du (1-méthylvinyl) ferrocène- 1 .	79
Schéma IV-3	Synthèse du (2-méthyl-2-propényle) ferrocène- 2 .	79
Schéma IV-4	Réactionnel qui représente le mécanisme de la réaction d'aldolisation/élimination.	81
Schéma IV-5	Synthèse du (1,1-diméthyl-2-propényle) ferrocène- 3 .	81
Schéma IV-6	Synthèse du 1-propényleferrocène- 4 .	82
Schéma IV-7	Synthèse du (2-méthyl-1-propényle)ferrocène- 5 .	83
Schéma IV-8	Synthèse du (3-(N, N-diméthylamino)-(1-méthyl)-(1-propényle))ferrocène- 6 .	84

Schéma IV-9	Mécanisme réactionnel de formation du composé- 6 .	85
Schéma IV-10	Tentative de synthèse du (3-(N,N-diméthylamino)-(1,2-diméthylpropènyle))ferrocène- 7 .	88
Schéma IV-11	Schémas réactionnel proposé pour l'obtention des composés 7A et 7B.	89
Schéma IV-12	Synthèse du (3-(N,N-diméthylamino)-(2-méthylpropènyle))ferrocène- 8 .	93
Schéma IV.13	Le produit observé de la réaction d'aldolisation/élimination.	95
Schéma IV-13	L'ensemble des essais réactionnel pour la réduction de la fonction carbonyle en alcool.	95

Liste des figures

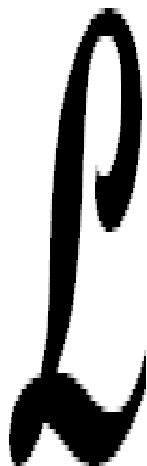
<i>N° de la figure</i>	<i>Désignation</i>	<i>N° de la page</i>
Figure I-1	Diagramme énergétique au niveau B3LYP/6-311++G(2d,2p) avec une correction ZPE pour les différents isomères de l' Hapc	11
Figure I-2	Présentation ellipsoïdale de l' Hapc	12
Figure I-3	Packing des feuilles moléculaires dans le réseau cristallin de l' Hapc	12
Figure I-4	La série des complexes de métaux de transition avec l' Hapc issus par notre équipe de recherche	14
Figure I-5	Les différents modes de coordination du l'anion 3-aminopyrazine-2-carboxylate (apc ⁻)	15
Figure II-1	Valeurs de pKa pour l' Hapc prédites à l'aide des logiciels ACD/pKa et ChemAxon et illustration de l'évolution de la distribution des microespèces par rapport aux valeurs de pH visualisées à l'aide du programme ChemAxon.	27
Figure II-2	Les valeurs du potentiel Zeta de l' Hapc en fonction du pH du milieu.	28
Figure II-3	Présentation Ortep des structures moléculaires des complexes Ni1 et Ni2 .	31
Figure II-4	Les polyèdres de coordination du Ni(II) dans les deux complexes Ni1 et Ni2 .	31
Figure II-5	Réseau des liaisons hydrogène dans la structure Ni1 .	33
Figure II-6	L'empilement moléculaire de la structure du complexe Ni1 .	34
Figure II-7	Réseau des liaisons hydrogène dans la structure du complexe Ni2 selon l'axe b.	34
Figure II-8	L'empilement moléculaire de la structure du complexe Ni2 .	35

Figure II-9	Surface Hirshfeld en mode d_{norm} et en mode shape index des complexes Ni1 et Ni2 .	36
Figure II-10	Empreintes digitales bidimensionnelle et le diagramme des colonnes représentatives des pourcentages de contribution des différents contacts à la SH des complexes Ni1 et Ni2 .	37
Figure II-11	Illustrations ORTEP (montrant le schéma de numérotation des atomes) et la superposition d'unités asymétriques de PM1 et PM2 et vue des chaînes polymères unidimensionnelles à pont chlore montrant la sphère de coordination ($CdCl_4ON$) de Cd (II).	40
Figure II-12	Le réseau intermoléculaire des liaisons hydrogène dans les polymorphes PM1 et PM2 .	42
Figure II-13	Représente la d_{norm} cartographié sur une surface de Hirshfeld : (au milieu) des diagrammes d'empreintes digitales 3D et (en bas) les contributions relatives des principaux contacts intermoléculaires au SH des PM1 et PM2 .	44
Figure II-14	Analyse thermogravimétrique (ATG) des deux polymorphes PM1 et PM2 .	45
Figure III-1	Activité antibactérienne des polymorphes du Cadmium (II) et l' Hapc .	54
Figure III-2	Activité antibactérienne du complexes Ni2 en comparaison avec l' Hapc .	54
Figure III-3	Les tubes expérimentaux contenant les différentes concentrations de ligand Hapc .	55
Figure III-4	Courbes de sensibilité de <i>Candida Albicans</i> à notre ligand Hapc .	55
Figure III-5	Illustration 3D des complexes étudiés dans la cavité catalytique Exg (atome C cyan : Ni1 , atome C orange : Ni2).	57
Figure III-6	Illustrations 2D et 3D montrant les interactions entre Hapc , Ni1 et Ni2 avec le site actif de l'enzyme Exg.	60
Figure III-7	Illustration 3D des ligands étudiés au sein de la cavité catalytique du récepteur (atome C jaune : PM1 , atome C violet : PM2).	61
Figure III-8	Illustrations 2D et 3D montrant les interactions entre Hapc , PM1 et PM2 avec le site actif de l'enzyme Exg.	66
Figure IV-1	Structure de quelques allylamines actifs.	70

Figure IV-2	Structure de Ferrocene	71
Figure IV-3	Oxydation réversible des composés ferroceniques	72
Figure IV-4	Tamoxifènes et ferrocifenes	74
Figure IV-5	Forme mésomère du sel d'inium	83
Figure IV-6	Spectre RMN ¹ H du (3-(N, N-diméthylamino)-(1-méthylpropènyl))ferrocène- 6 .	85
Figure IV-7	Spectre COSY du (3-(N, N-diméthylamino)-(1-méthylpropènyl))ferrocène- 6 .	86
Figure IV-8	Structure du (3-(N, N-diméthylamino)-(1-méthylpropènyl))ferrocène- 6 montrant les corrélations COSY.	87
Figure IV-9	Spectre HMQC du (3-(N, N-diméthylamino)-(1-méthylpropènyl))ferrocène- 6 .	87
Figure IV-10	Spectre RMN ¹ H du 1-(2-(N,N-diméthylamino)éthyl)-1-propènylferrocene- 7A .	89
Figure IV-11	Spectre COSY du 1-(2-(N,N-diméthylamino)éthyl)-1-propènylferrocène- 7A .	91
Figure IV-12	Spectre RMN ¹ H du 1-(2-(N,N-diméthylamino)-1(méthyl)-éthyl)-1-(3-diméthylamino-propènyl)ferrocène- 7B .	92
Figure IV-13	Présentation Ortep du composés 7A et 7B .	93
Figure IV-14	Le spectre RMN ¹ H du (3-(N,N-diméthylamino)-(2-méthylpropènyl))ferrocene- 8 .	94

Introduction Générale

La chimie et la science des matériaux



a science des matériaux est un domaine particulier de la chimie qui a connu depuis de nombreuses années un important développement lié aux différentes applications possibles aussi bien en physique, et en mécanique [1] qu'en biologie. La base de la recherche dans ce domaine consiste à utiliser les différents outils de caractérisation (Cristallographie, RMN..) à la disposition du chimiste pour concevoir des matériaux ayant les propriétés et les performances souhaitées pour une application bien définie. De la recherche à la production, les chimistes de synthèse jouent un rôle névralgique pour répondre à la demande en nouveaux matériaux.

La compréhension des relations structure-propriétés et des différents mécanismes d'interaction intervenant à l'échelle atomique ont incité les chimistes et physiciens des matériaux à apporter des améliorations progressives sur les molécules chimiques intervenant dans la synthèse des matériaux. Cela les a conduit, en se basant sur des matériaux aux propriétés connues, à imaginer de nouvelles manières de combiner des éléments chimiques pour construire des matériaux aux propriétés fonctionnelles inédites. On a assisté alors à la naissance d'une nouvelle classe de matériaux dite les « matériaux hybrides ».

Un matériau hybride est un système dans lequel coexistent à la fois des matrices organiques et inorganiques ce qui lui confère des propriétés complémentaires et/ou nouvelles générées par une synergie. Cette classe de matériaux a suscité un très fort intérêt, aussi bien dans le monde universitaire qu'industriel [1 - 2]. Grâce à leurs propriétés nouvelles associées à leur multifonctionnalité, de tels matériaux peuvent trouver des applications innovantes dans des domaines extrêmement variés : l'industrie pharmaceutique, l'optique, l'électronique, le stockage et la conversion de l'énergie, la catalyse, ...etc [3].

La première partie de cette thèse s'intéresse à la chimie des hybrides organique-inorganiques fondés sur la liaison de coordination M-L (métal-Ligand). Cette investigation s'inscrit dans une continuité thématique développée dans notre équipe de recherche fondée sur les complexes de

[1]: W. Kanda, M. Nakamura, H. Okawa and S.Kida Bull, Chem. Soc., 55, 1982.

[2]: S. O. Pember, J. J. Villafranca and S. J. Benkovic, Biochemistry journal., 25, 1986.

[3]: Z.Basdouri, thèse de doctorat, préparation, caractérisation structural physico-chimique de nouveaux composés de coordination des métaux de Zinc et Cuivre, université Tunis el manar, et université de saragosse, 2019.

coordination des métaux de transition avec des ligands organiques azotés [1]. En pharmacologie, la présence d'un atome d'azote dans une molécule organique confère à cette dernière des propriétés spécifiques très importantes. Cet atome présente un doublet non liant, ce qui donne aux amines un caractère basique ou nucléophile. Par le billet du doublet libre de l'atome d'azote, les amines sont des bons ligands pour de nombreux métaux de transition. Notre choix a été porté sur un dérivé pyrazinique : l'acide 3-aminopyrazine-2-carboxylique (**Hapc**). La fonctionnalisation des unités pyraziniques avec les deux groupements fonctionnels, carboxylique et amine, offre l'opportunité de former des structures supramoléculaires variées et fascinantes.

La pyrazine et ses dérivés constituent une classe importante de composés hétérocycliques présents dans de nombreux produits naturels. Le noyau pyrazine est présent dans de nombreux composés polycycliques d'importance biologique tels que les quinoxalines et les phénazines et les produits naturels bioluminescents tels que les ptéridines et les flavines. Les médicaments contenant de la pyrazine sont également largement utilisés à différentes fins thérapeutiques. Dans ce contexte, nous avons évalué l'activité biologique des composés de coordination préparés à base de l'**Hapc**.

La deuxième partie de ce travail de recherche est aussi basé sur la synthèse de nouveaux composés hybrides aminés organique/organométallique par l'insertion d'une unité ferrocénique dans le squelette organique. Elle a été réalisée au sein du Laboratoire de Chimie de Coordination LCC du CNRS à Toulouse dans le cadre d'une bourse Algéro-Française (PROFAS B⁺).

Le manuscrit de ce travail de thèse s'articule essentiellement sur quatre principaux chapitres :

Le premier chapitre, intitulé mise au point bibliographique, expose des notions fondamentales sur les dérivés hybrides, la chimie supramoléculaire ainsi que les méthodes et techniques d'analyse utilisées pour la caractérisation structurale.

Le deuxième chapitre traite la partie expérimentale de la première partie de thèse et détaille la synthèse et la caractérisation des structures étudiées.

Le troisième chapitre, intitulé : étude biologique, présente une évaluation antibactérienne des complexes issus sur des souches bactérienne de références. De plus dans une seconde partie,

[1]: W. Kanda, M. Nakamura, H. Okawa and S.Kida, Bull. Chem. Soc., 55, 1982.

il expose un criblage moléculaire prévoyant l'effet inhibiteur de nos complexes synthétisés sur une souche fongique très pathogène appelé *Candidas Albicans*.

Le quatrième chapitre aborde la partie réalisée au LCC à Toulouse-France. Il est exposé sous forme de deux parties. Une première englobe une bibliographie sur les ferrocènes en générale et les allylamines ferrocéniques en particulier ainsi qu'une discussion de la méthode performante et originale ; élaboré par notre équipe de recherche ; de synthèse organique de ces dérivés. La seconde partie de ce chapitre présente les résultats de l'application de cette approche de synthèse pour l'obtention d'une nouvelle famille d'amines allyliques ferrocéniques substitués.

Enfin, notre manuscrit se termine par une conclusion générale englobant les principaux résultats obtenus.

Chapitre I
*-Généralités et techniques
expérimentales-*

Vous devez vivre avec le courage d'essayer et

Non pas avec la peur de ne pas y arriver

Section I.1

-Les Composés Hybrides -

I.1.1- Introduction

Les matériaux peuvent être opportunément classés en fonction de leur composition et de la nature des liaisons chimiques entre atomes. La chimie des matériaux hybrides organique-inorganique peut sans aucun doute apporter des réponses pertinentes à certains problèmes socio-économiques associés aux domaines de l'énergie, de l'environnement, du biomédical et de la santé.

I.1.2- Définitions et généralités

Aujourd'hui, le mot "hybride" est devenu courant dans plusieurs secteurs notamment les secteurs des sciences chimiques, physiques et biologiques. Par conséquent de nombreuses définitions ont été reportées dans la littérature concernant ce terme. En chimie, l'utilisation la plus commune du terme hybride est associée au modèle des orbitaux hybrides : sp^3 , sp^2 et sp^1 générées par la combinaison dans différentes proportions des orbitales atomiques 2s et 2p de la couche de valence d'élément comme le carbone. Les indices 3, 2 et 1 correspondent au nombre d'orbitales 2p participant au mélange avec l'orbitale 2s. C'est sur cette base que *Linus Pauling* proposa le modèle de l'hybridation pour décrire les liaisons chimiques entre atomes [1].

L'hybridation est donc utilisée pour décrire une liaison chimique. Néanmoins, la notion d'hybride dans le cadre de la chimie des matériaux s'étant vers l'association des matériaux du monde minéral à ceux du monde organique malgré leurs exceptionnelles diversités.

"Nous appelons un matériau hybride tout système organo-minéral dans lequel l'une des composantes organique ou inorganique se situe dans un domaine de taille compris entre le dixième de nanomètre et la dizaine de nanomètres. Ce sont donc des nano-composites" [2].

En prenant la définition du *Clément Sanchez*, il apparaît donc que l'hybride de *Sanchez* est un nano-composite organique-inorganique. Néanmoins, l'utilisation du terme "hybride" est intrinsèquement plus précise que celle de « nano-composite » et permet d'apprécier le mode d'interaction entre la phase organique et la phase inorganique. En conséquence, en étudiant la nature des différentes interactions qui peuvent exister au sein de cette jonction organique inorganique, une classification des matériaux hybrides en deux grandes familles a été proposée [3]. Les hybrides de classe I et les hybrides de classe II.

[1]: **B. Yasmina, Thèse de Doctorat, Synthèse, caractérisation et étude structurale de composés hybrides et mixtes à base de métaux de transition Université de Mentouri, Constantine 1, 2018.**

[2]: **C. Sanchez, "Matériaux hybrides", Leçon Inaugurale, Jussieu, 1994.**

[3]: **C. Sanchez, and F. Ribot, New J. Chem., 18, 1994.**

- **Les hybrides de classe I** : Correspondent à des systèmes au sein desquels les composants organiques et inorganiques sont en interaction par l'intermédiaire de liaisons faibles (Van der Waals, liaisons hydrogènes, interactions hydrophobes-hydrophiles ou électrostatiques). Ils sont généralement obtenus par mélange au sein d'un même solvant de précurseurs de réseaux minéraux et de molécules organiques.

- **Les hybrides de classe II** : Regroupent les matériaux dont l'interface organique-inorganique est constituée de liaisons fortes de type covalente ou iono-covalente. Ces derniers, sont fréquemment obtenus soit en créant un pontage entre les deux réseaux après leur formation, soit en utilisant des précurseurs déjà porteurs d'une partie organique et d'une partie minérale.

La chimie des matériaux hybrides est une discipline qui associe le plus souvent la chimie inorganique et la chimie organique : Les molécules organiques comme ligands et l'ion inorganique comme élément central. Elle a connu un développement important non seulement dans le domaine de la chimie structurale, des applications analytiques mais, également en raison des propriétés biologiques ou thérapeutiques [1].

La construction multidimensionnelle de ces architectures dépend principalement de la combinaison de plusieurs facteurs tels que le type de ligands organiques, les ions métalliques et bien d'autres facteurs qu'on va les traiter ultérieurement.

I.1.3- L'hybridation appliquée aux composés de coordination

Un complexe de coordination peut être défini comme une entité formée d'un centre métallique entouré de groupes donneurs appelés ligands. Cette entité peut être électriquement neutre ou chargée positivement ou négativement, donc un ion métallique accepte une ou plusieurs paires d'électrons par les sites donneurs libres pour former une liaison de coordination. Un complexe peut être aussi défini comme une association entre un acide et une base de Lewis [2].

L'hybridation va permettre également de décrire la formation des liaisons entre un ion métallique et un ligand.

- ✓ La 1^{ère} étape de la formation de la liaison « métal-ligand » consiste à satisfaire la symétrie de l'environnement du cation métallique (coordination).

[1]: K. Alomar, **Synthèse, caractérisation structurale de complexes de thiosemicarbazones, semicarbazones et oximes mono et bifonctionnelles d'aldéhydes thiophéniques avec des métaux de transition. Etude de propriétés biologiques. Thèse de Doctorat, Université Angers, 2012.**

[2]: J. M. Cleverty, **Comprehensive Coordination Chemistry II, vol. 1. 2003.**

- ✓ La 2^{ème} étape conduit à travers des réactions « acide-base » selon Lewis à réaliser les liaisons chimiques entre orbitales vides (résultant de la première étape) du cation métallique et les doublets électroniques non-engagés des ligands.

I.1.4- Les liaisons chimiques dans les complexes de coordination

Deux grands types de liaisons chimiques peuvent être considérés.

- ✓ **La liaison chimique mettant en jeu des électrons** : Lorsque la liaison chimique est basée sur la mise en commun d'électrons, les électrons mis en jeu sont les électrons présents dans les orbitales les plus externes. Trois grands sous-groupes de liaison chimique peuvent être alors considérés : **La liaison covalente** (homopolaire) : **la liaison ionique** (hétéropolaire) et **la liaison métallique**.
- ✓ **La liaison chimique ne mettant pas en jeu des électrons** : Ce sont des liaisons de type électrostatique ou de type Van der Waals.

I.1.4.1- La liaison de coordination

La liaison de coordination est une liaison d'interaction chimique, électronique entre l'ion métallique et un hétéroatome ayant un ou plusieurs doublets libres tels que : O, N, S ou P. L'énergie de ces liaisons de coordination peut atteindre jusqu'à 350 kJ/mol. Son concept est né avec *Alfred Werner*, où il a proposé deux modèles pour la décrire : Le modèle covalent et le modèle ionique [1].

- ❖ **Le modèle covalent** : Ce modèle est basé sur la théorie des orbitales moléculaires [2] qui considère la liaison de coordination comme une mise en commun d'électrons avec l'établissement d'orbitales moléculaires liantes et anti-liantes.
- ❖ **Le modèle ionique** : Celui-ci, est basé sur l'existence d'interactions électrostatiques entre des doublets libres d'un hétéroatome et d'un cation métallique. Le champ cristallin généré par les ligands sur l'élément métallique provoque une dégénérescence des orbitales d du métal. Cet éclatement orbitalaire varie selon la nature de l'hétéroatome donneur ainsi que selon la géométrie de coordination qu'adoptent les cations métalliques.

[1]: A. Duong, *contrôle de l'organisation moléculaire en 2d et 3d par l'utilisation de liaisons hydrogène, de coordination métallique et d'autres interactions*, thèse de doctorat, université de montréal, 2011.

[2]: K. Biradha, and M. Fujita, *Dalton trans.*, **21**, 2000.

I.1.4.2- Les liaisons intermoléculaires

En fonction de leurs énergies, directions et géométries, les liaisons intermoléculaires sont classées en plusieurs catégories : les liaisons hydrogène, les liaisons ioniques, les interactions de Van der Waals...

Différentes interactions peuvent donc être déployées pour positionner les composantes moléculaires par rapport à leurs voisines. Il est par conséquent nécessaire de bien comprendre la structure électronique de ces complexes et les principaux modes de liaisons entre les métaux et les ligands courants. Les deux principales stratégies utilisées à l'heure actuelle dans l'ingénierie cristalline sont basées sur l'emploi des liaisons hydrogènes et de la coordination de métaux.

a. La liaison hydrogène

Découverte depuis environ 100 ans, la liaison hydrogène a été utilisée à l'origine pour décrire la structure de l'eau et expliquer ses propriétés. C'est l'interaction la plus répandue et la plus connue dans le domaine de la chimie supramoléculaire. Elle fait aujourd'hui le sujet de centaines de publications et d'ouvrages [1-2]. Elle se considère comme une interaction faible de type dipôle-dipôle qui existe entre un atome portant un hydrogène acide et un autre atome ou groupement possédant un ou plusieurs doublets d'électrons libres ou des électrons π polarisables. Sa géométrie a été largement étudiée par la diffraction de rayons X et par des méthodes statiques. Pour que cette liaison s'établisse, il faut être en présence d'un donneur de liaison hydrogène et d'un accepteur. L'atome portant l'hydrogène est appelé donneur de pont hydrogène (D) tandis que celui possédant le ou les doublets électroniques disponibles est désigné accepteur de pont hydrogène (A).

Pour la formation d'une liaison hydrogène, deux critères importants doivent être considérés : l'énergie associée à la liaison hydrogène et la géométrie de liaison hydrogène impliquant la distance et la direction [3]. Elle joue un rôle important dans les propriétés physiques des composés organiques (points de fusion et d'ébullition, solubilités ...etc.) mais également, sur leur réactivité. Sa géométrie a été largement étudiée par la diffraction de rayons X et par d'autres méthodes.

[1]: E. Deiters, V. Bulach, and M. Wais Hosseini, *New J. Chem.*, 32(1), 99, 2008.

[2]: O. Ohmori, M. Kawano, and M. Fujita, *Angew. Chem. Int.*, 44, 2005.

[3]: Y. Jean, "Les orbitales moléculaires dans les complexes", Editions de l'école polytechnique 2006.

b. Les interactions électrostatiques

En plus des interactions résumées précédemment, on note également d'autres qui affectent la formation des réseaux dans l'état solide qui sont : les interactions électrostatiques qui regroupent eux aussi différents types d'interactions parmi lesquelles on peut citer à titre d'exemple :

- ❖ **Les interactions de Van der Waals** : Ce sont des interactions entre molécules neutres par les dipôles permanents et/ou les dipôles induits [1].
- ❖ **Les interactions ions – dipôles** : Ces interactions se forment entre un atome polaire et un ion. Le piégeage des cations métalliques tel que l'ion K^+ dans les éthers couronnes en est une parfaite illustration.
- ❖ **Les interactions aromatiques $\pi \dots \pi$** : Ces interactions sont courantes dans les systèmes aromatiques et participent à la reconnaissance moléculaire dans les protéines et quelques composés supramoléculaires. Elles se présentent selon deux types de configurations stables : les configurations de forme T et les configurations parallèles décalées [2].

I.1.5- Le ligand

Le mot ligand vient du verbe grec « ligare » (avoir l'intention de se lier), appelé aussi coordinat. Un ligand est un composé nucléophile soit chargé négativement ou bien neutre avec un doublet d'électrons libres, permettant d'attaquer facilement les centres de faible densité électronique tel que le carbone du groupement carbonyle et les ions des métaux de transition [3]. Beaucoup de ligands ont un grand nombre de paires électroniques libres et de nombreux arrangements géométriques, ainsi les ligands peuvent être classés selon leurs structures et leurs nombres d'atomes donneurs [4]. Ils peuvent être aussi classés selon le nombre d'électrons qu'ils peuvent donner ou apprendre c'est-à-dire suivant le nombre de liaisons qu'ils peuvent former avec l'ion métallique à plusieurs classes.

I.1.5.1- Les ligands chélatants

[1]: J. C. Ma, and A.D. Dougherty, Rev., 97, 1997.

[2]: A. Hassan, C. D. Dinadayalane, J.S. Grabowski, and J. Leszczynski, Phys. Chem., 15, 2013.

[3]: F. A. K. Sidney, Physico-Chimie Inorganique, une Approche Basée sur la Chimie de Coordination, 2^{ème} édition. Belgique, 1999.

[1]: K. Boukebbous, "Etudes de Complexes Métalliques des Ligands Soufrés, Azotés et d'autres Molécules Halogénés," Mémoire de Magister, Université Mentouri Constantine, 2009.

Un ligand chélatant à plusieurs atomes donneurs arrangés convenablement pour occuper plusieurs places de coordination avec le même métal, tout en évitant la gêne stérique pour former un anneau chélatant à six ou cinq membres en comptant le métal.

Les ligands chélatants peuvent être non linéaires, on les classe selon le nombre d'atomes donneurs qui sont positionnés pour agir en tant que donneurs vis-à-vis du même ion (métal), on parle de ligands bidentés, tridentés, tétradentés selon qu'il peut réaliser 2, 3 ou 4 liaisons avec le centre métallique [1].

Les complexes possédant des ligands chélatants sont plus stables que les complexes possédant des ligands unidentés correspondants [2].

I.1.5.2- Les ligands hétérocycliques hybrides amine/carboxylate

L'intérêt croissant soulevé par les ligands hybrides, bi- ou multi-dentés possédant des fonctions coordonnantes chimiquement très différentes, s'explique par la capacité des ions métalliques à reconnaître ces différentes fonctions complexantes et à induire de nouvelles propriétés chimiques ou physiques dans leurs complexes [3].

Récemment les dérivés N-hétérocycliques ont connu un intérêt croissant dû à leurs propriétés ainsi qu'à leurs architectures fascinantes. Ces molécules ont prouvé un large spectre d'activité biologique comme l'activité antibactérienne, antifongique, antihypertenseur et même anticancer [4-5].

La pyrazine (ou 1,4-diazine), de formule brute $C_4H_4N_2$ est un exemple des hétérocycles azotés très répondu surtout dans l'industrie pharmaceutique. Ce sont des substances aromatiques de basicité faible que les autres diazines comme la pyrimidine et la pyridazine, très actives, où leurs basses énergies de l'orbitale π^* facilite le transfert d'électron avec le métal. La fonctionnalisation des unités pyraziniques avec des groupements fonctionnels tels que les

[1]: J. M. Cleverty, *Comprehensive Coordination Chemistry II*, vol. 1. 2003.

[2]: F. Emmenegger, *Les réactions de transfert de ligands*, Université de Fribourg Département de Chimie.

[3]: P. Braunstein, and F. Naud, *Angew. Chem. Int.*, 40, 2001.

[4]: T.I. El-Emary, *J. Chinese Chem. Soc.*, 53, 2006.

[5]: X. H. Pan, X. Liu, B. X. Zhao, Y. S. Xie, D. S. Shin, S. L. Zhang, J. Zhao, and J. Y. Miao, *Bioorg. Med. Chem.*, 16, 2008.

carboxylate, amine, amide... offre l'opportunité de former des structures supramoléculaires grâce aux ponts linéaires qui se sont produites avec les ions métalliques [1].

Les pyrazines carboxyliques par exemple, présentent un des dérivés de pyrazine. Ils se considèrent comme des bons blocs constructifs des architectures supramoléculaires métallo-organiques, qui participent à la formation de divers modes de coordination en raison de leurs richesses en groupe donneurs N et O [2]. Le groupement carboxylique peut être déprotoné complètement ou partiellement, ayant pour résultat un site multifonctionnel et ayant une forte affinité pour les ions métalliques. Ils peuvent réagir comme des ligands monodentés à travers un O du groupement carboxylate, des ligands chélateurs bidentés impliquant l'atome d'azote du cycle pyrazinique et l'atome d'O carboxylate ou bien comme des ligands de pontage tridenté [3-4].

Dans ce contexte, notre choix était porté sur un hétérocycle azoté fonctionnalisé en position ortho par la fonction carboxylique et porte également une fonction amine exocyclique dénommé : **l'acide 3-aminopyrazine-2- carboxylique (Hapc)**, qui est connu par ces pouvoir de complexation avec des ions métalliques du bloc s [5], du bloc d [6] et aussi du bloc f [7].

I.1.5.2.1- L'acide 3-aminopyrazine-2- carboxylique (Hapc)

Au cours de ces dernières années, les chercheurs ont donné une grande importance à la synthèse chimique et à la caractérisation des ligands pyraziniques et leurs complexes avec les métaux de transition à cause de leur vaste application dans différents domaines.

L'**Hapc**, selon une étude théorique récente (2021) par *Pagacz-Kostrzewa et al*, peut présenter dix-sept isomères possible, les calculs ont montré que la forme la plus stable est celle plane, caractérisée par une configuration trans du groupe carboxylique où l'atome d'oxygène du groupe carboxylique située de même côté du groupement amine exo-cyclique du cycle pyrazinique.

[1]: F. Taghipour, and M. Mirzaei, *Acta Cryst.*, C75, 2019.

[2]: B. Ding, E. C. Yang, J. H. Guo, X. J. Zhao, and X. G. Wang, *J of Taylor and Francis.*, 11, 2008.

[3]: S. Tanase, M. Son, G. A. v. Albada, R. Gelder, E. Bouwman, and J. Reedijk, *Polyhedron.*, 25, 2006.

[4]: X. M. Zhang, and R.Q. Fang, *Inorg. Chem.*, 44, 2005.

[5]: W. Starosta, and J. Leciejewicz. *Acta. Cryst.*, 66, 2010.

[6]: S. Gao, S. Weng, *Acta. Cryst.*, E66, 1466 – 1472, 2010.

[7]: Z. P. Deng, W. Kang, L. H. Huo, H. Zhao, and S. Gao. *Dalton Trans.*, 39, 6276 – 6284, 2010.

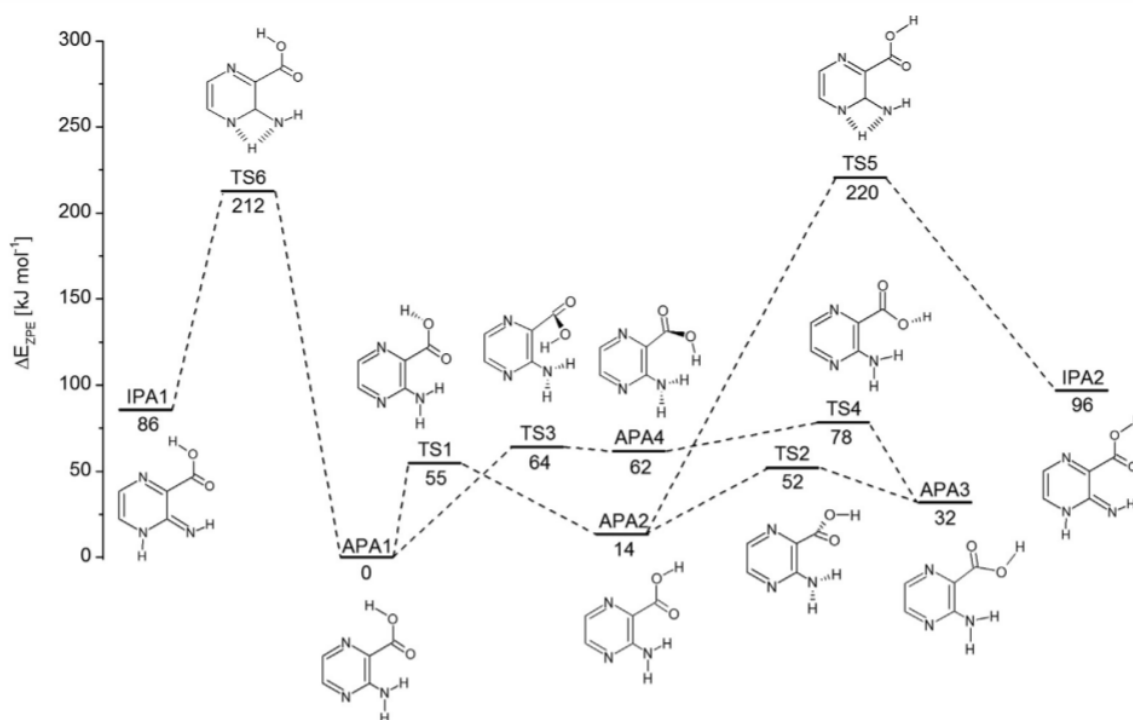


Figure I-1 : Diagramme énergétique au niveau B3LYP/6-311++G(2d,2p) avec une correction ZPE pour les différents isomères de l'**Hapc** [1].

D'après les chercheurs, la stabilité de la molécule était attribuée à la formation de deux types d'interactions intramoléculaires : O-H...N entre le groupement hydroxyle de la fonction carboxylique et l'atome d'azote cyclique et de type N-H...O entre la fonction carbonyle du groupement carboxylique et l'azote exo-cyclique. Ces résultats théoriques en phase gazeuse étaient en accord avec les résultats expérimentaux aux rayons X effectuée par *Dobson et Gerkin*.

L'étude cristallographique de l'acide (**Hapc**) a été réalisée par *Dobson & Gerkin* en 1996 et confirmée par *Ptasiewicz-Bak & Leciejewicz* en 1997 [2-3]. Les cristaux de ce dérivé pyrazinique de formule brute $C_5H_5N_3O_2$ appartiennent au groupe d'espace P21/c du système monoclinique, avec les paramètres de maille : $a = 3.751(1)$, $b = 14.184(3)$, $c = 10.906(2)$ Å, $\beta = 99.17(3)^\circ$ et $Z = 4$.

La molécule est pratiquement plane (figure I-2) et la structure contient des couches moléculaires bidimensionnelles avec un espacement de 3.751(1) Å soulignant une interaction π - π significative (figure I-3). Dans ces couches les molécules sont liées par deux liaisons

[1]: M. P. Kostrzewa, K. Mucha, W. Gul, and M. Wierzejewska, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy.*, 263, 2021.

[2]: A. J. Dobson, and R. E. Gerkin, *Acta Cryst.*, C52, 1512-1514, 1996.

[3]: H. Ptasiewicz-Bak, J. Leciejewicz, *Polish J. Chem.*, 71, 1350, 1997.

hydrogène intermoléculaires de type O-H...N de 2,765 Å, qui interviennent entre les oxygènes carboxyliques et les azotes hétérocycliques des molécules adjacentes, et de type N-H...N de 3,112 Å, qui jointe l'azote du groupement amino exocyclique et l'azote pyrazinique. Ces interactions sont assez fortes pour maintenir l'assemblage moléculaire sous forme d'un zig-zag planaire. Chaque paire de molécules appartenant aux chaînes adjacentes est jointe par deux autres ponts hydrogène N-H...O de 2,997 Å entre l'atome d'azote du groupement amino exocyclique et l'oxygène carbonyle du groupement carboxyle. Cette étude montre que l'empilement de la structure de l'**Hapc** est riche en liaisons hydrogène intermoléculaires aussi bien qu'intramoléculaires [1].

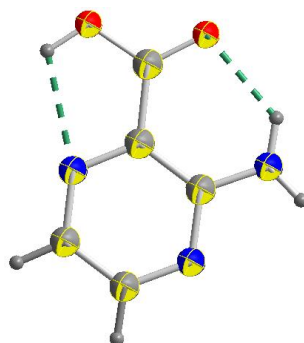


Figure I-2 : Présentation ellipsoïdale de l'**Hapc**.

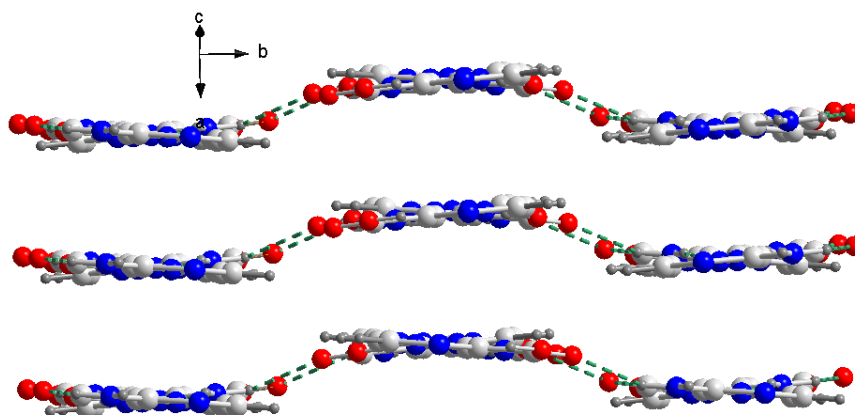


Figure I-3 : Packing des feuilles moléculaires dans le réseau cristallin de l'**Hapc**.

Il est à noter que l'**Hapc** a fait l'objet de plusieurs études approfondies pour des applications biologiques. En 2009, *Issam M. Gabr et al*, ont montré que l'**Hapc** et plusieurs de ses

[1]: R. Bouchene, " synthèse, caractérisation structurale et propriétés physico-chimiques de nouveaux composés hybrides à base d'amine," thèse de doctorat, Université Larbi ben M'hidi, 2016.

complexes avec les métaux de transition (Pd, Pt, Mo) présentent une activité anticancéreuse importante contre les cellules tumorales Ehrlich ascite (EAC) chez les souris albinos [1].

En **2015**, les complexes de coordination à base d'argent (I) et de calcium (II) de l'**Hapc** étaient aussi de fameux candidats biologiques, leurs screening a montré une plus grande sélectivité contre les cellules cancéreuses que l'**Hapc** lui-même, dont ils manifestent des sélectivités inhibitrices contre le cancer de poumon A549 et le cancer d'intestin HCT-116 [2-3].

Il est important aussi de présenter les travaux de notre équipe fondé sur la préparation d'une nouvelle série de complexes de métaux de transition avec l'**Hapc** (Figure I-4). La synthèse a été développée par la voie de la chimie douce dans un milieu fortement acide avec un effet chélatant du ligand où l'ion **apc⁻** adopte le mode de coordination fréquent avec l'oxygène du groupement carboxylate et l'azote pyrazinique adjacent [4-5]. La caractérisation des complexes isolés a dévoilé que le complexe du cobalt (II) adopte une configuration spatiale cis, tandis que le complexe du nickel (II) était en conformation trans.

En **2019**, l'équipe a réussi d'isoler deux polymères de coordination de l'**Hapc** avec le Cadmium (II) qui se cristallisent dans deux systèmes et groupes d'espaces différents en changeant uniquement l'acide ajouté [6].

[1]: I. M. Gabr, H. A. El-Asmy, H.A. Emmam, M.S. Mostafa, and S.I. Transition Met Chem., 34, 409-418, 2009.

[2]: G.S. Li, and H. L. Zhang, J of struct. Chem., 56, 1613-1618, 2015.

[3]: X. S. Tai, and X. Wang, St. Cerc. St. Cicia., 16, 2015.

[4]: R. Bouchene, S. Bouacida, F. Berrah, and R. Belhouas, Acta Cryst (E), 69(6), 309-310, 2013.

[5]: R. Bouchene, S. Bouacida, F. Berrah, and R. Belhouas, Acta Cryst (E), 69(2), 129-130, 2013.

[6]: R. Bouchene, and S. Bouacida, Acta Cryst.,75(2), 120-127, 2019.

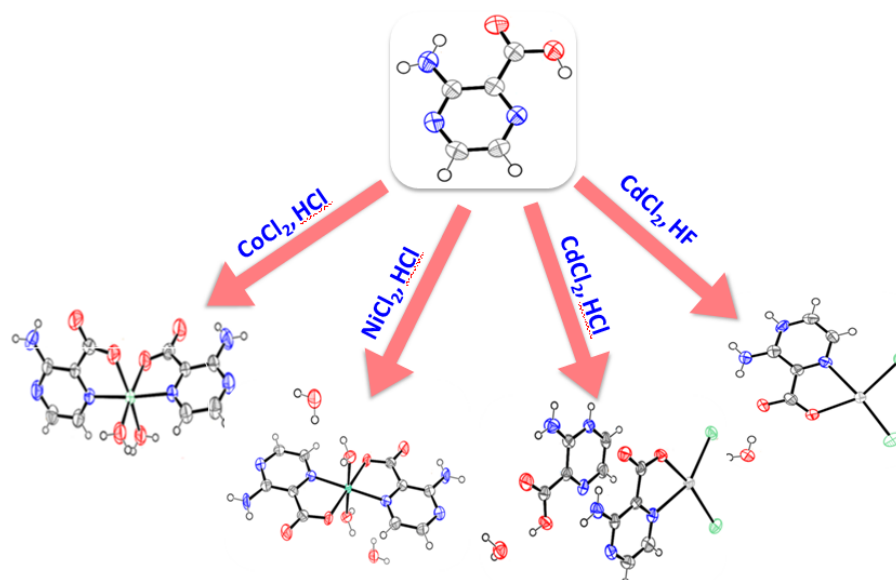


Figure I-4 : La série des complexes de métaux de transition avec l'**Hapc** issus par notre équipe de recherche.

Tous ces résultats promoteurs nous ont encouragés d'aller plus loin dans cette investigation en cherchant de comprendre ce fameux type de ligand et son comportement réactionnel. La chose remarquable dans ces études précédentes est qu'il existe plusieurs facteurs influençant l'architecture finale de coordination comme la nature de l'ion métallique, la température, le type du solvant, le PH...etc.

Il est à noter aussi que l'état de l'art actuel s'intéresse beaucoup plus à étudier la nature et les propriétés de l'ensemble des liaisons intermoléculaires qui rassemblent les deux entités de construction organiques et inorganiques.

I.1.6- Les conditions expérimentales et leurs effets sur l'empilement supramoléculaire

La synthèse de nouveaux matériaux hybrides organique-inorganique dépend forcément de plusieurs facteurs expérimentaux qui font que l'empilement moléculaire des matériaux sera riche et toujours incompréhensible. L'**Hapc** comme un ligand chélatant présente plusieurs modes de coordination et se présente sous divers conformation isomériques, grâce à la présence à la fois de fonction amine $-\text{NH}_2$ et carboxylique $-\text{COOH}$ [1].

L'**Hapc** peut facilement être déprotoné pour produire un ligand multi denté : 3-aminopyrazine-2-carboxylate (apc^-). L'anion (apc^-) a un bon arrangement pour la formation des

[1]: M. Pagacz-Kostrzewa, K. Mucha, W. Gul, and M. Wierzejewsk, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2021.

liaisons de coordination et d'hydrogène, ainsi que les empilements π - π . De ce fait divers modes de coordination sont possibles :

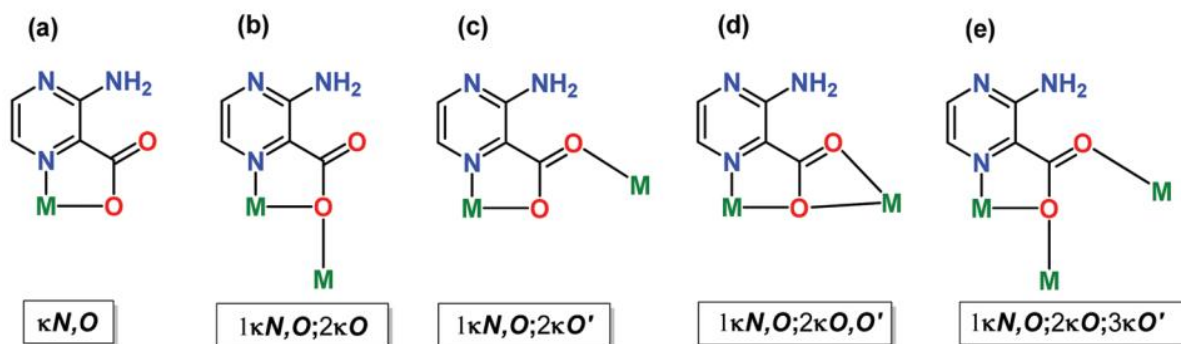


Figure I-5 : Les différents modes de coordination de l'anion carboxylate (apc^-) [1].

Karmakar *et al.* 2020 Ont étudié la réaction de l'**Hapc** avec les chlorures de fer (III) hexahydraté dans différentes conditions expérimentales comme la température, le temps de réaction et le type de solvant et sa polarité qui font que les complexes obtenus varient complètement l'un de l'autres Schéma I-1 [2].

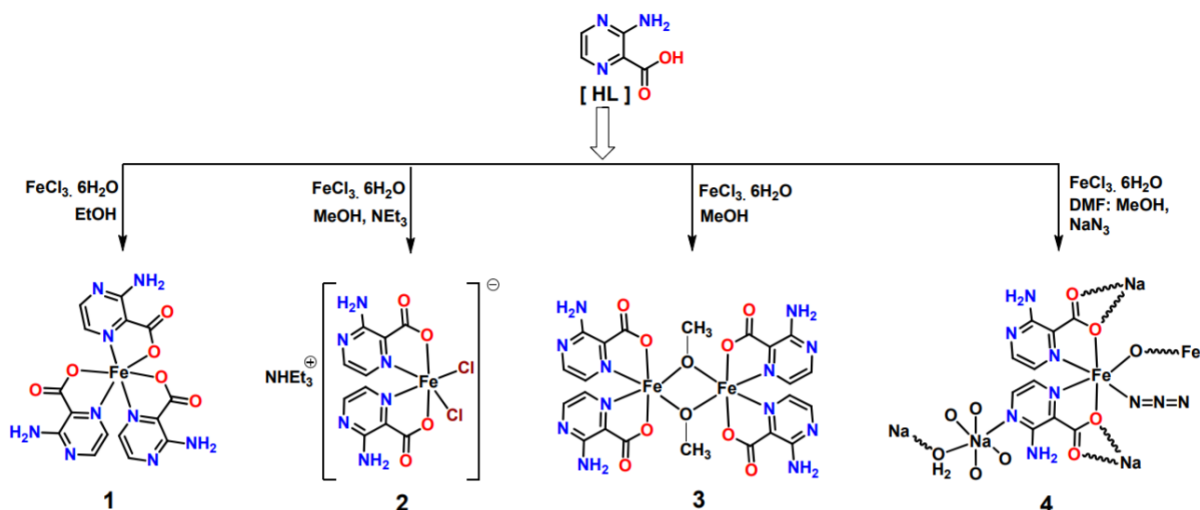


Schéma I-1 : Présentant la réaction de l'**Hapc** avec les chlorures de fer (III) hexahydraté dans différentes conditions expérimentales [2].

Le ligand 3-amino-2-pyrazinecarboxylate (apc^-) dans les composés de cette étude présente trois modes de coordinations différentes, illustrés dans le schéma I-2. Le mode I est le plus courant qui est présent dans les complexes **1**, **2** et **3**, où l'ion apc^- agit comme un ligand chélatant N,O-bidentale et se coordonne à un centre Fe(III). Les modes II et III ne se retrouvent que dans le polymère de coordination **4**, le groupe carboxylate lui-même agit comme un ligand chélate

[1]: A. Karmakar, S. Hazra, G. M.F.C. da Silva, and A. J. L. Pombeiro, Dalton. Trans., 44, 268 – 280, 2015.

[2]: A. Karmakar, L.M.D.R.S. Martins, Y. Yavorava, M. F. C. Guedes da Silva, and A. J. L. Pombeiro, Appl. Sci., 10, 2692, 2020.

de pontage, et en III, l'azote pyrazinique est également impliqué dans la coordination. De plus, le ligand apc^- est impliqué dans diverses interactions de liaison hydrogène telles que $\text{N-H}\cdots\text{O}$ et $\text{N-H}\cdots\text{N}$.

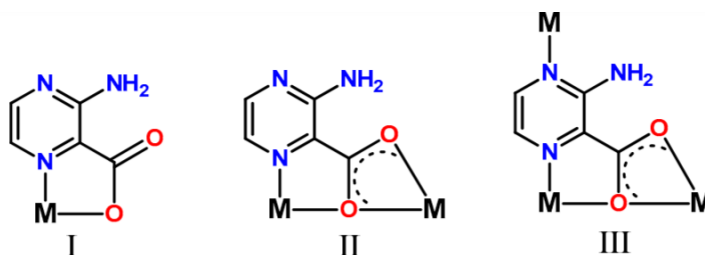


Schéma I-2 : Les trois modes de coordination adoptés par l'ion apc^- [1].

Un autre phénomène qui peut être observé lors des manipulations expérimentales est bien le polymorphisme.

I.1.6.1- Aperçu sur le polymorphisme dans les complexes de coordination

Le polymorphisme au sens chimique du mot est un phénomène de l'état solide, il est défini comme étant la capacité d'une molécule ou un composé à présenter différentes formes cristallines [1-2], il est considéré comme une sorte d'isométrie supramoléculaire [3]. L'histoire est née avec *Mitscherlich* qui avait découvert le polymorphisme en 1822, lorsqu'il a voulu montrer la différence de propriétés physicochimiques entre les différents cristaux d'arséniate et de phosphates [4].

La cristallisation des polymorphes se produit à partir de nombreuses méthodes telles que la cristallisation par évaporation, la cristallisation par refroidissement, la fusion, l'addition d'un antisolvant à la solution, la diffusion d'antisolvant, la mise en suspension par séchage ou par pulvérisation et la désolvation thermique de solvates.... [5].

Dans les composés de coordination présentant des métaux de transition, on peut distinguer les différents polymorphes en observant différentes couleurs. Pour cette raison, il est possible de faire coexister des cristaux de plusieurs polymorphes dans les mêmes conditions. Ces polymorphes diffèrent par leurs propriétés physicochimiques telles que la stabilité, la

[1]: J. Bernstein, *Polymorphism in Molecular Crystals*, Oxford University Press, 2002.

[2]: L. Terence, Threlfall, *Analyst*, 120, 1995.

[3]: Z. Basdouri, *Préparation, caractérisation structurale et physico-chimique de nouveaux composés de coordination des métaux zinc et cuivre*, thèse de Doctorat, Université de Zaragoza, 2021.

[4]: E. A. Mitscherlich, *Chim. Phys.*, 19, 350, 1822.

[5]: S. Teychene, *maîtrise du polymorphisme dans les procédés de cristallisation de produits d'intérêts pharmaceutiques*, thèse de Doctorat, école doctorale : Science des procédés 2004.

morphologie, la couleur, la solubilité, la densité, le point de fusion, la vitesse de dissolution, etc.

Ces différents modes de conformation et d'arrangement peuvent entraîner des modifications importantes dans les propriétés physicochimiques des polymorphes obtenus ce qui les rend attractifs dans la chimie supramoléculaire et même la chimie biologique [1].

La présence de ce phénomène dans les cristaux moléculaires a une importance particulière dans le contexte des produits pharmaceutiques qui présentent des propriétés physicochimiques distinguées telles que la stabilité, la morphologie, la couleur, la solubilité, la densité, le point de fusion, la vitesse de dissolution...ce qui a attiré de plus en plus l'attention d'un point de vue scientifique [1].

Karmakar et al 2018, on eut deux complexes polymorphiques interconvertibles en faisant réagir le chlorure d'étain (II) : SnCl_2 avec l'**Hapc** dans différentes conditions solvothermales. La chose pertinente dans cette étude est que lors de l'immersion du complexe 1 dans un mélange de N-méthylformamide et de méthanol pendant 4 jours, il se convertit en complexe 2. De même, dans le cas de complexe 2 lors de l'immersion dans le diméthylformamide, il se transforme en complexe 1. Les deux complexes ont été caractérisés structurellement et l'analyse par diffraction des rayons X qui montre que le complexe 1 cristallise dans le groupe d'espace monoclinique $C2/c$ alors que le complexe 2 est dans la monoclinique $P21/c$. L'analyse de surface de Hirshfeld montre que les caractéristiques supramoléculaires des deux formes sont guidées par les contacts $\text{Sn}\cdots\text{O}$ et $\text{Sn}\cdots\text{N}$, ainsi que par de fortes interactions $\text{N-H}\cdots\text{O}$ et $\text{N-H}\cdots\text{N}$ des liaisons hydrogène qui différencient l'emballage sous les deux formes [1].

[1]: N. Karmakar, S. Hazra, G. M. D. M. Rúbio, M. F. C. Guedes da Silva, and A. J. L. Pombeiro, *New. j. chem.*, **42**, 17513, 2018.

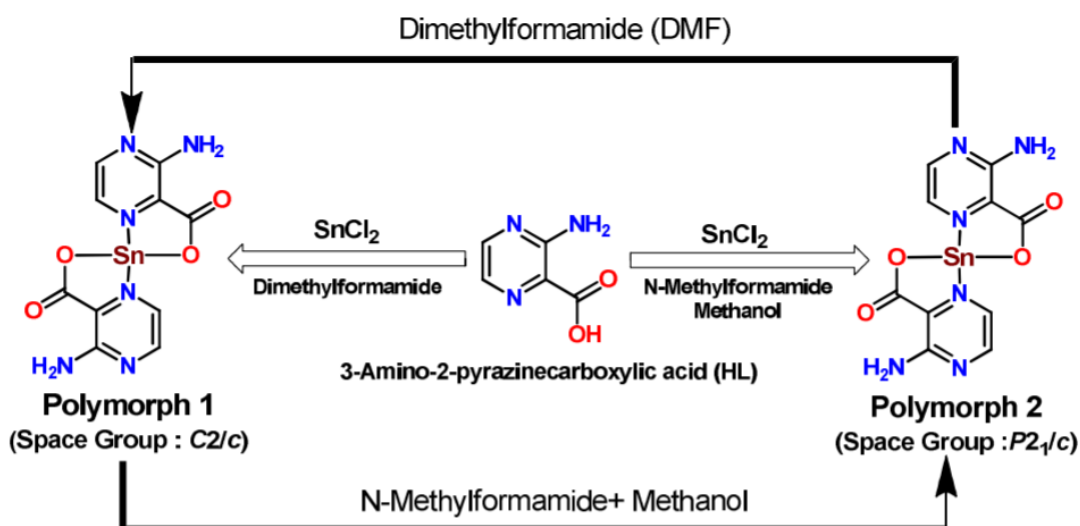


Schéma I-3 : Présentant le processus d'interconversion des deux complexes polymorphiques [1].

Afin de déterminer la stabilité des polymorphes, ainsi que le sens de la transformation polymorphique (à température et pression constante), il faut étudier la variation d'enthalpie libre donnée. Mais on peut résumer est dire que le polymorphe le plus stable est celui dont l'enthalpie libre : qui est l'énergie totale d'un système, l'activité, la solubilité, la vitesse de décomposition ... sont les plus faible [1].

Dans l'industrie pharmaceutique, les différents polymorphes sont habituellement préparés par cristallisation en solution en utilisant différents solvants, et différents modes de création de sursaturation. La sursaturation nécessaire pour la cristallisation peut être obtenue par évaporation du solvant, refroidissement de la solution (ou réchauffement si la solution possède une solubilité inverse avec la température), addition d'un anti-solvant (ou précipitant), variation de pH... Ces procédés obéissent non seulement aux lois thermodynamiques, mais ils sont aussi gouvernés par la cinétique.

Comme les polymorphes diffèrent par leurs structures cristallines, et que les propriétés physiques ou chimiques varient d'une forme à l'autre, n'importe quelle technique qui mesure les propriétés des solides peut en principe suffire pour les détecter et les caractériser. Cependant parmi tous les outils disponibles, il est clair que la diffraction des rayons X, la microscopie, les analyses thermiques, la spectrométrie et la Résonance Magnétique Nucléaire sont les méthodes les plus appropriées pour étudier les polymorphes et les solvates. Bien qu'une approche

[1]: S. Teychené, **Maîtrise du Polymorphisme dans les Procédés de Cristallisation de Produits d'Intérêts Pharmaceutiques : Application à La Cristallisation de l'Eflucimibe**. Thèse de doctorat, L'institut National Polytechnique De Toulouse, 2004.

universelle et systématique de caractérisation soit nécessaire et indispensable, les différents types de polymorphisme impliquent l'utilisation de stratégies et techniques différentes suivant les cas étudiés (solvates ou polymorphes vrais, petites ou grosses molécules, mélanges de polymorphes ou forme pure...).

- Contrôle et maîtrise du polymorphisme

Pour contrôler le polymorphisme, il est nécessaire de connaître et de comprendre non seulement l'influence des différentes conditions opératoires sur le polymorphisme mais aussi les différents mécanismes élémentaires mis en jeu lors de la cristallisation. *Kitamura* en 2002 [1] a identifié deux types de facteurs influençant la cristallisation des polymorphes : les facteurs primaires liés aux polymorphes et au procédé comme la sursaturation, la température la concentration et les facteurs secondaires constitués par les substances externes comme le solvant, les additifs, le pH... dont la solubilité n'apparaît pas comme un facteur influant. Cependant, la sursaturation de chaque forme, la stabilité relative et le sens des transformations entre polymorphes sont basés sur la connaissance des solubilités.

Par conséquent, en tant qu'étape de génération de la forme polymorphe, la cristallisation reste un procédé difficile à maîtriser car toute modification soit d'un paramètre physico-chimique du système tel que la nature du solvant ou la présence d'impuretés, soit d'un paramètre du procédé tel que la vitesse de refroidissement ou l'intensité d'agitation, est susceptible de modifier le polymorphisme.

[1]: M. Kitamura, and K. Nakamura, *Journal of Crystal Growth*, 236, 676–686, 2002.

Section I.2

-Méthodes et Techniques d'Analyse-

I.2.1- Introduction

Les techniques d'analyse permettent d'acquérir des informations précises sur la nature des atomes et des molécules qui constituent un matériau et ses propriétés. Pour caractériser les complexes synthétisés au cours de ce travail, différentes techniques d'analyse physico-chimiquement été utilisées. Parmi ces techniques on a recours à :

I.2.2- Diffraction des Rayons X (DRX)

En 1895, le savant allemand *Röntgen* découvre un rayonnement possédant des propriétés inhabituelles qu'il nomme rayons X. En 1912, un autre allemand, Von Laue, reconnaît la nature électromagnétique de ce rayonnement et parvient à en mesurer la longueur d'onde grâce aux interférences obtenues par diffraction à travers un cristal de blende (ZnS). Cette expérience marque une étape importante dans l'histoire de la minéralogie et de la cristallographie et permet le développement rapide d'une nouvelle discipline : la radiocristallographie [1].

La cristallographie est donc par excellence la méthode d'analyse la plus adaptée, dans la mesure où elle procure des informations précises sur l'arrangement et la disposition des atomes dans l'espace. Cette analyse non destructive permet d'identifier les composés et de déterminer les distances interatomiques et l'arrangement des atomes dans le réseau cristallin. Comme les rayons X sont diffractés de façon non identique par les éléments du réseau suivant la construction de ce dernier, l'irradiation de la matière par rayon X permet de connaître sa nature cristallographique [2].

Donc justement pour remonter à la structure tridimensionnelle à partir des intensités diffractées, ces dernières sont traitées, corrigées des facteurs physiques et soumises à des transformées de fourrier et des itérations d'affinement par moindres carré jusqu'à ce que le modèle calculé de la molécule coïncide avec le modèle observé. Lorsqu'un cristal est soumis à un flux de rayons X, un phénomène de diffraction à lieu aboutissant à la création de nouveaux faisceaux de rayons X sous des angles et d'intensités bien spécifiques.

Ces angles de diffraction sont reliés par la loi *de Bragg* (schéma I-4) et reflètent la géométrie du réseau direct (système cristallin, paramètres de maille). Les tâches de diffraction forment le réseau réciproque et sont donc nommées par leurs indices de Miller (hkl). Les intensités des faisceaux diffractés portent l'information sur le contenu atomique de la maille qui compose le

[1]: B. D. Cullity, *Elements of X-ray Diffraction*, éd. Addison-Wesley, 1956.

[2]: N.W. Ashcroft, and N. D. Mermin, *Physique des solides*, éd, EDP science Paris –France, 2002.

crystal, qui est défini comme la convolution de cette maille (forme et contenu atomique) par le réseau direct [1].

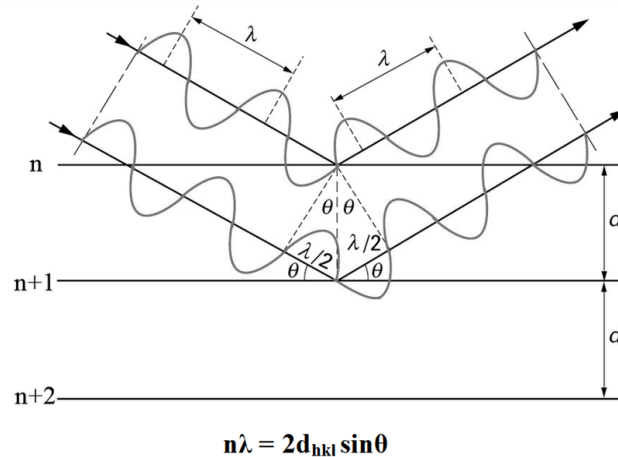


Schéma I-4 : Représentant la loi de *Bragg*, réflexion par les plans réticulaires.

A la fin de l'analyse, on aura un fichier qui contient la liste des intensités de réflexion avec leur indice de Miller (hkl). Une résolution structurale permis d'aboutir à un modèle contenant les positions atomiques de l'ensemble des atomes de la molécule. Il faut être sûr que le modèle est correct et que l'affinement est réussi. Pour cela, il existe de nombreux critères pour juger la validité d'une structure :

- ✓ Valeurs des facteurs d'accords R et wR_2 .
- ✓ Examen des facteurs de température anisotropes.
- ✓ Vérifier de la bonne convergence de l'affinement, la valeur du déplacement moyen des atomes sur l'écart type doit être le plus petit possible.
- ✓ Le GOF (goodness of fit) doit être voisin de 1.
- ✓ La structure doit être chimiquement correcte.

Les structures présentées dans ce travail ont été résolues par la méthode directe à l'aide des programmes Sir (2002) [2] et SHELXS-97 [2] et ont été affinées avec SHELXL-97 [2].

Tous les calculs ont été effectués sous l'interface WinGX [3]. Les représentations structurales ont été réalisées à l'aide des programmes Ortep [4] et Diamond 3.1 [5].

[1]: Burla, M. C., Caliandro, R., Camalli, M., Carrozzini, B., Cascarano, G. L., De Caro, L., Giacovazzo, C., Polidori, G. & Spagna, R. *J. Appl. Cryst.* **38**, 381–388, 2005.

[2]: G. M. Sheldrick, *Acta. Crystallogr. Sect. A* **64**, 112, 2008.

[3]: L. J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.* **32**, 837-838, 1999.

[4]: L. J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.* **30**, 565, 1997.

[5]: K. Brandenburg, *Diamond, Version 4.0.3*, Crystal Impact GbR, Bonn, Germany, 2015.

Les études de diffractions des rayons X sur monocristal ont été effectuées à l'unité de recherche CHEMS de l'université Mentouri de Constantine 1 et au laboratoire de chimie de coordination LCC du centre national de recherche scientifique (CNRS) de Toulouse.

I.2.3- La surface de Hirshfeld

Dans un cristal, la Surface d'Hirshfeld (**SH**) d'une molécule (la promolécule) est la partition de l'espace séparant les atomes qui constituent cette molécule de ceux composant le reste du cristal (le procrystal) suivant la distribution électronique des atomes considérés. On peut définir cette partition comme étant le rapport entre la somme de la densité électronique moyennée des noyaux atomiques constituant la promolécule et la somme de la densité électronique moyennée des atomes composant le procrystal. Plusieurs modes ont été utilisés afin de présenter la (**SH**) tels que d_i , d_e , d_{norm} ... [1].

I.2.3.1- Propriétés des surfaces d_e et d_i

Le terme d_e signifie la distance qui sépare la (**SH**) du noyau atomique le plus près situé à l'extérieur de cette surface. Quant au terme d_i est la distance séparant la surface d'Hirshfeld du noyau atomique le plus près situé à l'intérieur de la surface. Lorsqu'on utilise d_e pour représenter la surface de la molécule analysée, on peut tirer une multitude d'informations concernant les contacts intermoléculaires ayant lieu au sein du cristal. Selon le gradient de couleur employée qui va du bleu au rouge en passant par le vert et le jaune, on peut bien comprendre la relation qui existe entre les atomes situés au sein de cette surface et ceux situés à l'extérieur de cette surface. En effet la couleur rouge indique la présence des courtes distances c'est-à-dire la présence des contacts rapprochés, tandis qu'en allant du vert au bleu, les distances augmentent donc l'emploi de la couleur bleu est un indicateur qu'il y a absence de contacts rapprochés.

I.2.3.2- Propriétés des surfaces d_{norm}

Une autre façon de peindre la (**SH**) nommée d_{norm} , c'est une représentation qui implique des distances de contact normalisées basées à la fois sur les rayons d_e et d_i en tenant compte du rayon de van der Waals des atomes impliqués dans l'analyse.

Afin d'évaluer les interactions ayant lieu entre les atomes au sein du cristal étudié, un gradient de couleur encore une fois utilisé qui varie du bleu au rouge en passant par le blanc. Tenant en considération des interactions intermoléculaires, les domaines bleutés indiquent que la distance séparant des atomes voisins dépasse la somme de leurs rayons de van der Waals

[1]: M.A. Spackman and D. Jayatilaka, Hirshfeld surface analysis, CrystEngComm, 11, 19-32, 2009.

respectifs donc absence de contacts rapprochés. Les régions blanches marquent les endroits où la distance séparant les atomes voisins avoisine de la somme du rayon de van der Waals des atomes considérés. La couleur rouge est utilisée afin de représenter les endroits où il y a interpénétration des rayons de van der Waals des atomes voisins. Donc la couleur rouge met en évidence la présence d'interactions significatives de nature non covalentes entre des atomes (ou groupe d'atomes) voisins [1].

I.2.3.3- Les empreintes 2D des surfaces de Hirshfeld

L'empreinte 2D est un graphique à deux dimensions obtenues en rapportant tous les points correspondant à une paire unique (d_i , d_e) qui met en évidence les types d'interactions observés dans le cristal. La couleur bleue observée est associée à la densité des points occupant une région spécifique du graphique, par contre, Les points laissés en gris pâle ne contribuent pas à l'analyse. On peut ainsi répertorier tous les contacts présents dans le cristal et isoler les contacts particuliers ayant lieu entre certains atomes.

L'analyse HS a été effectuée en utilisant le logiciel CrystalExplorer 17.5.

I.2.4- L'analyse thermique

L'analyse thermique est l'une des plus anciennes techniques d'analyse. L'année 1887 est considérée comme l'aube de l'analyse thermique actuelle. C'est à cette époque que le scientifique français **Henri** Le Chatelier a réalisé ses premières mesures thermométriques sur des argiles mais les instruments commerciaux ne sont toutefois pas apparus avant les années 1960.

L'analyse thermique représente l'ensemble des techniques permettant la mesure, en fonction de la température ou du temps, des grandeurs caractéristiques d'une propriété physique ou chimique d'un matériau. Pour effectuer ces mesures, l'échantillon, subit un refroidissement ou un échauffement suivant le programme de température choisi. L'ATD, l'ATG et la DSC sont les méthodes d'analyses thermiques des solides qui sont largement utilisés car ils permettent l'étude du comportement en fonction de la température de tout matériaux solides subissant des modifications soit de structure (transition, changement de phase) ou/et de composition (déshydratation, décomposition, oxydation).

I.2.4.1- L'analyse thermogravimétrique (ATG)

[1]: **Z. Basdouri, Préparation, caractérisation structurale et physico-chimique de nouveaux composés de coordination des métaux zinc et cuivre, thèse de Doctorat, Université se Zaragoza, 2021.**

En anglais : thermogravimetric analysis (TGA), est une technique d'analyse thermique qui consiste à peser en contenu un échantillon soumis à une rampe de température. Cette caractérisation fournit des informations sur les aspects cinétiques des réactions chimiques, les mécanismes de dégradation et les compositions chimiques d'un composé. En effet la perte de masse est reliée à l'évaporation ou la destruction des liaisons chimiques qui donnent lieu à des dégagements des produits volatils (eau ou solvants) [1].

Dans le cadre de ce travail les études thermiques ont été effectuées sur un appareil type Pyris Diamond au laboratoire de Chimie de Coordination LCC du Centre National de Recherche Scientifique (CNRS) à Toulouse. Les conditions expérimentales d'enregistrements sont :

- ✓ Masse des échantillons à analyser : 10 mg.
- ✓ Domaine de température : 30°C-600°C.
- ✓ Vitesse de chauffage du four : 10°C/min.
- ✓ Atmosphère : Azote.

I.2.5- L'analyse du potentiel Zeta

Le potentiel zêta est une valeur théorique qui détermine la grandeur des interactions électrostatiques entre les particules. C'est la différence de potentiel électrique habituellement mesurée en millivolts entre la couche dense d'ions qui entoure la particule et le cœur de la suspension ou la solution. La mesure est basée sur la mobilité électrophorétique des particules dans un fluide stationnaire [2].

La charge de surface de produit testée dans cette étude a été déterminée avec le NanoZetasizer (Maverne), au sein de laboratoire LCOPM, Faculté des sciences exactes, BP089, Cité Larbi Ben M'hidi, Sidi Bel Abbès. Algerie.

[1]: M. FODIA, Contribution à l'étude du rôle de l'eau de structure dans le mécanisme de formation de α -PbO₂, thèse de Doctorat, Université Ferhat Abes, Setif, 2011.

[2]: R. A. D. MBOCK, Mesure de la floculation d'une suspension fibreuse par réflectométrie laser, Thèse de Doctorat, Université du Quebec, 2009.

Chapitre II

-Caractérisation des Structures Étudiées-

Le plus grand échec est de ne

Pas avoir le courage d'oser

II.1- Introduction

Les complexes de coordination se présentent souvent sous plusieurs formes cristallines, telles que les polymorphes (même composition chimique), les hydrates (adduits d'eau) et les solvates (adduits de solvant organique). Récemment, le terme "pseudopolymorphisme" est devenu plus couramment utilisé pour toutes les structures cristallines présentant des différences de composition élémentaire dues à la présence de molécules de solvant dans la structure cristalline. Le terme «solvatomorphisme» a également été utilisé à plusieurs reprises dans des livres et des publications au lieu de «pseudopolymorphisme» [1]. Ces différentes formes solides sont des cibles de recherche importantes, en particulier dans l'industrie pharmaceutique et d'autres industries de chimie fine, car elles ont généralement des propriétés physiques ou chimiques différentes.

Lorsqu'un ion métallique interagit avec un ligand, il s'agit fondamentalement d'une réaction acide-base de Lewis. Selon la théorie de Lewis, la basicité est la capacité de donner des électrons. En chimie de coordination, il est avantageux de connaître la basicité d'un ligand pour déterminer sa capacité de coordination. Cela explique qu'une base plus forte formera une liaison M – L plus forte et entraînera donc des composés de coordination plus stables. Pour le ligand choisi (**Hapc**), l'atome Npyrazinique peut être utilisé comme donneur pour les ions métalliques (acides de Lewis) ou peut être protoné dans des conditions acides. De plus, l'anion carboxylate (**apc⁻**), obtenu par déprotonation de groupement carboxylique, est capable d'agir comme un ligand N/Obidentale.

Au cours de cette partie du travail de thèse, une étude approfondie du comportement acido-basique de l'**Hapc** est entaillée.

Récemment, de nombreux complexes de coordination contenant de l'acide 3-aminopyrazine-2-carboxylique (**Hapc**) ont été rapportés avec de nouvelles topologies et des propriétés intéressantes [2-3]. Cependant, synthétiser les complexes de coordination souhaités avec des topologies intrigantes et des propriétés spécifiques en contrôlant les conditions de réaction, telles que la polarité des solvants, la valeur du pH, le rapport molaire des réactifs, etc., reste un défi de taille. Dans ce contexte, afin d'étudier les influences des conditions de réaction sur la construction et les propriétés des complexes de coordination, nous avons sélectionné des sels de Ni(II) et de Cd(II) pour réagir avec l'**Hapc**.

[1]: H. G. Brittain, Marcel Dekker Inc, 1–33, 1999.

[2]: N. Karmakar, S. Hazra, G. M. D. M. Rúbio, M. F. C. Guedes da Silva, and A. J. L. Pombeiro, *New. j. chem.*, 2018.

[3]: G.S. Li, and H. L. Zhang, *J of struct. Chem.*, 56, 1613-1618, 2015.

II.2- Le comportement acido-basique de l'Hapc

Dans la synthèse de composés de coordination à base d'**Hapc**, le solvant protique peut stabiliser l'état protoné du ligand organique et par conséquent augmenter son acidité. L'ionisation ou la constante d'acidité pKa est l'une des propriétés moléculaires physico-chimiques les plus importantes qui peuvent indiquer l'acidité et la basicité d'une molécule. De plus, le pKa révèle l'état d'ionisation d'un médicament qui influence fortement ses propriétés chimique, pharmacocinétiques et biochimiques (lipophilie, solubilité, liaison aux protéines...etc). Par conséquent, un intérêt significatif est concentré en utilisant des méthodes rapides et fiables pour prédire les valeurs des pKa. Les ordinateurs et les logiciels modernes ont grandement simplifié ce problème. ACD/Labs (Advanced Chemistry development) a créé des logiciels innovants comme ACD/pKa qui utilise les équations de Hammett pour prédire le pKa aqueux [1]. Simultanément, les prédictions de ChemAxon basées sur le travail de l'équipe de *Hou et al.* sont bien acceptées et largement utilisées à la fois dans les milieux industriels et dans la recherche universitaire [1]. Ils ont développé une approche universelle et efficace pour prédire le pKa et le diagramme de distribution des différentes espèces, selon la valeur du pH, de molécules organiques.

Du fait de la présence simultanée des deux fonctions acide et base, l'état du ligand organique (**Hapc**) et des espèces moléculaires prédominantes présentes dans une solution aqueuse dépendra du pH. Le calculateur ACD/pKa et le logiciel ChemAxon ont été utilisés pour fournir la constante d'ionisation de l'**Hapc** (Figure II-1). L'évolution de la courbe de distribution des micro-espèces par rapport aux valeurs de pH a également été obtenue à l'aide du programme ChemAxon. La concordance entre ACD/Labs et ChemAxon était plus grande pour les prédictions de pKa acide par rapport aux calculs de pKa basique.

L'**Hapc** présente plus d'un site potentiel de protonation. Il est bien connu que les atomes d'azote pyrazinique sont plus basiques que l'azote exocyclique et selon les résultats des prédicteurs choisis, l'atome d'azote aromatique N2 est plus basique que N1. Le long de l'évolution de la courbe de distribution des microespèces (Figure II-1), l'**Hapc** peut exister sous une forme protonée (sur l'atome d'azote N2) en tant que cation **4**, en tant qu'anion carboxylate **3** sous sa forme entièrement déprotonée ou en tant que ligand non chargé **1** ou forme zwitterionique **6**.

[1]: Calculator Plugins (2011): "Calculator Plugins were used for structure property prediction and calculation, Marvin 5.4.1.1, 2011, ChemAxon.

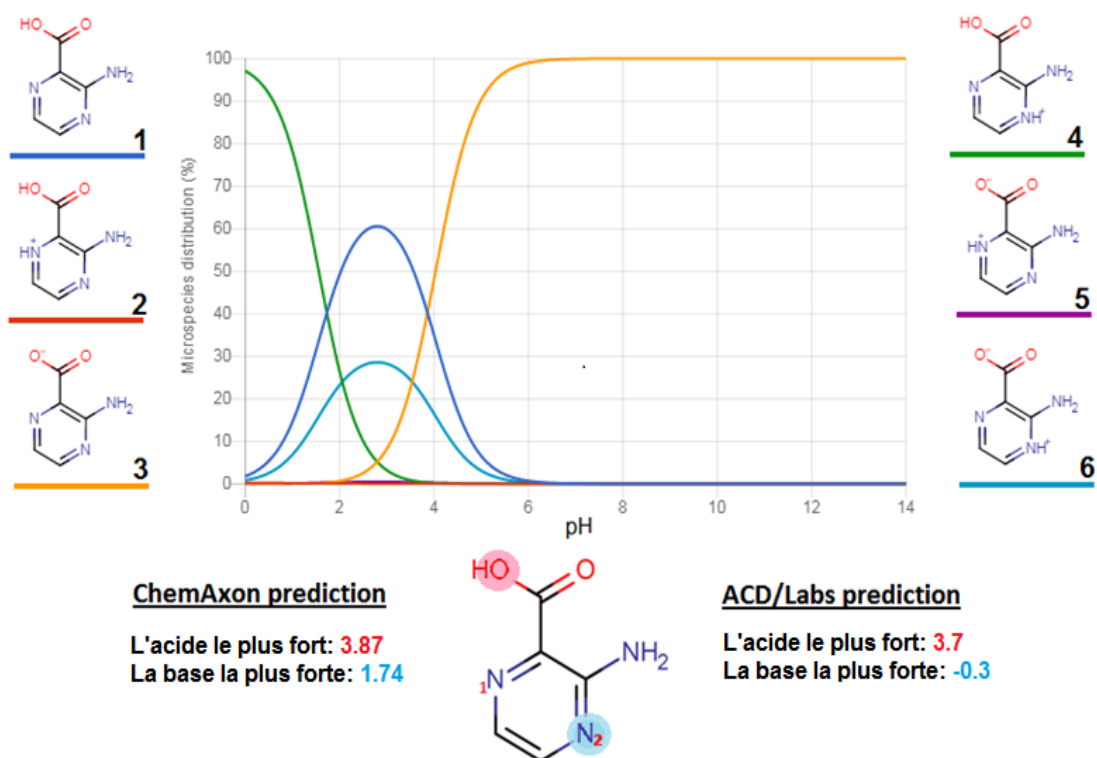


Figure II-1 : Valeurs de pKa pour l'**Hapc** prédites à l'aide des logiciels ACD/pKa et ChemAxon et illustration de l'évolution de la distribution des microespèces par rapport aux valeurs de pH visualisées à l'aide du programme ChemAxon.

Ces résultats nous ont encouragés à étudier l'état d'ionisation de notre fameux ligand en faisant appel à l'expérimentation dont nous avons étudié le potentiel Zeta. Les résultats expérimentaux étaient en accord avec ceux des calculs. L'analyse du potentiel zêta montre que dans le milieu acide (PH=2) l'**Hapc** présente une charge positive qui tourne au tour de 1.5 à 2 mV c'est-à-dire qu'il peut se présenter sous la forme **2** ou **4** dont la charge est portée par l'atome d'azote cyclique.

Pour le PH = 4, 6 et 8 l'analyse montre des valeurs négatives signifiant que l'**Hapc** porte une charge négative et peut se présenter sous la forme **3** dont la charge négative est portée par l'oxygène comme le montre la figure suivante :

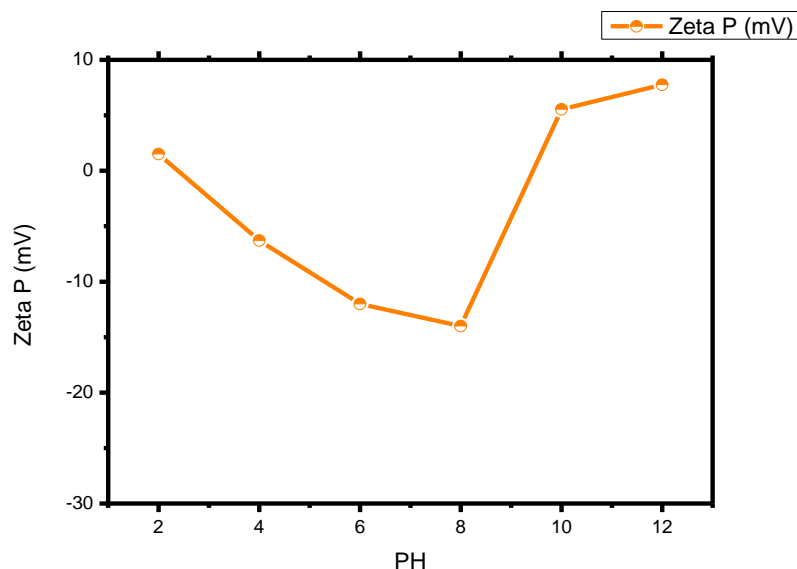


Figure II-2 : Les valeurs du potentiel Zeta de l'**Hapc** en fonction du pH du milieu.

II.3- Les complexes de coordination du Nickel(II) avec l'**Hapc**

Les hydrates sont des composés formés par l'union de l'eau et d'une autre substance et qui aboutissent généralement à un matériau neutre. On dit aussi que ces hydrates contiennent de l'eau de cristallisation ou de l'eau d'hydratation. L'incorporation d'eau modifie généralement les propriétés d'une substance de manière significative. De plus, la stabilité chimique d'un hydrate peut être différente de celle de la ou des formes anhydres correspondantes.

Au cours de notre travail sur les complexes de coordination de l'**Hapc**, nous avons isolé deux complexes à base de Nickel(II) : le complexe hydraté ; *bis(3-aminopyrazine-2-carboxylato κ^2N^1,O) diaquanickel(II) dihydraté* $[\text{Ni}(\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_3\text{O}_2)_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; noté (**Ni1**) et le complexe anhydre ; *bis(3-aminopyrazine-2-carboxylato κ^2N^1,O) diaquanickel(II)* $[\text{Ni}(\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_3\text{O}_2)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$, noté (**Ni2**). La structure monocristalline de (**Ni1**) a été publiée et le complexe (**Ni2**) a été isolé par Ptasiewicz-Bak&Leciejewicz 1999 [1] mais aucune étude structurale n'a pu être trouvée dans la littérature.

II.3.1- Préparation des complexes Ni1 et Ni2

Les complexes ont été préparés sous agitation magnétique durant 3h en mélangeant 0.2 mmol (1éq) de chlorures de Nickel(II) hexahydraté ($\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) avec 0.2 mmol (1éq) de l'acide 3-aminopyrazine-2-carboxylique (**Hapc**) dans un volume $V=25$ ml de solvant acidifiée par l'ajout de quelques gouttes d'HCl (35%). Après filtration, l'évaporation lente de la solution obtenue à température ambiante permet d'isoler des cristaux de couleur vert clair acceptable

[1]: H. Pranievicz-Bak, and J. Leciejewicz, J, Polish. J. Chem., 73(4), 717-725, 1999.

pour une analyse par diffraction des rayons X sur monocristal. Ils sont insolubles dans les solvants organiques comme l'éthanol, le méthanol à température ambiante et à chaud. Par contre, ils sont solubles dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) et le THF (Tetrahydrofurane).

Comme nous avons mentionné au-dessus, notre équipe a déjà isolé le complexe hydraté **Ni1** par la voie de la chimie douce dans l'eau à température ambiante et à pression atmosphérique. Dans ce travail, le complexe anhydre **Ni2** a été synthétisé sous reflux dans le méthanol (schéma II-1). L'étude par diffraction des rayons X sur monocristal révèle que les complexes ont des structures mononucléaires similaires mais cristallisent dans des groupes spatiaux différents.

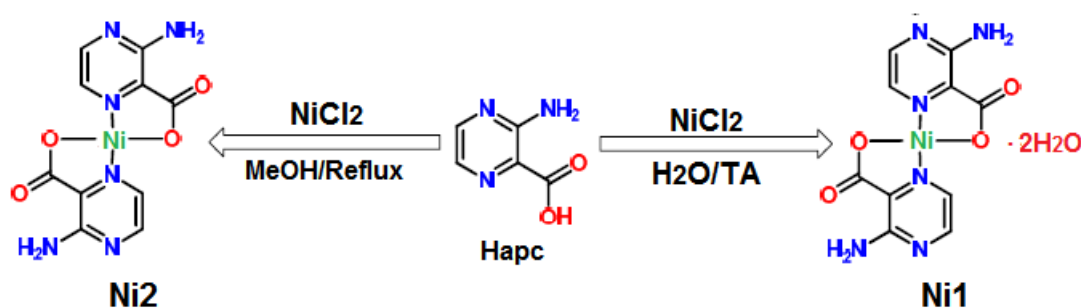


Schéma II-1 : Présentant la réaction de l'**Hapc** avec les chlorures de Nickel (II) dans deux différentes conditions expérimentales.

II.3.2- Caractérisation structurale des complexes **Ni1** et **Ni2**

Les cristaux ont été soigneusement isolés sous un microscope à lumière polarisée pour une analyse par diffraction des rayons X. L'enregistrement de données a été réalisé à 298 K sur un diffractomètre à géométrie Kappa équipé d'un détecteur bidimensionnel de type CCD (Charged Coupled Device) en se servant de la raie K α du molybdène ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), en utilisant un monocristal de dimensions $(0.18 \times 0.16 \times 0.15) \text{ mm}^3$ dans un domaine angulaire en θ allant de 2.7° à 25.1° pour le complexe **Ni1** et un monocristal de dimension $(0.22 \times 0.19 \times 0.13) \text{ mm}^3$ dans un domaine angulaire en θ allant de 4.8° à 37.9° pour le complexe **Ni2**.

Les structures présentées dans ce chapitre ont été résolues par les méthodes directes à l'aide des programmes SIR (2002) et SHELXS-97 et ont été affinées avec le programme SHELXL-97. L'affinement final a été effectué par la méthode des moindres carrés avec des paramètres thermiques anisotropiques sur le carré des modules des facteurs de structure F^2 pour tous les atomes exceptés ceux d'hydrogène. Ces derniers ont été inclus dans des positions calculées avec les paramètres thermiques isotropes et restreints à 1.2 (C) et 1.5 (N) fois les déplacements équivalents des atomes parents auxquels ils sont liés. Les atomes d'hydrogène des molécules d'eau sont localisés par Fourier et affinés en utilisant des contraintes sur les distances ($\text{O-H} = 0.85(2) \text{ \AA}$, $\text{H} \cdots \text{H} = 1.40(2) \text{ \AA}$, avec $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.5U_{\text{eq}}(\text{O})$).

Tous les calculs ont été effectués sous l'interface WinGX et les représentations structurales ont été réalisées à l'aide des programmes Ortep et Diamond 3.2. Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement ainsi que les résultats d'affinement des deux complexes sont portés dans le tableau II-1.

Tableau II-1 : Données cristallographiques, conditions d'enregistrement et résultat d'affinement des structures Ni1 et Ni2.

Formule chimique		[Ni(C ₅ H ₄ N ₃ O ₂) ₂ (H ₂ O) ₂].2H ₂ O	[Ni(C ₅ H ₄ N ₃ O ₂) ₂ (H ₂ O) ₂]
Masse molaire (g/mole)		406.98	370.97
Densité D _x (g.cm ⁻³)		1.788	1.742
Système cristallin		Monoclinique	Triclinique
Groupe d'espace, N°		P2 ₁ /c, 14	P-1, 2
Paramètres de la maille	a (Å)	9.7939 (15)	5.0675 (3)
	b (Å)	5.1123 (9)	6.5824 (5)
	c (Å)	15.302 (3)	11.4390 (9)
	α (°)	90	89.311 (4)
	β (°)	99.336 (12)	82.912 (4)
	γ (°)	90	69.164 (4)
	V(Å ³)	756.0 (2)	353.68 (4)
Z		4	2
Morphologie et couleur		Cubes vert clair	Block vert clair
μ (mm ⁻¹)		1.342	1.415
Réflexions mesurées		6200	13527
Réflexions indépendantes		1326	3725
Réflexions I>2σ(I)		1121	3407
Fiabilité	R (%)	2.5	2.8
	wR2 (%)	6.2	7.3
	GOF	1.06	1.04
	R _{int}	0.027	0.051
N ^{bre} de paramètres affinés		127	110

II.3.3- Comparaison descriptive des structures Ni1 et Ni2

a. La sphère de coordination

Les deux composés **Ni1** et **Ni2** ont la même sphère interne de coordination (Figure II-3). La différence entre les deux structures demeure dans la 2^{ème} sphère de coordination où le complexe **Ni1** contient deux molécules d'eau non coordonnées (de cristallisation) pour chaque unité moléculaire alors que le complexe **Ni2** est anhydre.

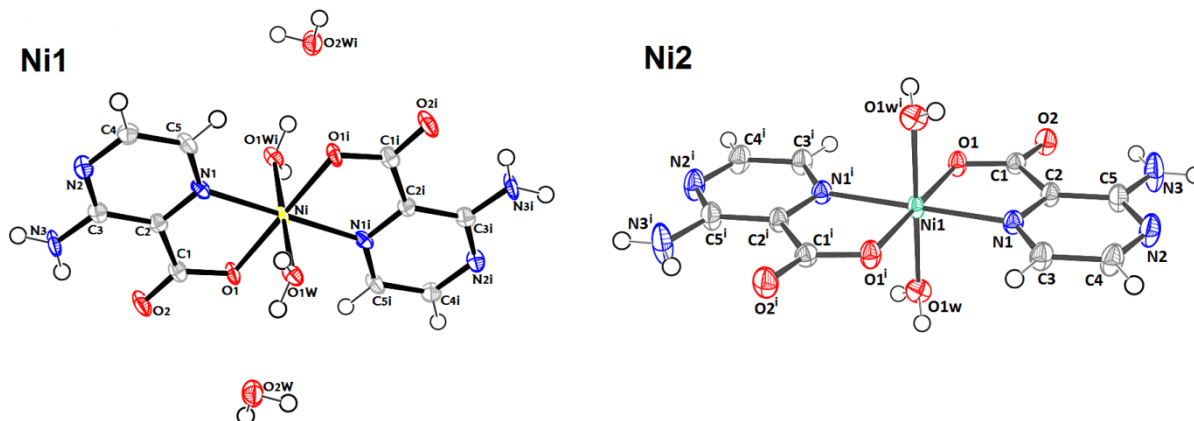


Figure II-3 : Présentation Ortep des structures moléculaires des complexes **Ni1** et **Ni2**.

Dans les deux complexes, le cation Ni (II) est stabilisé dans une géométrie octaédrique par coordination de deux groupements chélateurs N/O de deux anions apc^- et deux atomes d'oxygène de deux ligands aqua. La présence des molécules d'eau de cristallisation O2W dans la structure du complexe **Ni1** a favorisé la formation des liaisons hydrogènes type O1W—H1A \cdots O2W qui a entraîné un léger allongement de la liaison Ni—O1W occupant le site axial. Pour le complexe Ni1, la position axiale est occupée par la liaison Ni—N1 avec la plus longue distance de 2.0685(7) Å (Figure II-4). La géométrie de la sphère de coordination des deux structures **I** et **II** est présentée dans le tableau II.2.

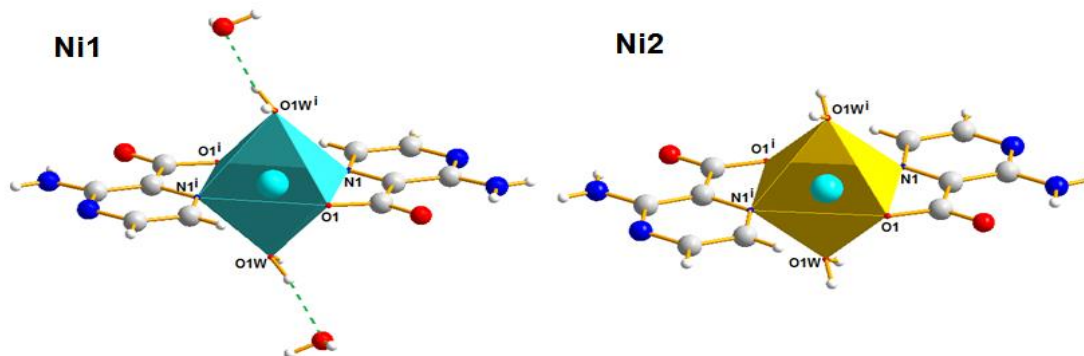


Figure II-4 : Les polyèdres de coordination du Ni(II) dans les deux complexes **Ni1** et **Ni2**.

Tableau II-2 : Géométrie (Å,°) de la sphère de coordination des complexes **Ni1** et **Ni2**.

Distances	Ni1	Ni2	Angles	Ni1	Ni2
Ni—O1W	2.0762(3)	2.0636(6)	O1W— Ni — O1	89.83(5)	89.92(2)
Ni— O1	2.0229(16)	2.0490(6)	O1— Ni—N1	80.58(7)	79.99(2)
Ni— N1	2.0660(2)	2.0685(7)	O1W — Ni— N1	90.84(5)	89.92(2)

a. Réseau des liaisons hydrogène et l'empilement moléculaire

Les paramètres des liaisons hydrogènes des deux complexes étudiés sont rassemblés dans le tableau II-3 et II-4, respectivement.

Tableau II-3 : Paramètres des liaisons hydrogène observées dans la structure **Ni1**.

D—H...A	D—H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D—H...A
O1W—H1A...O2W ⁱ	0.83 (3)	1.97 (3)	2.789 (3)	169 (3)
O1W—H1B ...O1 ⁱⁱ	0.75 (3)	1.94 (3)	2.690 (3)	176 (4)
N3—H1...O2W ⁱⁱⁱ	0.86	2.27	3.117 (3)	168
O2W—H2A...O2W ^{iv}	0.77 (3)	2.12 (3)	2.867 (3)	164 (4)
O2W—H2B ...N2	0.78 (3)	2.03 (3)	2.792 (3)	168 (3)
N3—H2...O2	0.86	2.10	2.733 (3)	130
N3—H2...O2 ^v	0.86	2.20	2.871 (3)	135
C3—H3...O1W ^{vi}	0.93	2.54	3.376	150

Codes de symétrie : (i): $-1/2+x, 1/2-y, -1/2+z$; (ii): $x, 1+y, z$; (iii): $3/2-x, -1/2+y, 1/2-z$; (iv): $3/2-x, 1/2+y, 1/2-z$; (v): $1-x, -1-y, -z$; (vi): $-x, 1-y, -z$

Tableau II-4 : Paramètres des liaisons hydrogène observées dans le complexe **Ni2**.

D—H...A	D—H	H...A	D...A	D—H...A
N3—H1... N2 ⁱ	0.8600	2.2200	3.0618	165.00
O1W— H1W... O2 ⁱⁱ	0.8100	1.8600	2.6666	171.00
N3— H2... O2	0.8600	2.0600	2.7018	131.00
O1W— H2W... O1 ⁱⁱⁱ	0.7200	2.0100	2.6990	158.00
C3— H3... O1W ^{iv}	0.9300	2.4700	3.2999	148.00

Code de Symétrie : (i): $-x+1, -y+1, -z+1$; (ii): $x+y-1, +z$; (iii): $-x+2, -y, -z$; (iv): $x-1, +y, +z$

Dans les deux complexes de coordination Ni(II), la présence du groupement amino exocyclique a incité la formation des liaisons hydrogène intramoléculaires N3—H2···O2 avec l'atome d'oxygène non coordonné du groupement carboxylate, Dans la structure du complexe **Ni1**, ce dernier groupement a favorisé aussi la formation de la liaison N3—H2···O2 intermoléculaires qui stabilisent les chaînes moléculaires dans la direction de l'axe *a*. Les chaînes sont interconnectées par des liaisons hydrogène type C3—H3···O1W et O1W—H1B···O1 (Figure II-5). D'autre part, l'assemblage des molécules selon l'axe *c* est stabilisé par des interactions d'empilement considérable type C=O2··· π entre les groupes C=O non coordonné du fragment carboxylate avec des cycles aromatiques avec une distance O2···Cg de 3.13 Å (Cg est le centre de gravité de l'anneau pyrazinique).

La molécule d'eau peut jouer le rôle de donneur et d'accepteur de liaison hydrogène, La présence de cette dernière dans la 1^{ère} et la 2^{ème} sphère de coordination du complexe **Ni1** a enrichi son réseau de liaisons non covalentes. Comme illustré dans la figure II.5, les paires de molécules d'eau non coordonnées sont impliquées dans un réseau de huit liaisons hydrogènes réalisant le lien entre quatre molécules adjacentes. Les interactions type N—H···O, O—H···O, C3—H3···O et O—H···N forment des chaînes infinies stabilisant ainsi la structure du complexe **Ni1** en couches moléculaires bidimensionnelles qui s'alternent en zigzag le long de l'axe *c* (Figure II.6).

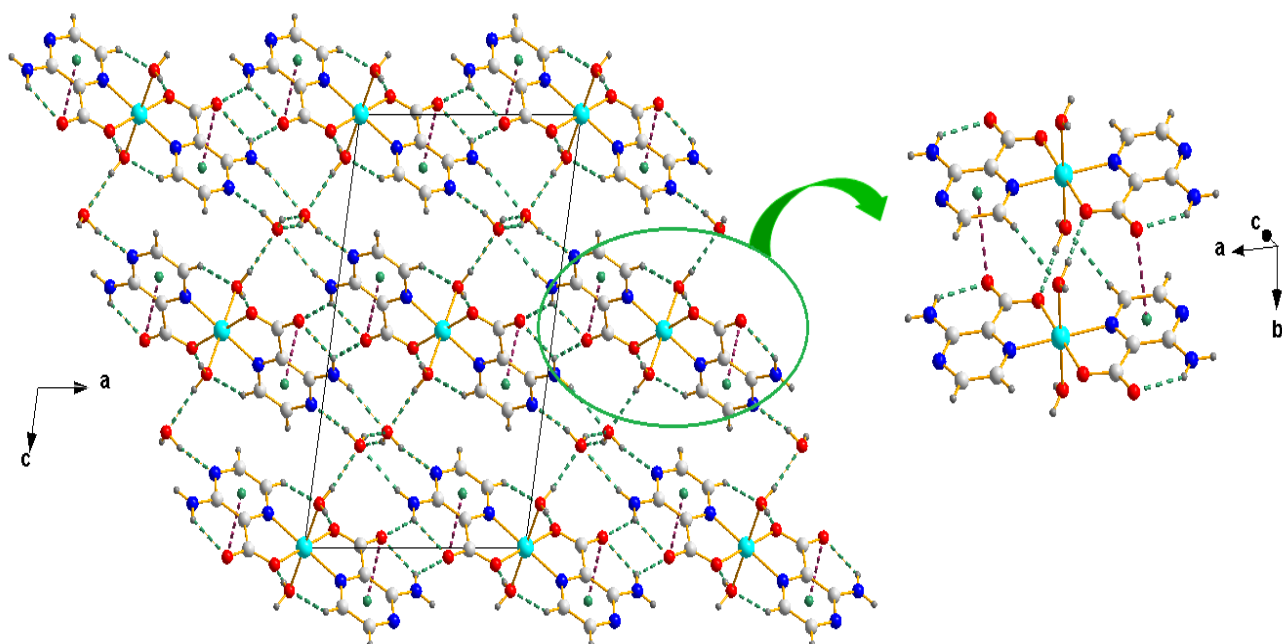


Figure II-5 : Réseau des liaisons hydrogène dans la structure **Ni1**.

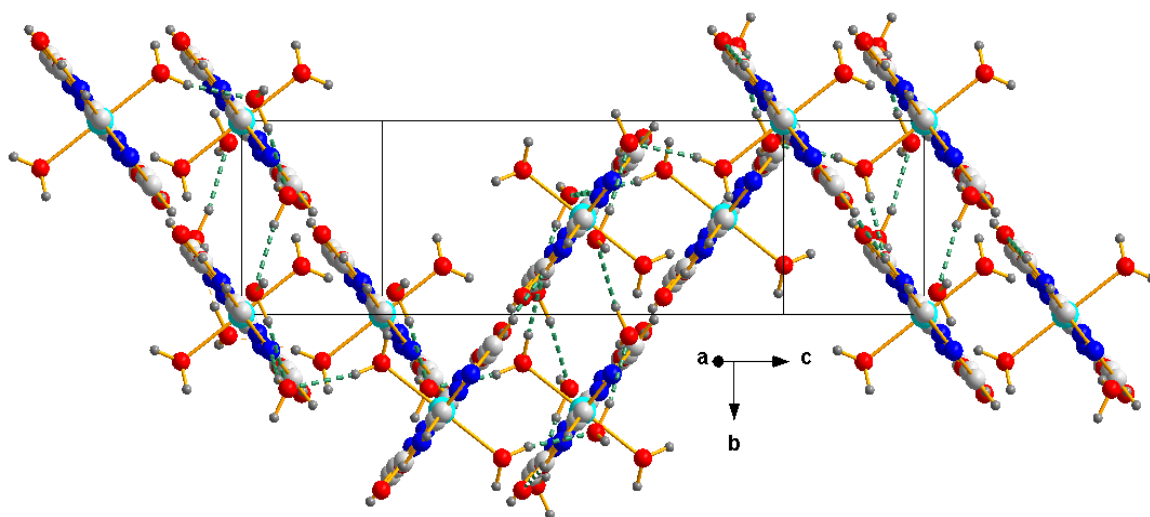


Figure II-6 : L'empilement moléculaire de la structure du complexe **Ni1**.

Pour la forme anhydre de la structure du complexe **Ni2** (Figure II.7), l'absence de la molécule d'eau de cristallisation a favorisé le rapprochement des molécules et la formation des liaisons hydrogène intermoléculaires type $N-H\cdots N$ entre le groupement amino exocyclique comme donneur et l'atome d'azote pyrazinique libre comme accepteur et qui stabilisent les chaînes moléculaires dans la direction $[011]$.

Comme dans la structure du complexe **Ni1**, des interactions d'empilement considérable type $C=O\cdots\pi$ sont également observés avec une distance $O2\cdots Cg$ de 3.13 Å. D'autre part, les chaînes sont interconnectées au moyen du ligand aqua qui joue le rôle de donneur de deux liaisons hydrogène $O1W-H1W\cdots O1$ et $O1W-H1W\cdots O2$ et d'accepteur de la liaison $C5-H5\cdots O1W$ stabilisant ainsi un réseau tridimensionnel (Figure II-8).

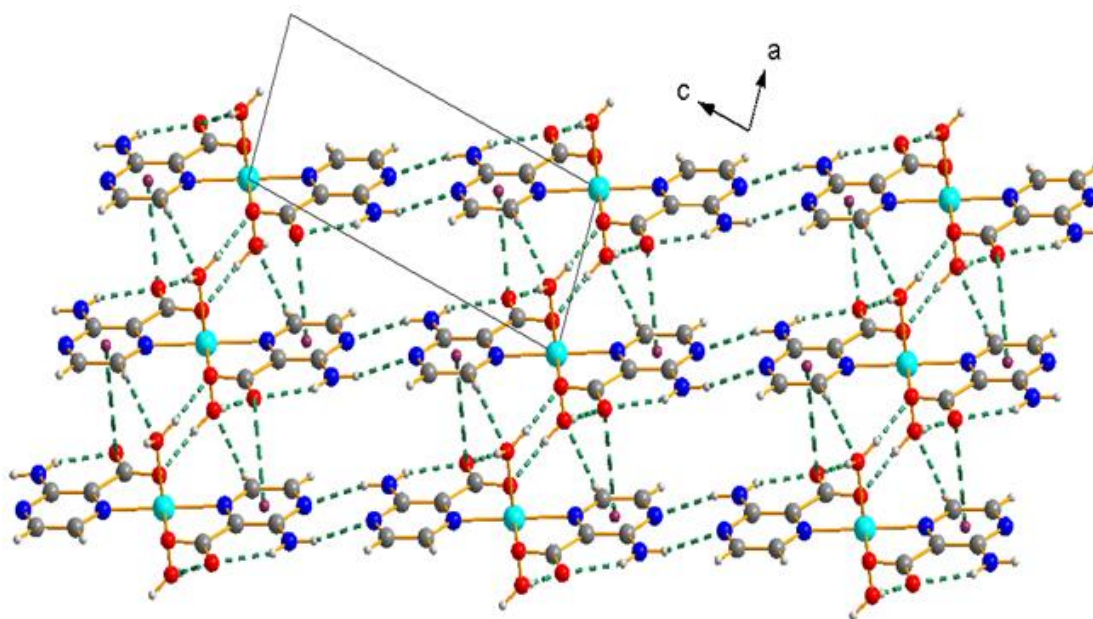


Figure II.7 : Réseau des liaisons hydrogène dans la structure du complexe **Ni2** selon l'axe b.

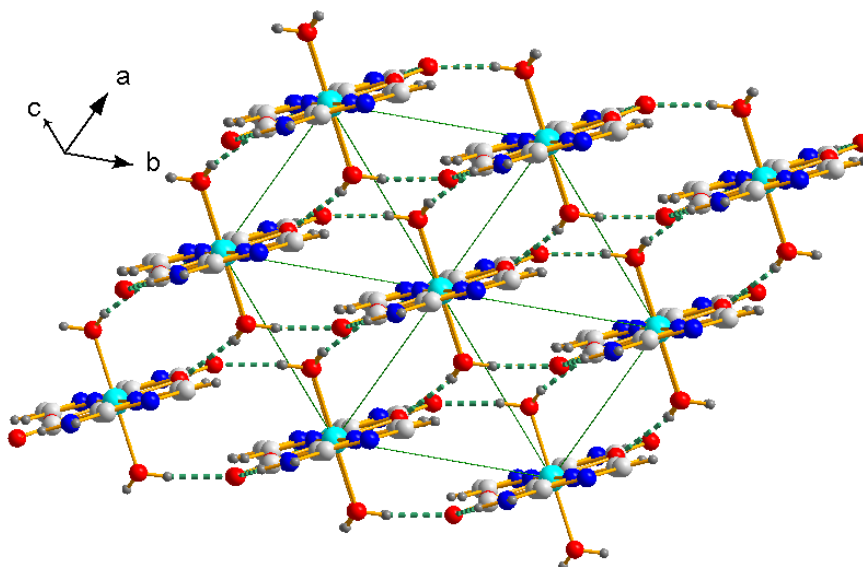


Figure II-8 : L'empilement moléculaire de la structure du complexe **Ni2**.

Il est à noter que dans les deux empilements cristallins des deux complexes étudiés, les interactions d'empilement π - π entre deux cycles pyrazinique sont faibles (une distance $Cg \cdots Cg$ entre 4.27 et 5.06 Å pour le composé **Ni1** et entre 4.96 et 5.83 Å pour le complexe **Ni2**).

II.3.4- Analyse de la surface de Hirshfeld pour les structures **Ni1** et **Ni2**

L'analyse de la surface d'Hirshfeld (**SH**) est un outil utile pour visualiser les interactions dans les cristaux moléculaires. CrystalExplorer [1] est un progiciel informatique qui utilise les **SH** calculées des molécules au sein d'une structure cristalline pour déterminer les interactions intermoléculaires. La **SH** des deux complexes de l'**Hapc** avec le Nickel(II) en mode d_{norm} est illustrée dans la Figure II.9. Les taches rouges correspondent aux contacts rapprochés de type $H \cdots O$ qui sont dus aux liaisons hydrogène $N-H \cdots O$, $O-H \cdots O$ et $C-H \cdots O$. Les zones blanches marquent les endroits où la distance séparant les atomes voisins avoisine la somme des rayons de van der waals des atomes considérés, elles indiquent des interactions de type $H \cdots H$ et Les zones bleues illustrent les domaines où les atomes voisins sont trop éloignés pour interagir entre eux. La Figure II-9 illustre également le mode shape index qui visualise les interactions d'empilement π de façon claire que les autres modes, il les représente comme un triangle rouge sur le centre de cycle.

[1]: S. K. Wolff, D. J. Grimwood, J. J. McKinnon, M. J. Turner, D. Jayatilaka, and M. A Spackman, Crystal Explorer., University of Western Australia., 2012.

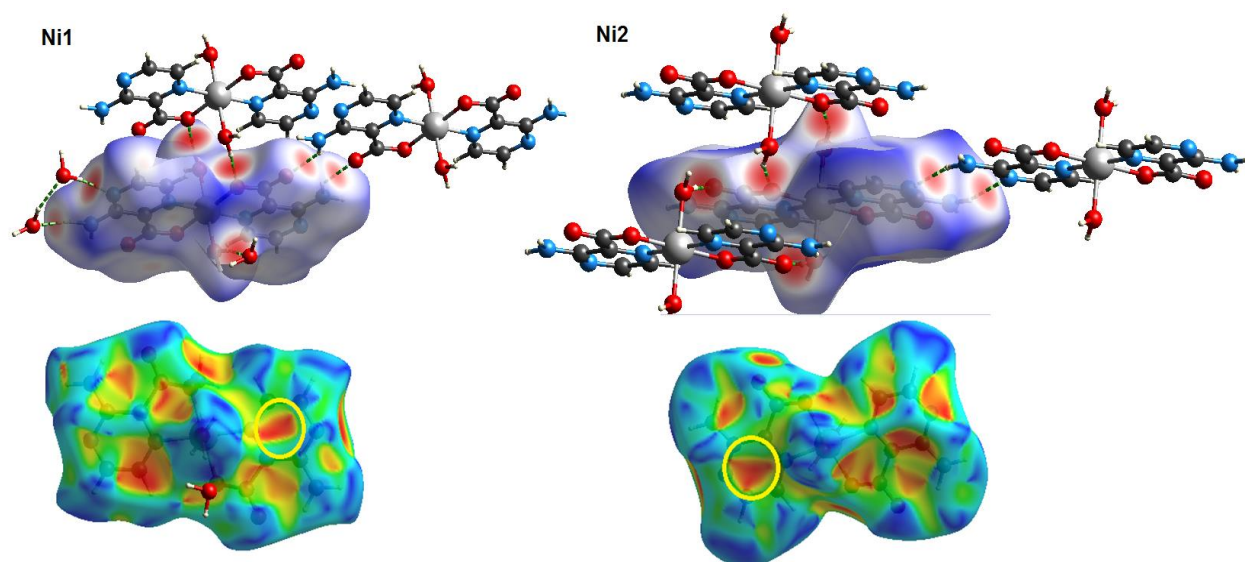


Figure II-9 : Surface Hirshfeld en mode d_{norm} et en mode shape index des complexes **Ni1** et **Ni2**.

La figure II.10 montre l’empreinte bidimensionnelle de la totalité des contacts contribuant à la **SH** des complexes **hydraté** et **anhydre** ainsi que le diagramme des colonnes représentatives des pourcentages de contribution des différents contacts à la **SH** des deux complexes **Ni1** et **Ni2**. Le diagramme révèle la présence des contacts rapprochés $\text{H}\cdots\text{H}$ qui sont prédominantes dans la **SH** de **Ni2** avec une contribution de 31% et qui représente 26.9% de la totalité des contacts intermoléculaires dans celle de **Ni2**. On observe également une différence claire dans le pourcentage de la contribution des interactions $\text{O}\cdots\text{H}$ qui sont plus importantes dans le complexe **hydraté** (32.8 %) par rapport au complexe **anhydre** (25.1 %). Ces interactions sont caractéristiques des liaisons hydrogène $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$, $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$ et $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}$. Cette observation est compatible avec l’étude structurale.

La caractérisation structurale et l’étude de la **SH** des composés étudiés se correspondent aussi en termes de la différence des pourcentages de contribution des contacts $\text{N}\cdots\text{H}$ qui confirme que les interactions $\text{N}-\text{H}\cdots\text{N}$ sont plus importantes dans **Ni2** par rapport aux $\text{O}-\text{H}\cdots\text{N}$ dans **Ni1**.

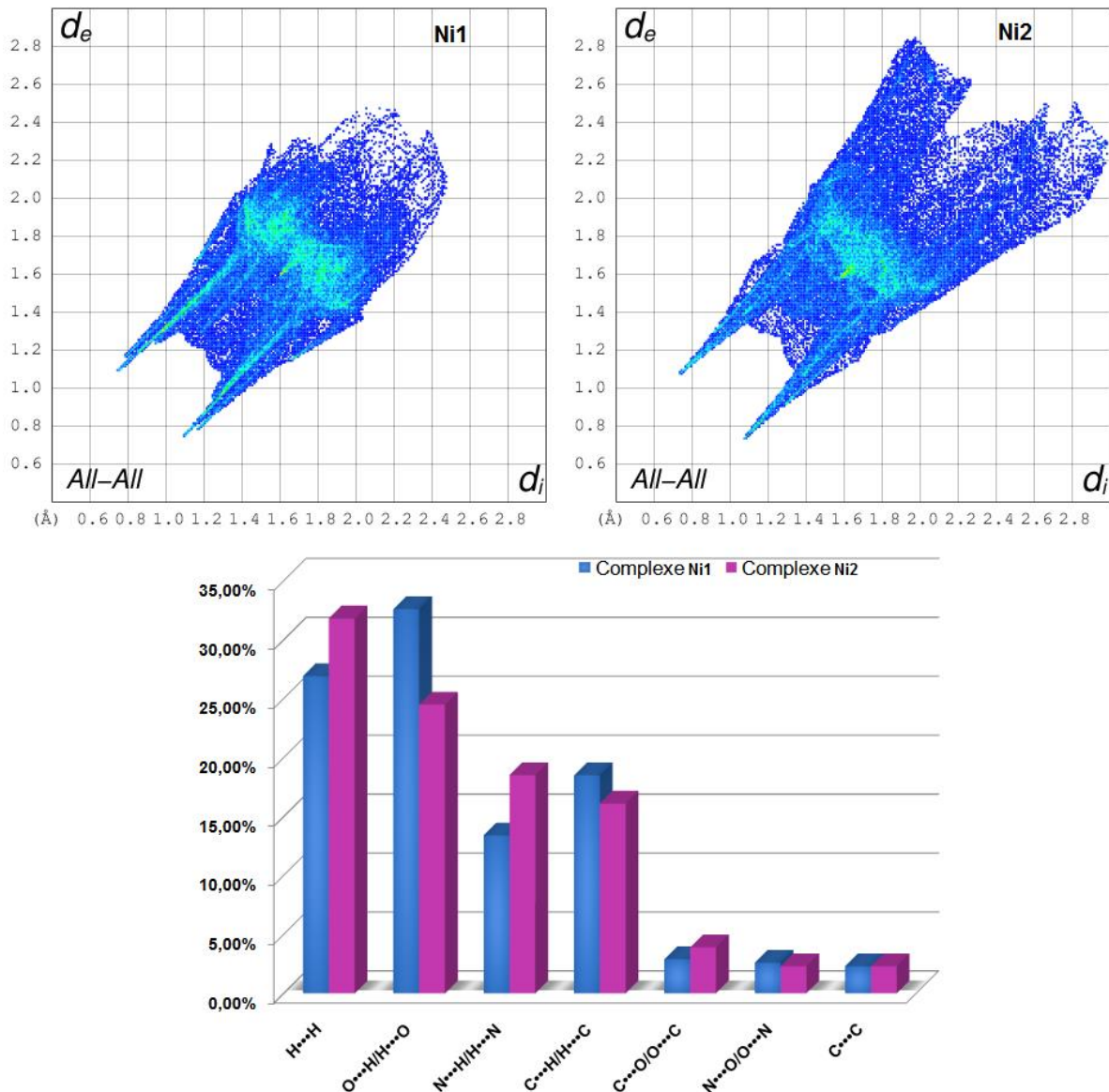


Figure II-10 : Empreintes digitales bidimensionnelle et le diagramme des colonnes représentatives des pourcentages de contribution des différents contacts à la SH des complexes Ni1 et Ni2.

II.4- Les complexes de coordination du Cadmium(II) avec l'Hapc

Le polymorphisme est un enjeu pour l'industrie chimique car il peut influencer de manière significative une variété de propriétés. Les conditions d'obtention des différents polymorphes peuvent fournir des informations utiles sur la stabilité relative des différentes formes. Les progrès exponentiels dans le domaine de la cristallographie ont favorisé la compréhension et donc la classification des différentes formes polymorphes.

La plupart des transitions polymorphiques se produisent spontanément ou par induction de certaines conditions spécifiques. Dans la présente recherche, nous avons étudié l'effet d'hydratation du sel métallique sur la structure moléculaire et la géométrie de la sphère de

coordination dans les complexes de l'**Hapc** avec le Cd(II). Nous avons introduit le sel métallique anhydre (CdCl₂) au lieu de celui hydrate (CdCl₂.2.5H₂O) et l'examen a abouti à la découverte d'un nouveau polymorphe du même polymère de coordination chloroponté.

II.4.1- Synthèse des polymorphes de Cd (II)

Le polymère de coordination poly[[*(3-aminopyrazine-4-ium-2-carboxylate-k2N1,O)*di-chlorido-cadmium(II)] monohydraté] a été préparé par réaction de chlorure de cadmium-(II) et l'**Hapc** dans le rapport 1:1. Le polymère [Cd(*apca*)Cl₂(H₂O)]_n se présente sous deux formes polymorphes : le polymorphe P-1 (noté **PM1**) et Pccn (noté **PM2**). Le polymorphe **PM1** a été préparé (et publié par notre équipe) à partir de chlorure de Cadmium(II) hydraté (CdCl₂.2.5H₂O), tandis que ; dans ce travail de thèse ; le **PM2** est préparé en utilisant un sel métallique anhydre (CdCl₂).

La méthode de synthèse de **PM2** était la même que celle utilisée pour la préparation de **PM1** (Schéma II.2): Une solution d'**Hapc** (0,05 mmol, 1 équiv.) dissoute dans de l'eau acidifiée (10 ml à pH ~ 3) a été ajoutée à une solution aqueuse (15 ml) de sel métallique (0,05 mmol, 1 équiv.). Le mélange réactionnel a été chauffé à 70°C et agité pendant environ 30 min. Après évaporation lente de la solution obtenue à température ambiante, des cristaux jaunes stables à l'air adaptés à la diffraction des rayons X sur monocristal ont été isolés.

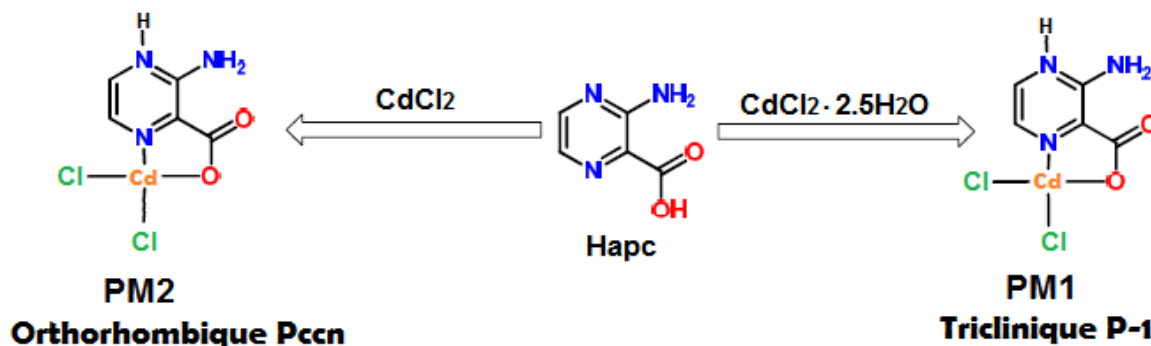


Schéma II-2 : Présentant la réaction de l'**Hapc** avec les chlorures de Cadmium (II).

II.4.2- Caractérisation structurale des polymorphes PM1 et PM2

Une expérience de diffraction des rayons X sur monocristal a été réalisée à 121 K sur un diffractomètre Bruker Apex II CCD en utilisant un rayonnement MoK α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$). Les structures ont été résolues par des méthodes matricielles complètes à l'aide du logiciel cristallographique SHELXL-97. Tous les atomes H ont été placés dans des positions calculées avec des paramètres de déplacement isotrope relatif [$U_{iso}(H) = 1,2U_{eq}(\text{parent})$]. Les positions des atomes H de la molécule H₂O ont été localisées à partir de synthèses différentielles de Fourier. Les détails des données cristallines, de la collecte des données et d'affinement sont résumés dans le tableau II-5.

Tableau II-5 : Données cristallographiques, conditions d'enregistrement et résultat d'affinement des structures **PM1 et **PM2**.**

Formule chimique		C₅H₅N₃O₂CdCl₂·H₂O	C₅H₅N₃O₂CdCl₂·H₂O
Masse molaire (g/mole)		340.45	340.44
Système cristallin, Groupe d'espace, N°		Triclinic, P $\bar{1}$ (No. 2)	Orthorhombic, Pccn (No. 56)
Température (K)		150	121
Paramètres de la maille	<i>a, b, c</i> (Å)	6.9452 (2), 7.8334 (1), 9.9918 (2)	14.6174 (17), 19.181 (2), 6.9397 (7)
	<i>α, β, γ</i> (°)	98.677 (2), 97.359 (1), 111.725 (1)	90, 90, 90
	<i>V</i> (Å ³)	489.09 (2)	1945.7 (4)
Z		2	8
μ (Mo Ka), mm⁻¹		2.8	2.777
Taille de Crystal (mm)		0.13 × 0.09 × 0.05	0.2 × 0.03 × 0.02
Correction d'Absorption		Multi Scan	
N°. des réflexions mesurées, indépendantes et observées [<i>I</i> > 2 <i>s</i> (<i>I</i>)]		2203, 2203, 2032	9883, 2016, 1867
R[F² > 2<i>s</i>(F²)], wR(F²), S		0.022, 0.0473, 1.043	0.048, 0.141, 1.16
N°. de paramètres		133	133
N°. de contraintes		3	3
Traitement des H-atomes		H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement	
Δρ_{max}, Δρ_{min} (e Å⁻³)		0.426/-0.43	2.51, -2.62
Numéro de depot CCDC		1425253	2142341

II.4.3- Comparaison descriptive des polymorphes **PM1** et **PM2**

a. La sphère de coordination et la chaîne polymère

Notre observation par DRX nous a montré que les deux polymorphes cristallisent dans un état hydraté, dont l'unité asymétrique de chacun est composée d'une molécule d'eau, un ion Cd (II), une molécule zwitterionique d'**Hapc** et deux anions de chlore. L'environnement de coordination octaédrique des centres métalliques est le même. Le Cd(II) est lié à un atome

d'oxygène et un atome de Nitrogène provenant du groupement chélateur N/O de l'**Hapc** et quatre atomes de chlore.

La superposition des deux unités asymétriques montre qu'il y a juste une petite différence dans la conformation moléculaire des deux complexes **PM1** et **PM2**, où on constate que l'angle entre $\text{Cl}_2\text{-Cd}_1\text{-Cl}_1$ est bien égale à $100.27(2)^\circ$ pour le polymorphe **PM1**, est égale à $104.8(2)^\circ$ pour le **PM2**.

Dans les deux polymorphes, les chaînes polymères unidimensionnelles se propagent en zigzag via des ponts de chlore le long de l'axe *c* dans le **PM1** et de la direction *a* dans le **PM2** (Figure II-11). Les chaînes ont la même connectivité chimique mais avec une unité répétitive trinuécléaire dans **PM1** et une unité répétitive binuécléaire dans **PM2**. Les atomes de cadmium cristallographiquement différents alternant le long des chaînes polymères avec les deux séparations $\text{Cd}\cdots\text{Cd}$ distinctes de 3,904 (1) et 3,721 Å dans **PM1** et la même distance de séparation de 3,774 Å dans **PM2**.

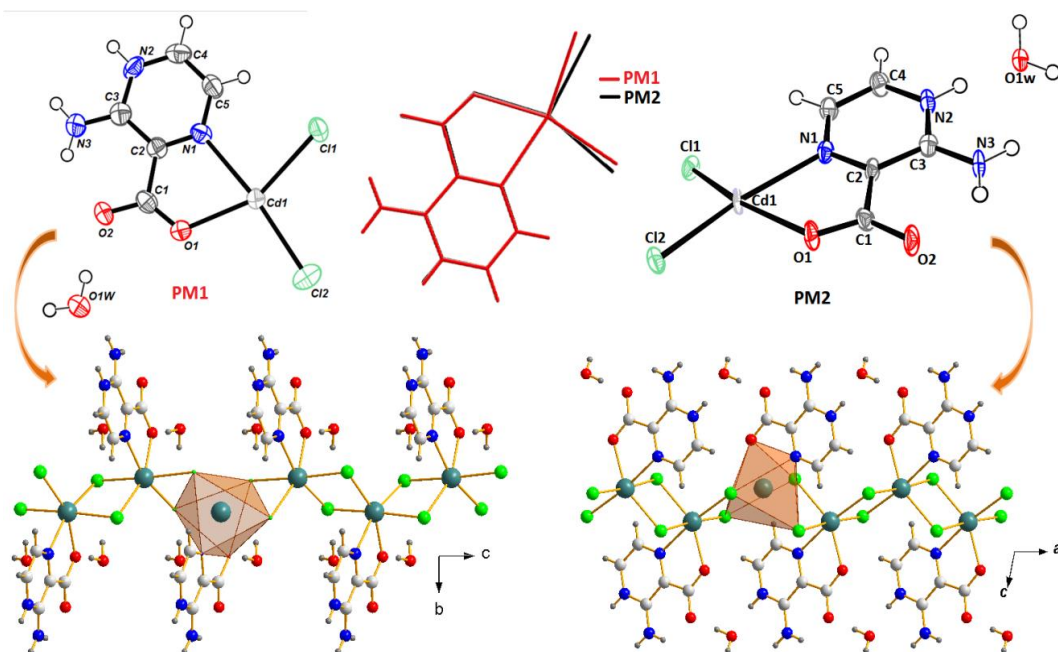


Figure II-11 : Illustrations ORTEP et superposition des unités asymétriques de **PM1** et **PM2** et vue des chaînes polymères unidimensionnelles à pont chlore montrant la sphère de coordination (CdCl_4ON) de Cd (II).

b. Réseau des liaisons hydrogène et empilement moléculaire

Il est à noter que la différence de symétrie n'a pas d'impact significatif sur l'empilement supramoléculaire des deux polymères. Les données sur les liaisons hydrogène sont résumées dans les tableaux II-6 et II-7 pour **PM1** et **PM2**, respectivement, et le réseau de liaisons hydrogène est illustré schématiquement dans la figure II.12.

Tableau II-6: Les paramètres des liaisons hydrogène observées dans le polymorphe **PM1**.

$D-H\cdots A$	$D-H$	$H\cdots A$	$D\cdots A$	$D-H\cdots A$
O1W—H1W \cdots C11 ⁱ	0.84 (3)	2.48 (3)	3.165 (2)	139 (3)
N2—H2 \cdots O1W ⁱⁱ	0.86	1.79	2.641 (3)	171
O1W—H2W \cdots O2	0.82(3)	1.79 (3)	2.607 (3)	172 (3)
N3—H3A \cdots C11 ⁱⁱⁱ	0.86	2.47	3.251 (2)	152
N3—H3B \cdots O2	0.86	2.01	2.639 (3)	129
C4—H4 \cdots O1 ⁱⁱ	0.93	2.58	3.418 (3)	150
C5—H5 \cdots C11	0.93	2.82	3.419 (3)	123

Code de Symétrie : (i):x-1, y-1, z-1; (ii):x+1, y+1, z; (iii):x, y, z-1

Tableau II-7 : Les paramètres des liaisons hydrogène observées dans le polymorphe **PM2**.

$D-H\cdots A$	$D-H$	$H\cdots A$	$D\cdots A$	$D-H\cdots A$
O1W—H1W \cdots O1 ⁱⁱⁱ	0.90 (3)	1.81 (3)	2.681 (3)	165 (3)
N2—H2A \cdots O1W	0.88	1.78	2.644 (3)	169
O1W—H2W \cdots C12 ^{iv}	0.89 (2)	2.39 (3)	3.224 (2)	156 (2)
N3—H3A \cdots C12 ^{iv}	0.88	2.46	3.303 (3)	160
N3—H3B \cdots O2	0.88	2.01	2.668 (4)	130
C4—H3 \cdots O2 ⁱⁱⁱ	0.95	2.49	3.131 (4)	124

Code de Symétrie : (iii): x-1/2, -y+1, -z+1/2 ; (iv): -x+1, y-1/2, -z+1/2

Des liaisons hydrogènes intermoléculaires type O—H \cdots Cl, O—H \cdots O et N—H \cdots O sont observées. L'atome O1W de la molécule d'eau non coordonnée joue un rôle important à la fois en tant que donneur et accepteur de liaison hydrogène, qui étend les chaînes 1D voisines dans une connectivité supramoléculaire 3D.

L'arrangement parallèle des cycles aromatiques favorise la formation d'interactions $\pi\cdots\pi$ mais à des grandes distances d'interaction [1]. On peut remarquer que ces interactions aromatiques sont plus importantes dans l'empilement moléculaire du polymorphe **PM2**. Pour

[1]: C. Janiak, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 3885–3896, 2000.

le polymorphe **PM1**, l'interaction (Cg...Cg) varie entre 5.210(2)-5.341(2) Å et entre 4.8202(17)-5.0657(1) pour **PM2**.

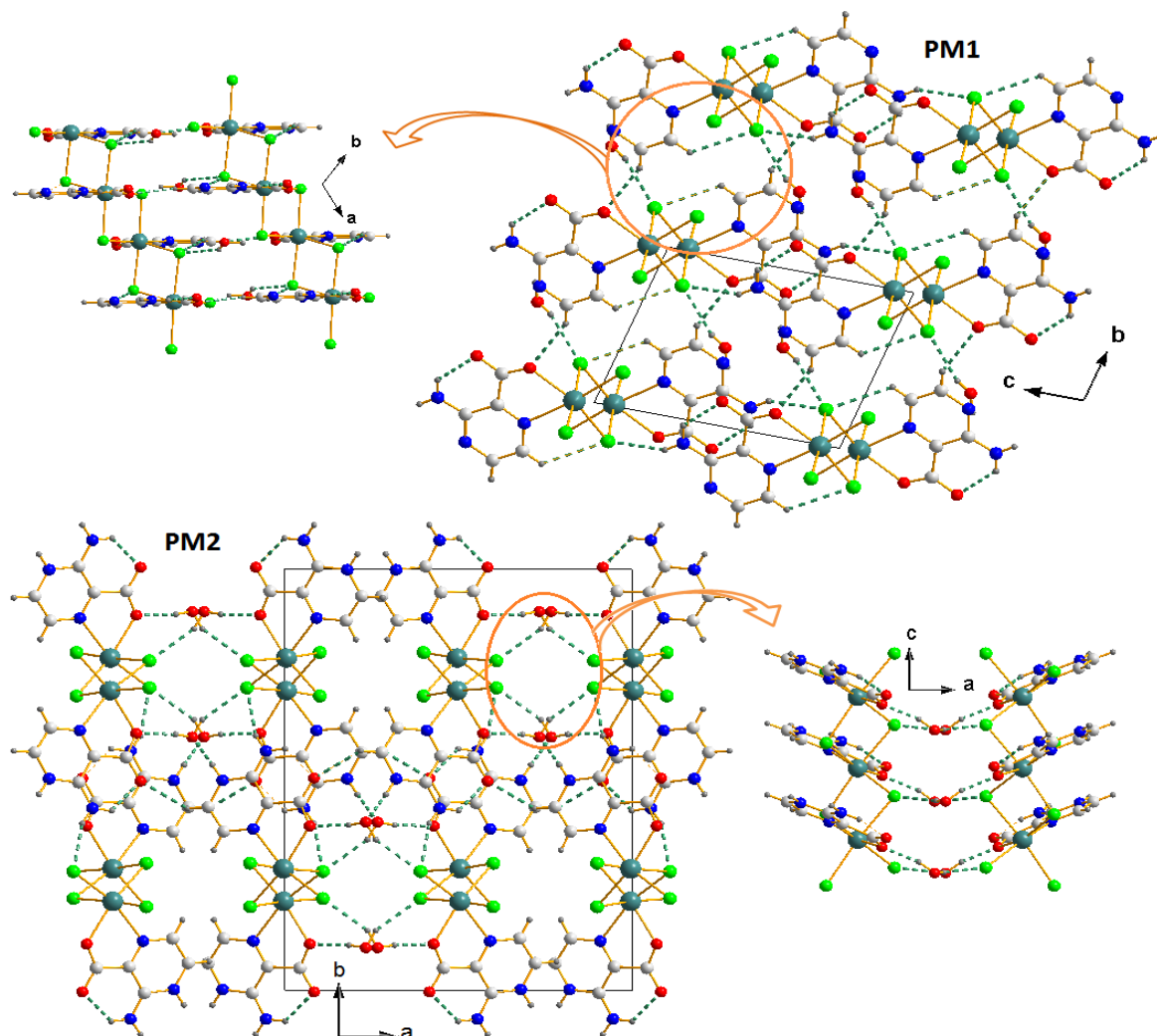


Figure II-12 : Le réseau intermoléculaire des liaisons hydrogène dans les polymorphes **PM1** et **PM2**.

II.4.4- Analyse de la surface de Hirshfeld dans les polymorphes **PM1** et **PM2**

L'étude des interactions intermoléculaires à l'aide de la surface Hirshfeld (**SH**) a été effectuée pour mieux comprendre le réseau supramoléculaire tridimensionnelle des deux polymorphes **PM1** et **PM2**. La **SH** et les empreintes digitales bidimensionnelles 2D associées ont été générées à l'aide du logiciel CrystalExplorer. Les distances de la surface Hirshfeld du noyau le plus proche à l'intérieur d_i et à l'extérieur d_e ont été déterminées. La distance de contact a été représentée par d_{norm} .

Les interactions non covalentes sont visualisées efficacement sur les surfaces d_{norm} sous des formes circulaires (rouge profond). Pour les deux composés polymorphiques, les contributions

majeurs des interactions du $H\cdots O$ et $H\cdots Cl$ sont quantifiées avec la décomposition de toute la zone d'empreintes digitales (milieu et bas de la Figure II.13). On constate qu'ils sont plus importants dans **PM2** que dans **PM1**, ce qui rend le second polymorphe plus stable que le premier. On a Observé que les contacts $H\cdots O$ et $H\cdots Cl$ apportent une contribution de 17 et 29,4%, respectivement dans la structure **PM1** et de 19,2 et 30,10%, respectivement dans la structure **PM2**.

Les contributions de $H\cdots H$ de la **SH** totale pour les deux polymorphes apparaissent au milieu des points dispersés dans les empreintes digitales 2D. Ces contacts ont une contribution importante à la **SH** du **PM1** par rapport à celle du **PM2** (13,3% et 7%, respectivement).

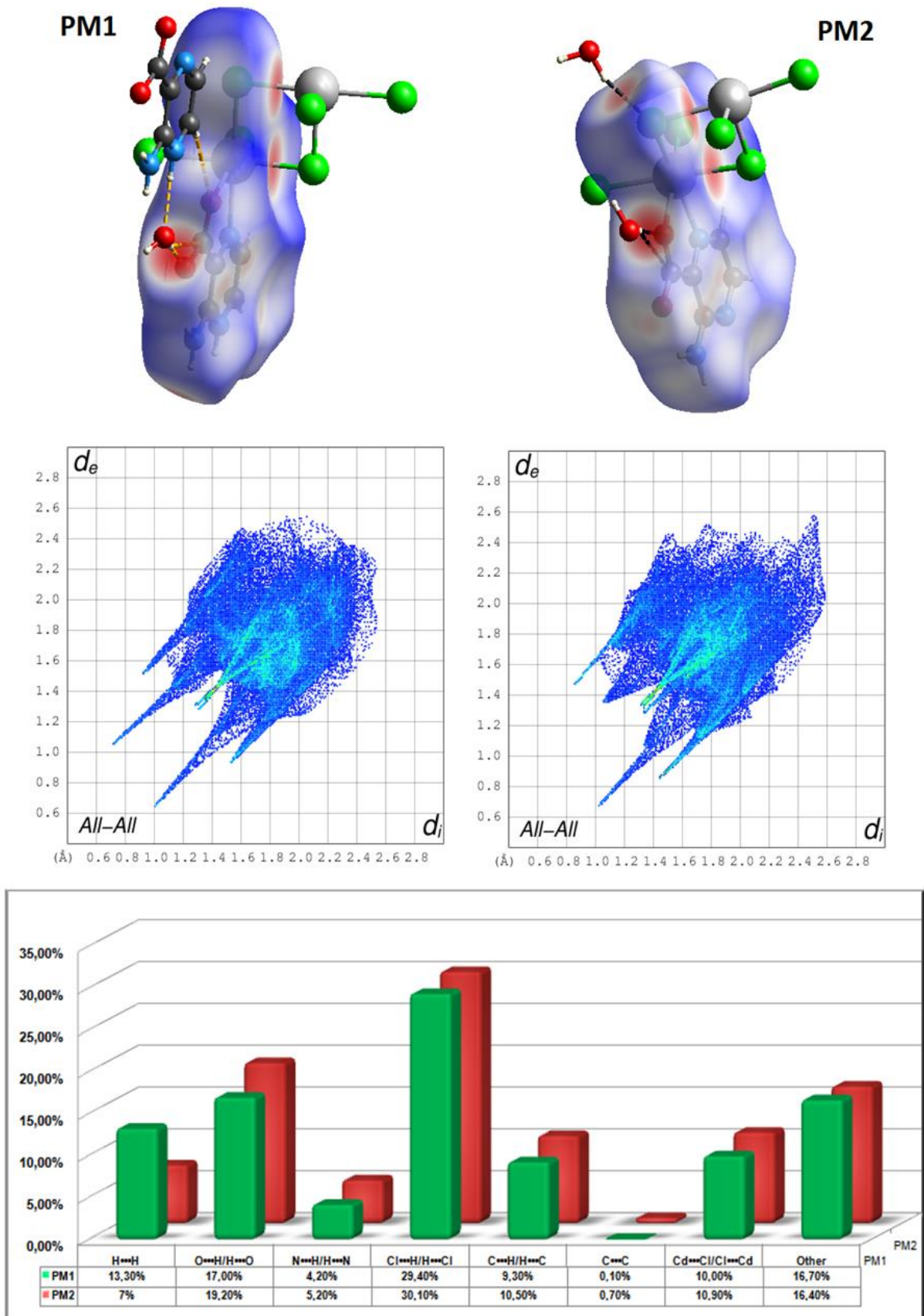


Figure II-13 : Représente la d_{norm} cartographié sur une surface de Hirshfeld : (au milieu) des diagrammes d’empreintes digitales 3D et (en bas) les contributions relatives des principaux contacts intermoléculaires au SH des PM1 et PM2.

II.4.5- Propriété thermique des polymorphes PM1 et PM2

L'analyse thermique des deux polymorphes **PM1** et **PM2** est effectuée sous une atmosphère inerte d'azote. Les résultats sont bien présentés dans la figure suivante :

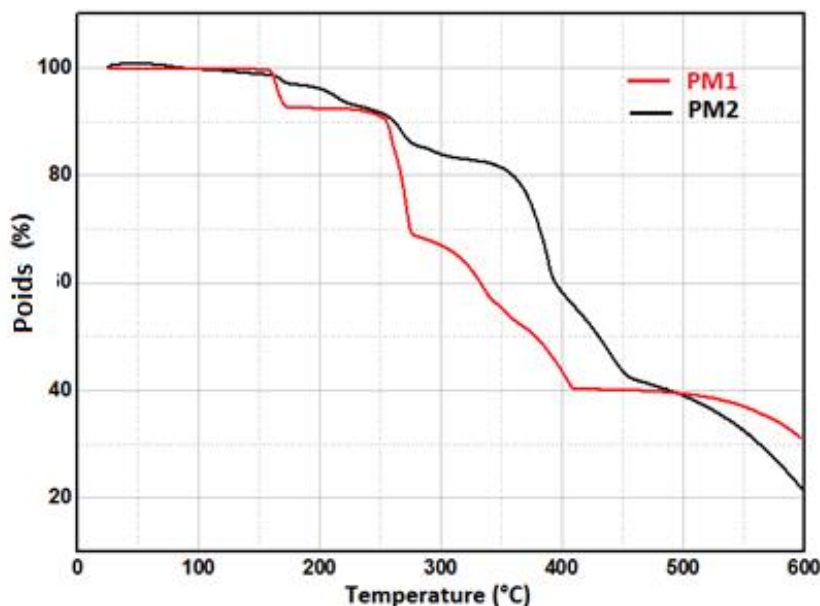


Figure II-14 : Analyse thermogravimétrique (ATG) des deux polymorphes PM1 et PM2.

L'analyse des résultats montre que les deux polymorphes ont presque le même comportement thermique. La première perte de poids est attribuée à la déshydratation. La dégradation des chaînes polymériques coordonnées des deux polymorphes est initiée au-dessus de 230°C où le composé **PM2** est plus stable et se dégrade moins rapidement que **PM1**.

Selon les courbes, les polymères de coordination polymorphiques étudiés présentent deux étapes principales de décomposition thermique (après déshydratation). Pour le polymorphe **PM2**, la première perte de poids entre 230 et 314 ° C (trouvé 10,16 et calc. 10,42%) correspond à la libération d'un anion de chlore. La deuxième étape s'est produite entre 314 et 457°C (trouvé 41,04 et calc. 40,86 %) peut être attribué à la libération d'un ligand **Hapc**.

Pour le **PM1**, la deuxième et troisième étape sont centrées entre 230 et 412 °C avec une perte de poids (trouvé 52,82 et calc. 51,28 %) correspondent également à la perte d'un atome de chlore et d'une fraction organique.

Chapitre III

-Etude de l'activité Biologique-

La meilleure façon de prédire

l'avenir est de le créer

III.1- Introduction

Aujourd'hui, la lutte contre les substances pathogènes pour l'homme, l'animal et les végétaux est devenue une nécessité et une obligation primordiale. L'augmentation de taux d'infection et même de mortalité est directement liée à plusieurs de ces microorganismes présentant une résistance aux médicaments antimicrobiens. Pour ce défi, de nouvelles biomolécules ont été développées par des voies de synthèse efficace afin de combattre cette situation sanitaire alarmante.

La chimie des complexes des métaux de transition contenant l'azote, l'oxygène et d'autres atomes donneurs a connu un développement important, non seulement dans le domaine de la chimie structurale, mais également dans le secteur biologique et thérapeutique [1]. Les complexes de métaux de transition offrent une large gamme d'application, certains ont fait preuves d'une remarquable activité anticancéreuse, d'autres ont montré des activités antimicrobiennes et divers composés de coordination sont utilisés comme agent anti-inflammatoire et antiviraux [2].

Ces dernières années, l'étude et la résolution structurale des complexes d'**Hapc** et ces dérivés ont donné lieu à de nombreux travaux. Les résultats rapportés ont montré que ces complexes présentent une vaste activité biologique [3-4].

III.2- Généralités sur les micro-organismes

Les maladies infectieuses, provoquées par les virus, les bactéries et les eucaryotes parasites, constituent un problème de santé publique qui se présente, depuis ces dernières décennies, avec une ampleur et des caractéristiques nouvelles.

III.2.1- Les Bactéries

Les bactéries sont des cellules procaryotes, leur ADN n'étant pas localisé dans un noyau. Beaucoup contiennent des structures circulaires d'ADN extra-chromosomique appelées plasmides. Il n'y a pas d'autre organelle dans le cytoplasme que les ribosomes, qui sont de plus

[1]: V. Ramanujam, U. Krishnan, *Indian Chem Soc.*, **8**, 425, 1981.

[2]: S. Akcha, *stabilité en solution, synthèse, caractérisation et activité biologique de complexes de Manganèse(II), Cobalt(II), Nickel(II), Cuivre(II), et l'oxavanadium(IV) avec deux nouveaux ligands hétérocycliques*, thèse de Doctorat, Université des sciences et de la technologie Houari-Boumediene-Alger, 2008.

[3]: I. M. Gabr, H. A. El-Asmy, M. S. Emmam, and S. I. Mostafa, *Transition Met Chem*, **34**, 409-418, 2009.

[4]: X. S. Tai, X. Wang, *St. Cerc. St. Cicia*, **16**, 2015.

petite taille que ceux des cellules eucaryotes [1]. Les espèces pathogènes fréquemment rencontrées dans les infections nosocomiales sont :

Escherichia coli : C'est un germe de la famille des *Enterobacteriaceae* de Gram-négatif, il se développe en 24 heures à 37°C sur les milieux gélosés en donnant des colonies rondes, lisses, à bords réguliers. Il a un pouvoir pathogène sur les infections intestinales (diarrhées) et les infections extra-intestinales (infections urinaires, méningites) [2].

Pseudomonas aeruginosa : Ce sont des bâtonnets à gram-négatif, de la famille des *pseudomonadeceae*. Ils se cultivent facilement sur les milieux ordinaires à la température de 30°C en colonies larges. Ils ont un pouvoir pathogène sur les infections de la peau chez les brûlés et se développent dans les poumons des individus atteints de mucoviscidose. Ils peuvent aussi provoquer des infections urinaires et des infections des bronches [3].

Staphylococcus aureus : Ce sont des cocci à Gram positif (environ 1µm de diamètre) de la famille des *Micrococcaceae*. Cette souche croît abondamment sur milieu gélose (colonies de 1 à 2 mm de diamètre). La culture est obtenue en 18 à 24 heures à 37 °C. L'espèce *S. aureus* est considérée le plus fréquemment comme pathogène pour l'homme, ils sont commensaux de la peau et des muqueuses de l'homme et des animaux. Il s'agit le plus souvent d'abcès cutanés et muqueux et qui peuvent être superficiels ou profonds. Leur toxine cause des pneumonies nécrosantes responsables de toxi-infections alimentaires [4].

III.2.2- Les champignons

Les champignons, ou les mycètes, sont des organismes eucaryotes uni- ou pluricellulaires, incluant des espèces macroscopiques (macromycètes) et d'autres microscopiques (micromycètes) d'aspect filamenteux ou lévuriforme. Ces derniers peuvent devenir visibles lorsque leur développement est important. En mycologie médicale, il est pratique de distinguer plusieurs catégories de champignons potentiellement pathogènes pour l'homme, en fonction de leur morphologie :

[1]: H. Lüllmann, K. Mohr, A. Ziegler Atlas de poche de pharmacologie 2eme édition. Médecine-Sciences Flammarion Paris,1998.

[2]: L. Avril, H. Daberbat, F. Denis, H. Montiel. Bactériologie clinique. 2ème édition, ellipses, Paris, 1992.

[3]: L. Avril, H. Daberbat, F. Denis, H. Montiel. Bactériologie clinique. 2ème édition, ellipses, Paris,1992.

[4]: V. K. Singh, S. Utaida, L. S. Jackson, R. K. Jayaswal, B. J. Wilkinson and N. R. Chamberlain, *Microbiology*,153, 3162, 2007.

Les levures : Ce sont des organismes microscopiques, unicellulaires, à multiplication asexuée par bourgeonnement (blastospores), qui produisent parfois du mycélium et du pseudo-mycélium. Il s'agit d'organismes hétérotrophes, qui ne peuvent se développer qu'en présence de matières organiques. Elles sont représentées essentiellement par *Candida*, mais il y a aussi *Cryptococcus*, *Trichosporon*, *Malassezia* et *Saccharomyces* [1].

***Candidat Albicans* :** Est une levure saprophyte. Ces principales sources d'infection sont le tube digestif et le lait. Elle est responsable de 75% des infections cutano-muqueuse [2].

Les champignons filamenteux : Ces organismes ont un système de filaments : des hyphes. Ils sont à multiplication.

III.3- Matériels biologiques utilisés pour l'étude

III.3.1- Instruments

Les moyens utilisés pour les essais biologiques sont : balance analytique, étuve, autoclave, densitomètre, un réfrigérateur, micropipette, bain marie, bec bunsen, tubes, flacons, boîte de Pétri, disques à papier wattman N°4, disque antibiotique (Gentamycine), écouvillon, anse de platine, éprouvettes.

III.3.2- Microorganismes testés

❖ Les trois souches bactériennes référentielles utilisées sont des souches de l'American type culture collection (ATCC) qui constituent d'excellents modèles pour la recherche des effets antibactériens des différentes substances, il s'agit de :

✓ *Escherichia coli* ATCC 25922 G (-).

✓ *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 G (-).

✓ *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 G (+).

❖ Une souche fongique : *Candida albicans*.

Ces microorganismes sont pathogènes, responsables de certaines maladies infectieuses graves, elles proviennent du laboratoire de microbiologie de L'hôpital d'Oum El Bouaghie – Ibn Sina et CHU de Constantine.

[1]: M.MESBAH, " Synthèse, Caractérisation et Application Biologique de Nouveaux Ligands Bases de Schiff et Leurs Complexes métalliques " thèse de doctorat, Université FERHAT ABBAS-SÉTIF-1, 2018.

[2]: O. Lortholary, Antifongiques systémiques, centre national de référence mycologie et antifongique, 2007.

III.3.3- Milieu de culture utilisé

Les milieux de culture utilisés pour l'étude de l'activité antimicrobienne de nos produits sont :

- ✓ Gélose Muller Hinton (MH) pour les bactéries.
- ✓ Gélose Sabouraud Dextrose (SDA) pour le Champignon testé.

III.3.4- Méthodes de détermination de l'activité antimicrobienne

Pour l'évaluation de l'activité antibactérienne, nous avons utilisé une technique recommandée par l'Institut des Standards Cliniques et des Laboratoires :

Technique de diffusion des disques sur milieu solide (NCCLS-2006) :

C'est une méthode qualitative réalisée à partir du même principe de l'antibiogramme. Elle est basée sur la diffusion des substances à tester selon un gradient de concentration [1].

L'inoculum utilisé a été ajusté au standard 0,5 Mc Farland (à l'aide d'un spectrophotomètre) à une absorbance comprise entre 0,08 et 0,1, lue à 625 nm. Le 0,5 Mc Farland est équivalent à 108 unités formant colonie /mL. L'ensemencement a été réalisé par inondation sur la gélose Mueller Hinton. Les disques, préalablement préparés et imprégnés par une dose de 500 µg /0.5 ml des produits à tester, et ont été ensuite transférés dans la boîte ensemencée. Les disques témoins ont été imprégnés successivement par 10 µl d'eau distillée et 10 µl de DMSO pur. Les boîtes ont été ensuite incubées pendant 24 h à 37 °C.

L'activité antimicrobienne est considérée comme positive à partir d'un diamètre supérieur à 6 mm. Elle est évaluée dans ce travail comme suit [2] : bonne activité : diamètre entre ≥ 16 mm ; moyenne activité : diamètre entre 10-15 mm ; faible activité : diamètre ≤ 9 mm.

III.3.5- Méthodes de détermination de l'activité antifongique

L'incorporation à la gélose Sabouraud a été faite selon la méthode de la double dilution en tubes inclinés [3-4].

[1]: P. Patnaik, *Handbook of Inorganic Chemicals*, vol. 1125. 2003.

[2]: P. A. Wayne, *Methods for dilution antimicrobial susceptibility testing for bacteria that grow aerobically approved standard M-7-A7*. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), 2006.

[3]: N. Bouneb, "Synthèse de Nouveaux Complexes de Bases de Schiff de Métaux de Transition Asymétriques de Cuivre et de Nickel Contenant un Résidu Pyrrolique électropolymérisable," Mémoire de Magister, Université Ferhat Abbas-setif, 2011.

[4]: G. Wilkinson, and F.G.A. Stone, in *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Pergamon. New York, 1995.

III.4- L'amarrage moléculaire

Les deux problématiques majeures de la recherche thérapeutique précisément dans le secteur de la biologie structurale est bien la façon d'insertion des macromolécules dans une structure tridimensionnelle biologiquement active et la compréhension des interactions moléculaires engendrant une activation ou une inhibition du pouvoir thérapeutique [1]. C'est bien que l'amarrage moléculaire (ou le docking moléculaire) soit l'un des outils qui confère à résolu ces problèmes.

III.4.1- Principe

Le docking est utilisé pour prédire la structure du complexe intermoléculaire résultant de l'association entre au moins deux molécules ligand-cible. Ce qui permet de connaître la façon dont le ligand (petite molécule) interagisse avec un récepteur (macromolécule ou cible) en calculant l'énergie de liaison entre eux. Il permet aussi de déterminer quel ligand candidat interagira le mieux avec un récepteur ou une cible [2-3].

III.4.2- Généralité sur un drug-like

Un candidat médicament qui pour devenir un médicament, il doit avoir une bonne activité biologique, une efficacité thérapeutique et absence ou peu de toxicité, ainsi il devrait posséder des propriétés qui lui permettent d'avoir une très bonne biodisponibilité. Ces molécules dites drug-like doivent posséder des propriétés ADME permettant une bonne absorption orale (règle de Lipinski) [4]. Ce sont aussi d'après Walters et Murcko [5] des molécules qui contiennent des groupes fonctionnels et/ou qui ont des propriétés physicochimiques similaires à la plupart des médicaments connus.

Après le passage avec succès des tests cliniques de la phase II, les chercheurs ont observé que les molécules « drug-like » arrivent à satisfaire au moins trois des propriétés de Lipinski suivantes :

[1]: M. Brut, **Nouvelle approche méthodologique pour la prise en compte de la flexibilité dans les interactions entre molécules biologiques : Les Modes Statiques**. Thèse de doctorat, Université Toulouse III - Paul Sabatier. P90, 2009.

[2]: Y. Asses, **Conception par modélisation et criblage in silico d'inhibiteurs du récepteur c-Met**, Thèse de doctorat, Université Henri Poincaré – Nancy I, 2011.

[3]: E. Lanez, E, **Etude in silico et in vitro de l'interaction de quelques amides ferrocéniques avec l'ADN**. Mémoire de master, Université Mohamed Khider – Biskra, 2011.

[4]: C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, and P. J. Feeney. *Advanced Drug Delivery Review*, 23(1), 3-25, 1997.

[5]: W. P. Walters, and M. A. Murcko, *Advanced drug delivery reviews*, 54(3), 255-71, 2002.

- ✓ Poids moléculaire inférieur à 500 Dalton.
- ✓ LogP : coefficient de lipophilie de la molécule, calculé inférieur à 5
- ✓ Nombre d'accepteurs de liaison hydrogène inférieur ou égal à 10.
- ✓ Nombre de donneurs de liaison hydrogène inférieur ou égal à 5.

Rappelons que la règle de Lipinski est une technique qui permet d'identifier les composés qui ont des problèmes de perméabilité et d'absorption. Elle a été établie à partir d'une liste de composés qui ont passé avec succès les tests cliniques de la phase II [1].

Les médicaments administrés par exemple par la voie orale doivent traverser la paroi intestinale et atteindre par la veine portale le foie, beaucoup de médicaments peuvent être métabolisés avant que ne soient atteintes des concentrations plasmatiques optimales. Une présence insuffisamment longue dans le tube digestif est une cause fréquente de faible biodisponibilité. Si le médicament ne se dissout pas rapidement ou s'il ne peut pénétrer la membrane épithéliale (ex, lorsqu'il est très ionisé et polaire), le temps au site d'absorption peut être insuffisant. Dans de telles circonstances, la biodisponibilité subit des variations considérables [2].

III.4.3- Généralité sur le profil pharmacocinétique (ADME) et prédiction de la toxicité

Le processus d'optimisation d'un candidat médicament bénéficierait d'une étude *in silico* de plusieurs propriétés ADME, avant que des expériences *in vitro* ne soient réalisées. Des chercheurs ont étudié de manière approfondie les propriétés liées à l'ADME dont plusieurs paramètres pharmacocinétiques seront évalués dans cette étude, telle que l'absorption, la pénétration des barrières cellulaires et bien d'autres.

La toxicité d'une substance peut être définie comme sa capacité de produire des effets nocifs à un organisme vivant. Elle varie selon la dose, la fréquence, la durée d'exposition, et le temps d'apparition des signes cliniques. Toute substance destinée à être mise sur le marché que ce soit un médicament ou un produit chimique doit subir trois types d'essais de toxicité pour évaluer sa nocivité.

On distingue cliniquement trois formes essentielles de toxicité :

- ✓ La toxicité aiguë.

[1]: C. A. Lipinski, *Drug Discovery Today: Technologies*. 1(4), 337-41, 2004.

[2]: L. E. Jennifer La Biodisponibilité des médicaments. Le Manuel MSD. Disponible à : (<https://www.msmanuals.com/fr/professional/pharmacologieclinique/pharmacocin%C3%A9tique/biodisponibilit%C3%A9-desm%C3%A9dicaments>).

- ✓ La toxicité à court terme ou subaiguë ou encore subchronique.
- ✓ La toxicité à long terme ou chronique [1].

III.5- Activité biologique de l'acide 3-aminopyrazine-2-carboxylique (Hapc) et ses complexes étudiés

III.5.1- L'étude de l'activité Antibactérienne

L'étude de l'activité antibactérienne a été réalisée dans le DMSO qui représente un solvant stérile, ne favorisant pas la croissance des bactéries [1-2]. Le criblage par la méthode de diffusion sur gélose commence par la préparation du milieu de l'antibiogramme, où la gélose Muller –Hinton après stérilisation, a été coulée en boîte de Pétri sur une épaisseur de 4mm. La gélose a été séchée avant son emploi. Ensuite, la préparation de l'inoculum à partir d'une culture pure de 24h sur milieu d'isolement approprié, quelques colonies bien isolées et parfaitement identiques ont été raclées à l'aide d'un écouvillon. L'écouvillon a été bien déchargé dans 10 ml d'eau physiologique stérile à 0.9 %. La suspension bactérienne a été bien homogénéisée, son opacité a été ajustée à 0.5 MF (0.5×10^6 CFU mL⁻¹) à l'aide d'un densitomètre.

Pour l'ensemencement : un écouvillon stérile a été trempé dans l'inoculum puis essoré en le pressant fermement (et en le tournant) contre la paroi interne du tube, afin de décharger le surplus. L'écouvillon a été frotté sur la totalité de la surface gélosée, de haut en bas, en stries serrées. L'opération a été répétée 2 fois, en tournant la boîte à 60° à chaque fois, sans oublier de faire pivoter l'écouvillon sur lui-même.

Les disques de papier wattman N°4 stérile mesurant 6 mm préalablement trempés dans une concentration de 500µg/0.5ml de composés d'essai ont été placés dans le milieu Muller- Hinton ensemencé.

Un disque de Ciprofloxacine (charge 500µg) a été utilisé comme contrôle positif, tandis que le disque trempé dans le DMSO a été utilisé comme contrôle négatif. Les boîtes ont été inversées et incubées pendant 24 h à 37°C dans l'étuve.

La sensibilité a été évaluée sur la base du diamètre de la zone d'inhibition contre les souches bactériennes à Gram positif et à Gram négatif. Les diamètres des zones d'inhibition ont été mesurés et comparés avec ceux du contrôle.

[1]: L. Avril, H. Daberbat, F. Denis, and H. Montiel. *Bactériologie clinique*. 2ème édition, ellipses, Paris, 1992.

[2]: MESBAH, " Synthèse, Caractérisation et Application Biologique de Nouveaux Ligands Bases de Schiff et Leurs Complexes métalliques " thèse de doctorat, Université FERHAT ABBAS-SÉTIF-1, 2018.

III.5.2- L'étude de l'activité Antifongique

Pour l'évaluation de l'effet antifongique, nous avons commencé en premier lieu par notre fameux ligand l'acide 3-aminopyrazine-2-carboxylique (**Hapc**). Le protocole a été initié par la préparation des milieux de cultures où dans une série de dix tubes à essai, huit de ces tubes tests contiennent notre hétérocycle azoté. Les deux autres tubes sont considérés comme des tubes témoins dont un sans ligand et sans germes, sert de témoin pour le contrôle de la stérilité du milieu de culture et l'autre sans ligand, servant de témoin pour le contrôle de croissance des germes. Pour les huit tubes tests, les concentrations varient de 200 à 0.25 mg/ml selon une liaison géométrique de raison $\frac{1}{2}$.

Pour l'inoculum : à partir de culture jeune de *Candida albicans* (48 heures d'incubation), l'inoculum a été préparé comme suit :

Une jeune colonie de *Candida albicans* prélevée à l'aide d'une anse a été homogénéisée dans 10 ml d'eau distillée stérilisée. On obtient ainsi la suspension mère (10^0) concentrée à 10^6 cellules/ml. A partir de cette suspension, une seconde suspension (10^{-1}) a été préparée par dilution au $1/10^{\text{ème}}$ de la première. Elle porte une charge de 10^5 cellules/ml.

Pour chacun des tubes à essais (sauf le tube de contrôle de stérilité du milieu de culture), la culture des germes a été faite sur les milieux précédemment préparés par l'ensemencement de 10 μ l de la suspension 10^{-1} en stries transversales jusqu'à épuisement. Cela correspond à 1000 cellulesensemencées. Les cultures ainsi réalisées ont été incubées à 30°C pendant 48 heures.

Après 48 heures d'incubation, les colonies de *Candida albicans* ont été dénombrées. La croissance dans les huit tubes expérimentaux de chaque série a été évaluée en pourcentage de survivance calculé par rapport à 100% de survivance dans le tube témoin de contrôle de croissance [1].

III.6- Résultats et Discussion

III.6.1- Activité antibactérienne

[1]: F. Guédé- Guina, A. K. M. Kra, M. Vangah Manda, and G. M. Bonga, Inhibition par MISCA-F2 de la croissance de *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans* et *Cryptococcus neoformans* trois germes opportunistes du SIDA. *J. Afrique Bioméd.*, 2, 11-16, 1997.

Au cours de cette exploitation vis-à-vis des trois souches bactériennes de référence sélectionnées, nous avons testé le complexe du nickel(II) anhydre **Ni2** et les deux polymorphes de cadmium(II) **PM1** et **PM2**.

Comme l'action inhibitrice se traduit par l'apparition d'une zone d'inhibition autour du disque de papier imprégné par les composés testés, notre optimisation a révélé le suivant (Figure III-1 et III-2):

- ✓ Les deux complexes de Cadmium (II), **PM1** et **PM2**, ont donné une zone d'inhibition faible uniquement avec *S. aureus*.
- ✓ Une absence d'activité complète sur les trois souches de référence pour le complexe **Ni2**.
- ✓ Le ligand libre, l'acide 3-aminopyrazine-2-carboxylique (**Hapc**), est dépourvu du pouvoir antimicrobien du fait qu'il n'a pas montré une sélectivité inhibitrice remarquable.

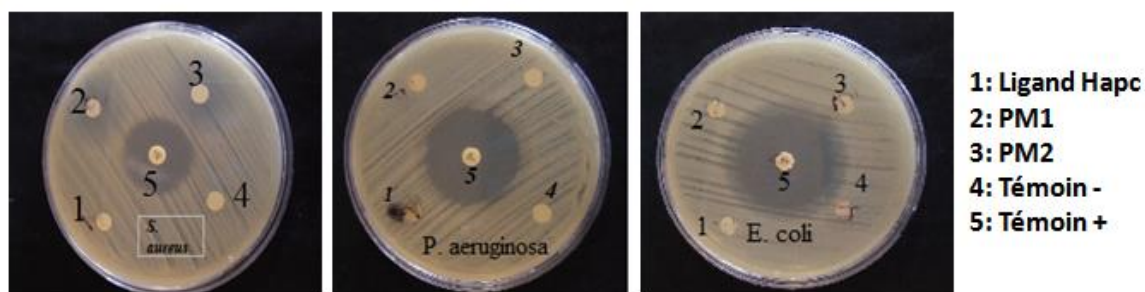


Figure III-1 : Activité antibactérienne des polymorphes du Cadmium (II) et l'**Hapc**.

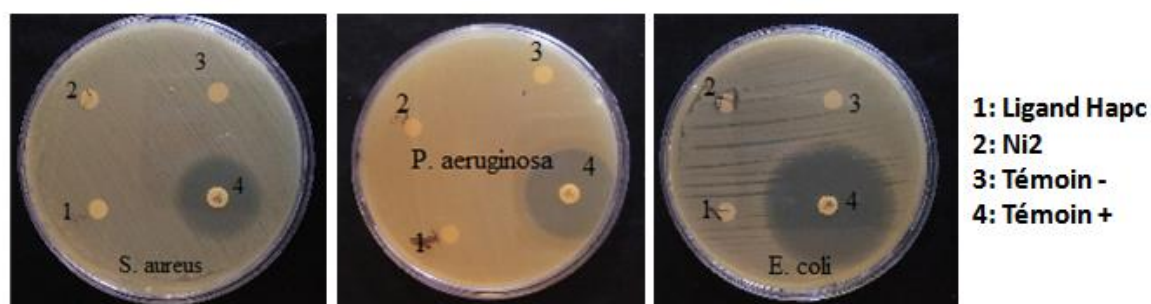


Figure III-2 : Activité antibactérienne du complexes **Ni2** en comparaison avec l'**Hapc**.

Cette résistance des bactéries peut être attribuée au faible caractère lipophile des composés, qui ne favorisent pas leurs pénétrations à travers la couche lipidique des membranes bactériennes.

III.6.2- Activité antifongique

Pour L'activité antifongique, nous avons sélectionné notre ligand de départ pour le tester contre *les Candida. albicans*.

Après 48 heures d'incubation à 30°C, on a observé comparativement au témoin, une diminution progressive du nombre de colonies de *Candida albicans* au fur et à mesure que la

concentration de notre ligand augmente dans les tubes expérimentaux. Cela montre que la souche testée est sensible pour ce ligand selon une relation dose-réponse.



Figure III-3 : Les tubes expérimentaux contenant les différentes concentrations de ligand **Hapc**.

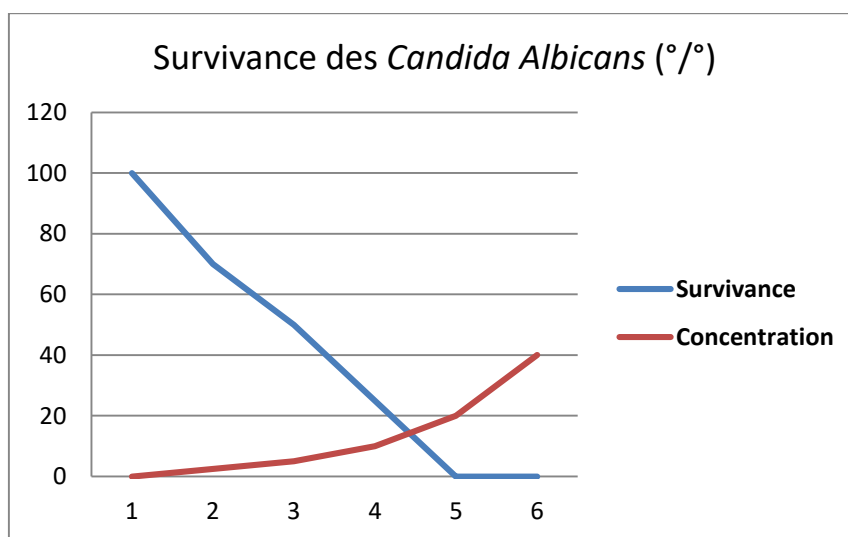


Figure III-4 : Courbes de sensibilité de *Candida Albicans* à notre ligand **Hapc**.

En effet, vu les difficultés auxquelles nous avons été confrontés, le teste expérimentale de l'activité antifongique n'a pas pu être achevé pour les complexes étudiés. Il est à noter aussi que la faible solubilité des complexes obtenus était l'un des difficultés majeures rencontrées. De ce fait, nous nous sommes tournés vers l'amarrage moléculaire ou Docking moléculaire qui sert souvent à déterminer l'orientation de petites molécules liées à leurs protéines ciblées afin de calculer leurs affinités et leurs niveaux d'activité c'est-à-dire leurs pouvoir thérapeutique et tout ça d'une manière théorique. Le Docking-overview calcule les valeurs d'énergie nécessaires pour des interactions moléculaires entre les atomes des deux molécules du système étudié : ligand ou complexe-protéine. L'énergie de complexation la plus probable, c'est-à-dire la plus faible, est alors choisie car elle reflète l'interaction la plus stable au sein du complexe formé.

Donc plus l'énergie libre de liaison est faible, plus la liaison est efficace et donc plus le complexe est stable.

III.7- Docking moléculaire pour les complexes anhydre et hydraté de Ni(II)

Pour les deux complexes du Ni(II) : **Ni1** et **Ni2**, l'étude d'amarrage moléculaire vise à prédire leur pouvoir inhibiteur contre une souche fongique : *Candida. albicans*. Pour cette raison, l'enzyme exo- β -(1,3)-glucanase (Exg) de la levure *C. albicans* a été choisie comme cible potentielle pour le dépistage de l'inhibition possible de son activité biologique par les deux complexes **Ni1** et **Ni2**.

La structure cristalline de l'enzyme a été téléchargée à partir de la base de données PDB (<https://www.rcsb.org/>) sous l'identifiant (ID: 1EQC). La structure protéique a ensuite été traitée par le programme Chimera 1.15, en éliminant les molécules d'eau et les solvants co-cristallisés. La protéine a également été soumise à la protonation et à la minimisation de l'énergie en appliquant l'option de champ de force MMFF94.

Les formats Cif des deux molécules **Ni1** et **Ni2** avec l'**Hapc** ont été convertis en formats Mol2 à l'aide du programme OpenBableGui. Ces ligands ont ensuite été minimisés énergétiquement à l'aide du logiciel Chimera. L'amarrage moléculaire a été effectué dans le site catalytique de l'enzyme Exg à l'aide de l'algorithme Audodock Vina.

Selon les résultats de l'amarrage moléculaire, les deux molécules **Ni1** et **Ni2** donnent des énergies de liaison (-7,7 Kcal/mol et -7,5 Kcal/mol, respectivement) inférieures à celles de l'inhibiteur co-cristallisé Castanospermine (-6,2 Kcal/mol). Ces données reflètent les fortes interactions des deux complexes dans la poche catalytique de l'enzyme Exg. Contrairement à cette constatation, le ligand **Hapc** semble avoir une liaison moins stable avec l'enzyme étudiée.

Les complexes **Ni1** et **Ni2** ont montré un certain nombre d'interaction environ sept à neuf liaisons hydrogène, respectivement avec les résidus du site actif Exg. La présence de ce nombre significatif de liaisons hydrogène indique la stabilité de ces deux molécules dans la poche catalytique de l'enzyme comme le montre la figure III-5.

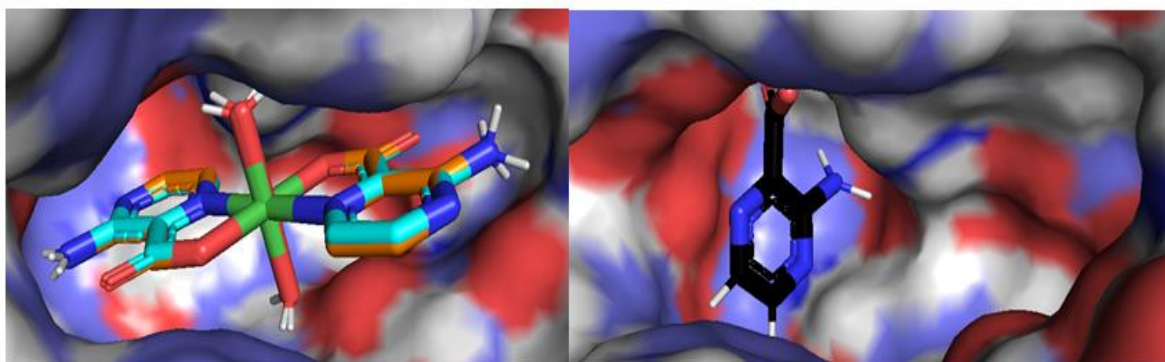


Figure III-5 : Illustration 3D des complexes étudiés dans la cavité catalytique Exg (atome C cyan : **Ni1**, atome C orange : **Ni2**).

Les acides aminés impliqués dans ces liaisons hydrogène avec la molécule du **Ni1** sont : Tyr²⁵⁵, Glu²⁹², Asn¹⁴⁶, Asp¹⁴⁵, Trp³⁶³, Glu²⁷ et Tyr²⁹, avec les longueurs de liaison respectives de 2,45Å, 2,65Å, 2,80Å, 3,36Å, 3,13 Å, 2,70 Å et 3,61 Å. Alors que Tyr²⁵⁵ (2,46Å), Tyr²⁵⁵ (2,35Å), Glu²⁹² (2,47Å), Asn¹⁴⁶ (2,80Å), Asp¹⁴⁵ (3,34Å), Asn³⁰⁵ (2,83Å), Leu³⁰⁴ (2,53Å), Glu²⁷(2,71 Å) et Tyr²⁹ (3,61 Å) sont impliqués dans les interactions hydrogène avec la molécule **Ni2**. Les interactions hydrophobes avaient également participé à l'union entre les deux complexes et le récepteur Exg avec l'intervention des trois acides aminés Phe²⁵⁸, Phe¹⁴⁴ et Trp³⁶³ pour la molécule **Ni1**, et des deux acides aminés Phe¹⁴⁴, Trp³⁶³ pour **Ni2**.

De plus, des interactions de Van der Waals ont également été notées pour les deux complexes **Ni1**-Exg et **Ni2**-Exg comme le montre le tableau III-1 et Figure III-6.

Tableau III-1 : Résultat d'amarrage des ligands co-cristallisés, **Hapc**, **Ni1** et **Ni2** avec le site actif de l'enzyme Exg.

	L'énergie de liaison (Kcal/mol)	Liaisons Hydrogène	Les interactions Hydrophobiques	Van der Waals	D'autres interactions
Castanospermine (co-crystallized ligand)	-6.2	Glu ²⁹² (2.70 Å), Trp ³⁶³ (2.52 Å), Glu ²⁷ (3.09 Å)	-	His ²⁵³ , Phe ²⁵⁶ , Asn ¹⁴⁶ , Phe ¹⁴⁴ , Leu ³⁰⁴ , Asp ¹⁴⁵ , Tyr ²⁹ , His ¹³⁵ , Tyr ²⁵⁵	Glu ¹⁹² , Glu ²⁹² , Glu ²⁷ , Asn ¹⁹¹
Hapc	-6.0	H1-Asn ¹⁴⁶ (2.65 Å), O1-Asn ¹⁴⁶ (2.62 Å), O2-Asn ¹⁹¹ (2.79 Å), HA1-Glu ²⁷ (2.53Å), O2-His ¹³⁵ (3.13 Å), N2-Tyr ²⁹ (2.75Å)	Trp ³⁶³ , Tyr ²⁵⁵	Trp ³⁷³ , Phe ²⁵⁸ , Phe ¹⁴⁴ , Glu ¹⁹²	Gly ²⁹²
Ni1	-7.7	H3A-Tyr ²⁵⁵ (2.45Å), H3A-Glu ²⁹² (2.65Å), O1-Asn ¹⁴⁶ (2.80Å), O2-Asp ¹⁴⁵ (3.36Å), H3A-Trp ³⁶³ (3.13 Å), C4-Glu ²⁷ (2.70 Å), Tyr ²⁹ (3.61 Å)	Phe ²⁵⁸ Phe ¹⁴⁴ Trp ³⁶³	Arg ¹⁵⁰ , Arg ³⁰⁹ , Leu ³⁰⁴ , Glu ¹⁹² , Trp ³⁷³ , Asn ³⁰⁵	-
Ni2	-7.5	H1-Tyr ²⁵⁵ (2.46Å), H2-Tyr ²⁵⁵ (2.35Å), H2- Glu ²⁹² (2.47Å), O1-Asn ¹⁴⁶ (2.80Å), O2-Asp ¹⁴⁵ (3.34Å), H1-Asn ³⁰⁵ (2.83Å), H3W-Leu304(2.53Å), C4-Glu ²⁷ (2.71 Å), Tyr ²⁹ (3.61 Å)	Phe ¹⁴⁴ Trp ³⁶³	Arg ³⁰⁹ , Phe ²⁵⁸ , Glu ¹⁹² , Trp ³⁷³ , Gly ¹⁴³	-

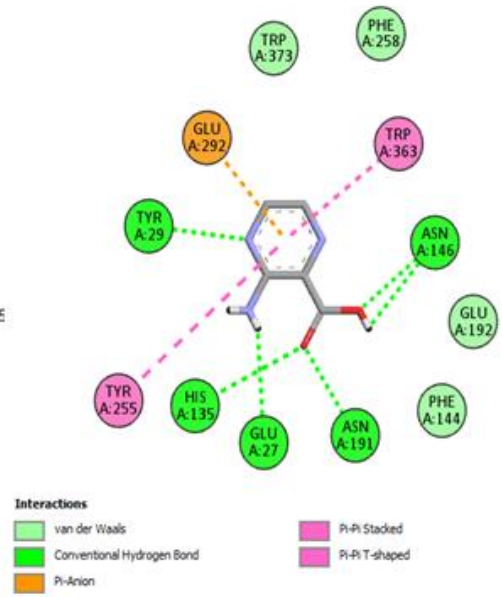
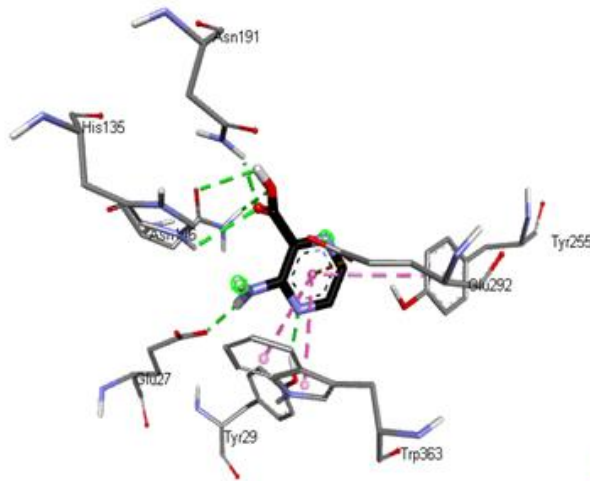
Des études moléculaires sur les activités biologiques de l'enzyme Exg ont rapporté que les deux acides aminés Glu¹⁹² et Glu²⁹² représentent les principaux résidus catalytiques de cette enzyme. Ces deux glutamates agissent respectivement comme donneurs de protons et nucléophiles [1-2].

Les résultats de l'amarrage moléculaire ont montré que les complexes **Ni1** et **Ni2** interagissent avec Glu²⁹² en formant une forte liaison hydrogène, ce qui conduira probablement à l'inhibition de l'activité biologique normale de l'enzyme. Avec leurs propriétés interactionnelles idéales, les deux molécules peuvent être considérées comme d'excellents candidats médicaments contre l'agent pathogène *C. albicans* en interférant négativement dans la biosynthèse de sa paroi cellulaire, empêchant ainsi la prolifération et la morphogénèse naturelle de cet agent pathogène.

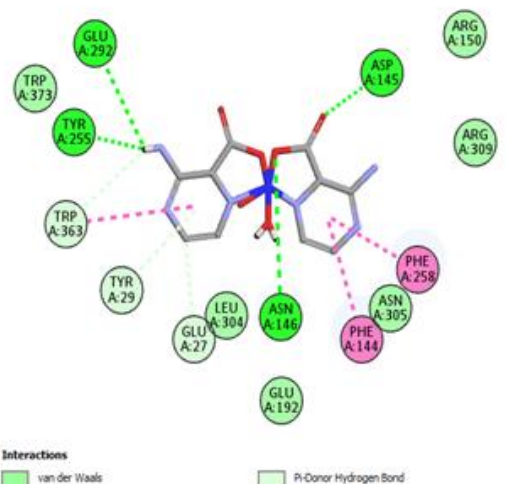
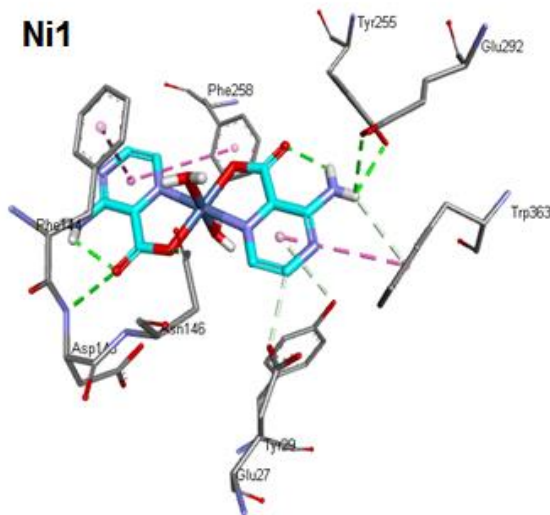
[1]: R. S. Chambers, A. R. Walden, G. S. Brooke, J. F. Cutfield, and P. A. Sullivan, *FEBS Letters*, **327**, 366-369, 1993.

[2]: L. F. Mackenzie, G. S. Brooke, J. F. Cutfield, P. A. Sullivan, and S. G. Withers, *J. Biol. Chem.* **272**, 3161-3167, 1997.

Hapc



Ni1



Ni2

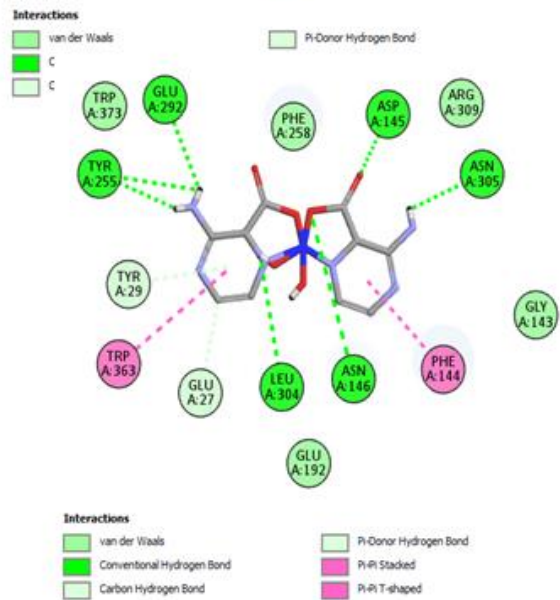
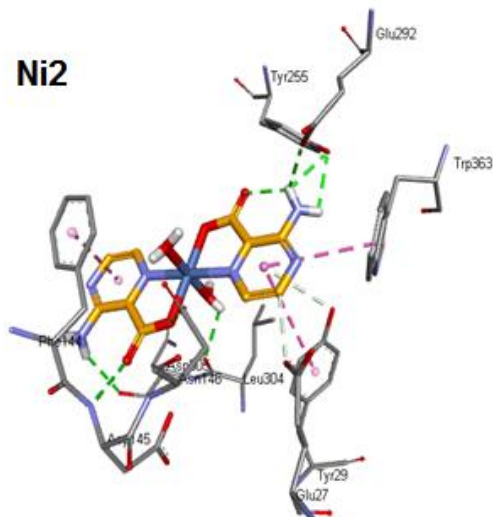


Figure III-6 : Illustrations 2D et 3D montrant les interactions entre **Hapc**, Ni1 et Ni2 avec le site actif de l'enzyme Exg.

III.7.1- Étude ADME et la similarité médicamenteuse des complexes Ni1 et Ni2

Les propriétés pharmacocinétiques et la ressemblance médicamenteuse des deux complexes **Ni1** et **Ni2** ont été évaluées *in silico*. Les résultats sont résumés dans les tableaux III-2 et III-3. Les deux complexes ont dépassé la règle de Lipinski de cinq avec une masse moléculaire maximale de 500 g/mol, un nombre de liaisons donneuses d'hydrogène ne dépassant pas 5, un nombre de liaisons d'accepteurs d'hydrogène ne dépassant pas 10 et un score de lipophilie (logP) inférieur ou égal à 5 [1].

Les résultats LogS des deux molécules reflètent leur bonne solubilité dans l'eau, favorisant ainsi leur biodisponibilité en tant que candidats médicaments.

Une évaluation supplémentaire du filtrage a été appliquée aux deux complexes pour leurs caractérisation pharmacocinétique, en tenant compte des paramètres tels que la pénétration de la barrière hémato-encéphalique (BHE), l'absorption intestinale humaine (EIS), le test de perméabilité (Caco2) et l'inhibition du cytochrome P450. Les résultats de ces critères montrent que **Ni1** et **Ni2** sont effectivement absorbés par les membranes biologiques, ce qui facilite leurs biodisponibilité en tant que molécules actives.

Avec un paramètre BBB négatif, les deux molécules ne peuvent pas traverser la barrière hémato-encéphalique, ne présentant donc aucun risque pour le système nerveux central.

Les deux composés n'ont aucun effet inhibiteur sur les membres de la famille des cytochromes, ne présentant donc aucun risque de perturbation métabolique. En ce qui concerne l'analyse de ces effets toxiques de **Ni1** et **Ni2**, les résultats obtenus indiquent que ces deux composés sont considérés comme bon pour la santé, lorsqu'ils ne présentent pas de risques majeurs de cancérogénicité, de cardiotoxicité et de mutagénicité.

[1]: C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, and P. J. Feeney, *Advanced Drug Delivery Reviews* 46(1-3), 3-26, 1997.

Tableau III-2: Propriétés de ressemblance médicamenteuse de Ni1 et Ni2.

	MW g/mol	logP	Log S	HBA	HBD	TPSA (Å ²)	AMR	Lipinski
Ni1	372.95	-2.72	-0.77	8	4	154.30	84.62	yes
Ni2	372.95	-2.72	-0.77	8	4	154.30	84.62	yes

HBA: Nbr. accepteurs de liaisons H, **HBD:** Nbr. donneurs de liaisons H, **nRB :** Nbr. de liaisons rotatives, **AMR:** Réfractivité molaire atomique.

Tableau III-3: Propriétés ADMET de Ni1 et Ni2.

	BBB	Caco2	HIA	P-gp inhibiteur	CYP1A2 inhibiteur	CYP2C19 inhibiteu	CYP2C9 inhibiteur	CYP2D6 inhibiteu	CYP3A4 inhibiteur	Ames mutagenese	Carcinogénicité	hERG_inhibition	H-HT
Ni1	non	oui	oui	non	non	non	non	non	non	non	non	non	non
Ni2	non	oui	oui	non	non	non	non	non	non	non	non	non	non

BBB : barrière hémato-encéphalique, **HIA :** Absorption intestinale humaine, **Caco2 :** test de perméabilité, **hERG :** canal potassique du gène humain Ether-a-go-go-Related Gene, **H-HT :** Hépatotoxicité humaine.

III.8- Docking moléculaire pour les deux polymorphes PM1et PM2 du Cd(II)

Nous avons étudié ici aussi l'inhibition de l'activité antifongique en utilisant toujours comme cible pour nos polymorphes de Cd(II) : L'exo-β-(1,3)-glucanase (Exg) qui joue un rôle primordiale dans le processus de la conception de paroi cellulaire fongique de d'espèce *Candidas Albicans* (Figure III-7).

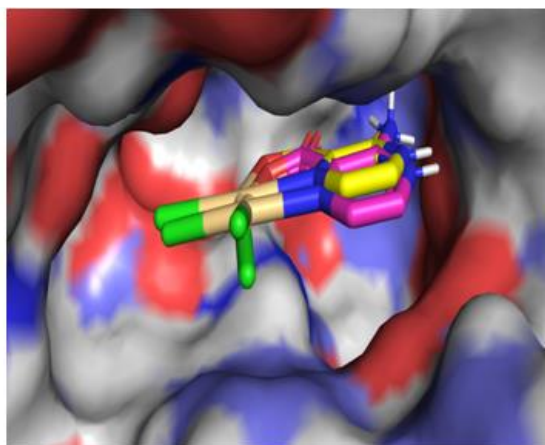


Figure III-7 : Illustration 3D des ligands étudiés au sein de la cavité catalytique du récepteur (atome C jaune : **PM1**, atome C violet : **PM2**).

PM1 et **PM2** ont montré des énergies de liaison inférieures à celles de l'inhibiteur de référence, Castanospermine. Il s'agit donc d'un résultat prometteur, suggérant leur forte interaction avec l'enzyme Exg. De plus, les deux molécules présentaient le même score d'énergie de liaison (-6,3 Kcal/mol).

Un certain nombre de liaisons hydrogènes ont été observées pour les deux molécules polymorphes lors de l'interaction avec les résidus clés d'Exg. La présence de ces liaisons hydrogène confirme la force et la stabilité des deux complexes **PM1**-Exg et **PM2**-Exg. Pour le composant **PM2**, les acides aminés impliqués dans ces liaisons sont Glu²⁹², Asn¹⁴⁶ et Tyr²⁹. Alors que seuls Glu²⁹² et Tyr²⁹ interagissent avec les atomes **PM1** en formant des liaisons hydrogène.

De même, des interactions hydrophobes ont également été observées au sein des deux complexes. La molécule **PM1** établit deux liaisons hydrophobes, parmi lesquelles l'atome C11 interagit avec Phe¹⁴⁴. En revanche, une seule interaction hydrophobe a été constatée pour les **PM2** avec l'acide aminé Phe²⁵⁸.

De plus, des interactions de Van der Waals et électrostatiques sont observées pour ces deux molécules tableau III-4 et Figure III-7.

Tableau III-4 : Résultat de docking des ligands co-cristallisés, **Hapc**, PM1 et PM2 dans le site actif de l'enzyme Exg.

	L'énergie de liaison (Kcal/mol)	Liaisons Hydrogène	Les interactions Hydrophobiques	Van der Waals	Interactions Electrostatique
Castanospermine (co-crystallized ligand)	-6.2	Glu ²⁹² , Trp ³⁶³ , Glu ²⁷	-	His ²⁵³ , Phe ²⁵⁶ , Asn ¹⁴⁶ , Phe ¹⁴⁴ , Leu ³⁰⁴ , Asp ¹⁴⁵ , Tyr ²⁹ , His ¹³⁵ , Tyr ²⁵⁵	Glu ¹⁹² , Glu ²⁹² , Glu ²⁷ , Asn ¹⁹¹
Hapc	-6.0	H1-Asn ¹⁴⁶ , O1- Asn ¹⁴⁶ , O2- Asn ¹⁹¹ , HA1- Glu ²⁷ , O2-His ¹³⁵ , N2-Tyr ²⁹	Trp ³⁶³ , Tyr ²⁵⁵	Trp ³⁷³ , Phe ²⁵⁸ , Phe ¹⁴⁴ , Glu ¹⁹²	Gly ²⁹²
PM1	-6.3	H3B-Glu ²⁹² , H2- Glu ²⁹² , O2-Tyr ²⁹	Phe ²⁵⁸ , Cl1-Phe ¹⁴⁴	Asp ¹⁴⁵ , Asn ³⁰⁵ , Leu ³⁰⁴ , Asn ¹⁴⁶ , Glu ²⁷ , Asp ³⁷³ , Tyr ²⁵⁵	Glu ¹⁹² , O2-Trp ³⁶³
PM2	-6.3	H2A-Glu ²⁹² , H3B-Glu ²⁹² , O1- Asn ¹⁴⁶ , O2-Tyr ²⁹	Phe ²⁵⁸	Phe ¹⁴⁴ , Asp ¹⁴⁵ , Leu ³⁰⁴ , Asn ³⁰⁵ , Glu ²⁷ , Trp ³⁷³ , Trp ³⁶³ , His ²⁵³	Glu ¹⁹²

Contrairement aux deux polymorphes **PM1** et **PM2**, le ligand organique l'**Hapc** a montré une énergie de liaison moins importante par rapport à la molécule de référence. Cette liaison avec l'Exg est donc considérée comme moins stable, et son effet inhibiteur contre l'activité métabolique de cette enzyme est donc moins efficace.

Les résultats des énergies de liaison, ainsi que celui des interactions moléculaires établies entre les deux molécules polymorphes **PM1** et **PM2** et les résidus clés du site actif Exg, confortent l'hypothèse d'une possible inhibition de l'activité catalytique de cette enzyme essentielle. En bloquant l'activité d'Exg, la biosynthèse de la paroi fongique sera affectée. La formation de biofilm est un autre processus clé de virulence chez *C. albicans* qui sera également affecté par l'inhibition de cette enzyme suggérant que les polymorphes **PM1** et **PM2** pourraient être aussi de bons candidats thérapeutiques contre les infections aux *C. albicans*.

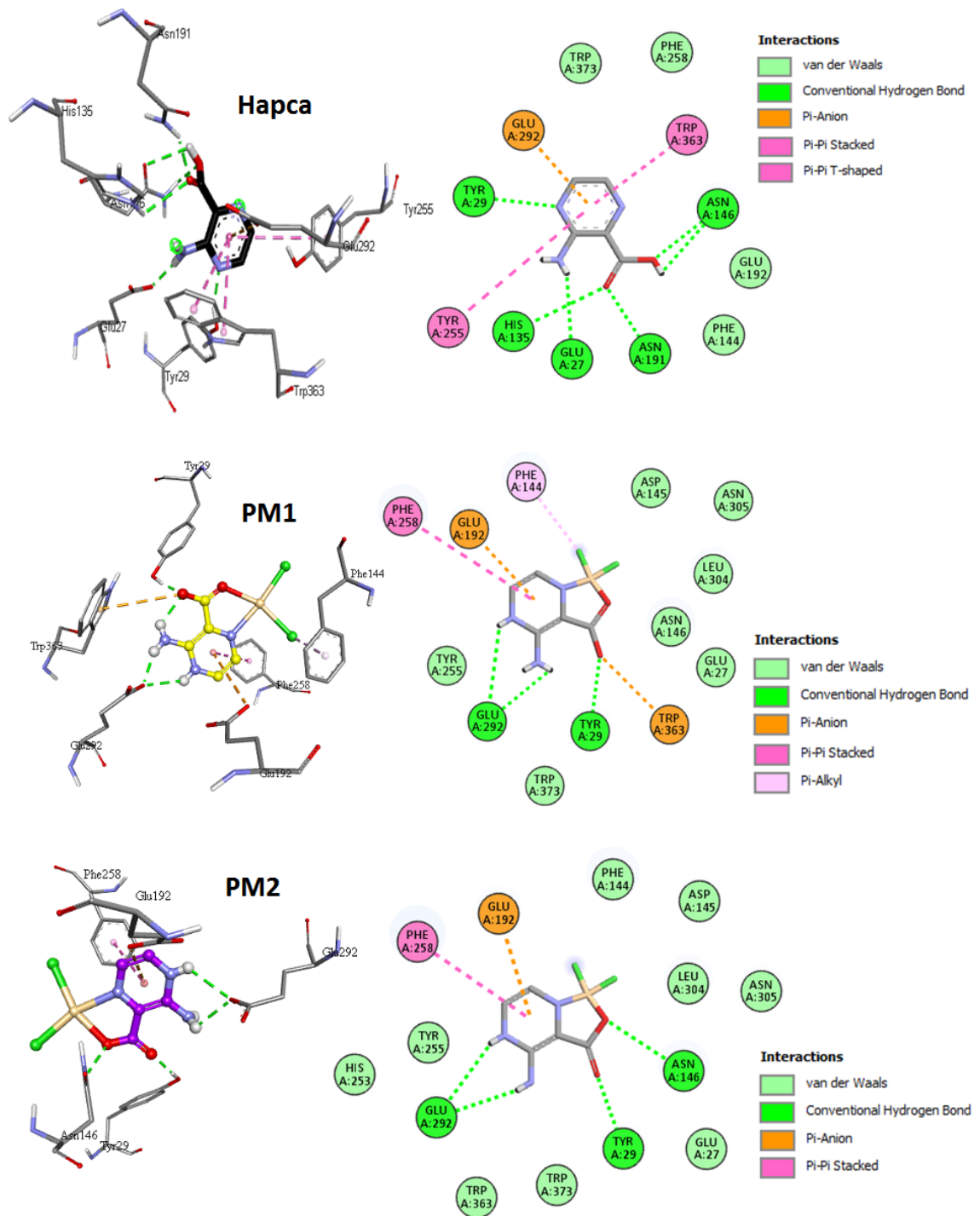


Figure III-8 : Illustrations 2D et 3D montrant les interactions entre **PM1**, **PM2** et **Hapca** avec le site actif de l'enzyme Exg.

III.8.1- Étude ADME et la similarité médicamenteuse

L'étude des propriétés pharmacocinétiques des deux polymorphes PM1 et PM2 est résumée dans les tableaux III-5 et III-6. Les deux molécules partagent les mêmes caractéristiques Drug-likeness et ADMET. Avec un poids moléculaire inférieur à 500 g/mol, un nombre de liaisons

hydrogène accepteurs inférieur à 10, un maximum de 5 donneurs de liaisons hydrogène et un coefficient de lipophilie logP ne dépassant pas 5.

Les deux molécules respectent la règle des cinq de Lipinski [1]. Les deux molécules ont également montré une solubilité très élevée dans les fluides biologiques, interprétée par leur valeur de logS. D'autre part, l'analyse des propriétés ADMET montre que ces deux substrats peuvent être facilement absorbés à travers les membranes biologiques, telles que la membrane intestinale donnée par les critères HIA et Caco2. De plus, les PM1 et PM2 ne sont pas considérées comme des inhibiteurs des membres de la famille du cytochrome P450. Les résultats de cette analyse confirment également qu'aucun risque de mutagénicité, cancérogénicité ou cardiotoxicité n'est détecté pour ces deux molécules.

Tableau III-5 : Propriétés ADME-Tox des deux polymorphes PM1 et PM2.

	MW g/mol	logP	Log S	HBA	HBD	TPSA (Å ²)	AMR	Lipinski	Ghose	Veber	Egan	Muegge
PM1	340.44	0.28	-3.33	3	3	82.27	47.57	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
PM2	340.44	0.28	-3.33	3	3	82.27	47.57	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui

HBA : Nbr. d'accepteurs des liaisons H, **HBD :** Nbr. donneurs des liaisons H.

Tableau III-6 : Propriétés de Drug-likeness des deux polymorphes PM1 et PM2.

	BBB	Caco2	HIA	P-gp inhibiteur	CYP1A2 inhibiteur	CYP2C19inhibiteur	CYP2C9 inhibiteur	CYP2D6 inhibiteur	CYP3A4 inhibiteur	Ames mutagenèse	Carcinogénicité	hERG_inhibition	H-HT
PM1	oui	oui	oui	non	non	non	non	non	non	non	non	non	oui
PM2	oui	oui	oui	non	non	non	non	non	non	non	non	non	oui

BBB : barrière hémato-encéphalique, **HIA :** Absorption intestinale humaine, **Caco2 :** test de perméabilité, **hERG :** canal potassique du gène humain Ether-a-go-go-Related Gene, **H-HT :** Hépatotoxicité humaine.

[1]: C.A. Lipinski, F. Lombardo, B.W. Dominy, and P.J. Feeney, *Advanced Drug Delivery Reviews* 46(1-3), 3-26, 1997.

III.9- Conclusion

Cette partie de thèse avait pour objectif l'évaluation biologique de nos complexes synthétisés. L'étude antimicrobienne de nos complexes issus de la synthèse par la méthode de la diffusion en milieu solide, nous à montrer que les complexes de Cd(II) ont une zone inhibitions contre la souche de référence : *S. aureus*, tandis que le complexe du Ni et même le ligand de départ **Hapc** sont dépourvu de se pouvoir.

Les résultats du Docking moléculaire des complexes de Cd(II) et du Ni(II) sont très encourageants, où on a constaté que notre cible d'étude qui est l'enzyme : exo- β -(1,3)-glucanase (Exg) de la levure *C. albicans*, présente une sensibilité remarquable vis-à-vis de nos produits hybrides qui se traduit par des fortes interactions de ces derniers avec les acides aminés composant le site actif de l'enzyme de la souche pathogène. Les molécules testées respectent la règle des cinq de Lipinski et ne présentent aucun risque majeur de cancérogénicité, de cardiotoxicité et de mutagénicité.

Chapitre IV

-Synthèse et caractérisation de nouveaux composés Allyliques ferrocéniques-

L'échec est seulement l'opportunité de recommencer

D'une façon plus intelligent

IV.1- Introduction

Depuis sa création en 1974, le Laboratoire de Chimie de Coordination LCC associé au CNRS de Toulouse (France), avec ces 15 équipes de recherche de grande valeur, présente un acteur clé de l'innovation scientifique en France et dans le monde.

Parmi ses cinq grandes thématiques développer, la synthèse moléculaire ; en particulier : la synthèse organométallique des nouveaux types de complexes et l'étude des mécanismes réactionnels ; présente l'activité essentielle de l'équipe G : Ligand architectures des complexes et catalyse, qui est sous la direction du Docteur Eric MANOURY et du Professeur Rinaldo POLI.

Aujourd'hui et en face des enjeux majeurs imposés par la vie et la nature, l'équipe G travaille sur le développement de nouvelles voies et approches catalytiques permettant l'obtention rapide des molécules relativement complexes d'une manière plus efficace, plus propre et surtout plus sélective.

Pour répondre à ce défi, les dérivés ferrocéniques, en particulier les allylamine ferrocéniques, ont attiré l'attention de l'équipe du fait qu'ils sont des unités structurales fondamentales non seulement en synthèse organique et en catalyse mais aussi parce que ce sont des candidats biologiques précieux pouvant manifester des pouvoir thérapeutiques intéressants.

Les allylamine représentent une classe importante des composés azotés. Ce fragment est également largement présent dans de nombreux produits et molécules biologiquement actives utilisées comme médicaments telles que la **Terbinafine** et la **Naftifine** pour le traitement de la mycose, la **Zimelidine** pour la dépression et la **Flunarizine** pour le traitement de l'épilepsie et la migraine (Figure-IV-1) [1].

[1]: B. Fabio, B. Federico, F. Lidia, G. Michele, R. Giorgia, and F. Fulvia, *Molecules*, **21**, 805, 2016.

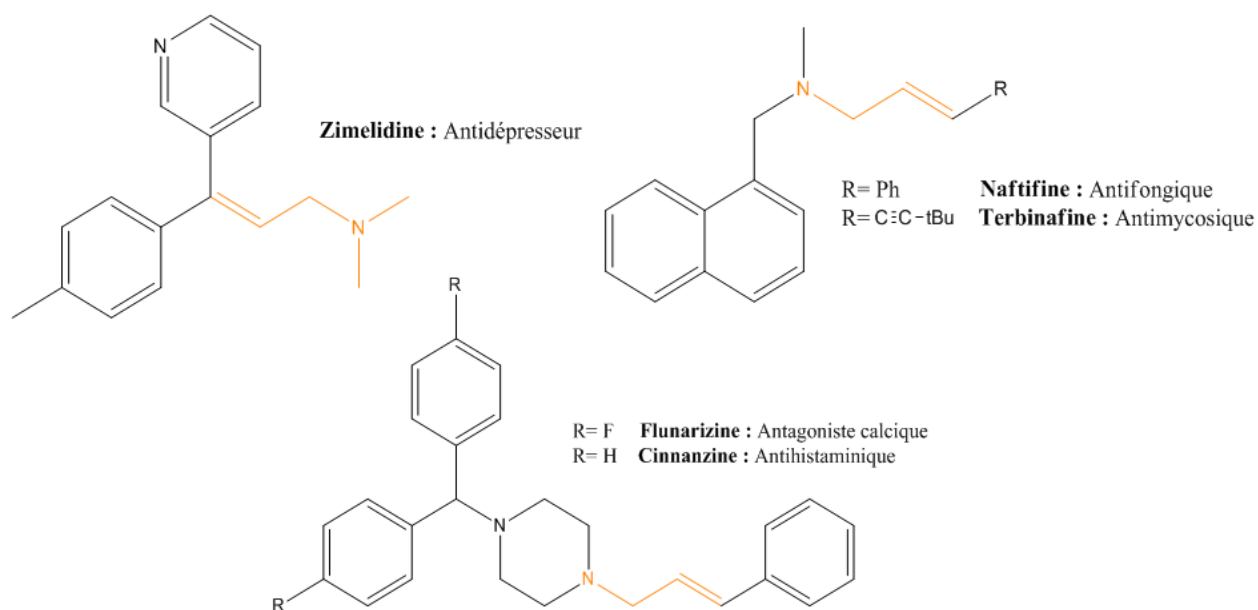


Figure IV-1 : Structure de quelques allylamines actifs.

Ces amines allyliques sont subséquemment une classe importante et polyvalente de blocs de construction pour la synthèse organique qui peut être utilisée dans la formation d'un éventail diversifié de molécules à plusieurs usages. Pour cela, de nombreuses stratégies pour leur synthèse énantio-sélective ont été développées [1-2].

Malgré le progrès scientifique, l'humanité était souvent incapable de faire face à certaines maladies qui deviennent de plus en plus dangereuses et même mortelles comme le Cancer, la Malaria, le Parkinson et bien d'autre. Pour cela de grands efforts ont été fournis pour le développement de nouvelles molécules mais cette fois ci à base de métaux de transition [3-4-5-6]. En 1985, *Top et al.* ont introduit le concept de « chimie bio-organométallique », pour décrire tout composé ayant une liaison métal-carbone avec une fonction biologique naturelle ou synthétique [7]. Ces composés en tant qu'espèces à stabilité cinétique plus élevée que les complexes inorganiques de coordination et dotés d'une vaste diversité structurale, sont attractifs

[1]: L. C. Michael, X. Kun and B. Bernhard, *Asymmetric Catalysis Chem., Int, Ed*, 2012.

[2]: B. Katrien, and A. E. and Jonathan, *Chem. Soc.*, 131, 3850–3851, 2009.

[3]: U. Schatzschneider, and N. Metzler-Nolte, *Angew. Chem., Int. Ed*, 45, 1504-1507, 2006.

[4]: M. Patra, G. Gille, A. Pinto, K. Merz, I. Ott, J. E. Bandow, and N. Metzler-Nolte, *MedChem.*, 4, 1930-1938, 2009.

[5]: A. Bergamo, and G. Sava, *Dalton Trans.*, 40, 7817-7823, 2011.

[6]: G. S. Smith, and B. Therrien, *Dalton Trans.*, 40, 10793-10800, 2011.

[7]: S. Top. G. Jaouen, A. Vessières, J. P. Abjean, D. Davoust, C. A. Rodger, B. G. Sayer, and M. J. McGlinchey, *Organometallics.*, 4, 2143-2150, 1985.

pour la conception de nouvelles classes de composés permettant de nombreuses applications grâce à leurs activités anti-inflammatoires, antibactériennes, antiparasitaires et anticancéreuses [1].

Comme nous avons pu le noter, il est donc possible de former des composés organométalliques stables qui offrent des alternatives thérapeutiques innovantes contre les maladies difficiles à soigner.

Ainsi et après avoir étudié l'état de l'art concernant cette classe de composés, nous allons présenter dans cette partie de thèse en premier : le savoir-faire de l'équipe en discutant la technique performante utilisée pour la synthèse directe non-catalysée de ces dérivés ferrocéniques en précisant sa sélectivité et son efficacité. Aussi et dans un second temps, en utilisant la même approche régiosélective, nous rapporterons la synthèse de quelques autres dérivés hybrides ferrocényl allylamines.

IV.2- Ferrocène et composés ferrocéniques

Le ferrocène est le composé organométallique le plus connu. Préparé pour la première fois en 1951[2], le ferrocène est l'un des métallocènes prototypiques, un composé caractérisé par une structure moléculaire en sandwich, identifiée structurellement en 1952 (Figure IV-2) [3-4].

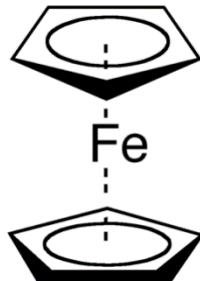


Figure IV-2 : Structure du Ferrocène.

[1]: M. Salah. " Synthèse, réactivité et étude structurale des complexes organométalloboranes mononucléaire, marqueurs de molécules biologiquement actives " thèse de doctorat, université Constantine 1, 2015.

[2]: T. J. Kealy and P. L. Pauson, *Nature.*, 168, 1951.

[3]: G. Wilkinson, M. Rosenblum, M. C. Whiting, and R. B. J. Woodward, *Am. Chem. Soc.*, 74, 2125-2126, 1952.

[4]: E. O. Fischer, and W. Z. Pfab. *Naturforsch. B.*, 7, 377, 1952.

Cette structure de type sandwich fut confirmée quelques années plus tard grâce à l'analyse par diffraction des Rayons X, où on peut observer que les deux cycles à cinq chaînons sont parfaitement parallèles l'un avec l'autre et entourent l'atome de fer [1].

L'analyse par diffraction des rayons X a permis aussi de déterminer les longueurs moyennes de liaison dans les deux cycles cyclopentadiényle (Cp) du ferrocène. La liaison C-C est de 1.389 Å, avec une valeur qui est très proche de celle du benzène (1.395 Å), la longueur Fe-C est égale à 2.03 Å et les liaisons C-H ont une longueur moyenne de 1.389 Å. Cette structure « sandwich » se retrouve dans de nombreux dérivés du ferrocène qui sont des molécules lipophiles, thermiquement stables, insensibles à l'eau et peu sensibles à l'oxygène. Ces dérivés ont trouvé de nombreuses applications en catalyse, en sciences des matériaux et en synthèse organique.

Le groupe ferrocényle peut subir une oxydation à un électron produisant le cation radicalaire de ferrocénium correspondant, Figure IV-3. Cette réaction est réversible ce qui le rend un standard interne privilégié en électrochimie.

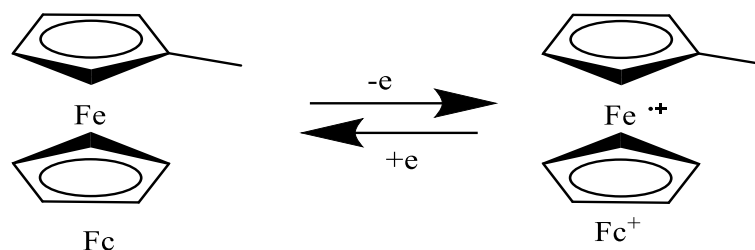


Figure IV-3 : Oxydation réversible des composés ferrocéniques.

Le ferrocène et ses dérivés ont été bien étudiés avec différentes molécules hôtes, notamment les cyclodextrines, les cucurbituriles, des oligosucres macrocycliques, pour la construction de divers systèmes supramoléculaires électrochimiquement actifs. Ces structures qui sont à base du ferrocène ont un potentiel énorme avec des applications dans de nombreux domaines tel que : le stockage d'énergie, la conversion photovoltaïque et les capteurs chimiques. Ces applications peuvent même s'étendre au domaine médical notamment comme des matériaux auto-cicatrisants, supports de médicaments injectables, etc [2]. De nombreuses recherches ont été établies dans ce domaine électrochimique médical pour la simple raison que l'ion ferrocénium peut générer des espèces réactives de l'oxygène (ROS) dans des conditions physiologiques [3]. La capacité de génération de ROS fait du groupe ferrocényle un groupe cytotoxique à activité rédox avec de nombreuses bio-applications potentielles.

[1]: J. D. Dunit, L. E. Orgel, and A. Ritch, *Acta Cryst.*, 373-375, 1959.

[2]: P. Liao, P. F. Ancho, H. Meng, and Y. Jinying, *Chem. Commun.*, 50, 13005, 2014.

[3]: D. Osella, D. M. Ferrali, P. Zanello, F. Laschi, M. Fontani, C. Nervi, and G. Cavigliolo, *Inorg. Chim. Acta.*, 306, 42-48, 2000.

➤ **Le ferrocène dans la chimie médicinale**

En considérant l'histoire du ferrocène en médecine, il est important de noter que lui-même n'est pas très toxique. Une étude chez des chiens, en 1969, a révélé que l'administration orale quotidienne de 300 mg/kg de ferrocène pendant 6 mois, ou 1000 mg/kg pendant 3 mois, a entraîné une hémossidérose - une accumulation anormalement élevée de fer liée à la dose. Aucun effet indésirable latent d'une telle surcharge chronique en fer n'a été observé chez les chiens gardés pendant 12 à 26 mois après la période de traitement de 6 mois [1]. Pour ces raisons, un grand nombre de composés ferrocéniques avec d'intéressantes propriétés antitumorales [2-3], antipaludéennes [4-5], antifongiques [6], et ayant des effets inhibiteurs sur la maladie d'Alzheimer [7] ont été décrits. **En 2015**, ont été décrits les ferrocifènes qui sont un exemple pertinent d'agents anticancéreux développés par *Jaouen et ses collègues*. Ces composés sont des analogues du tamoxifène, un médicament contre le cancer du sein, et de son métabolite, l'hydroxytamoxifène. La substitution du cycle phényle A dans la molécule parentale de tamoxifène par le groupe ferrocényle a eu un grand impact sur le profil d'activité anticancéreuse [8]. Le ferrocifène et ses analogues, en particulier ceux qui portent un groupe hydroxyle supplémentaire sont les exemples les plus importants pour l'application de molécules organométalliques en chimie médicinale et pharmaceutique (figure IV-4) [9].

[1]: P. Malay, and G. Gille. *Nat. Rev. Chem.*, **1**, 0066, 2017.

[2]: O. Buriez, J. M. Heldet, E. Labbé, A. Vessières, G. Jaouen, and C. Amatore, *Chem. Eur. J.*, **14**, 8195-8203, 2008.

[3]: D. Hamels, P. M. Dansette, E. A. Hillard, S. Top, A. Vessières, P. Herson, G. Jaouen, and D. Mansuy, *Chem. Int.*, **4**, 9124-9126, 2009.

[4]: W. Wu, E. R. T. Tiekink, L. Kostetski, N. Kocherginski, A. L. C. Tan, S. B. Khoo, P. Wiliarat, and M. L. Go, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **27**, 175-187, 2006.

[5]: D. Dive, and C. Biot, *Chem Med Chem.*, **3**, 383-391, 2008.

[6]: Z. H. Cohan, *Appl. Organomet. Chem.*, **20**, 112-116, 2006.

[7]: B. Zhou, C. L. Li, Y. Q. Hao, and Y. N. Johnny Li, *J. Med. Chem.*, **21**, 395-402, 2013.

[8]: G. Jouen, A. Vessières, and S. Top, *Chem. Soc.*, **44**, 8802-8817, 2015.

[9]: P. Anka, D. Jozef, C. Marcin, K. B. Julia, and K. G. Karolina, *Organometallic. Chem.*, **08**, 004, 2018.

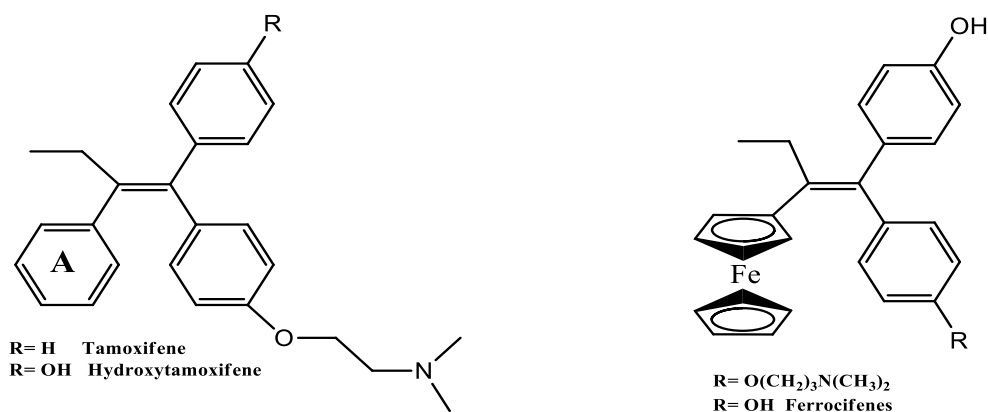


Figure IV-4 : Tamoxifenes et Ferrocifenes.

En 2017, Malay Patra et Gilles Gasser avaient publié une perspective définissant des stratégies pour l'incorporation systématique de groupes ferrocényles dans la structure de médicaments connus ou des candidats médicaments. De plus, ils fournissent une évaluation critique des difficultés associées à l'obtention de l'accord clinique qui permettrait aux molécules contenant du ferrocène de passer du stade synthétique à des médicaments efficaces pouvant être misent sur le marché.

D'après les auteurs, il y a trois rôles possibles des fragments ferrocényles dans les composés biologiquement actifs [1] :

- Les groupes ferrocényle peuvent remplacer les fractions organiques et peuvent souvent mieux remplir les poches hydrophobes ce qui assure une bonne affinité avec les récepteurs membranaires des cellules à l'intérieur de l'organisme vivant.
- Les hétérométalliques portant des ligands contenant du ferrocène sont des promédicaments qui libèrent une forme électrophile réactive.
- Les hétérométalliques relativement inertes peuvent souvent être activés par la lumière, ce qui peut déclencher des processus tels que le transfert de charge métal-métal et les états excités peuvent générer des espèces réactives de l'oxygène (ROS) qui endommagent les biomolécules ciblées comme indiqué précédemment.

En 2018, Kowalski et ses collègues, avait défini aussi le potentiel des produits naturels secondaires conjugués avec le ferrocène en chimie médicinale, en tant qu'agents antimicrobiens, antiparasitaires et anticancéreux [2].

[1]: P. Malay, and G. Gille, *Nat. Rev. Chem.*, **1**, 0066, 2017.

[2]: K. Kowalski, *Coord. Chem.*, **366**, 91-108, 2018.

IV.3- Les allylamines ferrocéniques

Comme nous avons cités précédemment, d'une part les amines allyliques et leurs dérivés sont des éléments constitutifs polyvalents dans la science des matériaux ainsi que dans la synthèse organique. Ils se retrouvent largement dans de nombreux produits naturels et médicaments.

D'autre part, les ferrocènes sont un groupe important de composés organométalliques qui présentent des propriétés biologiques intéressantes, ainsi que certains composés contenant du ferrocène spécialement conçus, sont des candidats précieux pour des thérapies antipaludiques ou anticancéreuses. Par conséquent, l'intégration d'une fraction ferrocényle dans des dérivés d'amine allylique peut augmenter leur intérêt en chimie organique, en électrochimie mais également en biologie. Cependant, en ce qui concerne nos connaissances, à l'exception de l'iodoamination des allènes [1], il n'existe pas de méthode efficace et directe pour la synthèse de ces nouvelles amines allyliques contenant du ferrocène. En prenant ça en considération, *Rafika. Bouchène et al.*, sous la direction d'Eric Manoury, ont développés une nouvelle méthode directe, non catalysée et efficace pour la synthèse et la production de nombreux composés azotés-allyliques ferrocéniques [2]. Ils ont utilisé des sels d'iminium qui sont connus pour être des bons électrophiles, pour réaliser une addition électrophile sur le vinylferrocène avec une excellente régiosélectivité.

La (3-ferrocénylallyl) amine obtenue, après méthylation, fournit un sel d'ammonium allylique. Ce composé qui porte un bon groupement partant (la triméthylamine, gazeuse à température ambiante et à pression atmosphérique) peut engendrer un carbocation stable en position α du groupe ferrocényle qui peut réagir sur différents nucléophiles amines comme la benzylamine, l'aniline, des thiols [3] ou des phosphines [4]. L'étude de l'effet de la quantité de base (aminée ou minérale) a permis aux auteurs de sélectionner les meilleures conditions réactionnelles pour aboutir, de façon fortement régiosélective, à l'isomère allylique ciblé : branché ou linéaire. Certains de ces composés ferrocéniques allyliques ont été testés pour leurs propriétés antiparasitaires (collaboration avec l'équipe du Pr Gilles Gasser de Paris) [5], ou pour leurs propriétés anticancéreuses (collaboration avec les équipes des Professeurs Jose G.

[1]: S. Chen, Q. Yan, H. Zhao, and B. Li, *Org. Chem.*, **78**, 5085-5089, 2013.

[2]: R. Bouchene, J-C. Daran, S. Bouacida, and E. Manoury, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **340-350**, 2017.

[3]: R. Bouchene, J. C. Daran, R. Poli, E. Deydier, S. Bouacida, and E. Manoury, *Inorg Chem Acta.*, **470**, 365-372, 2018.

[4]: R. Bouchene, J. C. Daran, H. Merazig, S. Bouacida, and E. Manoury, *Acta Cryst C.*, **C73**, 376-381, 2017.

[5]: A. B. Peter, and G. G. Declan, *Chem. Soc. Rev.*, **42**, 6670-6696, 2013.

Chapitre IV : Synthèse et caractérisation de nouveaux composés Allyliques ferrocéniques

Lopez-Cortes et Carmen Ortega-Alfaro de l'UNAM à Mexico, [résultats non publiés encore]). Ces résultats très prometteurs nous ont incités à obtenir de nouveaux ammoniums allyliques ferrocéniques pour pouvoir introduire de nouveaux groupements allyliques sur des molécules d'intérêt biologique. En effet, pouvoir moduler la lipophilie et la taille d'un substituant peut avoir un effet important sur les propriétés biologiques d'une molécule.

Pour cela, ce travail est concentré sur deux parties essentielles : la première partie consiste à la synthèse et l'identification structurale d'alcènes ferrocéniques. Ensuite, la deuxième partie est l'étude de la réaction de ces alcènes avec un sel d'iminium pour pouvoir produire les allylamines ferrocéniques correspondants.

-Partie Expérimentale Et Discussion des Résultats -

IV.4- Synthèse des alcènes ferrocéniques

IV.4.1- Considération générale

Tous les réactifs utilisés ont été obtenus commercialement et ont été utilisés sans autre purification. La chromatographie sur couche mince a été réalisée avec des plaques de gel de silice 60 GF254. Les colonnes chromatographiques ont été préparées avec le gel de silice normale et Flash Merk 60 A (70-200 μm). Tous les produits ont été caractérisés par les techniques conventionnelles. Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) du proton (^1H) et du carbone (^{13}C) ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker de 400 et 300 MHz, les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en parties par million (ppm).

Toutes les analyses ont été effectuées dans le laboratoire de chimie de coordination LCC, du Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) à Toulouse, France.

IV.4.2- Réaction de Wittig

Pour introduire des groupements vinyle sur le ferrocène, nous avons envisagé une réaction de Wittig (Wittig, G, prix Nobel de Chimie 1979). C'est la méthode la plus couramment utilisée pour la synthèse des alcènes. Plusieurs excellentes publications sur le sujet ont déjà été rédigées et contiennent de nombreux détails sur le mécanisme de la réaction. La réaction se produit entre un composé carbonyle (aldéhyde ou cétone en général) et un ylure de phosphonium pour donner un alcène avec de l'oxyde de phosphine comme sous-produit [1]. La réaction entre l'ylure et le composé carbonyle conduit à un cycle à quatre centres appelé oxaphosphorétane, qui s'ouvre par une élimination d'oxyde de triphénylphosphine et d'alcène.

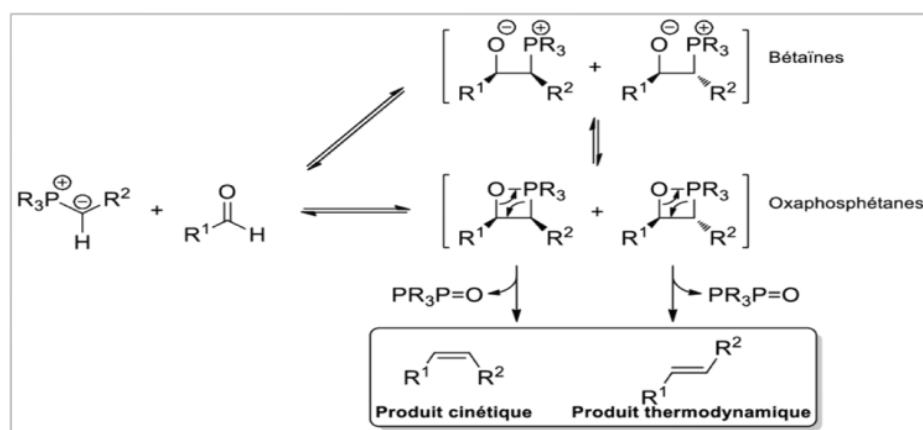


Schéma IV-1 : Mécanisme de la réaction de Wittig.

[1]: R. Raphael, R. Jeffery, K. A. Varinder, and N. H. Jeremy, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 2394-2409, 2006.

En utilisant des ylures de triphénylphosphonium (Ph_3PCHR), la réaction de Wittig donne préférentiellement des alcènes Z pour les ylures non stabilisés ($\text{R} = \text{alkyle}$), des mélanges d'alcènes Z et E pour les ylures semi-stabilisés ($\text{R} = \text{aryle}$), et des alcènes E pour les ylures stabilisés ($\text{R} = \text{CO}_2\text{R}$ ou CN). Cette sélectivité E / Z, dépend forcément des substituants liés à l'atome de phosphore dont par exemple, le remplacement des groupes phényle par des groupes alkyle augmente généralement la sélectivité E. Les conditions expérimentales, telles que la présence de sels (notamment les sels de lithium), ou la nature du solvant sont également connues pour influencer sensiblement la sélectivité de la réaction [1]. Alors prenant ça en considération, nous avons choisi comme composés carbonylés en premier **l'acétylferrocène et le ferrocèncarboxaldehyde**.

IV.4.3- Protocole de synthèse

➤ Pour l'acétylferrocène

En prenant l'exemple du **Bromure de Méthyltriphénylphosphonium** le protocole est le suivant : dans un tube de Schlenk sous argon, un mélange de 3 éq de tBuOK (1.47g, 13.15mmol) et de 2.5 éq de bromure de méthyltriphénylphosphonium (3.92g, 11mmol) est dissous dans du toluène sec (10 ml/mmol de phosphonium). La solution obtenue est agitée sous reflux pendant 3h. Après le retour à la température ambiante, 1 éq d'acétylferrocène (1g, 4.38mmol), dissous dans du toluène sec sous argon, est ajouté à la solution à l'aide d'une canule. Le mélange réactionnel est maintenu de nouveau au reflux. Après 1h, 10 ml de toluène sont éliminés par distillation et le mélange réactionnel est maintenu une nuit avec agitation sous reflux. Après retour à température ambiante, le brut réactionnel est extrait au dichlorométhane, lavé par une solution saturée de NaCl, séché par du sulfate de sodium et concentré par une évaporation sous vide.

La méthode est généralisée avec tous les dérivés d'ylures de phosphonium.

IV.4.3.1- Synthèse du (1-méthylvinyl) ferrocène

Une colonne de chromatographie sur gel de silice (avec comme éluant un mélange pentane /dichlorométhane (90/10, v/v) est utilisée pour purifier ce composé qui a été obtenu sous forme d'un solide de couleur orange ($m=0.8$ g) avec un rendement de 79.5 %.

[1]: A. Peter, G. Byrne and Declan, Gilheany, *Chem Soc Rev.*, 2013.

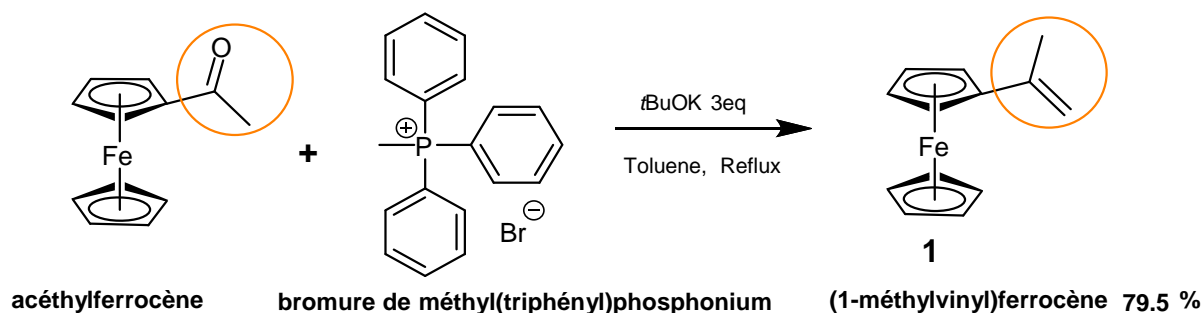


Schéma IV-2 : Synthèse du (1-méthylvinyl) ferrocène-1.

Les données RMN obtenus sont semblables à celles de la littérature [1].

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 5.15 ppm (1H, m, vinyl), 4.86 ppm (1H, m, vinyl), 4.41 ppm (2H, pseudo t, J= 1.9 Hz, Cp subst), 4.23 ppm (2H, pseudo t, J= 1.9 Hz, Cp subst), 4.12 ppm (5H, s, Cp), 2.08 ppm (3H, dd, J= 1.4 Hz, 0.8 Hz, CH₃).

HR MS (ESI⁺) : 226.0451 (100%, 226.0445 pour C₁₃H₁₄Fe).

IV.4.3.2- Synthèse du (2-méthyl-2-propènyle) ferrocène

Une colonne de chromatographie sur gel de silice (avec comme éluant un mélange pentane /Acétate d'éthyle (80/20, v/v)) est utilisée pour purifier ce dernier qui est obtenu avec un rendement égal à 80 % sous forme des deux diastéréoisomères Z et E dans un rapport proche de 1. Il ne nous a pas été possible d'identifier chaque diastéréoisomère qui sera nommés 2-a et 2-b.

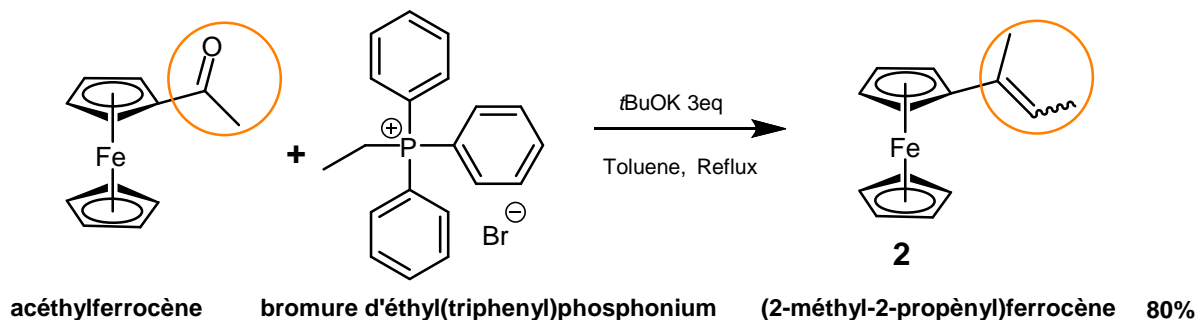
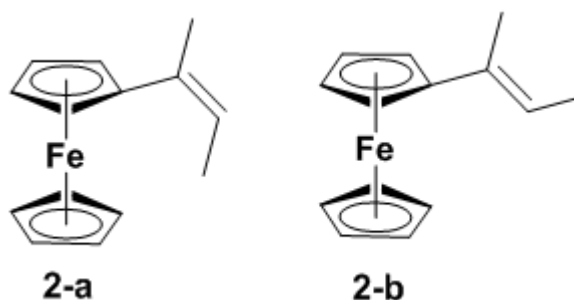


Schéma IV-3 : Synthèse du (2-méthyl-2-propènyle) ferrocène-2.

[1]: J. M. Edward, A. Carolyn, Weigelt, A. Judith, S. Rusydi, Rusyid, J.Brenner, A. Linda, A. Luck, and M. Godlewski, *Journal of Org. Chemistry.*, **440**, 91-101, 1991.



RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ(ppm): 5.75 ppm (1H, t, J= 6.2 Hz, vinyl, 2a), 5.52 ppm (1H, t, J= 6.3 Hz, vinyl, 2b), 4.41 ppm (2H, s, Cp subst, 2b), 4.35 ppm (2H, s, Cp subst, 2a), 4.26 ppm (2H, s, Cp subst 2b), 4.20 ppm (2H,s, Cp subst, 2a), 4.16 ppm (5H, s, Cp, 2a ou 2b), 4.14 ppm (5H, s, Cp, 2a ou 2b), 2.10 ppm (3H, s, CH₃, 2b), 1.99 ppm (3H, s, CH₃, 2a), 1.80 ppm (3H, d, J= 6.3 Hz, CH₃, 2b), 1.71 ppm (3H, d, J= 6.2 Hz, CH₃, 2a).

RMN ¹³C(100MHz, CDCl₃) δ (ppm):132.0 (quat. vinyl, 2a), 131.9 (quat. vinyl, 2b), 120.8 (CH vinyl, 2b), 118.0 (CH vinyl, 2a), 89.9 (quat. Cp, 2a), 85.9 (quat. Cp, 2b), 69.9 (Cp, 2a ou 2b), 68.9 (Cp, 2a ou 2b), 68.2 (subst. Cp, 2a ou 2b), 68.0 (subst. Cp, 2a ou 2b), 67.7 (subst. Cp, 2a ou 2b), 65.1 (subst. Cp, 2a ou 2b), 24.6 (CH₃, 2a ou 2b), 15.3 (CH₃, 2a ou 2b), 15.2 (CH₃, 2a ou 2b), 14.0 (CH₃, 2a ou 2b).

HR MS (ESI⁺) :240.0603 (100%, 240.0601 pour C₁₄H₁₆Fe).

Ce type de synthèse nous a conduits à isoler un nouveau composé, sous-produit des réactions de Wittig sur l'acétylferrocène. Ce produit est obtenu avec des rendements faibles (<10%) lors des réactions de Wittig mais peut être obtenu avec d'excellents rendements par réaction de l'acétylferrocène en absence de sel de phosphonium (rendement>90%). Nous proposons que ce composé soit issu d'une réaction d'aldolisation/élimination (crotonisation) comme proposé dans le schéma réactionnel suivant :

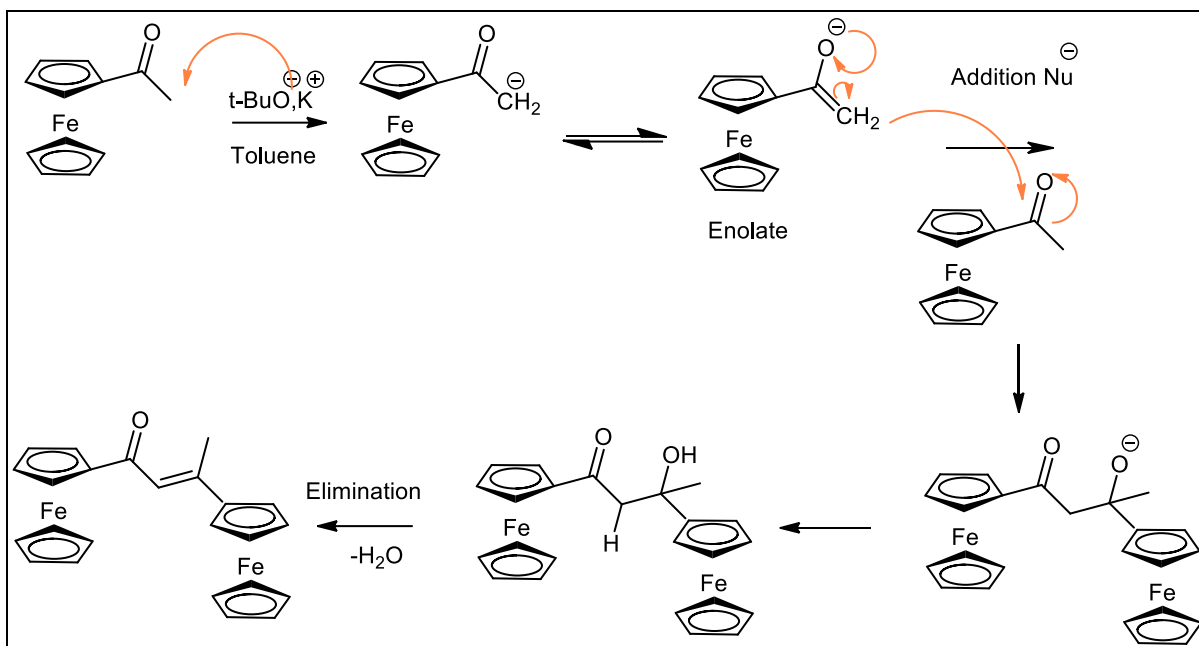


Schéma IV-4 : Mécanisme réactionnel proposé de la réaction d'aldolisation/élimination.

IV.4.3.3- Synthèse du (1,1-diméthyl-2-propényl) ferrocène

Une colonne de chromatographie sur gel de silice (avec le pentane comme éluant) est utilisée pour purifier ce dernier avec un rendement égal à 72 %.

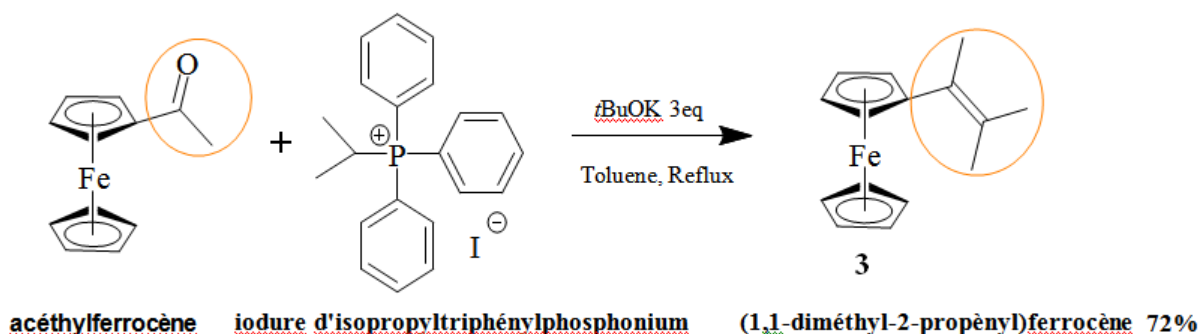


Schéma IV-5 : Synthèse du (1,1-diméthyl-2-propényl) ferrocène-3.

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) :4.25 ppm (2H, m, Cp subst), 4.20 ppm (2H, m, Cp subst), 4.18 ppm (5H, s, Cp), 2.10 ppm (3H, s, CH_3), 1.81 ppm (3H, s, CH_3), 1.77 ppm (3H, s, CH_3).

RMN ^{13}C (100MHz, CDCl_3) δ (ppm):132.0 (quat. vinyl, 2a), 131.9 (quat. vinyl, 2b), 120.8 (CH vinyl, 2b), 118.0 (CH vinyl, 2a), 89.9 (quat. Cp, 2a), 85.9 (quat. Cp, 2b), 69.9 (Cp, 2a ou 2b), 68.9 (Cp, 2a ou 2b), 68.2 (subst. Cp, 2a ou 2b), 68.0 (subst. Cp, 2a ou 2b), 67.7 (subst. Cp, 2a ou 2b), 65.1 (subst. Cp, 2a ou 2b), 24.6 (CH_3 , 2a ou 2b), 15.3 (CH_3 , 2a ou 2b), 15.2 (CH_3 , 2a ou 2b), 14.0 (CH_3 , 2a ou 2b).

HR MS (ESI^+) :240.0603 (100%, 240.0601 pour $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{Fe}$).

IV.4.3.4- Synthèse du 1-propénylferrocène

Une colonne de chromatographie sur gel de silice (avec comme éluant un mélange pentane /dichlorométhane (90/10, v/v)) est utilisée pour purifier ce dernier avec un rendement égal à 78 % sous forme des deux diastéréoisomères Z et E. Il ne nous a pas été possible d'identifier chaque diastéréoisomère qui sera nommés **4-a** (majoritaire) et **4-b** (minoritaire).

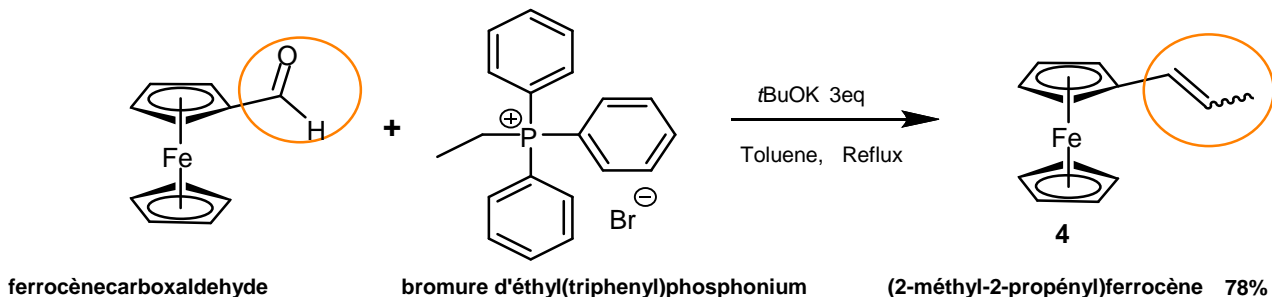
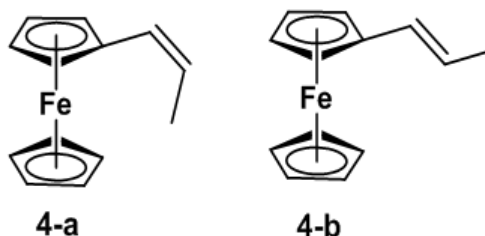


Schéma IV-6 : Synthèse du 1-propénylferrocène-4.



RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): **4a** : 6.12 ppm (1H, d de m, $J= 11.3$ Hz, vinyl), 5.59 ppm (1H, d de q, $J=11.3\text{Hz}, 7.1$ Hz, vinyl), 4.36 ppm (2H, pseudo t, $J= 1.9$ Hz, Cp subst), 4.22 ppm (2H, pseudo t, $J= 1.8$ Hz, Cp subst), 4.13 ppm (5H, s, Cp), 1.85 ppm (3H, dd, $J= 7.1$ Hz, 1.7 Hz, CH_3). **4b** : 12 ppm (1H, m, vinyl), 5.83 ppm (1H, d de q, $J=15.6\text{Hz}, 6.6$ Hz, vinyl), 4.29 ppm (2H, pseudo t, $J= 1.9$ Hz, Cp subst), 4.17 ppm (2H, pseudo t, $J= 1.9$ Hz, Cp subst), 4.12 ppm (5H, s, Cp), 1.76 ppm (3H, dd, $J= 6.6$ Hz, 1.7 Hz, CH_3).

HR MS (ESI $^+$) : 226.0445 (100%, 226.0445 pour $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{Fe}$).

Ces données RMN sont semblables à celles de la littérature [1].

IV.4.3.5- Synthèse du (2-méthyl-1-propényl) ferrocène

Une colonne de chromatographie sur gel de silice (avec le pentane comme éluant) est utilisée pour purifier ce dernier avec un rendement égal à 85.1 %.

[1]: J. M. Edward, A. Carolyn, Weigelt, A. Judith, S. Rusydi, Rusyid, J. Brenner, A. Linda, A. Luck, and M. Godlewski, *Journal of Org. Chemistry.*, **440**, 91-101, 1991.

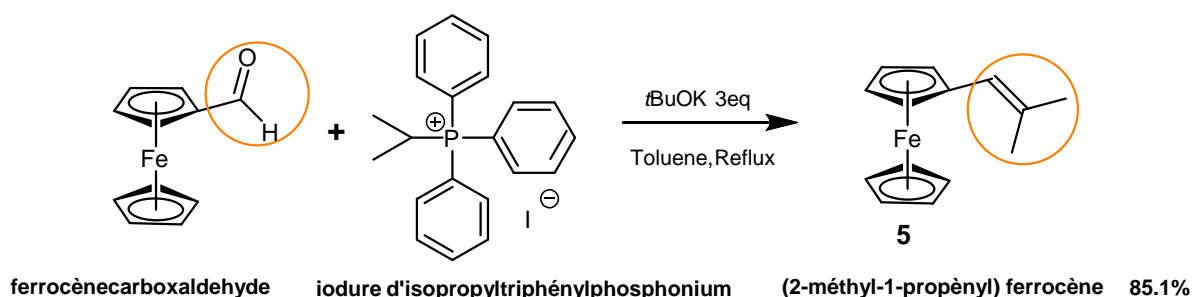


Schéma IV-7 : Synthèse du (2-méthyl-1-propènyle)ferrocène-5.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 5.92 (1H, m, vinyl), 4.29 (2H, t, *J* = 1.8 Hz, Cp subst), 4.17 (2H, t, *J* = 1.8 Hz, Cp subst), 4.13 (5H, s, Cp), 1.83 (6H, dd, *J* = 4.5, 1.3 Hz, CH₃).

Les données RMN ¹H correspondent à celles de la littérature.

HR MS (ESI⁺) : 240.0606 (100%, 240.0601 pour C₁₄H₁₆Fe).

IV.5- Synthèse des allylamines ferrocéniques

Comme il a été mentionné antérieurement dans l'introduction de ce travail, notre objectif était de faire réagir les alcènes ferrocéniques synthétisés avec le chlorure de N,N-diméthylméthylèneimmonium ou sel de Kinast et Tietze (H₂C=NMe₂⁺, Cl⁻) [1]. Le chlorure de N,N-diméthylméthylèneimmonium est connu pour être un bon électrophile. Il occupe une place importante en synthèse organique, compte tenu de sa réactivité exceptionnelle, qui est liée au fait qu'une des formes mésomères avec une contribution significative peut être représentée sous la forme d'un ion carbénium stabilisé par une fonction amine Figure V-7.

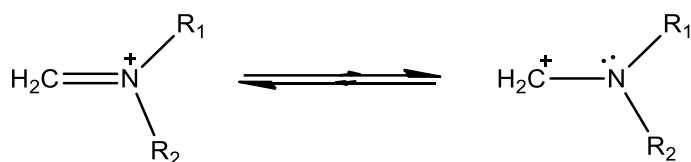


Figure IV-5 : Forme mésomère du sel d'iminium.

IV.5.1- Protocole de synthèse

Dans un schlenk sous argon, 2 équivalents de chlorure de N,N-diméthylméthylèneimmonium sont dispersés dans du dichlorométhane anhydre. A cette suspension, est ajoutée à l'aide d'une canule, 1eq d'alcène ferrocénique choisi, dissous dans du dichlorométhane anhydre sous argon. Le mélange est maintenu sous agitation à température ambiante pendant une nuit.

[1]: Rafika. B, Jean. C. D, Sofiane. B, and Eric. M. Eur. J. Inorg. Chem., 2017. 340-350.

Après l'ajout d'une solution de NaOH (1M) V=20ml, le brut de la réaction est extrait au dichlorométhane, lavé par une solution saturée de NaCl, séché par du sulfate de sodium et concentré par une évaporation sous vide.

IV.5.2- Synthèse du (3-(N, N-diméthylamino)-(1-méthyl)-(1-propényl))ferrocène

Une purification sur colonne de gel de silice flash (éluant : acétate d'éthyle/méthanol/triméthylamine, 79,5/19,5/1%, v/v/v) est réalisée pour obtenir le produit sous la forme d'un seul diastéoisomère, avec un rendement de 67.6%.

En effet, en fonction de la géométrie autour de la double liaison C=C deux diastéoisomères sont possibles. A ce stade, il n'a pas été possible d'établir de façon certaine quel était le diastéoisomère observé mais le diastéoisomère en configuration *Trans* paraît le plus probable du fait qu'il est le plus stable où les deux substituants les plus encombrés y sont en position séparée. Pour cette réaction également, la régiosélectivité en faveur d'une attaque sur le carbone en position β par rapport au ferrocène est totale.

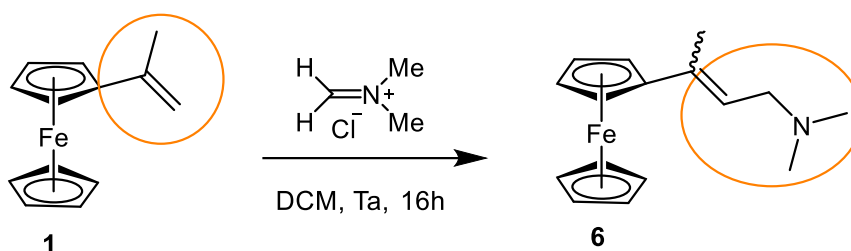


Schéma IV-8 : Synthèse du (3-(N, N-diméthylamino)-(1-méthyl)-(1-propényl))ferrocène-6.

Le mécanisme proposé pour cette réaction est présenté sur le schéma suivant. L'étape clé du ce mécanisme est la formation du carbocation intermédiaire, formé par l'attaque électrophile de l'iminium sur l'alcène ferrocénique, qui serait fortement stabilisé par la présence du ferrocène qui est un excellent stabilisateur de charge positive sur les carbones en position alpha et la présence du groupement méthyle en position α qui pourra participer à cette stabilisation par son effet inductif donneur.

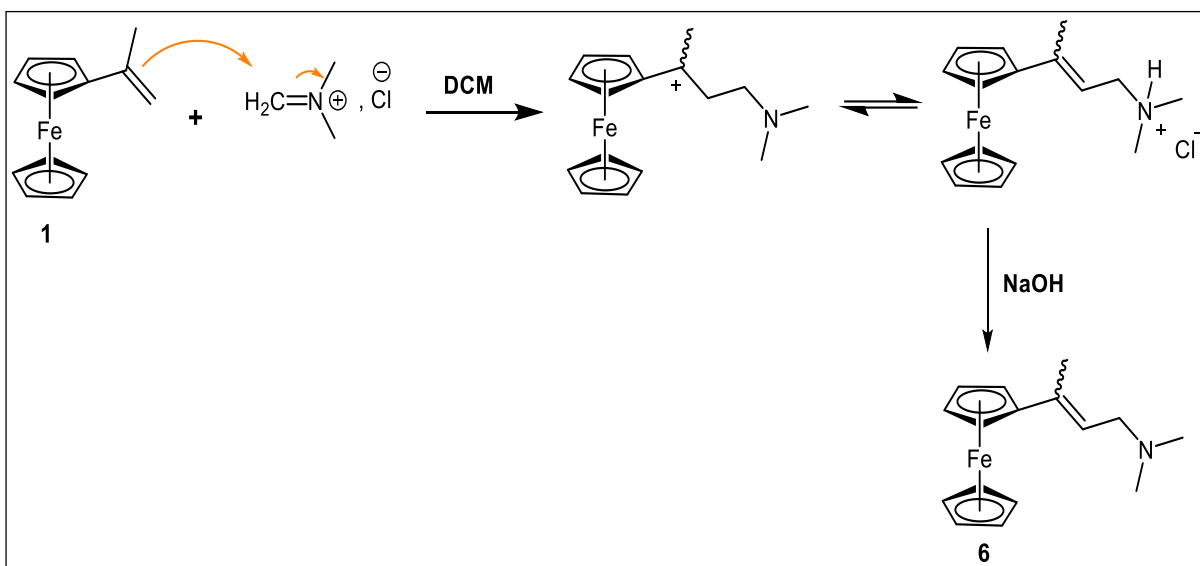


Schéma IV-9 : Mécanisme réactionnel de formation du composé-6.

Le spectre RMN ^1H du produit est présenté sur la figure IV-6.

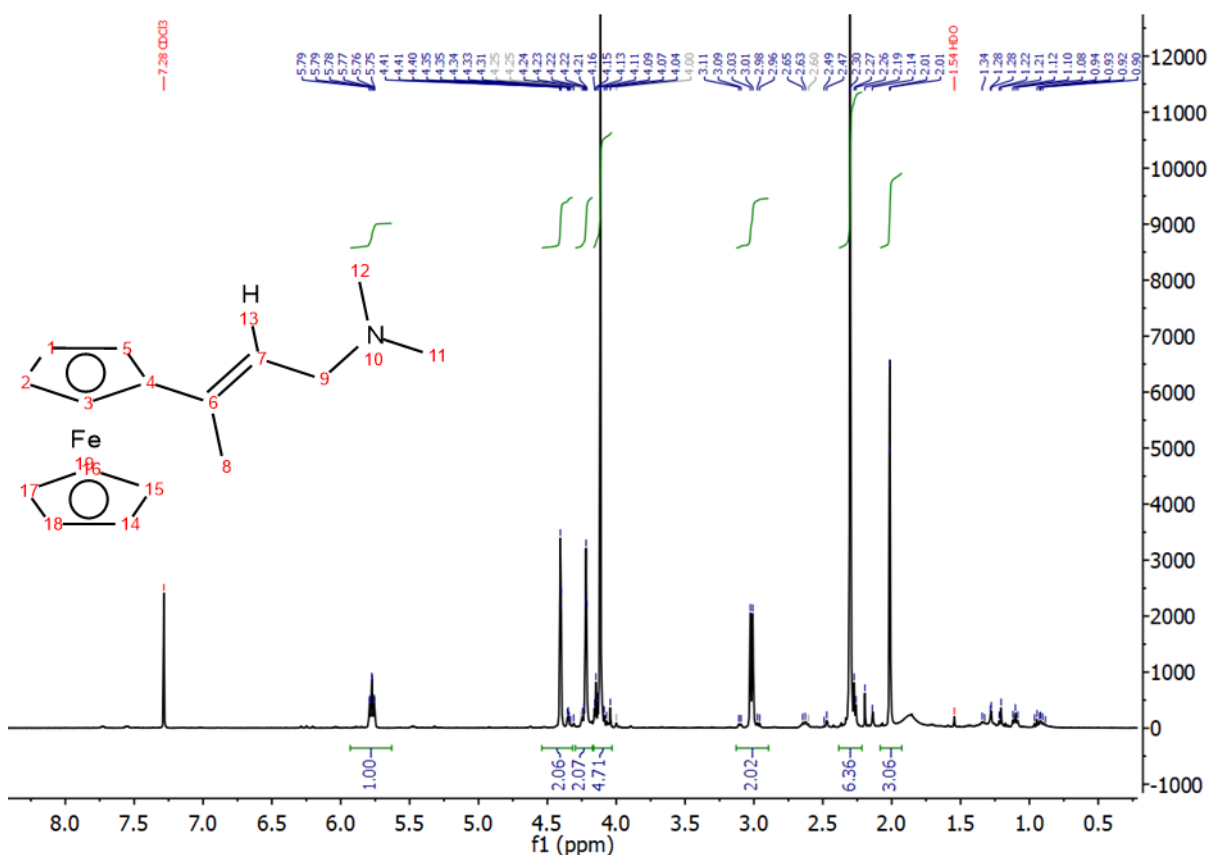


Figure IV-6 : Spectre RMN ^1H du (3-(N,N-diméthylamino)-(1-méthylpropényl))ferrocène-6.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : 5.77 ppm (1H, t, $J=7\text{Hz}$, 1.5Hz, vinyl), 4.41 ppm (2H, pseudo t, $J=1.9$ Hz, Cp subst), 4.22 ppm (2H, pseudo t, $J=1.9$ Hz, Cp subst), 4.12 ppm (5H, s, Cp), 3.02 ppm (2H, d, $J=7\text{Hz}$, CH_2), 2.30 ppm (6H, s, N-CH_3), 2.01 ppm (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) : 134.65 ppm (quat. vinyl), 124.47 ppm (vinyl), 88.53 ppm (quat. Cp), 68.98 ppm (Cp), 68.43 ppm (subst. Cp), 65.46 ppm (subst. Cp), 57.26 ppm (CH_2), 45.27 ppm (NCH_3), 15.67 ppm (CH_3).

HR MS (ESI^+) : 239.0524 (33%, 239.0523 de $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{Fe}(\text{M}-\text{N}(\text{CH}_3)_2)$).

On compte 21 protons au total sur le spectre ^1H 1D. Le seul hydrogène vinylique apparaît sous forme d'un triplé à 5,77 ppm car il est couplé aux deux protons du groupement méthylène en position alpha de l'azote. Le signal des hydrogènes du groupement méthylène apparaît bien sûr sous forme d'un doublet à 3,03 ppm. Les six hydrogènes des méthyles portés par l'atome d'azote apparaissent sous forme d'un singulet alors que le signal du méthyle lié au carbone vinylique est trouvé à 2,01 ppm sous forme d'un singulet. Les signaux du ferrocène apparaissent sous forme d'un singulet et de deux pseudos triplets entre 4 et 4.5 ppm.

De plus le spectre COSY nous indique que : l'hydrogène vinylique qui apparaît sous forme d'un triplé à 5,77 ppm, corrèle avec le méthylène qui apparaît sous forme d'un doublet à 3,03 ppm et avec le méthyle porté par le carbone vinylique à 2,01 ppm.

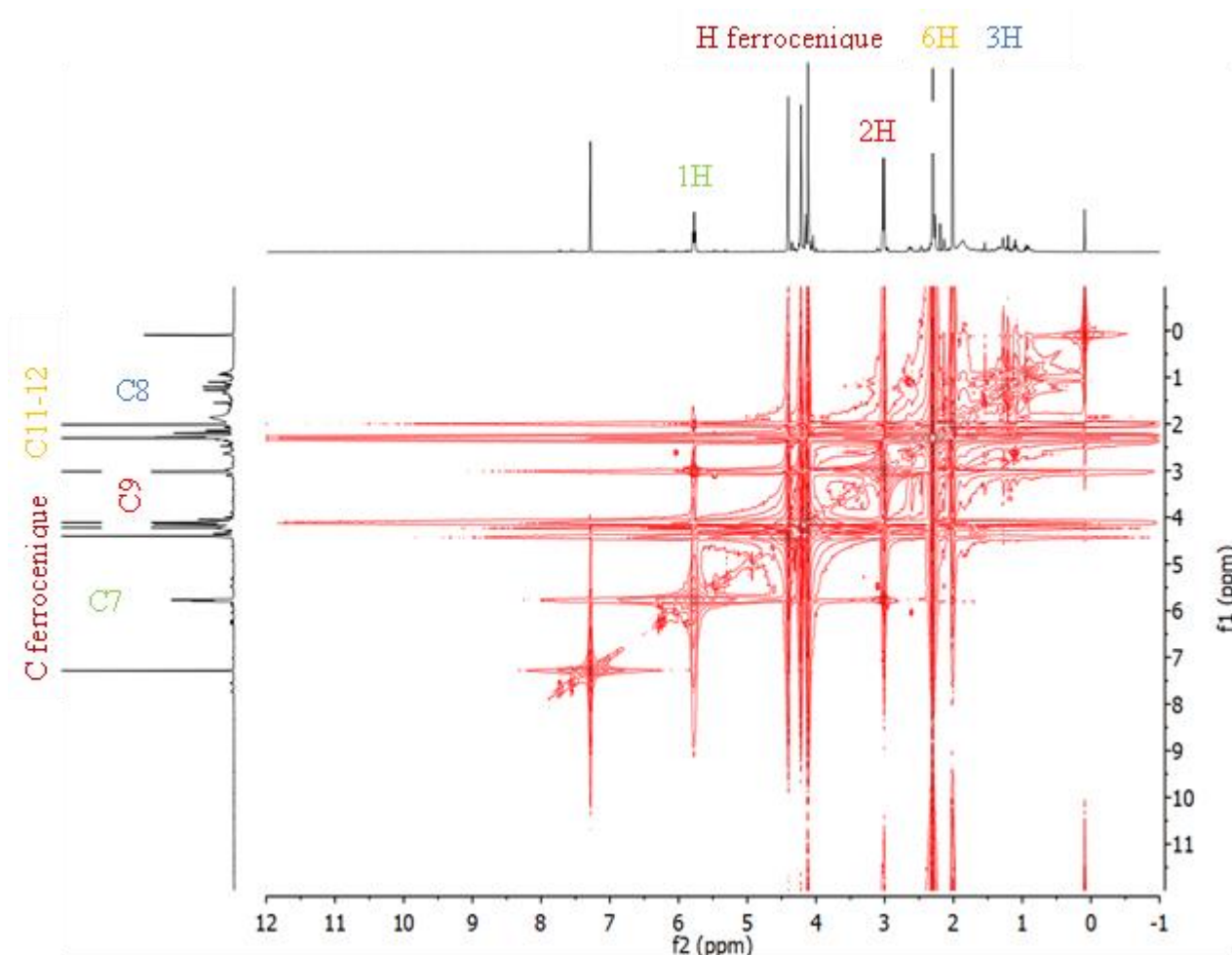


Figure IV-7 : Spectre COSY du (3-(N, N-diméthylamino)-(1-méthylpropènyle))ferrocène-6.

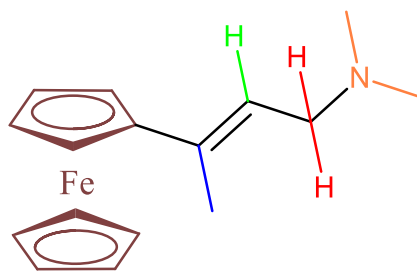


Figure IV-8 : Structure du (3-(N, N-diméthylamino)-(1-méthylpropènyle))ferrocène-6 montrant les corrélations COSY.

De même les corrélations obtenues avec le spectre HMQC permettent de relier les CH, CH₂, CH₃, avec leur proton correspondant et donc confirmer la structure proposée. Les carbones n'ayant pas de corrélation correspondent à des carbones quaternaires comme la montre la figure ci-dessous.

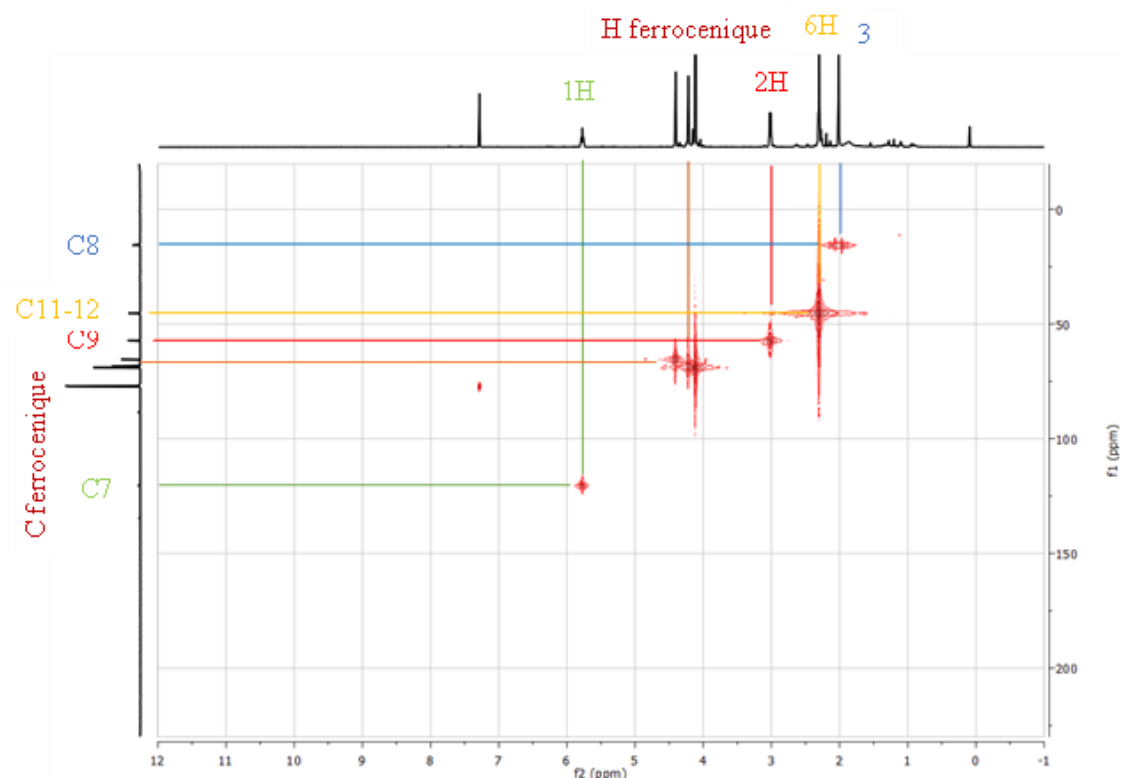


Figure IV-9 : Spectre HMQC du (3-(N, N-diméthylamino)-(1-méthylpropènyle))ferrocène-6.

IV.5.3- Synthèse du (3-(N,N-diméthylamino)-(1,2 diméthylpropènyle))ferrocène

Dans les conditions opératoires où le toluène est utilisé comme un solvant, nous avons constaté que le (1-méthyl-1-propènyle)ferrocène a réagi avec l'iminium en donnant deux composés comme le montre la figure ci-dessous. En effet la réaction n'a pas marché comme nous le voulions, c'est-à-dire elle n'a pas abouti à la formation du dérivé (3-(N,N-diméthylamino)-(1,2 diméthylpropènyle))ferrocène souhaité, qui est peut-être dû au encombrement stérique formé par les deux groupement méthyle.

Une purification sur colonne de gel de silice flash (éluant : acétate d'éthyle/méthanol : triméthylamine, 80/20/1, v/v/v) a permis d'isoler les produits avec un rendement global de 69%.

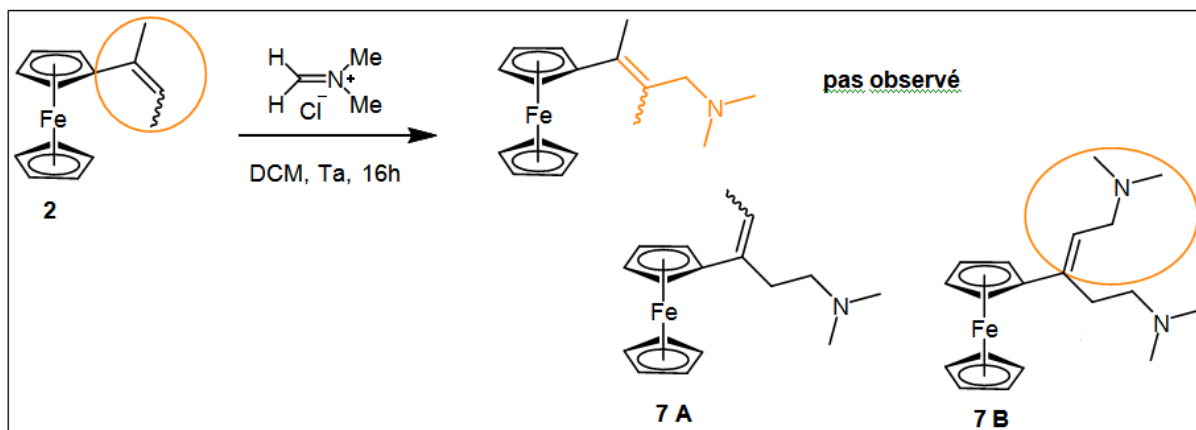
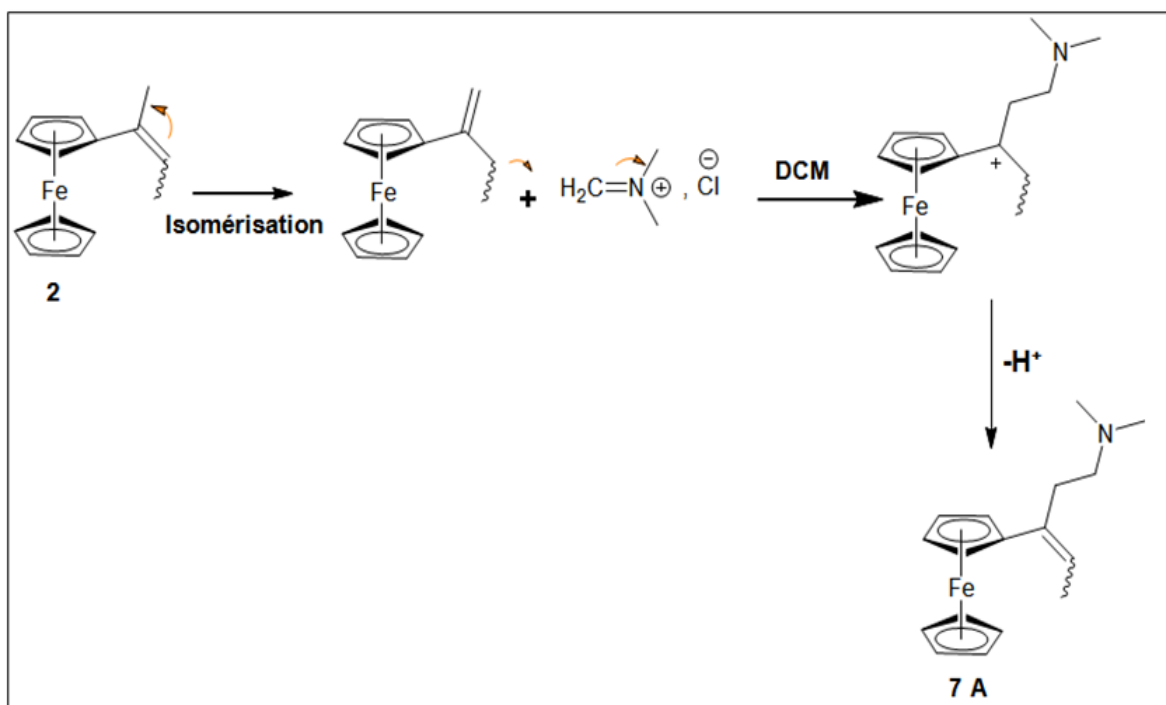


Schéma IV-10 : Tentative de synthèse du dérivé 7 [(3-(N,N-diméthylamino)-(1,2-diméthylpropènyle))ferrocène].

La formation de ces composés peut être expliquée par au moins une étape d'isomérisation dans le schéma réactionnel comme le proposent les schémas ci-dessous :



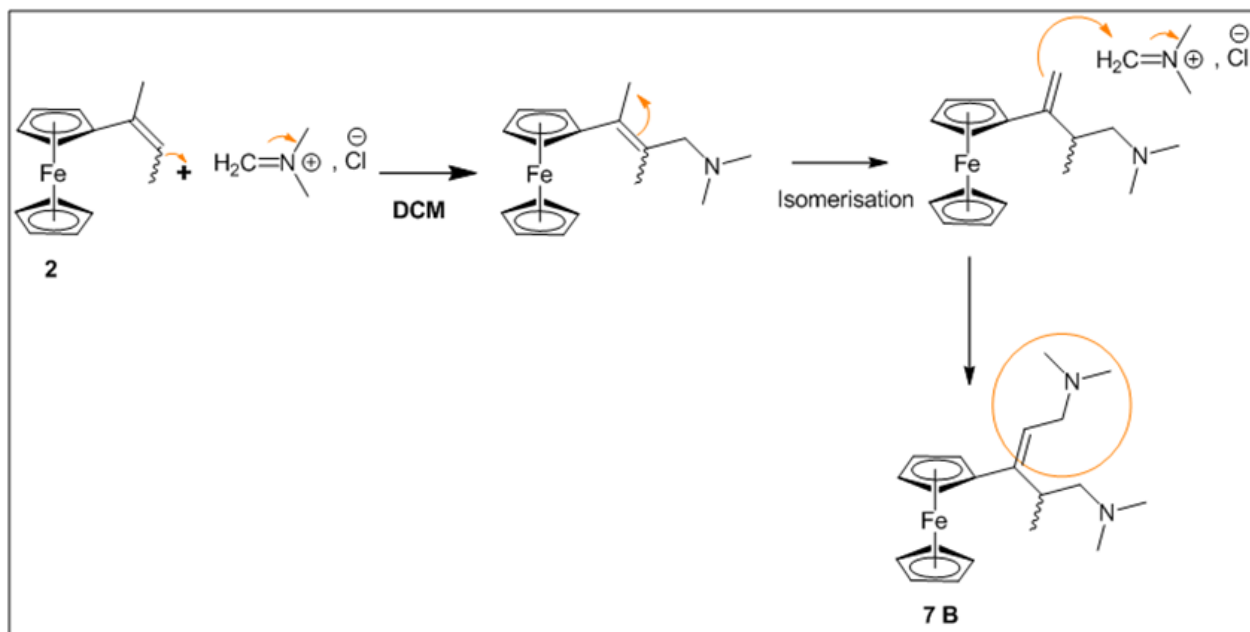


Schéma IV-11 : Schémas réactionnel proposé pour l'obtention des composés 7A et 7B.

L'identification structurale par RMN ^1H , ^{13}C et DRX nous a bien confirmé les structures des deux composés A et B.

Pour le composé 7 A, l'isomérisie géométrique de la partie vinyle conduit à deux diastérisomères possibles 7 A et 7A'.

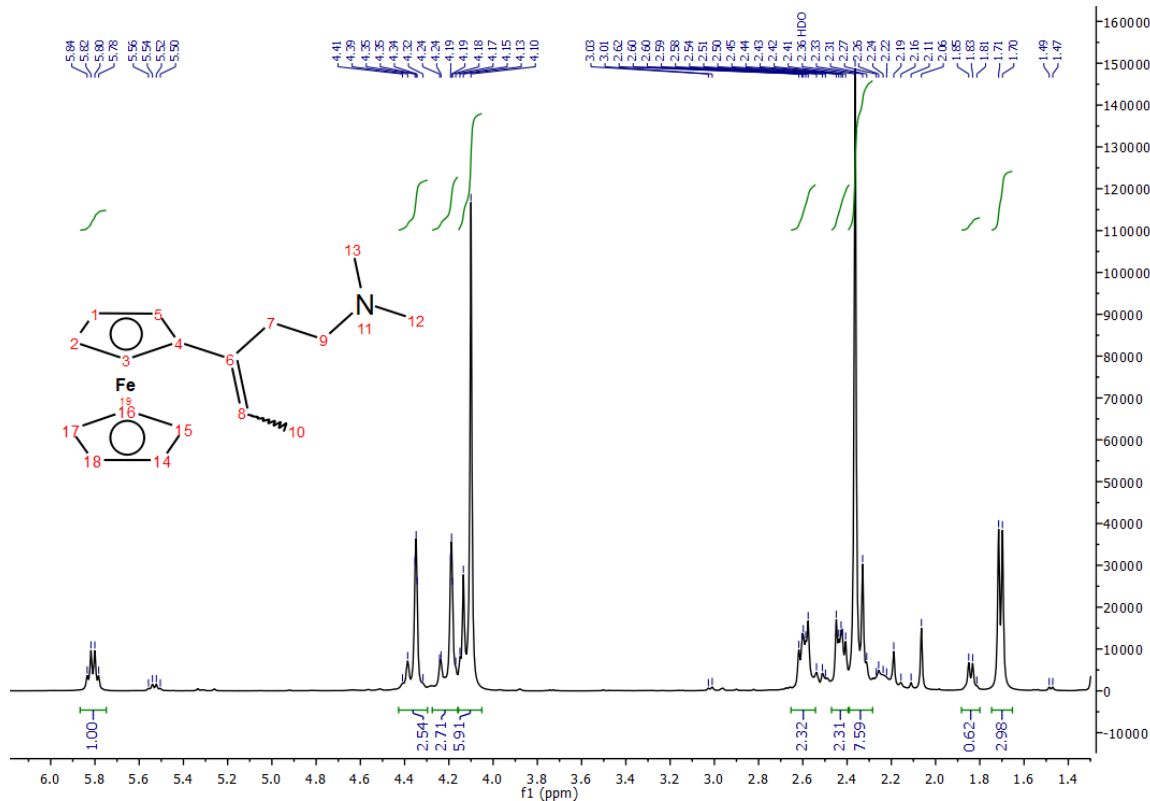
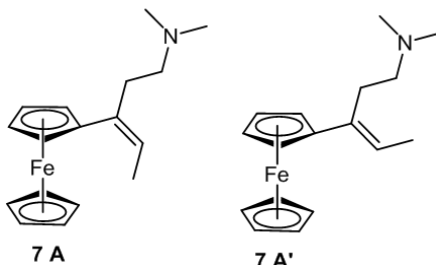


Figure IV-10 : Spectre RMN ^1H du 1-(2-(N,N-diméthylamino)éthyl)-1-propénylferrocène-

7A.

Le spectre RMN ^1H de 7A montre que le composé est un mélange de deux diastéoisomères dans un rapport 5,6/1. Les données RMN ^1H et ^{13}C pour les deux diastérisomères sont indiquées ci-dessous ainsi que le résultat de l'analyse du mélange par spectroscopie de masse à haute résolution (HRMS).



RMN ^1H (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) pour 7 A : 5.81 ppm (1H, q, J=6.9Hz, vinyl), 4.35 ppm (2H, br s, Cp subst), 4.19 ppm (2H, br s, Cp subst), 4.10 ppm (5H, s, Cp), 2.65-2.55 ppm (2H, m, CH₂), 2.45-2.35 ppm (2H, m, CH₂), 2.36 ppm (6H, s, NCH₃), 1.71 ppm (3H, d, J=6.9Hz, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 100MHz) pour 7A : 134.32 ppm (quat. vinyl), 119.31 ppm (vinyl), 85.51 ppm (quat. Cp), 69.09 ppm (Cp), 68.12 ppm (subst. Cp), 65.16 ppm (subst. Cp), 59.14 ppm (CH₂), 45.43 ppm (NCH₃), 28.41 ppm (CH₂), 13.83 ppm (CHCH₃).

RMN ^1H (CDCl₃, 400MHz) pour 7A' : 5.53 ppm (1H, q, J=7.1Hz, vinyl), 4.39 ppm (2H, br s, subst Cp), 4.24 ppm (2H, br s, subst Cp), 4.13 ppm (5H, s, Cp), 2.65-2.35 ppm (4H, m, CH₂)

RMN ^{13}C (CDCl₃, 100MHz) pour 7A' : 134.36 ppm (quat. vinyl), 121.53 ppm (vinyl), 85.36 ppm (quat. Cp), 69.05 ppm (Cp), 68.39 ppm (subst. Cp), 67.90 ppm (subst. Cp), 60.76 ppm (CH₂), 45.56 ppm (NCH₃), 36.27 ppm (CH₂), 15.50 ppm (CHCH₃).₂, 2.33 ppm (6H, s, NCH₃), 1.84 ppm (3H, d, J=7.1Hz, CHCH₃).

HR MS (ESI⁺) : 297.1188 (48%, 279.1180 pour C₁₇H₂₃NFe).

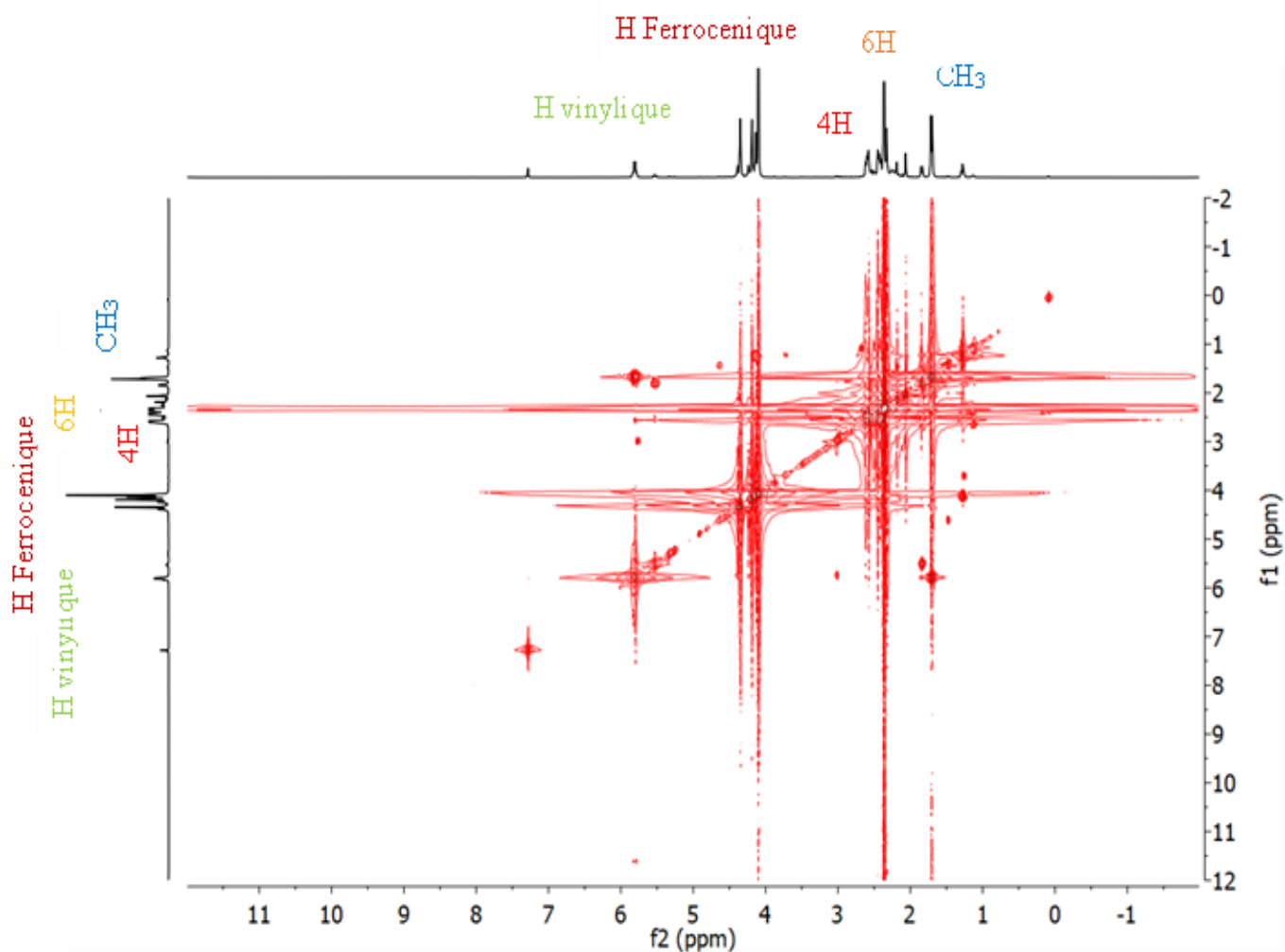


Figure IV-11 : Spectre COSY du 1-(2-(N,N-diméthylamino)éthyl)-1-propénylferrocène-7A.

Le spectre COSY nous montre bien les corrélations entre les H vinyliques et les méthyles liés à un carbone vinylique pour chacun des diastéréoisomères.

Pour le composé 7B, les données RMN ^1H et ^{13}C et les résultats de Spectroscopie de Masse à Haute Résolution confirment la structure proposée.

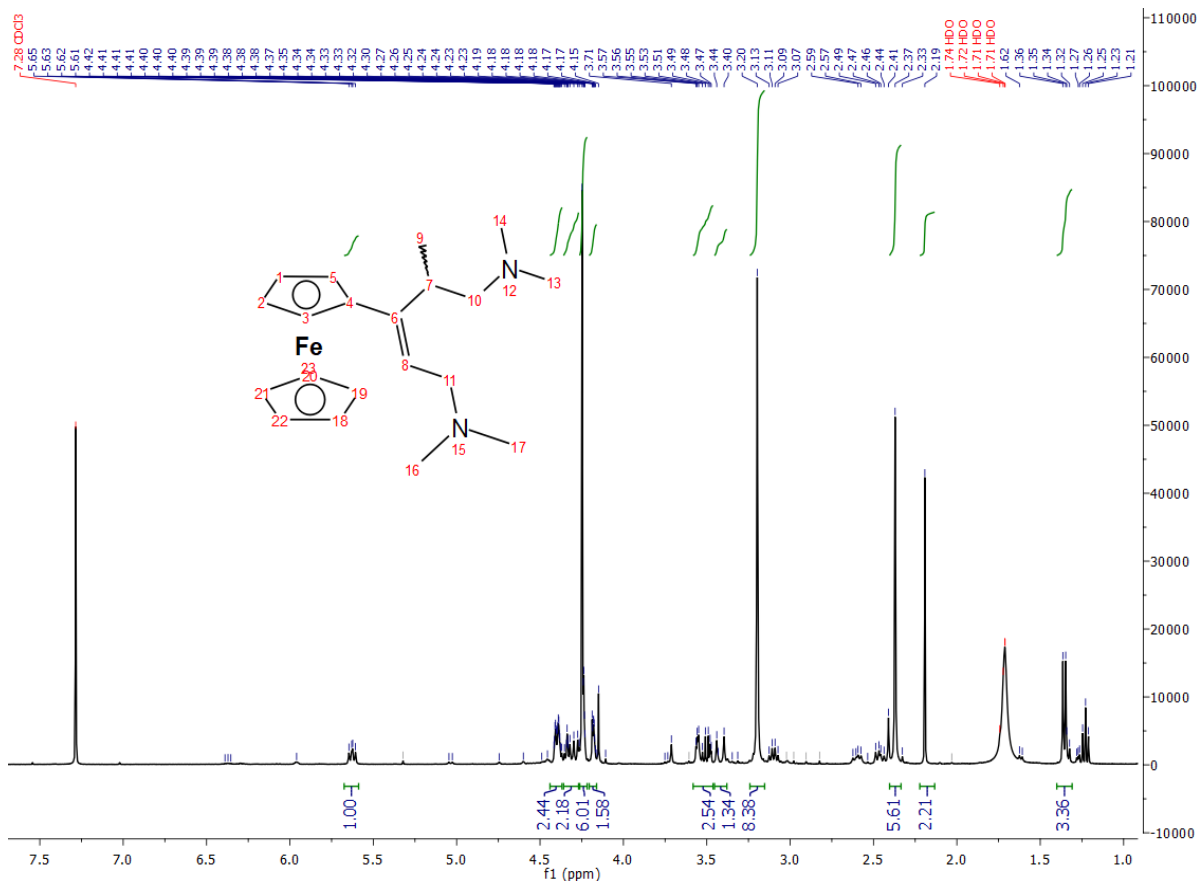


Figure IV-12 : Spectre RMN ^1H du 1-(2-(N,N-diméthylamino)-1(méthyl)-éthyl)-1-(3-diméthylamino-propényle)ferrocène-7B.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) 7B : 5.63 ppm (1H, d of d, $J=6.6\text{Hz}$, 9.1Hz , vinyl), 4.42-4.37 ppm (2H, m, subst Cp), 4.32-4.26 ppm (2H, m, CH_2), 4.25 ppm (5H, s, Cp), 4.25-4.23 ppm (1H, m, subst Cp), 4.20-4.17 ppm (1H, m, subst Cp), 3.20 ppm (6H, s, NCH_3), 3.10 ppm (1H, hex, $J=7\text{Hz}$, CH), 2.60 ppm (1H, dd, $J=7.1\text{Hz}$, $J=12.2\text{Hz}$, CH_2), 2.46 ppm (1H, dd, $J=7.1\text{Hz}$, $J=12.2\text{Hz}$, CH_2), 2.37 ppm (6H, s, NCH_3), 1.36 ppm (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz) 7B : 157 ppm (quat. vinyl), 110.49 ppm (vinyl), 88.93 ppm (quat. Cp), 69.56 ppm (subst. Cp), 69.33 ppm (Cp), 69.07 ppm (subst. Cp), 68.71 ppm (subst. Cp), 68.07 ppm (subst. Cp), 67.28 ppm (CH_2), 63.93 ppm (CH_2), 51.55 ppm (NCH_3), 46.49 ppm (NCH_3), 40.45 (CHCH_3), 20.70 ppm (CHCH_3).

HR MS (ESI^+) : 310.1259 (93%, 279.1258 pour $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NFe}$).

Des monocristaux de taille et de qualité suffisante ont été obtenus pour **7A** et **7B**. L'analyse par diffraction des rayons X sur monocristal nous a confirmé leurs structures cristallines.

Rappelons qu'un monocristal de chaque un des composés a été monté sur une huile inerte et analysée sur un diffractomètre Bruker APEXII.

Les structures ont été résolues par les méthodes directes à l'aide du programme SIR-97 et ont été affinées par la méthode des moindres carrés sur F2 en utilisant le programme SHELXL-97. Tous les atomes d'hydrogène ont été insérés par calcul dans leurs positions idéalisées.

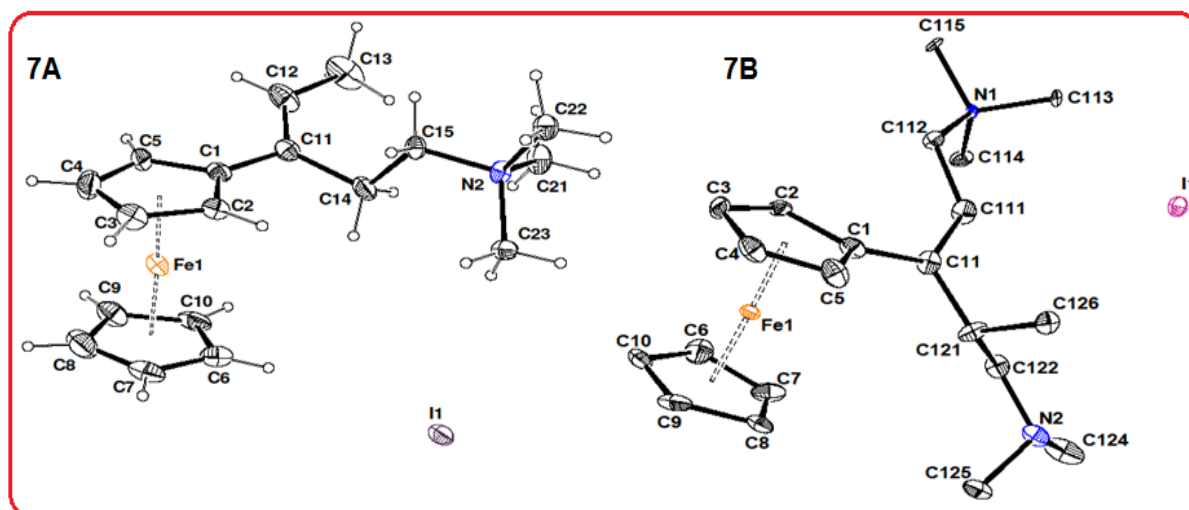


Figure IV-13: Présentation Ortep des composés 7A et 7B.

IV.5.4- Synthèse du (3-(N,N-diméthylamino)-(2-méthylpropényl))ferrocène

Une purification sur colonne de gel de silice flash (éluant : acétate d'éthyle/méthanol : triméthylamine, 80/20/1, v/v/v) est faite pour avoir le produit pur sous la forme d'un seul diastéoisomère avec un rendement en produit isolé de 75%. En effet, comme pour le composé **6**, en fonction de la géométrie autour de la double liaison C=C deux diastéoisomères sont possibles. Dans ce cas également, il n'a pas été possible aussi d'établir de façon certaine quel était le diastéoisomère observé mais le diastéoisomère où les deux substituants les plus encombrés sont en position *trans* est le plus probable car il est a priori thermodynamiquement plus stable.

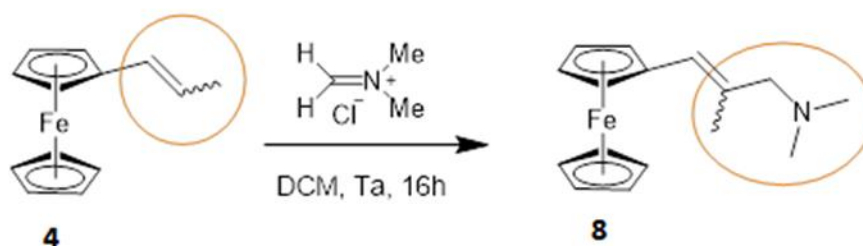


Schéma IV-12 : Synthèse du (3-(N,N-diméthylamino)-(2-méthylpropényl))ferrocène-**8**.

Le spectre RMN ^1H du produit est illustré sur la Figure IV-14.

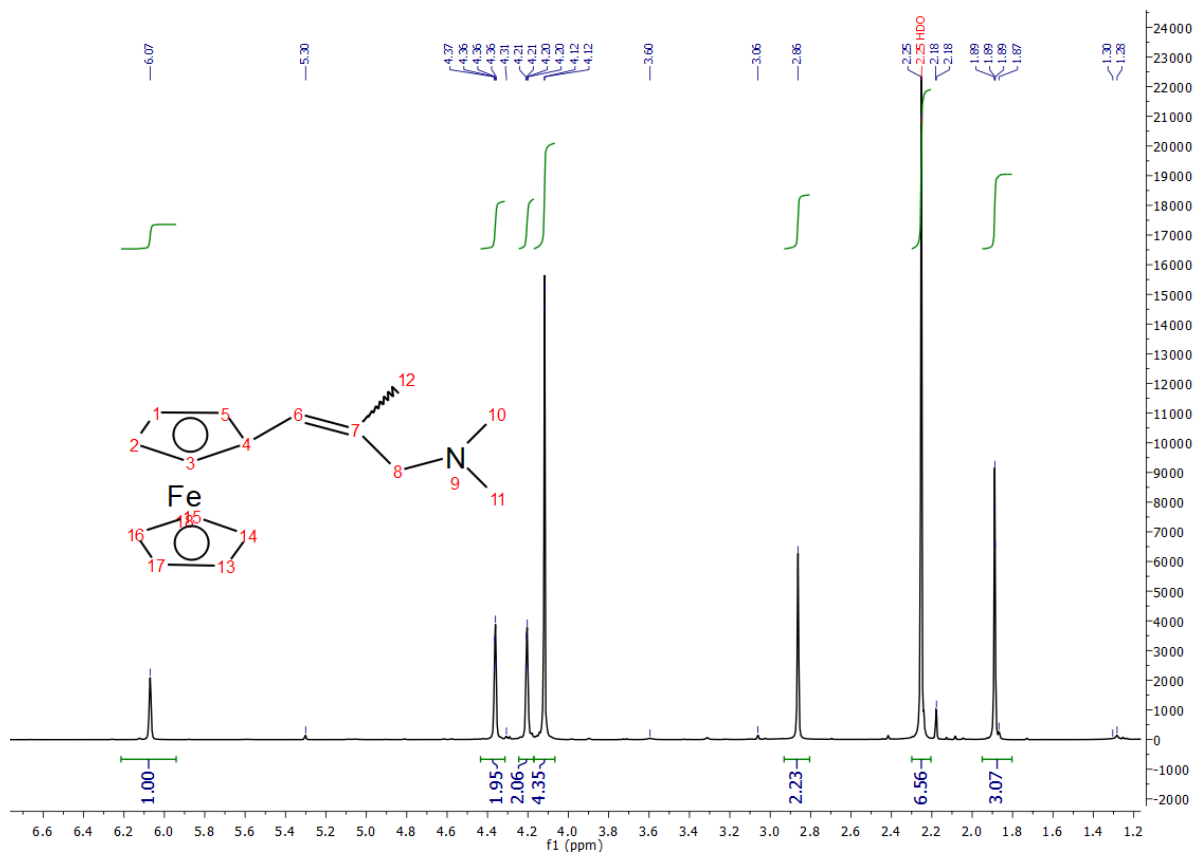


Figure IV-14 : Le spectre RMN ¹H du (3-(N,N-diméthylamino)-(2-méthylpropényl))ferrocene-8.

¹H RMN (CDCl₃,400MHz) : 6.07 ppm (1H, s, vinyl), 4.36 ppm (2H, pseudo t, J= 1.9 Hz, subst Cp), 4.20 ppm (2H, pseudo t, J= 1.9 Hz, subst Cp), 4.12 ppm (5H, s, Cp), 2.86 ppm (2H, s, CH₂) 2.25 ppm (6H, s, NCH₃), 1.89 ppm (3H, s, CH₃).

¹³C RMN (CDCl₃,100MHz) : 132.92 ppm (quat. vinyl), 124.58 ppm (vinyl), 82.69 ppm (quat. Cp), 69.81 ppm (CH₂), 69.03 ppm (Cp), 68.87 ppm (subst. Cp), 68.22 ppm (subst. Cp), 45.34 ppm (NCH₃), 17.05 ppm (CH₃).

¹³C RMN (100MHz, CDCl₃): 132.92 ppm (quat. vinyl), 124.58 ppm (vinyl), 82.69 ppm (quat. Cp), 69.81 ppm (CH₂), 69.03 ppm (Cp), 68.87 ppm (subst. Cp), 68.22 ppm (subst. Cp), 45.34 ppm (NCH₃), 17.05 ppm (CH₃).

IV.6- Chimie du produit de crotonisation de l'acétylferrocène

Il a déjà été noté que pendant la synthèse d'alcènes ferrocéniques à partir d'acétylferrocène, nous avons pu synthétiser et isoler le composé ci-dessous à travers une réaction d'aldolisation/élimination.

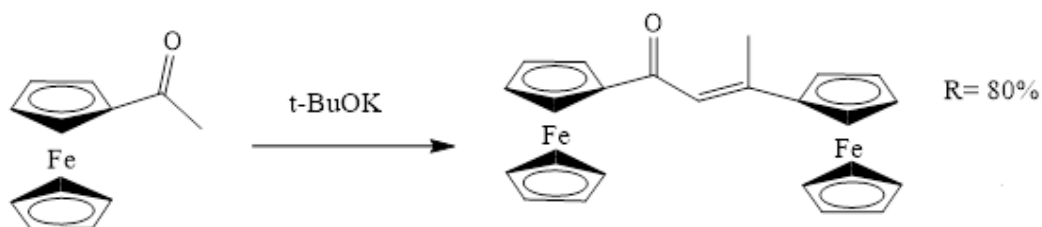


Schéma IV.13 : Le produit observé de la réaction d'aldolisation/élimination.

Le plan été donc de partir avec ce dérivé obtenu, en essayant d'abord de le réduire à l'aide d'un agent réducteur pour obtenir un alcool allylique ferrocénique. Nous nous sommes intéressés à cet alcool allylique dans le but de réaliser des substitutions allyliques directes ou catalysées (par le palladium ou d'autres métaux) après transformation de la fonction alcool en acétate ou en carbonate. Les schémas qui suivent présentent l'ensemble des essais que nous avons effectué pour le réduire mais qui n'ont pas aboutis au composé voulu.

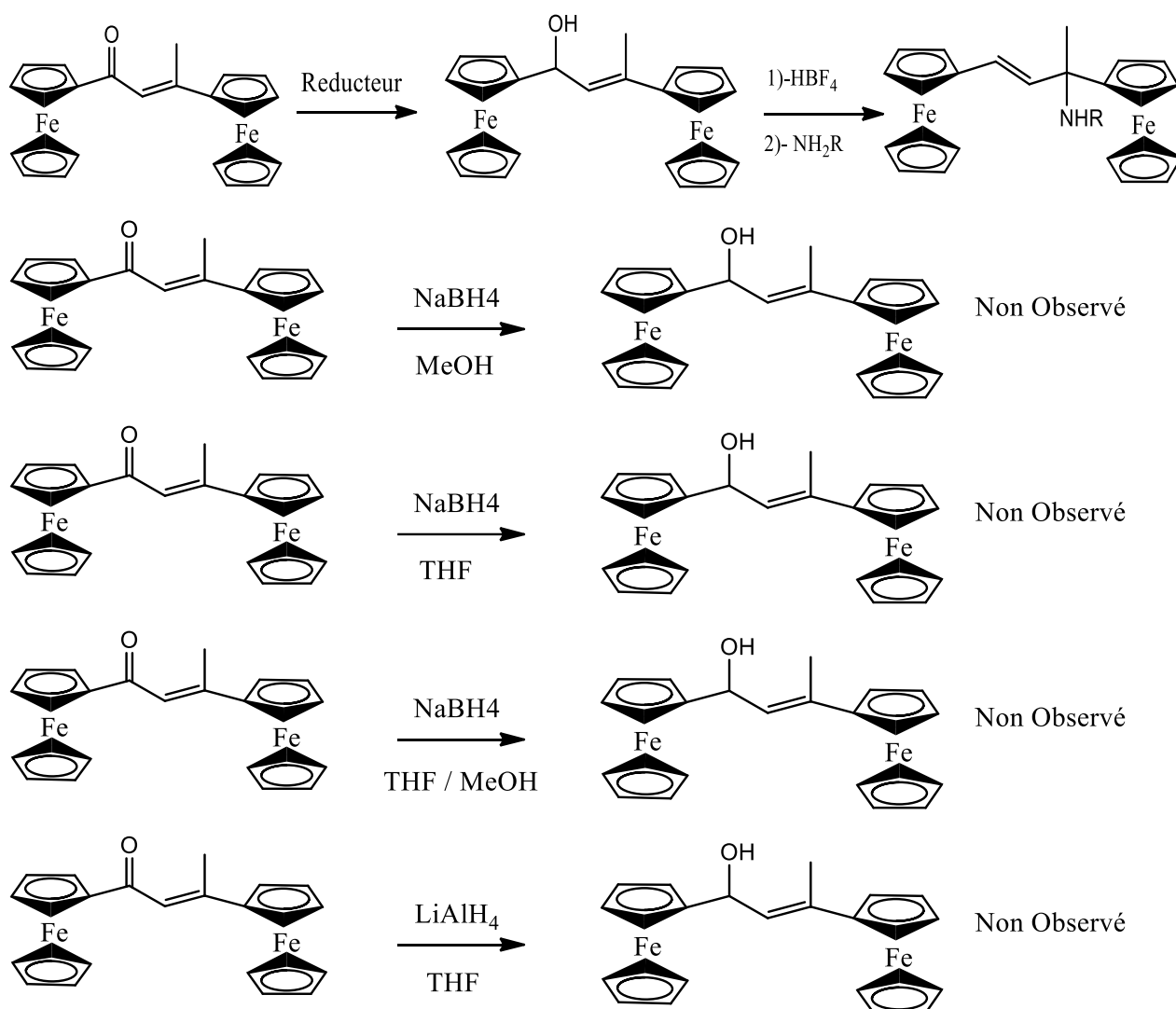


Schéma IV-14 : L'ensemble des essais réactionnel pour la réduction de la fonction carbonyle en alcool.

Conclusion générale

La thématique générale de cette thèse repose sur les composés hybrides organiques-inorganiques ou organométalliques qui se sont rapidement imposés comme un nouveau domaine de recherche fondamentale et qui ont suscité un très fort intérêt, aussi bien dans le monde universitaire qu'industriel.

Le travail a été réalisé et composé de deux parties. La première s'inscrit dans une continuité thématique développée dans notre équipe de recherche fondée sur les complexes de coordination des métaux de transition avec des ligands organiques azotés. Elle a été axée sur la caractérisation structurale par diffraction des rayons X des composés hybrides organique-inorganique à base d'un dérivé pyrazinique : l'acide 3-aminopyrazine-2-carboxylique (**Hapc**). L'**Hapc** est un ligand mixte carboxylate/amine. La fonctionnalisation des unités pyraziniques avec ces deux groupements fonctionnels offre l'opportunité de former des structures supramoléculaires variées et fascinantes.

Dans un milieu acide et en augmentant la température du milieu réactionnel, la réaction de l'**Hapc** avec le Nickel(II) a abouti à deux pseudo-polymorphes : le complexe hydraté ; *bis(3-aminopyrazine-2-carboxylato κ^2N^1,O) diaquanickel(II) dihydraté* et le complexe anhydre ; *bis(3-aminopyrazine-2-carboxylato κ^2N^1,O) diaquanickel(II)*. En outre, la réaction des chlorures de cadmium (II), anhydre et hydraté, avec l'**Hapc** a donné deux polymorphes (P-1 et Pccn) de polymères de coordination chloro-pontés : poly[[*(3-aminopyrazin-4-ium-2-carboxylate- κ^2N^1,O)di- μ -chlorido-cadmium(II)] monohydrate].*

Les systèmes contenant de la pyrazine ont donné naissance à des composés ayant plusieurs activités biologiques. Pour évaluer l'activité antifongique des complexes de coordinations étudiés, la bio-informatique ou plus précisément le Docking moléculaire a permis de prédire le mode d'interaction de l'enzymes α -D-glucanase (Exg) de la levure *C. albicans* avec les structures étudiées. L'analyse a montré que ces derniers pourraient être de bons candidats thérapeutiques contre les infections aux *C. albicans*.

La deuxième partie de ce travail a été réalisée au sein du Laboratoire de Chimie de Coordination LCC du CNRS à Toulouse dans le cadre d'une bourse Algéro-Française (PROFAS B⁺). Elle a été consacrée à la synthèse des dérivés hybrides organique/organométallique par l'insertion d'une unité ferrocénique dans le squelette organique. Dans un premier temps, nous avons pu synthétiser quelques alcènes ferrocéniques en choisissant comme voie de synthèse la réaction de Wittig. Dans un second temps, l'application d'une nouvelle approche de synthèse régiosélective non catalysée a permis d'isoler une nouvelle série d'allylamine ferrocéniques substitués.

Résumé

Dans ce travail de thèse, nous avons étudiée une classe des composés qui sont les composés hybrides : organique-inorganiques et organique-organométalliques. La première partie a été réalisée au Laboratoire de Chimie Appliquée et Technologie des Matériaux (LCATM) de l'université d'Oum El Bouaghi et la deuxième au Laboratoire de Chimie de Coordination LCC du CNRS à Toulouse (France) dans le cadre d'une coopération Algéro-Francaise : PROFAS B+.

Dans la première partie nous avons sélectionné comme matrice organique : l'acide 3-aminopyrazine-2- carboxylique (**Hapc**), Nous avons étudié d'une manière plus approfondie son comportement acido-basique en solution afin de pouvoir le faire réagir d'une manière sélective.

Dans un milieu acide et en augmentant la température du milieu réactionnel, la réaction de l'**Hapc** avec le Nickel(II) a aboutie à deux pseudo-polymorphes : le complexe hydraté ; *bis(3-aminopyrazine-2-carboxylato κ^2N^1,O) diaquanickel(II) dihydraté* et le complexe anhydre ; *bis(3-aminopyrazine-2-carboxylato κ^2N^1,O) diaquanickel(II)*. En outre, la réaction des chlorures de cadmium (II), anhydre et hydraté, a donné deux polymorphes (P-1 et Pccn) de polymères de coordination chloro-pontés : poly[[3-aminopyrazin-4-ium-2-carboxylate- κ^2N1,O]-di- μ -chlorido-cadmium(II)] monohydrate].

Pour évaluer l'activité antifongique des complexes de coordinations étudiés, la bio-informatique ou plus précisément le Docking moléculaire nous a permis de prédire le mode d'interaction de l'enzymes exo- β -(1,3)-glucanase (Exg) de la levure *C. albicans* avec nos structures. L'analyse a montré que ces derniers pourraient être de bons candidats thérapeutiques contre les infections aux *C. albicans*.

Pour la seconde partie de ce travail de thèse, le ferrocène était notre intention d'étude. Nous avons utilisé une nouvelle approche de synthèse régiosélective non catalysée pour la préparation d'une nouvelle série d'allylamine ferrocéniques substitués.

Mots Clés : Composés hybrides ; l'acide 3-aminopyrazine-2- carboxylique ; Nickel (II) ; Cadmium (II) ; DRX sur monocristal ; Docking moléculaire ; Allylamine-ferrocénique.

Abstract

In this thesis work, we studied a class of compounds, which are hybrid compounds: organic-inorganic and organic-organometallic. The first part was carried out at the Applied Chemistry and Materials Technology Laboratory (LCATM) at the University of Oum El Bouaghi and the second work at the laboratory of Coordination Chemistry LCC-CNRS in Toulouse (France) as part of an Algerian-French cooperation: PROFAS B+.

In the first part, we selected as organic matrix: 3-aminopyrazine-2-carboxylic acid (**Hapc**), we studied specifically its acid-base behavior in solution in order to be able to react it in a selective manner.

In an acid medium and by increasing the temperature of the reaction medium, the reaction of **Hapc** with Nickel(II) resulted in two pseudo-polymorphs: the hydrated complex; bis(3-aminopyrazine-2-carboxylato κ^2N1,O)diaquanickel(II) dihydrate and the anhydrous complex; bis(3-aminopyrazine-2-carboxylato κ^2N1,O)diaquanickel(II). Furthermore, the reaction of cadmium(II) chlorides, anhydrous and hydrated, yielded two polymorphs (P-1 and Pccn) of chloro-bridged coordination polymers: poly[[3-aminopyrazin-4-ium-2-carboxylate- κ^2N1,O di- μ -chlorido-cadmium(II)] monohydrate].

To assess the antifungal activity of the coordination complexes studied, bioinformatics or more precisely molecular docking allowed us to predict the mode of interaction of the enzyme $\text{exo-}\beta\text{-(1,3)-glucanase (Exg)}$ of the yeast *C. albicans* with our structures. The analysis showed that those compounds could be good therapeutic candidates against *C. albicans* infections.

For the second part of this thesis work, ferrocene was our intention of study. We used a new uncatalyzed regioselective synthesis approach for the preparation of a novel series of substituted ferrocenic allylamines.

Keywords: Hybrid compounds; 3-aminopyrazine-2-carboxylic acid; Nickel (II); Cadmium (II); single crystal XRD; Molecular docking; Allylamineferrocene derivatives.

الملخص

في هذا البحث الخاص بالمذكورة، درسنا فئة من المركبات التي تعد مركبات هجينة: عضوية وغير عضوية وعضوية معدنية. تم تنفيذ الجزء الأول في مختبر الكيمياء التطبيقية وتكنولوجيا المواد بجامعة أم البواقي، أما الجزء الثاني فقد تم تنفيذه في مختبر الكيمياء التنسيقية في تولوز (فرنسا) كجزء من تعاون جزائري فرنسي: بروفاس ب+.

درسنا في الجزء الأول المركب العضوي 3-أمينوبيرازين-2-حمض الكربوكسيل (**Hapc**) حيث قمنا بدراسة سلوكه الحمضي-القاعدي وهذا بغرض جعله يتفاعل بصورة أكثر انتقائية.

في الوسط الحمضي وبتزايد درجة حرارة وسط التفاعل نتج عن تفاعل **Hapc** مع النيكل (II) مركبان شبه متعددي الأشكال **bis(3-aminopyrazine-2-carboxylate κ 2N1,O) dihydraté (II) dihydraté** و **bis(3-aminopyrazine-2-carboxylate κ 2N1,O)diacoyanyl(II)**.

إضافة إلى هذا، تفاعل **Hapc** مع الكاديوم، نتج عنه مركبين متعددي الأشكال (P-1 و Pccn): **[[3-aminopyrazine-4-ium -2-carboxylate]- κ 2N1, O) dichlorure de cadmium (II)] monohydraté**.

لتقييم النشاط المضاد للفطريات سمحت لنا المعلوماتية الحيوية بالتنبؤ بطريقة تفاعل إنزيم 1- β -exo-3-glucanase (Exg) حيث أظهر التحليل أن المركبات التي تم إنتاجها يمكن أن تكون مرشحةً علاجياً جيداً ضد العدوى الناتجة عن *C. albicans*.

بالنسبة للجزء الثاني من هذه الأطروحة، كان هدفنا هو دراسة المركبات المحتوية على الفيروسين لإعداد سلسلة جديدة من الأليامينات.

الكلمات المفتاحية: مركبات هجينة حمض الأمينوبيرازين، نيكال (II)، كاديوم (II)، حياد الأشعة السينية على البلورات، الكيمياء المعلوماتية، مشتقات الأليامين الفيروسينية.