

*Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université des Sciences et de la Technologie d'Oran " Mohamed BOUDIAF "*

*Faculté des Sciences*

*Département de Chimie Industrielle*

*Spécialité : Chimie Industrielle      Option : Physico-Chimie Moléculaire et Interface*

*Mémoire De Magister*

*Présenté par*

*M<sup>lle</sup> ELASSAD ZEMALLACH OUARRI Yamina*

*Etude de la formation des complexes de la L-sérine avec les sels  
de nickel(II), et de fer(II)  
Détermination de la conductivité ; étude de l'effet antibactérien  
du complexe synthétisé*

*Devant le jury composé de :*

<i>Président</i>	<i>Mr. ALI-OTHMANN Adil</i>	<i>Professeur</i>	<i>USTO-MB</i>
<i>Rapporteur</i>	<i>Mr. AL-TAJAR Ali Hassoune</i>	<i>Professeur</i>	<i>USTO-MB</i>
<i>Co-rapporteur</i>	<i>Mr. BELKADI Mohamed</i>	<i>M.C.A</i>	<i>USTO-MB</i>
<i>Examineur</i>	<i>Mr. BENABDALLAH Tayeb</i>	<i>Professeur</i>	<i>USTO-MB</i>
<i>Examineur</i>	<i>Mr. KIHAL Mebrouk</i>	<i>Professeur</i>	<i>U.Es-Senia</i>

*Année universitaire: 2011-2012*

# *Dédicace*

*Je dédie ce mémoire :*

*À mes parents qui m'ont soutenu tout au long de ma vie dans les moments difficiles, dans mes études, et dans ce moment particulier de mémoire.*

*À ma grande mère qui m'a élevée, aimée, avec ma profonde reconnaissance.*

*À ma sœur et à mes frères.*

# *Remerciements*

Ce travail a été effectué dans le Laboratoire de Chimie Organique Biomoléculaire «LCOB», du département de chimie industrielle de la faculté des sciences de l'université Mohamed Boudiaf-Oran, sous la direction du Professeur Adil Ali- Othman que je remercie pour m'avoir accueilli dans son équipe.

Je remercie très chaleureusement et exprime ma profonde gratitude au professeur Ali Hassoune AL-TAIAR pour m'avoir encadré. Pour sa disponibilité, sa rigueur, son assistance, sa patience, je le remercie pour la confiance qu'il m'a accordée pendant toute la réalisation de ce travail.

Je voudrais bien évidemment remercier très sincèrement à mon co-rapporteur le docteur Mohamed Belkadi, pour m'avoir apporté toute son énergie et son dynamisme pour faire de la recherche. Toutes ces qualités ainsi que ses précieux conseils pendant la durée de ce travail.

Je tiens à remercier monsieur le professeur Adil Ali-Othman pour présider ce travail et messieurs les professeurs Tayeb Benabdallah et Mebrouk Kihal pour le temps qu'ils m'ont accordé pour rapporter et examiné ce travail de thèse.

Je voudrais remercier M<sup>elle</sup> Fawzia Taieb Brahim, pour avoir réalisé le test biologique, je te remercie pour tes encouragements et tes nombreux conseils.

Je remercie également tous les autres membres de l'équipe qui ont partagé cette vie de labo : Dalila, Nawal, Adda, Souad, Fatima, Ismahane, Fatima, Salima, et qui ont contribué à rendre l'ambiance de travail très agréable et avec qui j'ai eu le plaisir de partager de nombreux moments de sympathie.

Merci enfin à tous ceux qui, de près ou de loin, se sont intéressés à mon travail et m'ont encouragé pendant ces trois années.

# SOMMAIRE

*Abréviations et symboles* .....1

*Introduction Générale* .....3

## *Partie A (Partie théorique)*

### *Chapitre A.1 : Généralités sur les acides aminés*

A.1.1. Introduction.....5

A.1.2. Les acides aminés.....6

A.1.3. Classification des acides aminés.....6

A.1.4. Rôles des acides aminés dans la chimie et en sciences de la vie.....11

    A.1.4.1. Acides aminés en chimie.....11

    A.1.4.2. Acides aminés en sciences de la vie.....11

A.1.5. L-sérine.....13

### *Chapitre A.2 : Les oxadiazoles thiones*

A.2.1. Introduction.....15

A.2.2. L'intérêt des 1,3,4-oxadiazoles et leurs dérivés.....15

A.2.3 Formes tautomères de 1,3,4-oxadiazoles-2-thione.....15

A.2.4. Quelques exemples de préparation des 1,3,4-oxadiazoles.....16

A.2.5. Activité biologique des 1,3,4-oxadiazoles.....20

A.2.6. Autres activités des 1,3,4-oxadiazoles.....22

### *Chapitre A.3 : Les complexes organométalliques de L-sérine*

A.3.1. Définitions.....24

A.3.2. Quelques exemples de complexation de L-sérine.....25

    A.3.2.1. Complexe de L-sérine avec le fer.....25

        a) Le complexe FeSer.....25

        b) Le complexe [4Fe-4S].....26

        c) Le complexe Fe (Suc)<sub>2</sub>Serine.....27

    A.3.2.2. Complexe de L- sérine avec le chrome.....27

        a) Le complexe Cr (L-sérine)<sub>3</sub>.....27

        b) Le complexe Cr (Suc)<sub>2</sub>(Serine)<sub>2</sub>.....30

A.3.2.3. complexe de L-Serine avec le nickel.....	30
a) Le complexe DL- $\alpha$ -Sérine avec le nickel.....	30
b) Le complexe Ni(Q) (L-Serine) .2H <sub>2</sub> O.....	32
A.3.2.4. Complexe de L-Serine avec le cuivre.....	32
a) Le complexe N-méthacrylamidométhyl-L-proline-Cu(II)-L-sérine.....	32
b) Diaquabis(L-serinato)cuivre(II).....	33
A.3.2.5. Complexe de L-Serine avec le cobalt.....	34

## ***Partie B (Discussion des résultats)***

### ***Chapitre B.1 : Synthèses***

B.1.1. Introduction.....	35
B.1.2. Synthèse des ligands organiques.....	37
B.1.2.1. Synthèses du L-sérine méthyl ester (L2).....	37
B.1.2.2. Synthèse du L-sérine hydrazide ou L-2-amino-3-hydroxypropanehydrazide (L3).....	37
B.1.2.3. Synthèse du 5(L-1-amino-2-hydroxyethyl)-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione (L4).....	38
B.1.3. Synthèse des complexes organométalliques.....	39
B.1.3.1. Complexes de nickel (II).....	40
B.1.3.2. Complexes de fer (II).....	41

### ***Chapitre B.2 : Complexation par conductimétrie***

B.2.1. Introduction.....	44
B.2.2. Conductivité molaire des mélanges des solutions.....	44
B.2.3. Conductivité molaire des complexes L-Ni(II).....	45
B.2.4. Conductivité molaire des complexes L-Fe(II).....	50

### ***Chapitre B.3 : Évaluation de l'activité biologique***

B.3.1. Introduction.....	55
B.3.2. Test antibactérien.....	56
B.3.3. Sensibilité des souches ( <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> ) à nos produits synthétisés.....	61

## ***Partie C (Partie expérimentale)***

### ***Chapitre C.1: Généralités***

C.1.1. Techniques et appareillages utilisés.....	62
C.1.2. Le produit de départ.....	62

### ***Chapitre C.2: Synthèses***

C.2.1. Synthèse et caractérisation des ligands.....	64
C.2.1.1. Synthèse du L-sérine méthyl ester (L2).....	64
C.2.1.2. Synthèse du L-sérine hydrazide (L3).....	64
C.2.1.3. Synthèse du 5(L-1-amino-2-hydroxyethyl)-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione (L4).....	65
C.2.2. Synthèse et caractérisation des complexes de nickel (II) et fer (II).....	65
C.2.2.1. L1-Ni(II).....	65
C.2.2.2. L2-Ni(II).....	66
C.2.2.3. L3-Ni(II).....	66
C.2.2.4. L4-Ni(II).....	66
C.2.2.5. L1-Fe(II).....	66
C.2.2.6. L2-Fe(II).....	66
C.2.2.7. L3-Fe(II).....	66
C.2.2.8. L4-Fe(II).....	66

### ***Chapitre C.3: Complexation par conductimétrie***

C.3.1. Mode opératoire.....	67
-----------------------------	----

### ***Chapitre C.4: Activités biologiques***

C.4.1. Introduction.....	68
C.4.2. Mode opératoire.....	68
C.4.3. Les micro-organismes utilisés .....	69
C.4.3. Les témoins.....	69

<b><i>Conclusion générale</i></b> .....	71
---	----

<b><i>Références bibliographiques</i></b> .....	73
---	----

<b><i>Annexe</i></b> .....	77
----------------------------	----

## Abréviations et Symboles

**CS<sub>2</sub>** : Disulfure de carbone

**KOH** : Hydroxyde de potassium

**EtOH** : Ethanol

**HCl** : Acide chlorhydrique

**H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>** : Acide sulfurique

**M.O** : Micro-onde

**Ser** : Sérine

**Sim** : Anions de succinimide

**Pim** : Anions de phthalimide

**Sim** : Anions de succinimide

**HQ** : 8-hydroxyquinoline

**DMF**: Diméthylformamide

**DMSO**: Diméthylsulfoxyde

**ATP**: Triphosphate d'adénosine

**CCM**: Chromatographie sur couche mince

**NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>**: Hydrazine

**Ac**: Acétyle

**Bz**: Benzyle

**Ar**: Aryl (aromatique)

**Ph**: Phényle

**R<sub>f</sub>**: Rapport frontal

**°C**: Degré Celsius

**NH<sub>2</sub>NHCONH<sub>2</sub>** : Semicarbazide

**UV**: Ultraviolet

**MeOH**: Méthanol

**ABS**: Absorbance

**cm**: Centimètre

**MgSO<sub>4</sub>** : Sulfates de magnésium

**μS cm<sup>-1</sup>** : Microsimens/centimètre

**mS.cm<sup>-1</sup>** : Millisimens/centimètre

**A** : Ampicilline

**G** : Gentamicine

**CMI** : Concentration minimale d'inhibition

**GNO** : Gélose nutritive ordinaire

**ATB** : Antibiotique

**MH** : Muller Hinton

**T<sub>f</sub>** : Température de fusion

***P.aeruginosa*** : *Pseudomonas aeruginosa*

***E.Coli*** : *Escherichia Coli*

***S.aureus*** : *Staphylococcus aureus*

**AND**: Acide déoxyribonucléique

**g**: Gramme

**h**: Heure

**C**: Concentration molaire

**NH<sub>2</sub>NHCONH<sub>2</sub>**: Semicarbazide

**POCl<sub>3</sub>** : Phosphorusoxychloride

**Br<sub>2</sub>** : Brome

**CH<sub>3</sub>COONa** : Acétate de sodium

**CH<sub>3</sub>COOH** : Acide acétique glacial

**CLSI** : Clinical and Laboratory Standards Institute

# *Introduction générale*

## Introduction Générale

La chimie et la biologie font aujourd'hui partie de notre environnement quotidien, ces deux disciplines étant à la croisée de nombreuses industries et de nombreux secteurs. La chimie organique d'hier s'étend aujourd'hui aux molécules biologiques, aux molécules inorganiques et aux macromolécules. Elle crée des édifices plus ou moins complexes jusqu'à l'élaboration d'une chimie supramoléculaire fondée sur des interactions diverses entre molécules et explique leurs propriétés<sup>1</sup>.

Dans cette optique, ce travail concerne la synthèse, le mode de coordination et l'activité biologique d'une nouvelle série de dérivés de L-sérine.

Oxadiazole est un hétérocyclique important actuel en un grand nombre de molécules biologiquement actives de classes pharmacologique différent. On le connaît pour avoir des activités fongicides, bactéricides et herbicides. On a rapporté que des composés portant l'anneau de dihydropyrimidine démontrent un éventail d'activités pharmacologiques, qui incluent antibactérien, antifongique, antituberculeux, hypoglycémiques, herbicides, antiviraux, insecticides, hypnotiques et sédatifs<sup>2,3</sup>.

Quelques applications des dérivés des oxadiazoles se situent dans les domaines de la formation des complexes avec les métaux et celui des cristaux liquides.

Certains complexes des 1,3,4-oxadiazoles se sont révélés être de bons émetteurs et/ou des transporteurs d'électrons excellents avec de bonnes propriétés thermiques.

Compte tenu des activités biologiques et pharmacologique que présentent les acides aminés et dans le but de contribuer dans le développement cela chimie des oxadiazoles nous nous intéressons à la synthèse des 1,3,4-oxadiazoles à partir de L-sérine.

L'ensemble des travaux présentés dans ce mémoire s'articule autour de trois parties.

✚ La première partie étant la partie théorique, est partagée en trois chapitres.

- Le premier chapitre sera consacré à la définition de la variété des acides aminés, leurs importances dans leurs utilisations et la classification de leurs dérivés.
- Le deuxième chapitre regroupe les travaux effectués sur les 1,3,4-oxadiazoles -2-thione concernant leurs différentes méthodes de préparation et leurs activités biologique ou autres.

➤ Le troisième chapitre traitera des généralités sur les complexes tout en se basant sur la complexation de L-sérine.

✚ La deuxième partie de notre travail scindée aussi en trois chapitres, regroupe toutes les interprétations et les discussions concernant :

La synthèse des composés cités ultérieurement et leurs intermédiaires (chapitre 1), l'étude de la complexation par conductimétrie (chapitre 2). La valorisation des produits synthétisés par l'étude de leur activité antibactérienne sur des souches bactériennes pathogènes (chapitre 3).

✚ La troisième partie qui est la partie expérimentale comporte trois chapitres.

➤ Le premier chapitre sera consacré à la synthèse des 1,3,4-oxadiazoles, il s'agit de 5(L-1-amino-2-hydroxyethyl)-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione partant de L-sérine comme produit de départ.

Pour y parvenir plusieurs produits intermédiaires ont été préparés :  
(L-sérine méthyl ester, L-sérine hydrazide).

➤ Le deuxième chapitre concernera la complexation par méthode conductimétrique.

➤ Le troisième chapitre concernera le test antibactérien de tous les produits synthétisés contre une série de souches bactériennes à gram positif et négatif.

Enfin nous achèverons cette thèse par une conclusion générale.

# *Partie A : Partie théorique*

*Chapitre A.1 : Généralités sur les acides aminés*

*Chapitre A.2 : Les oxadiazoles thiones*

*Chapitre A.3 : Les complexes organométalliques  
de L-sérine*

## Chapitre A.1 : Généralités sur les acides aminés

### A.1.1. Introduction

Les protéines sont des composants structuraux et fonctionnels principaux de toutes les cellules dans le corps<sup>4</sup>. Ce sont des macromolécules composées d'un enchaînement d'acides aminés reliés entre eux par des liaisons peptidiques (CO-NH). Toutes les protéines sont synthétisées à partir d'un répertoire de 20 acides aminés différents, la séquence spécifique de chaque protéine étant sous contrôle génétique. L'azote est le constituant chimique caractéristique des protéines (mais on trouve aussi de l'azote, en faible quantité, dans d'autres macromolécules comme les acides nucléiques et surtout dans l'urée)<sup>5</sup>.

Plus de 700 acides aminés ont été découverts en nature et la plupart d'entre eux est  $\alpha$ -acides aminés. Les bactéries, les mycètes et les algues et d'autres usines fournissent presque tous ces derniers, qui existent sous la forme libre ou lié dans de plus grandes molécules (comme constituants des peptides et des protéines et d'autres types d'amide, et de structures estérifiées).

Les vingt acides aminés (réellement, dix-neuf  $\alpha$  - acides aminés et un  $\alpha$  - acide imine) cela sont utilisés en cellules vivantes pour la synthèse de protéine sous la commande des gènes sont dans une catégorie spéciale puisqu'ils sont fondamentaux à toutes les formes de vie en tant que blocs constitutifs pour des peptides et des protéines. Cependant, les raisons pour lesquelles tous les autres acides aminés normaux sont localisés où ils sont rarement connues, bien que ce soit une superficie de beaucoup spéculation. Par exemple, quelques acides aminés peu communs sont présents en beaucoup de graines et ne sont pas nécessaires par la plante mûre.

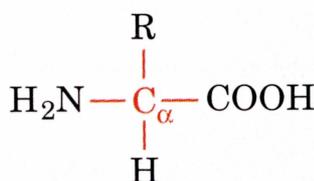
Les peptides et les protéines jouent une large variété de rôles dans la matière organique et montrent une gamme des propriétés (de l'activité hormonale efficace de quelques petits peptides au soutien et à la protection structuraux de l'organisation montrée par les protéines insolubles)<sup>6</sup>.

### A.1.2. Les acides aminés

Tous les acides aminés sont caractérisés par la présence d'un groupe aminé ( $\text{NH}_2$ ) avec les propriétés de base (par conséquent la limite aminée) et d'un groupe carboxylique ( $\text{COOH}$ ) avec les propriétés acides (par conséquent l'acide de limite), attachées au même atome de carbone. Le reste de la molécule varie avec de l'acide aminé particulier.

Puisque tous les acides aminés contiennent un acide et une base, ils sont capables des réactions d'acide et de base dans le corps.

La structure d'un acide aminé peut être représentée par la formule :



**Figure 1 :  $\alpha$ -acide aminé**

Où  $\text{NH}_2$  est le groupe aminé,  $\text{COOH}$  est le groupe carboxylique, et R représente le reste de la molécule<sup>7</sup>.

Les acides aminés sont donc des molécules chirales. On a deux isomères possibles : l'un de la série D l'autre de la série L. Il existe une exception : la glycine, où  $\text{R} = \text{H}$ .

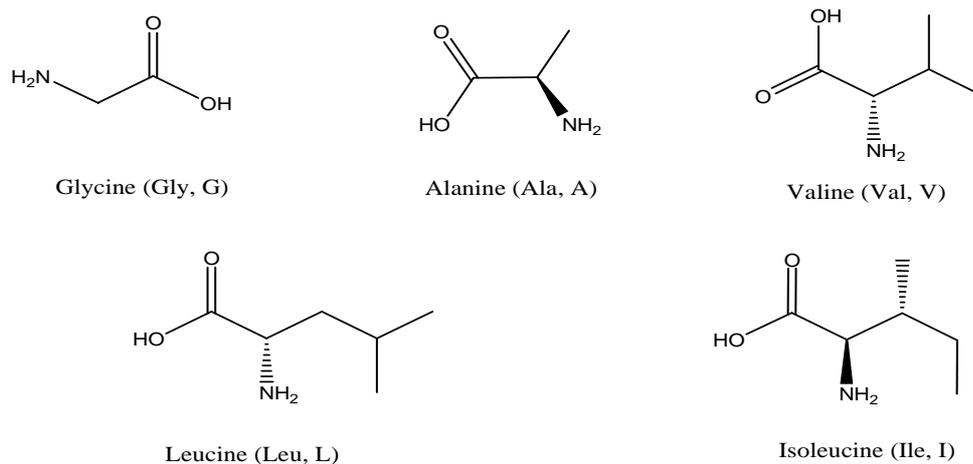
Il se trouve que tous les acides aminés naturels trouvés dans les molécules du vivant sont de la série L<sup>8</sup>.

### A.1.3. Classification des acides aminés

Les acides aminés ont été classifiés dans diverses manières.

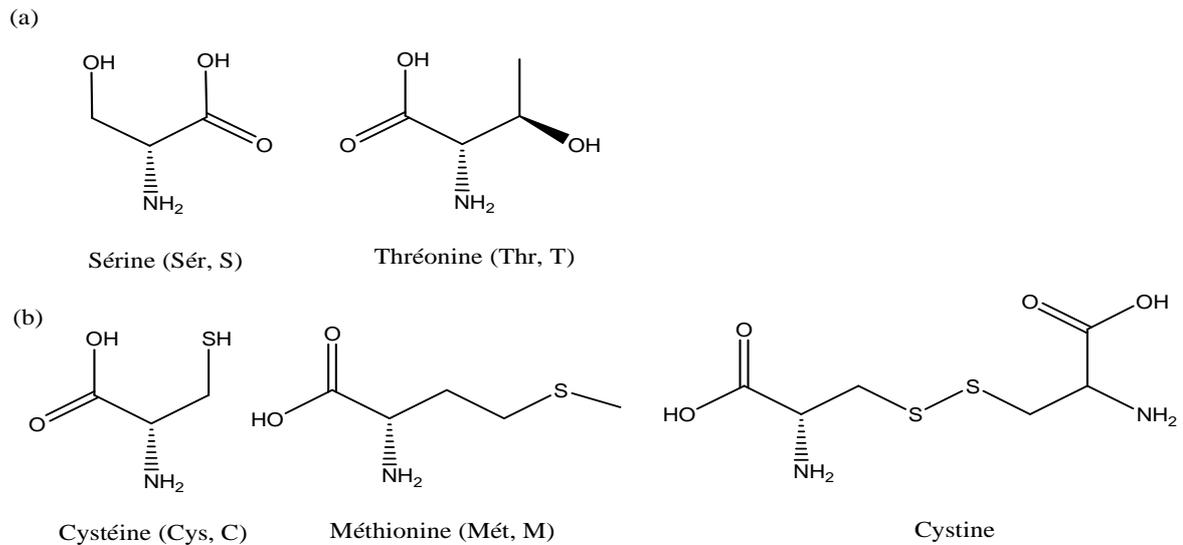
I. Basé sur la présence de structure à chaîne latérale, Ce sont classifiés dans 7 classes importantes.

1. Acides aminés à chaînes latérales aliphatiques. Ils s'appellent également des acides aminés aliphatiques. Ils sont la glycine, l'alanine, la valine, la leucine et l'isoleucine (figure 2). La valine, la leucine et l'isoleucine s'appellent comme les acides aminés à chaînes embranchés.

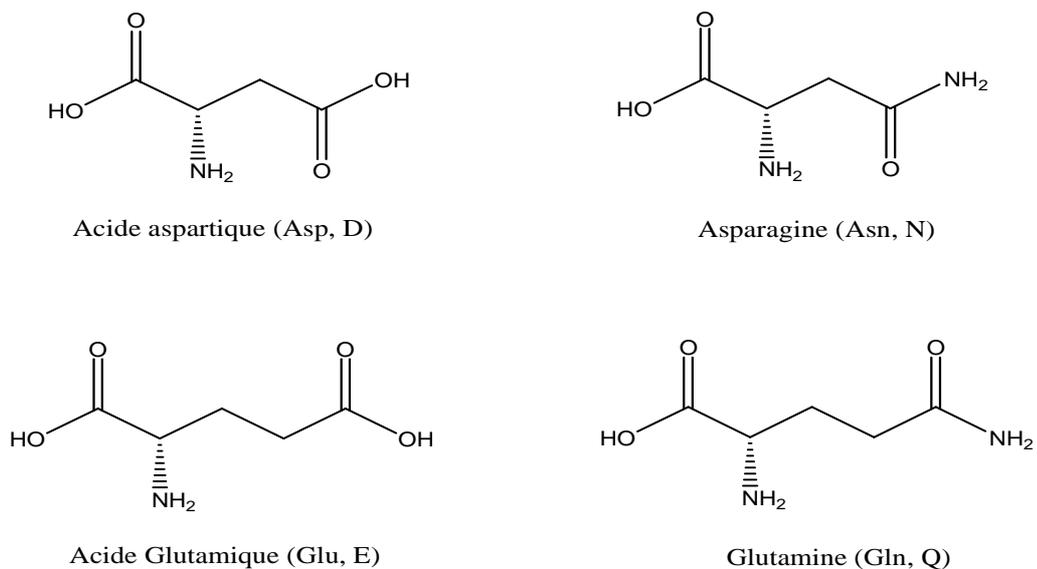


**Figure 2 : Acides aminés aliphatiques<sup>9</sup>**

2. Acides aminés à chaînes latérales avec groupement hydroxyle. Ils s'appellent également des acides aminés hydroxylés. Ils sont la sérine et la thréonine (figure 3a).
3. Acides aminés à chaînes latérales contenant des atomes de soufre. Ils s'appellent également des acides aminés soufrés. Ils sont la cystéine, la méthionine et la cystine<sup>10</sup> (figure 3b).
4. Acides aminés à chaînes latérales chargées négativement ou leurs amides. Ils s'appellent également des acides aminés acides. Ils sont l'acide aspartique, l'asparagine, l'acide glutamique et la glutamine (figure 4).
5. Acides aminés à chaînes latérales chargées positivement. Ils s'appellent également des acides aminés basiques. Ils sont l'arginine, la lysine, l'hydroxylysine et l'histidine<sup>11, 14</sup> (figure 5).



**Figure 3 : (a) Acides aminés hydroxylés, (b) Acides aminés sulfurés**



**Figure 4 : Acides aminés chargés négativement et leurs amides**

6. Acides aminés à chaînes latérales aromatiques. Ils s'appellent également des acides aminés aromatiques<sup>15</sup>.

Ils sont la phénylalanine, la tyrosine et le tryptophane (**figure 6**)

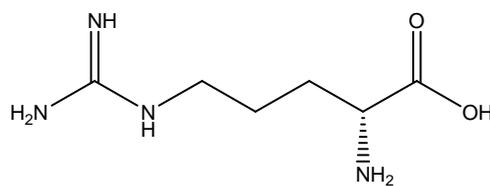
7. Acides aminés à chaînes latérales cycliques. Ils sont la proline et la hydroxyproline (**figure 7**).

II. Les acides aminés sont également classifiés selon la réaction en solution ou la charge. Ils sont classés par catégorie en 3 acides aminés : acides, basiques et neutres. Les acides aminés acides sont : acide aspartique, acide glutamique. Les acides aminés basiques sont : arginine, lysine et histidine. Le reste des acides aminés sont des acides aminés neutres<sup>16</sup>.

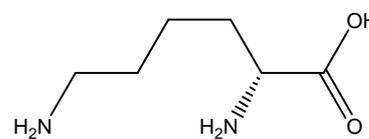
III. Une autre classification des acides aminés est basée sur le nombre de groupes aminés et carboxyliques présents dans la molécule.

**Exemple :** Monoamine monoacide carboxylique (Glycine), Monoamine acide dicarboxylique (Glutamate).

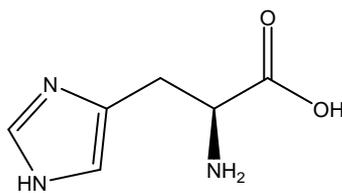
IV. Les acides aminés sont également classifiés selon leur importance alimentaire :



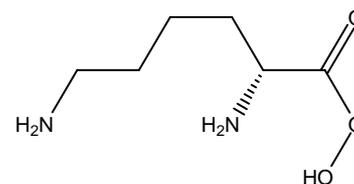
Arginine (Arg, R)



Lysine (Lys, K)

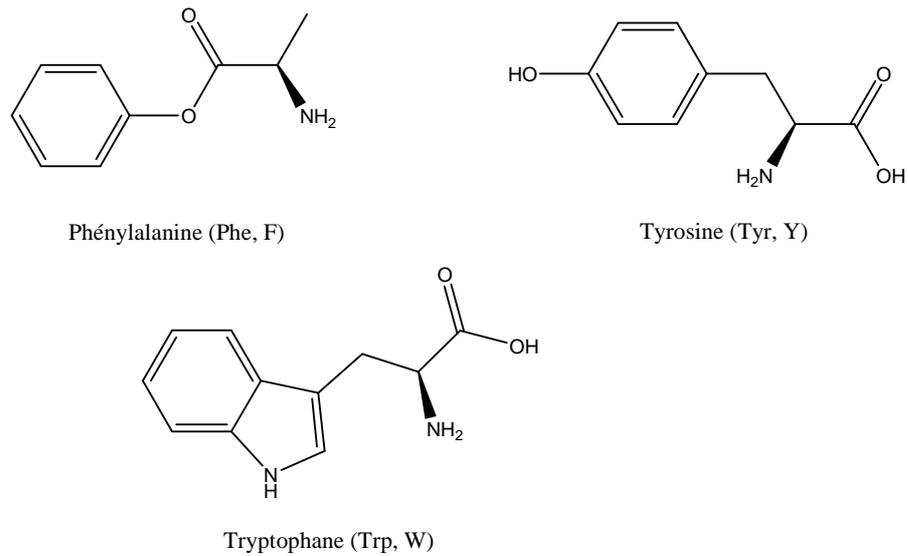


Histidine (His, H)



Hydroxylysine

**Figure 5 : Acides aminés basiques<sup>17</sup>**

**Figure 6 : Acides aminés aromatiques****Figure 7 : Acides aminés cycliques**

(a) Acides aminés essentiels : Ces acides aminés ne sont pas synthétisés dans le corps et par conséquent ils doivent être obtenus à partir du régime. Ils sont également référés comme acides aminés indispensables. Ils sont la méthionine (M), l'arginine (A), le tryptophane (T), la thréonine (T), la valine (V), l'isoleucine (IL), la leucine (L), la phénylalanine (F), l'histidine (H) et la lysine (L). Parfois l'histidine et l'arginine sont référés comme semi-essentiel parce que le corps synthétise ces acides aminés dans une certaine mesure. Le manque d'acides aminés essentiels dans le régime provoque l'échec de croissance.

(b) Acides aminés non essentiels : Ces acides aminés sont synthétisés dans le corps. Ils sont alanine, glycine, sérine, tyrosine, glutamate, glutamine, acide aspartique, asparagine, cystéine et proline. Ils n'ont pas besoin d'être présents dans le régime<sup>18-21</sup>.

### A.1.4. Rôles des acides aminés dans la chimie et en sciences de la vie

#### A.1.4.1. Acides aminés en chimie

L'importance physiologique du  $\alpha$ - acides aminés assure un intérêt soutenu pour leur chimie, en particulier dans l'exploration pharmaceutique pour de nouvelles drogues, et pour leur synthèse, réactions et propriétés physiques. De même que souvent le cas quand la chimie d'une classe biologiquement importante des composés est vigoureusement développée, une gamme croissante des utilisations a été identifiée pour le  $\alpha$ - acide aminé dans le contexte plus large de la synthèse stéréo-sélective de laboratoire (études y compris des itinéraires synthétiques biomimétique)<sup>5</sup>.

#### A.1.4.2. Acides aminés en sciences de la vie

Indépendamment de leurs rôles principaux, en particulier leur utilisation en tant que blocs constitutifs pour la condensation dans des peptides et protéines, les  $\alpha$ -acides aminés sont employés par des usines, des mycètes et des bactéries en tant que blocs constitutifs biosynthétiques. Beaucoup d'alcaloïdes sont dérivés de la phénylalanine et de la tyrosine, par exemple les pénicillines et les céphalosporines sont biosynthétisés des tripeptides<sup>5</sup>.

L'importance médicale et biologique de quelques acides aminés est résumée dans le tableau A.1

**Tableau A.1 : Importance médicale et biologique de 20 acides aminés**

Acide aminé	Structure	Fonction métabolique
<b>Glycine</b>	$C_2H_5NO_2$	Synthèse des purines, acides nucléiques, porphyrine, créatine, glutathion, sels biliaires
<b>Alanine</b>	$C_3H_7NO_2$	Métabolisme glucidique, glycolyse
<b>Valine</b>	$C_5H_{11}NO_2$	Métabolisme du muscle, croissance et réparation des tissus
<b>Leucine</b>	$C_6H_{13}NO_2$	Régulation de la glycémie, production des hormones de croissance, et réparation des tissus
<b>Isoleucine</b>	$C_6H_{13}NO_2$	Formation de l'hémoglobine, régulation de la glycémie

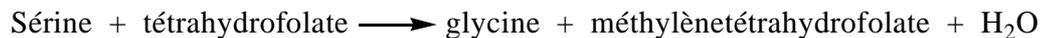
<b>Sérine</b>	$C_3H_7NO_3$	Synthèses des purines, créatine, porphyrine. participe à la production d'anticorps
<b>Thréonine</b>	$C_4H_9NO_3$	Indispensable pour la croissance, formation du collagène et de l'élastine, fonctionnement du foie
<b>Cystéine</b>	$C_3H_7NO_2S$	Actions de détoxication, production du collagène, élasticité et texture de la peau, du <u>glutathione</u> , de la taurine, des sels biliaires
<b>Méthionine</b>	$C_5H_{11}NO_2S$	Maintien le fonctionnement du foie, antioxydant, précurseur de la créatine, la choline, la <u>carnitine</u>
<b>Acide aspartique</b>	$C_4H_7NO_4$	Cycle de l'urée, formation des nucléotides, production d'anticorps
<b>Asparagine</b>	$C_4H_8N_2O_3$	Système nerveux
<b>Acide glutamique</b>	$C_5H_9NO_4$	Cycle des acides tricarboxyliques, participe à la néoglucogenèse, neurotransmetteur cérébral, transport du potassium, précurseur du <u>glutathione</u> (système immunitaire intestinal, fourniture d'énergie,...)
<b>Glutamine</b>	$C_5H_{10}N_2O_3$	Détoxication de l'ammoniac, formation des bases azotées, fonctionnement du cerveau
<b>Arginine</b>	$C_6H_{14}N_4O_2$	Détoxication de l'ammoniac, du mercure, métabolisme du glycogène
<b>Lysine</b>	$C_6H_{14}N_2O_2$	Développement des os, production d'anticorps, d'hormones, d'enzymes, formation du collagène,...
<b>Histidine</b>	$C_6H_9N_3O_2$	Formation de l'hémoglobine, promoteur de la formation de leucocytes. Croissance et réparation des tissus
<b>Phénylalanine</b>	$C_9H_{11}NO_2$	Système nerveux, fonctionnement de la mémoire, précurseurs d'hormones thyroïdiennes, de mélanine
<b>Tyrosine</b>	$C_9H_{11}NO_3$	Précurseur de la mélanine, adrénaline et thyroxine. Fonctionnement de la thyroïde
<b>Tryptophane</b>	$C_{11}H_{12}N_2O_2$	Précurseur de la production de sérotonine, d'acide nicotinique
<b>Proline</b>	$C_5H_9NO_2$	Structures des protéines (ex: collagènes)

### A.1.5. L-sérine

L-Sérine est un acide aminé non essentiel qui participe à la construction de toutes les protéines normales, il est nécessaire pour soutenir l'état normale du système immunitaire, participe au formattion des centres actifs de plusieurs enzymes (des estérases et des peptihydratases), et fournit leur fonctionnement.

La sérine est synthétisée à partir du 3-phosphoglycérate, intermédiaire de la glycolyse. La première étape est une oxydation en 3-phosphohydroxypyruvate. Ce  $\alpha$ -cétoacide est transaminé en 3-phosphosérine, qui est ensuite hydrolysée en sérine<sup>22, 23</sup>.

La sérine est le précurseur de la *glycine* et de la *cystéine*. Dans la formation de la glycine, le groupe méthylène de la chaîne latérale de la sérine est transféré au *tétrahydrofolate*, transporteur d'unités monocarbonées qui sera étudié prochainement (schéma 1).



Cette interconversion est catalysée par la *sérine hydroxyméthyltransférase*, autre enzyme à PLP qui est homologue à l'aspartate aminotransférase. La liaison entre les atomes de carbone  $\alpha$  et  $\beta$  de la sérine est rendue labile par la formation d'une base de Schiff entre la sérine et le PLP. Le groupe méthylène de la chaîne latérale de la sérine est alors transféré au tétrahydrofolate. La conversion de la sérine en cystéine nécessite la substitution d'un atome de soufre venu de la méthionine à l'atome d'oxygène de la chaîne latérale<sup>24, 25</sup>.

L-sérine déshydratase est l'une des enzymes qui peuvent dégrader cet acide aminé. Cette enzyme appartient à un groupe d'enzymes connues sous le nom d'enzymes gluconéogénique. Elle convertit la L-sérine en intermédiaire amphibolique, pyruvate<sup>26</sup>.

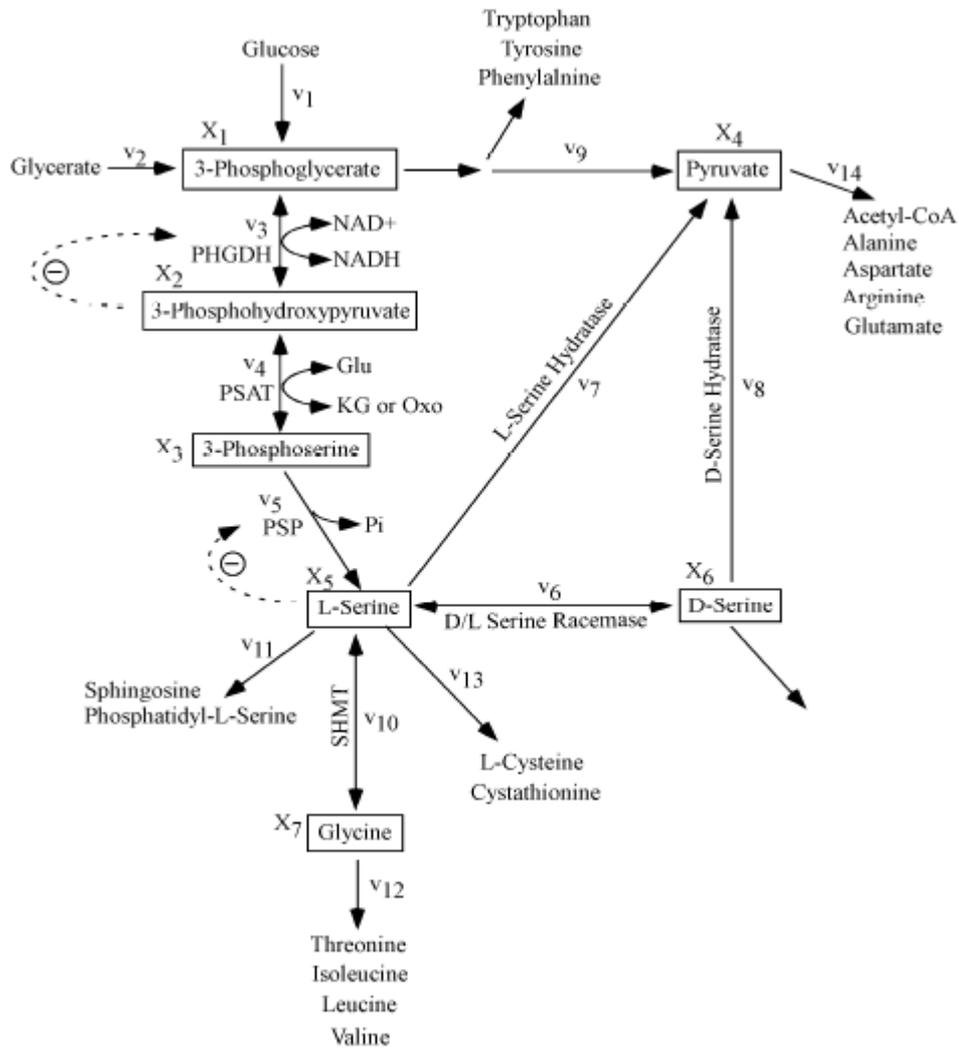


Schéma 1 : Voie de synthèse de sérine<sup>27</sup>.

## Chapitre A.2 : Les oxadiazoles thiones

### A.2.1. Introduction

Les Oxadiazoles sont des hétérocycles penta atomiques contenant deux atomes d'azote et un atome d'oxygène. Quatre types des oxadiazoles sont connus, à savoir 1.2.3-, 1.2.4-, 1.2.5 – et 1.3.4 oxadiazoles<sup>28</sup> (figure 8).

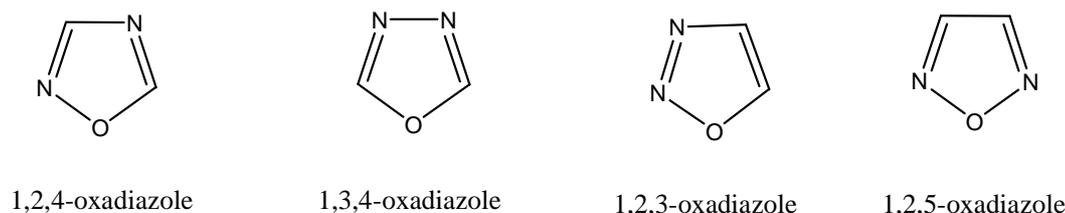


Figure 8 : Les isomères de l'oxadiazoles

### A.2.2. L'intérêt des 1,3,4-oxadiazoles et leurs dérivés

1,3,4-oxadiazoles ont été connus pendant environ quatre-vingts années et les investigations dans ce domaine ont été dues intensifié à un grand nombre d'utilisations et d'applications dans la plupart de secteur divers par exemple dans la synthèse sèche, matériaux de scintillation et dans des industries de colorant<sup>29</sup>.

les dérivés 1,3,4-Oxadiazole sont considérés une classe importante des composés dans médicinal chimie en raison de leur application biologique diversifiée intéressante. Pendant ces dernières années, l'évidence considérable qui démontre l'efficacité de 1, 3, 4 oxadiazoles comprenant antituberculeux, anti-hypoglycémique, antibactérien, antiviral, anti-malarique, propriétés insecticides, anti convulsant, anti-leishmania, anti-inflammatoire, anticancéreux<sup>30,31</sup>.

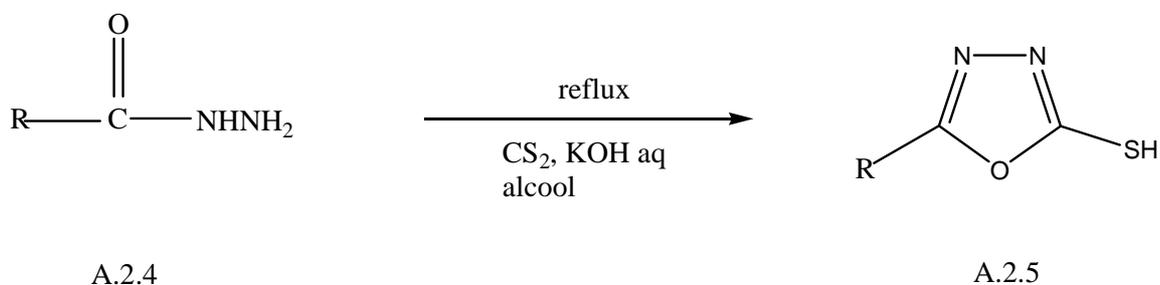
### A.2.3 Formes tautomères de 1,3,4-oxadiazoles-2-thione

Tautomerisme de l'équilibre sur le schéma 2 a été étudié pour des espèces d'isolement et solvates considérant le milieu aqueux. Les résultats sont donnés dans le tableau A.2. Tsoleridis et al ont étudié le même équilibre par l'utilisation des méthodes semi empirique AM1 et PM1 et constaté que la forme de thiol est 4.44 kcal/mol plus stable dans la phase gazeuse. Cependant, au contraire à la conclusion expérimentale connue. Pour les données des spectres de l'UV et IR, on le sait que 5-methyl-1,3,4-oxadiazole-2-thione et le composé de parent existent en solution dans le thione plutôt que la forme de thiol. Parallèle aux données expérimentales, le tautomère de thione est 9.616 kcal/mole plus stable que le thiol dans la phase gazeuse (tableau A.2).



- En 2002, F.Aydogan et coll. ont synthétisé les dérivés du 5-aryl-1,3,4-oxadiazol-2-thiones (A.2.5) par cyclisation d'hydrazides des acides appropriés (A.2.4)

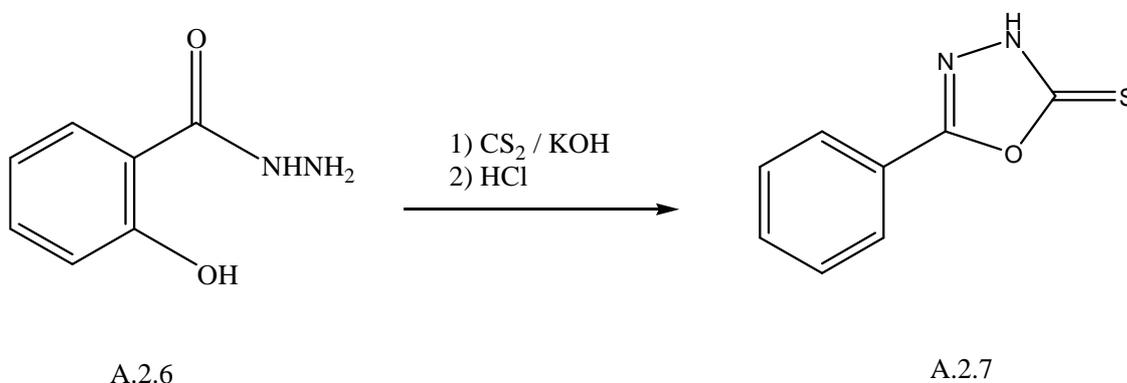
(schéma 3)<sup>34</sup>.



R = OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>, COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

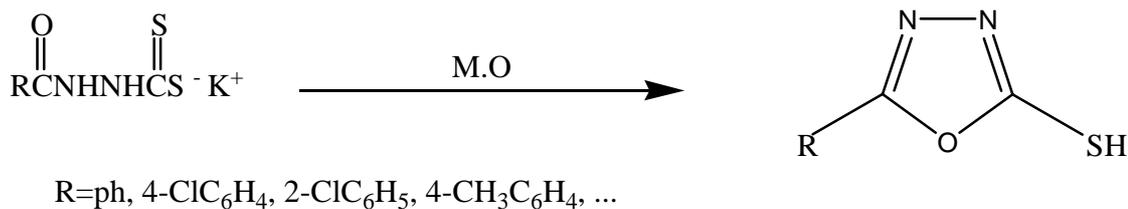
**Schéma 3 : Synthèse de 1,3,4-oxadiazole par cyclisation de l'hydrazide**

- 5-(2-Hydroxyphenyl)-3-substitu2-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazole-2-thione (A.2.7) a été préparé par la réaction de l'acide salicylique hydrazide (A.2.6) avec CS<sub>2</sub> in KOH (schéma 4)<sup>35</sup>.



**Schéma 4 : Synthèse de 5-(2-Hydroxyphenyl)-3-substitu2-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazole-2-thione (A.2.7)**

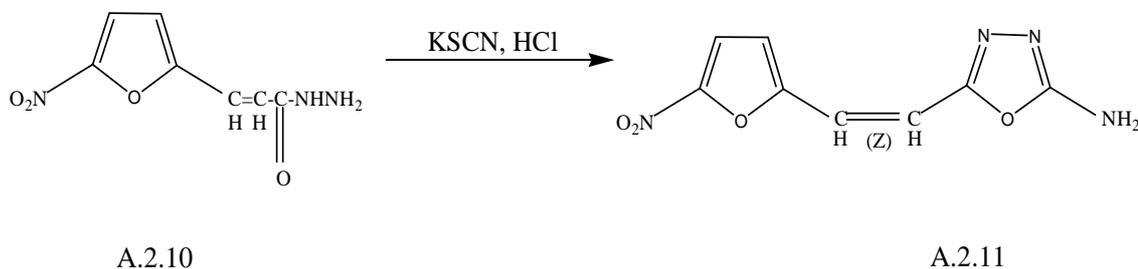
- Quelques oxadiazoles tels que les composés (A.2.9) ont été synthétisés par irradiation micro-ondes comme le montre le schéma 5 suivant<sup>36</sup>.



**Schéma 5 : Conversion du potassium-3-benzoylthio-carbazinate au 2-mercapto-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole**

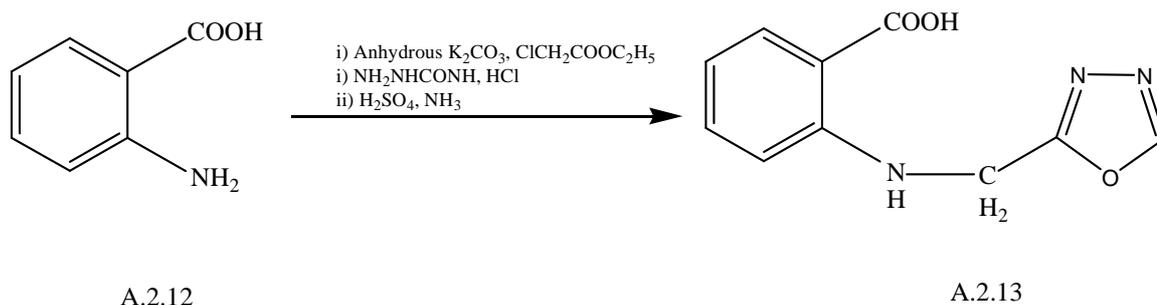
Les irradiations micro-ondes sont spécialement convenables pour les sels. Cette méthode non seulement réduit le temps de réaction à quelques secondes, en plus elle donne de très bons rendements avoisinants les 80%.

- Le 1-[3-(5-nitro-2-furyl)-acryloyl] thiosemicarbazide (A.2.10) en présence de KSCN dans l'acide chlorhydrique donne le produit (A.2.11)<sup>37</sup>.



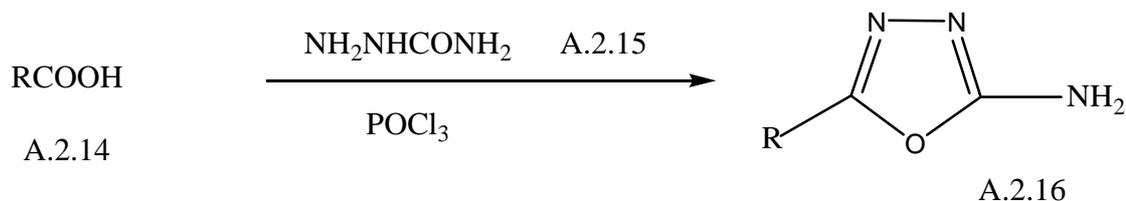
**Schéma 6 : Synthèse du composé (A.2.11)**

- Après trois étapes, la substitution à la position 2 du 2-amino acide benzoïque (acide anthranilique) (A.2.12) nous donne le N-(2'-amino-1',3',4'-oxadiazol-5'-ylmethyl) (A.2.13) acide anthranilique<sup>38</sup>.



**Schéma 7 : Synthèse du N-(2'-amino-1',3',4'-oxadiazol-5'-yl-méthyle) acide anthranilique (A.2.13)**

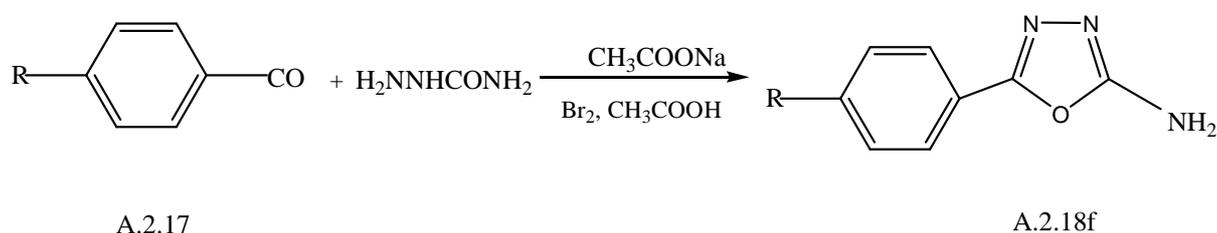
- 2-Amino-5-aryl-1,3,4-oxadiazoles (A.2.16) sont synthétisés par la réaction de l'acide (A.2.14) avec le semicarbazide (A.2.15) et phosphorusoxychloride<sup>39</sup>.



R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, p-NO<sub>2</sub> C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, p-CH<sub>3</sub> C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

**Schéma 8 : Synthèse des 2-Amino-5-aryl-1,3,4-oxadiazoles (A.2.16)**

- Manish et al<sup>40</sup>, ont synthétisé le 2-Amino-5-(4-nitro)phenyl-1,3,4-oxadiazole (A.2.18f), à partir d'un aldéhyde aromatique (A.2.17) et semicarbazide en présence de l'acétate de sodium, le brome et l'acide acétique glacial.

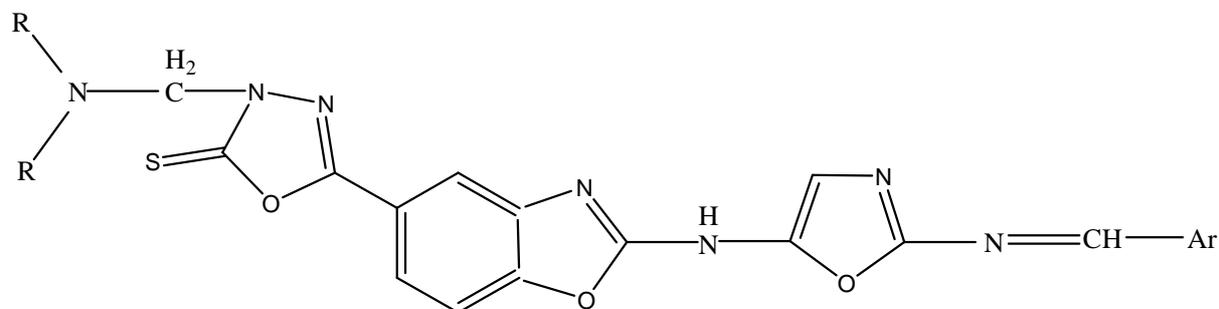


R	3-chloro	4-chloro	3-méthoxy	4-méthoxy	3-nitro	4-nitro
Produit (A.2.18)	A.2.18a	A.2.18b	A.2.18c	A.2.18d	A.2.18e	A.2.18f

**Schéma 9 : Synthèse de 2-Amino-5-(4-nitro)phenyl-1,3,4-oxadiazole avec R = 4-nitro (A.2.18f)**

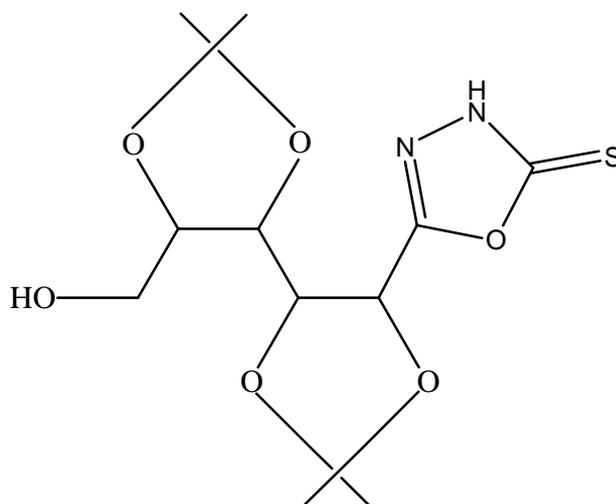
### A.2.5. Activité biologique des 1,3,4-oxadiazoles

Une série de nouveaux dérivés de 5-(2-(2-(arylideneamino)oxazol-5-ylamino)benzoxazol-5-yl)-3-((dialkylamino) methyl)-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione (A.2.19) montrent une activité anti-inflammatoire *in vivo*<sup>41</sup>.



A.2.19

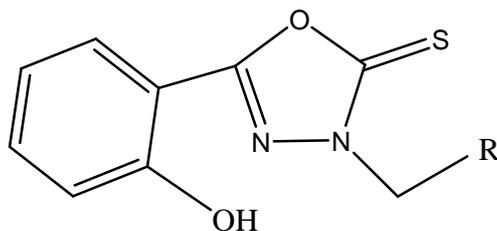
En plus, d'autres composés oxadiazoles sont également réputés pour leurs propriétés antimicrobiennes, comme le composé (A.2.20)<sup>42</sup>.



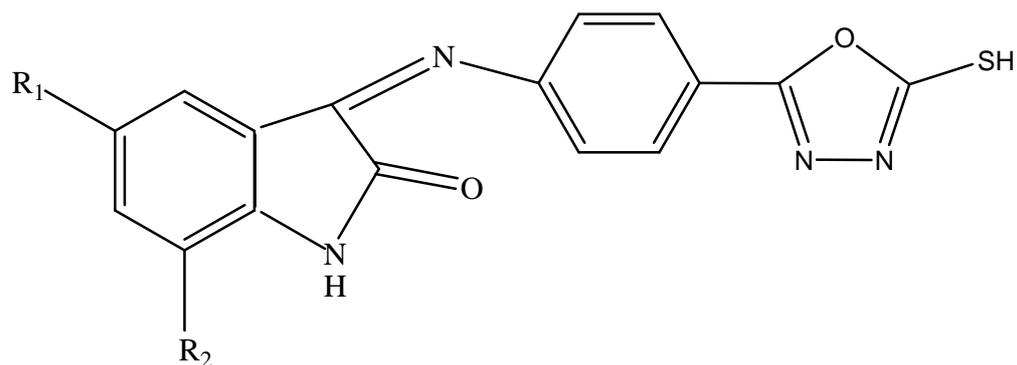
5-(substitué)-1,3,4-oxadiazole-2-thione

(A.2.20)

Ces dérivés d'oxadiazoles 5-(2-hydroxyphenyl)-3-substitué-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazole-2-thione (A.2.21) et 5-ou 7-substitué 3-{4-(5-mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenylimino}-indolin-2-one (A.2.22) montrent une activité anticancéreuse<sup>43</sup>.

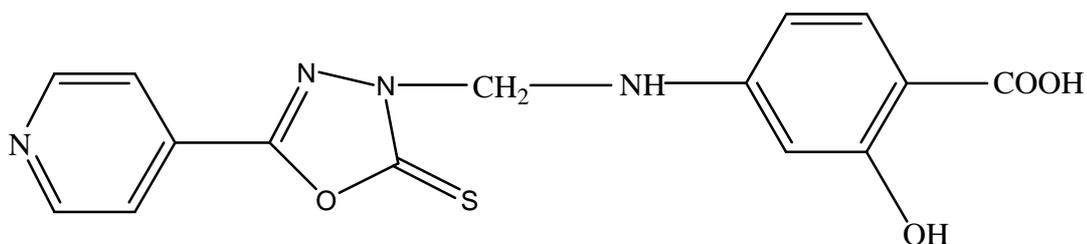


A.2.21



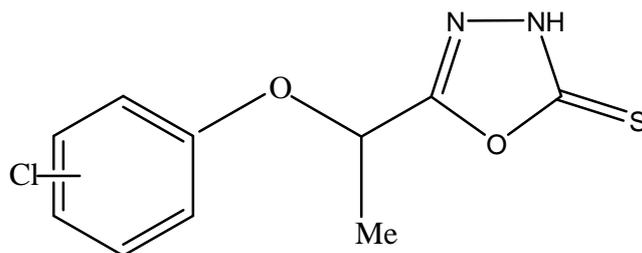
A.2.22

D. K. Solanki, M. B. Chauhan et M. T. Machhar ont synthétisé 3-(4-carboxy-3-hydroxyphenyl aminomethyl)-5-(4-pyridinyl)-1,3,4-oxadiazole-2-thione (A.2.23) qui présente une activité antifongique<sup>44</sup>.



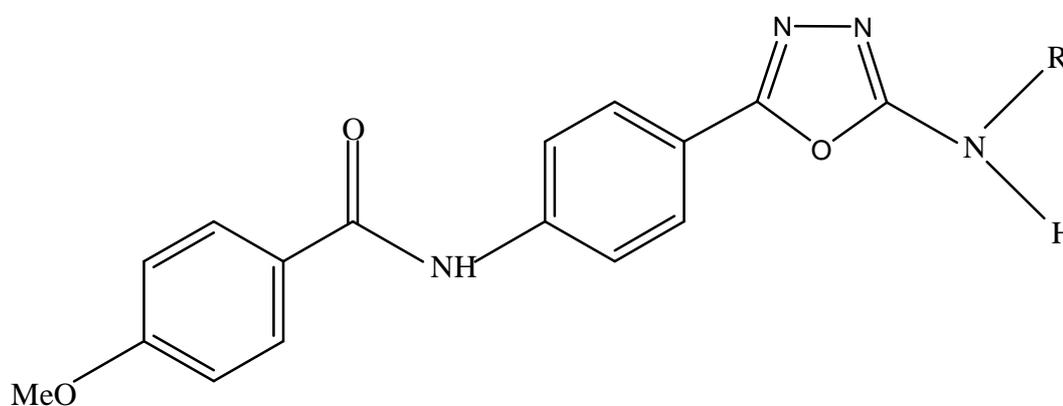
A.2.23

5-[1-(4-chlorophenoxy)ethyl]-1,3,4-oxadiazole-2-thione (A.2.24) est un nouveau candidat anti-tumoral, étant un agent prometteur pour évaluation pharmacologique<sup>45</sup>.



A.2.24

D'autres propriétés d'antituberculeux et antimicrobiens ont été mises en exergue pour le système (A.2.25)<sup>46</sup>.

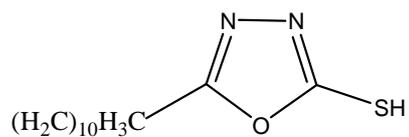


2-(substitué phényl) amino-5-[4-(4-méthoxybenzoylamino) phényl]-1,3,4-oxadiazole

(A.2.25)

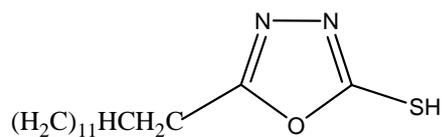
### A.2.6. Autres activités des 1,3,4-oxadiazoles

En 2001, M.A. Quraishi et coll. ont synthétisé trois mercapto-oxadiazoles substitués à des acides gras à longue chaîne (UMOD, DMOD, HMOD) qui sont respectivement (A.2.26), (A.2.27) et (A.2.28). Les trois produits présentent d'excellentes propriétés protectrices contre la corrosion de l'acier en milieu acide en particulier le (UMDO) dont la chaîne aliphatique est saturée c'est révélé le meilleur inhibiteur de corrosion<sup>47</sup>.



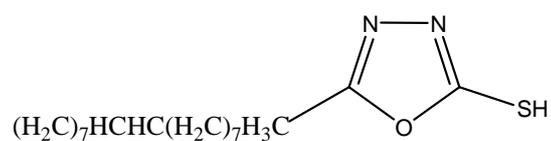
2-Undecane-5-mercapto-1-oxa-3,4-diazole (UMDO)

A.2.26



2-Decene-5-mercapto-1-oxa-3,4-diazole (DMOD)

A.2.27



2-Heptadecene-5-mercapto-1-oxa-3,4-diazole (HMOD)

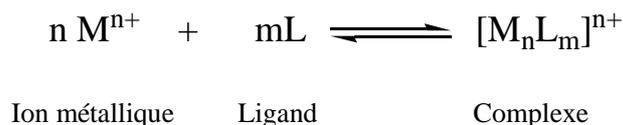
A.2.28

## Chapitre A.3 : Les complexes organométalliques de L-sérine

### A.3.1. Définitions

Un complexe est un édifice polyatomique constitué en général, par un centre cationique (M) entouré d'ions ou de molécules, appelés ligands (L) (schéma 10).

La réaction de complexation peut être schématisée comme suit<sup>48</sup> :



#### Schéma 10 : Réaction de complexation entre un ion métallique $M^{n+}$ et un ligand L.

Un chélate est un complexe dans lequel un des ligands échange plusieurs liaisons avec l'élément central. Par exemple, si le ligand échange deux liaisons avec le centre coordinateur, on dit de ce ligand qu'il est bidenté.

Le rapport métal/ligand est noté  $1 : X$  avec X le nombre de ligand autre que le solvant engagé dans la formation du complexe.

La coordinence ou indice de coordination est le nombre de liaisons échangées entre l'élément central et les ligands. Il existe un rapport entre la coordinence et la structure géométrique de l'édifice prévisible grâce aux théories de liaison.

Les complexes métalliques à l'état solide avec une variété de ligands ont été préparés en utilisant le cobalt, le nickel, le cuivre, le zinc et le cadmium comme ions métalliques centraux. Les complexes ont été caractérisés par plusieurs méthodes différentes telles que l'analyse élémentaire, la conductimétrie, la spectroscopie infrarouge, la spectrométrie et les rayons X.

Les complexes métalliques sont également étudiés en solution ; le cuivre a été le premier retenu comme l'ion métallique central, car il a déjà été démontré que la stabilité des complexes avec le cuivre est plus élevée par rapport aux autres métaux de transition<sup>49</sup>.

Le calcul des constantes de stabilité se fait à l'aide du programme Sirko, à partir des données expérimentales spectrophotométriques. Il s'appuie sur la méthode des moindres carrés qui sera donnée plus en détails dans la partie discussion. Ce travail ne nous permet pas d'étudier avec

précision la structure du complexe formé en solution. La plupart des complexes sont à l'étude pour leurs activités cytotoxiques et antivirales<sup>50</sup>.

### A.3.2. Quelques exemples de complexation de L-sérine

Les acides aminés sont connus dans la chimie de coordination par leurs flexibilité de mode de coordination; ils peuvent se coordonner avec leurs fonctions carboxylate et/ou leurs fonctions amine. À cause de leurs propriétés biochimiques et pharmaceutiques ; les complexes acide aminé-métal présentent un intérêt certain.

#### A.3.2.1. Complexe de L-sérine avec le fer

##### a) Le complexe FeSer

On peut obtenir ce complexe à partir d'étudier l'équilibre de système :

L - sérine (HSer) + d'ion de fer(III)

Le complexe de Fe(Ser) est formé probablement par la réaction :



Ce dernier est soumis de plusieurs analyses électrochimiques qui ont trouvé que le complexe est plus stable. Et les recherches ont trouvé plusieurs méthode de préparation ce complexe, et pour cela on mentionne :

✓ Dans la solution acide l'espèce passagère Fe(OH)HSer peut être formé l'un ou l'autre par la fixation zwitterion de sérine, HSer, au produit hydrolytique produit de fer, Fe(OH), ou par protéolyses d'une molécule d'eau coordonné au fer dans le complexe de Fe(HSer)

Dans le complexe de Fe(HSer), la sérine est coordonnée pour repasser seulement par un atome d'oxygène carboxylique ; l'azote ne pas participer à la coordination.

✓ Fe(OH)Ser complexe hydrolytique peut être formé par l'hydrolyse de FeSer

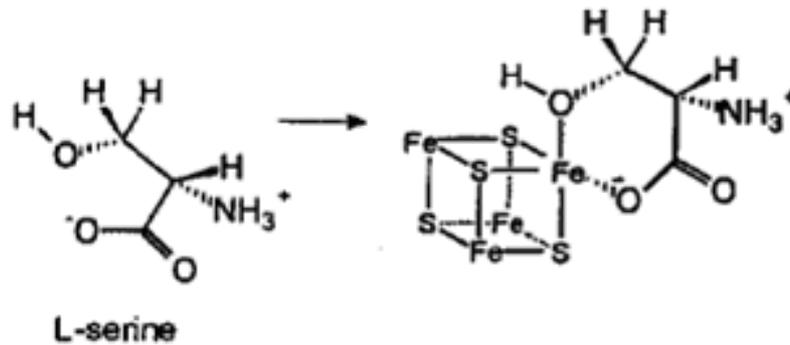


Il y a plusieurs produits hydrolytiques purs comme Fe (III) et L-sérine, près des complexes hydrolytiques purs de Fe (III), former les complexes Fe(HSer)<sup>3+</sup>, Fe(Ser)<sup>2+</sup>, Fe(OH)Ser<sup>+</sup>, Fe(OH)<sub>2</sub>-Ser<sup>0</sup>, Fe(OH)Ser<sub>2</sub> et Fe<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub>(Ser)<sup>2+</sup><sub>2</sub>.<sup>51</sup>

**b) Le complexe [4Fe-4S]**

L-sérine peut entrer dans la formation d'une matière pour obtenir des substances vivantes, et ceci à partir de former un complexe avec le fer qui est un rôle important dans le domaine microbiologique.

Et la réaction suivante montre de formation le complexe L-sérine-[4Fe-4S] :



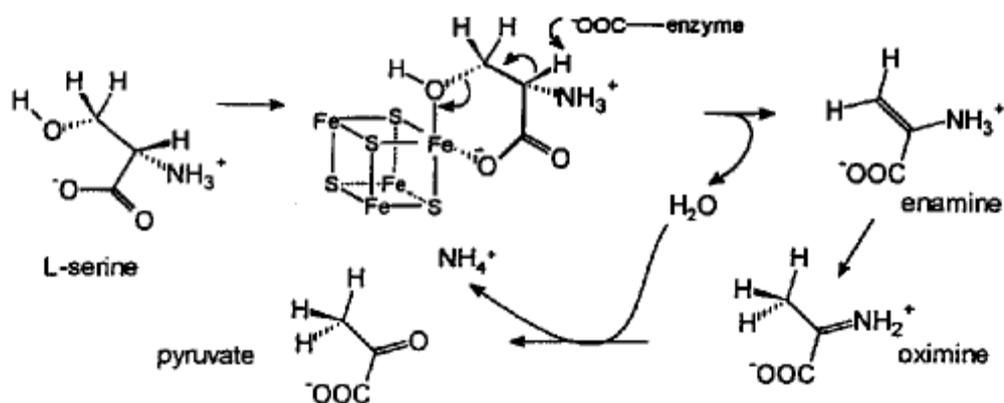
**Schéma 11 : réaction du complexe de L-sérine avec le faisceau de fer-soufre.**

Cette réaction faisait dans des conditions anaérobies à l'aide un enzyme qui s'appelle L-serine déshydratase.

Les déshydratases de L-Sérine catalysent les deaminations irréversibles de la L-sérine au pyruvate.

Les réactions globales se composent de trois réactions partielles : déshydratation de l'acide la Floride-hydroxyamino à l'enamine, tautomérisation de l'enamine à l'oximine et hydrolyse de l'oximine à 2-oxo acide et à l'ammoniaque.

Et l'explication de ce dernier dans le schéma 12 suivant :

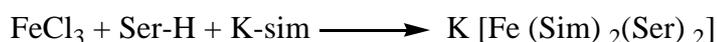


**Schéma 12 : mécanisme proposé pour le faisceau fer-soufre contenant L-sérine déshydratases**

Dans l'analogie au mécanisme élucidé pour l'aconitase, l'atome labile de fer  $[4\text{Fe-4S}]^{2+}$  du faisceau pourrait être coordonné au groupe  $\beta$ -hydroxyle et au groupe carboxylique de L-sérine. Cet atome de fer agirait ainsi en tant qu'acide de Lewis et faciliterait l'élimination du groupe d'hydroxyle, un groupe partant autrement faible<sup>52</sup>.

### c) Le complexe $\text{Fe}(\text{Suc})_2\text{Serine}$

La réaction des solutions alcooliques du chlorure ferrique et du succinimide de potassium avec la solution de L-sérine contenant le KOH donne le composé  $\text{Fe}(\text{Suc})_2\text{Sérine}$  selon les réaction suivantes :



Là où : Sim = anions de succinimide.

Ce complexe est intéressant pour leurs propriétés antibactériennes, antifongiques et cytotoxiques<sup>53</sup>.

### A.3.2.2. Complexe de L- serine avec le chrome

#### a) Le complexe $\text{Cr}(\text{L-sérine})_3$

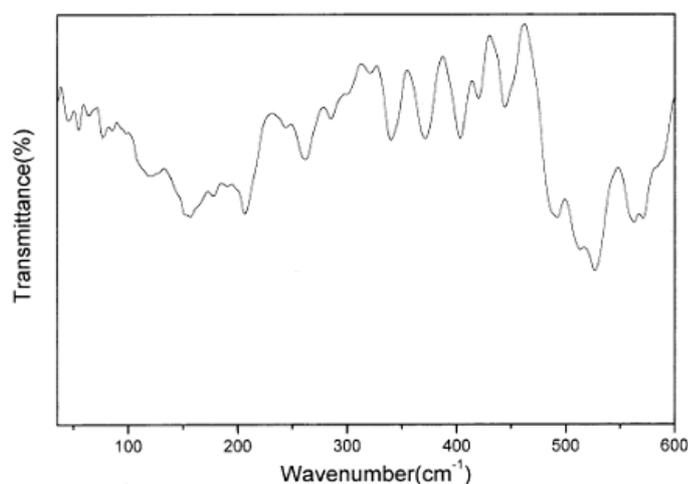
Les complexes des métaux de transition avec les acides aminés ont été étudiés intensivement comme modèle pour le centre en métal dans le système biologique en particulier, les complexes de chrome(III).

Dans cette étude, il faut analyser les spectres électroniques des complexes de chrome(III) avec l'acide aminé L-sérine pour déterminer les propriétés de ligand des groupes d'amine et de carboxylate dans les acides aminés<sup>54</sup>.

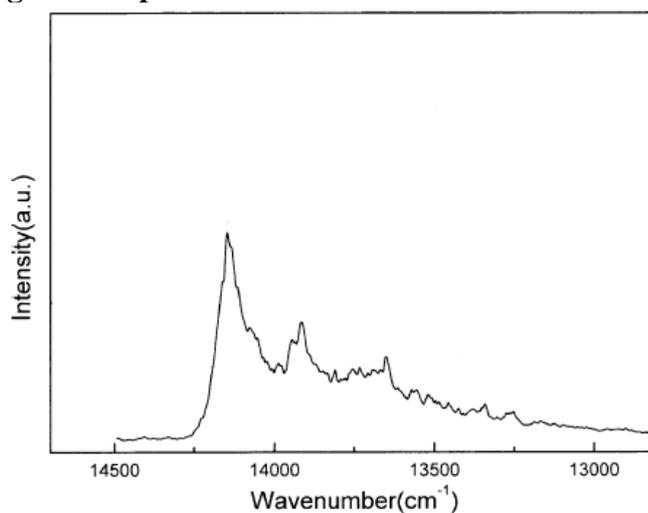
✓ **Préparation du complexe**

Cr (L-sérine)<sub>3</sub> . 2H<sub>2</sub>O a été synthétisé selon la méthode de Mizuochi. L-sérine a été ajouté à une solution de chlorure de chrome(III) hexahydrate. Après la réaction dans des conditions basiques, des cristaux roses ont été obtenus<sup>55</sup>.

La caractérisation du complexe du Cr (L-sérine)<sub>3</sub> en utilisant l'infrarouge, et le spectre de luminescence, donne les spectres suivantes :



**Figure 9 : Spectre IR du L-sérine avec le chrome (III).**



**Figure 10 : Spectre de luminescence du L-sérine avec le chrome (III).**

Les données d'analyses sont regroupés dans le tableau A.3 :

**Tableau A.3.** Intervalles de vibrations dans le spectre de luminescence de Cr (L-serine)<sub>3</sub> (en cm<sup>-1</sup>)

Cr (L-sérine) <sub>3</sub>		
Luminescence	IR	Liaison
14		
32		
51	55	
70	76	
160	156	
201	207	
232	243	
	262	
	285	
	321	N-Cr-O bending
337	340	
	371	
		C-C-C bending
393	403	
		N-H torsion
412	420	
		C-C-N bending
455	445	
		Cr-O stretching
496	492	
		C-C-N bending
	527	
		Cr-O stretching
574	562, 571	
		Cr-N stretching
590	588	
		Cr-N stretching
628	621	
689	683	
		C-C-O bending
721		
766		
804	810	
843	834	
885	872	

**b) Le complexe Cr (Suc)<sub>2</sub>(Serine)<sub>2</sub>**

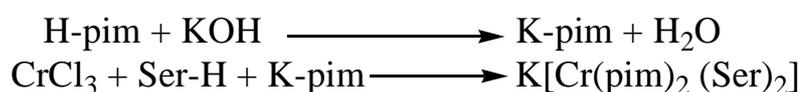
Ce complexe montre une meilleure activité contre les souches bactériennes à *gram négatif* (*Shigella dysenteriae*, *Pseudomonas aerogenosae* et *Escherichia coli*) et à *gram positif* (*Basillus subtilis* et *Streptococcus-β-haemolyticus*), une activité antifongique remarquable et un meilleur effet cytotoxique.

**✓ Préparation du complexe**

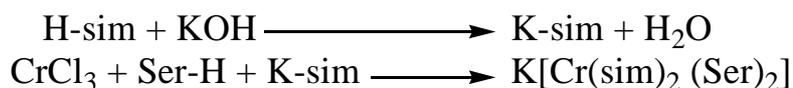
Le complexe a été synthétisé selon la procédure suivante; la solution aqueuse de chlorure du chrome (III) et L-sérine contenant une quantité minimum de KOH ont été mélangés avec les sels d'imide (phtalimide de potassium ou succinimide de potassium)<sup>55</sup>.

Selon les équations suivantes les complexes du chrome (III) ont été obtenus :

Pour le phtalimide



et pour le succinimide



Avec:

Pim : anions de phtalimide.

Sim : anions de succinimide.

**A.3.2.3. complexe de L-Sérine avec le nickel****a) Le complexe DL-α-Sérine avec le nickel**

Nickel est un métal qui peut former un complexe symétrique avec l'acide aminé sérine, et dans cette étude, le point plus essentiel est la détermination des groupes qui sont lié avec ce métal. Pour la résolution de ce dernier, le spectre infrarouge donne les caractéristiques de ces groupements chimiques (figure 11).

## ✓ Préparation du complexe

Bis (DL- $\alpha$ -Sérino)-Nickel(II) a été préparé à partir de DL-  $\alpha$ -Sérine et carbonate de nickel basique. Le produit obtenu sous forme des cristaux bleus<sup>56</sup>.

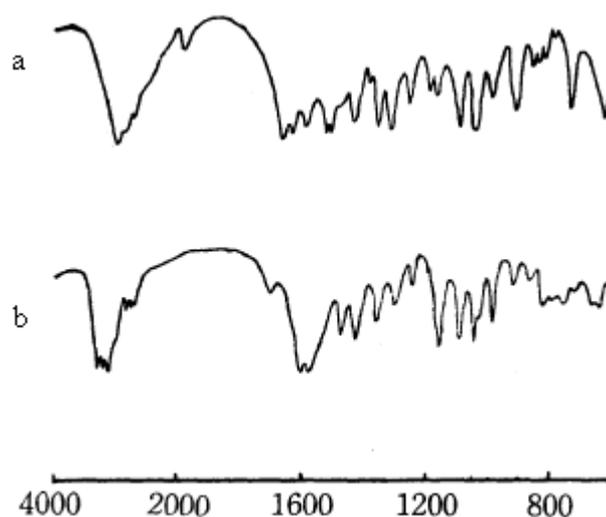


Figure 11 : Spectre IR de DL- $\alpha$ -sérine (a) et Bis (DL- $\alpha$ -Sérino)-Nickel(II) (b).

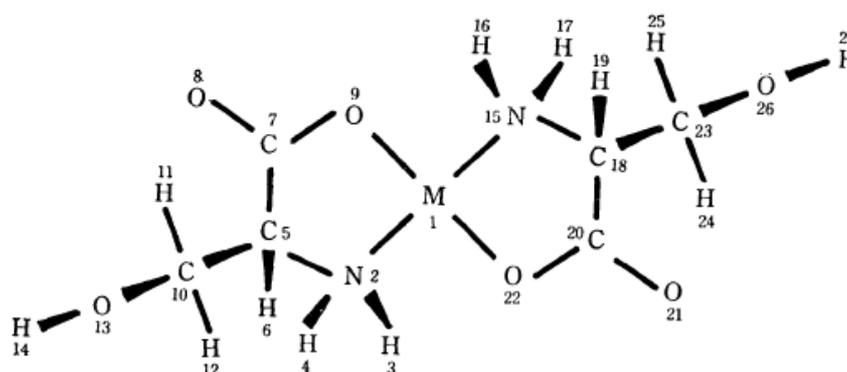


Figure 12 : Structure de DL- $\alpha$ -Sérine avec M : Ni(II)

**b) Le complexe Ni(Q) (L-Serine) .2H<sub>2</sub>O**

Les complexes de ligand mélangés de Ni(II) ont été obtenus par la réaction de chlorure de nickel (II) hexahydraté, 8-hydroxyquinoline et L-sérine :



Où le HQ est 8-hydroxyquinoline

Le complexe est coloré, non-hygroscopique et un solide thermiquement stable, est insoluble dans les solvants organiques tels que l'éthanol, l'acétone, etc. mais est assez soluble dans le méthanol, le chloroforme, le DMF et le DMSO.

L'étude biologique de ce complexe montre une bonne activité contre *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Corynebacterium diphtheriae*<sup>57</sup>.

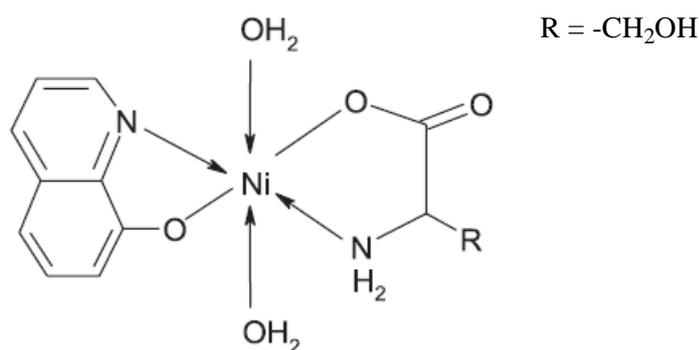


Figure 13 : structure du complexe [Ni(Q) (Ser) .2H<sub>2</sub>O].

**A.3.2.4. Complexe de L-Serine avec le cuivre****a) Le complexe N-méthacrylamidométhyl-L-proline-Cu(II)-L-sérine**

Le complexe N-méthacrylamidométhyl-L-proline-Cu(II)-L-sérine a été obtenu à partir de L-méthacrylamidométhyl-L-proline, CuSO<sub>4</sub> et L-Sérine en milieu basique<sup>58</sup>. Le point de fusion est 172-174 °C.

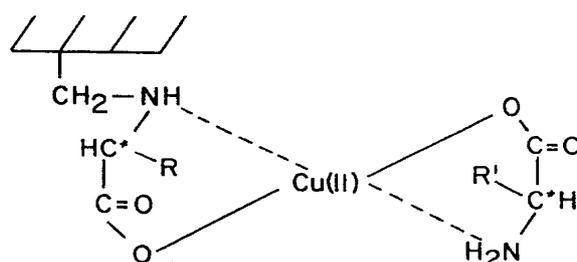


Figure 14: structure du complexe N-méthacrylarnidométhyl-L-proline-Cu(II)-L-sérine

### b) Diaquabis(L-serinato)cuivre(II)

Le composé Diaquabis(L-serinato)copper(II)  $[\text{Cu}(\text{C}_3\text{H}_6\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$  a été préparé en réagissant L-sérine avec acide guanidinoacétique et nitrate de cuivre (II). L'ion Cu(II) est coordonné octaédrique avec le groupe chélate *cis* *O-N-ser* et *trans* ligand<sup>59</sup>.

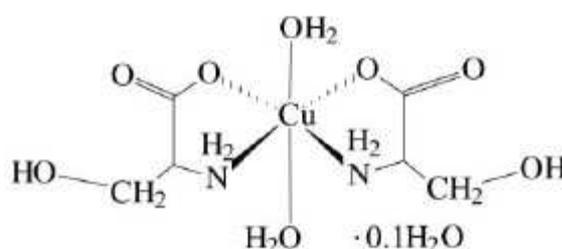


Figure 15: structure du composé  $[\text{Cu}(\text{C}_3\text{H}_6\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$

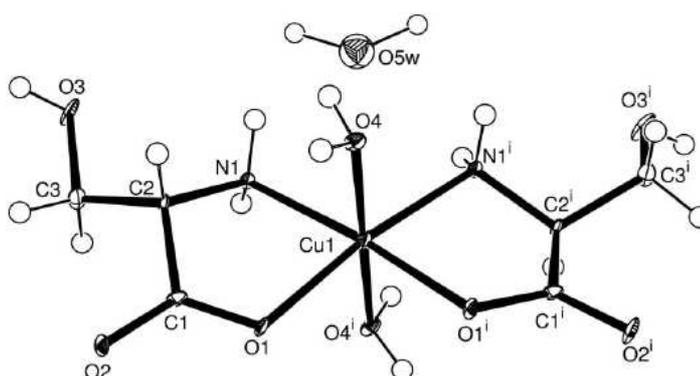
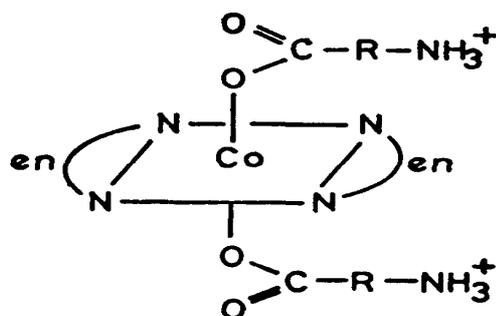


Figure 16 : La structure moléculaire du composé  $[\text{Cu}(\text{C}_3\text{H}_6\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$

### A.3.2.5. Complexe de L-Serine avec le cobalt

Le Cobalt, étant métal essentiel pour l'activité fonctionnelle de la vitamine B12. Ainsi, le cobalt accélère le chiffre d'affaires de triphosphate d'adénosine (ATP).

La figure suivante présente la structure du complexe :



**Figure 17 : Structure de trans (O)-[Co(ser)<sub>2</sub>(en)<sub>2</sub>]<sup>+3</sup> avec R= -CH<sub>2</sub>OH.**

L'effet biologique spécifique du complexe du cobalt est un résultat de la combinaison du métal et le ligand.

Le complexe du Co(II) avec la sérine est plus cytotoxique que les complexes de Co(II) avec des acides aminés essentiels<sup>60</sup>.

## *Partie B : Discussion des résultats*

*Chapitre B.1 : Synthèses*

*Chapitre B.2 : Complexation par conductimétrie*

*Chapitre 2 : Évaluation de l'activité biologique*

## **Chapitre B.1 : Synthèses**

### **B.1.1. Introduction**

Ce travail a pour objectif de synthétiser un hétérocycle 1,3,4-oxadiazole en partant de l'acide aminé L-sérine comme produit de départ.

Pour y parvenir, plusieurs produits intermédiaires ont été préparés selon le schéma réactionnel global décrit dans le (schéma 13).

Nous entamerons ensuite l'étude du mode de préparation des complexes organométalliques de nickel (II) et de fer (II) de L-sérine et leurs dérivés.

Pour optimiser les rendements des produits synthétisés, plusieurs facteurs étaient mis en jeu tels que : la température, le changement de solvant, le temps de reflux, les proportions des réactifs. Afin de pouvoir distinguer entre les réactifs de départ et les produits préparés, l'avancement des réactions a été suivi par CCM.

Les produits synthétisés ont été caractérisés par leurs points de fusion, IR.

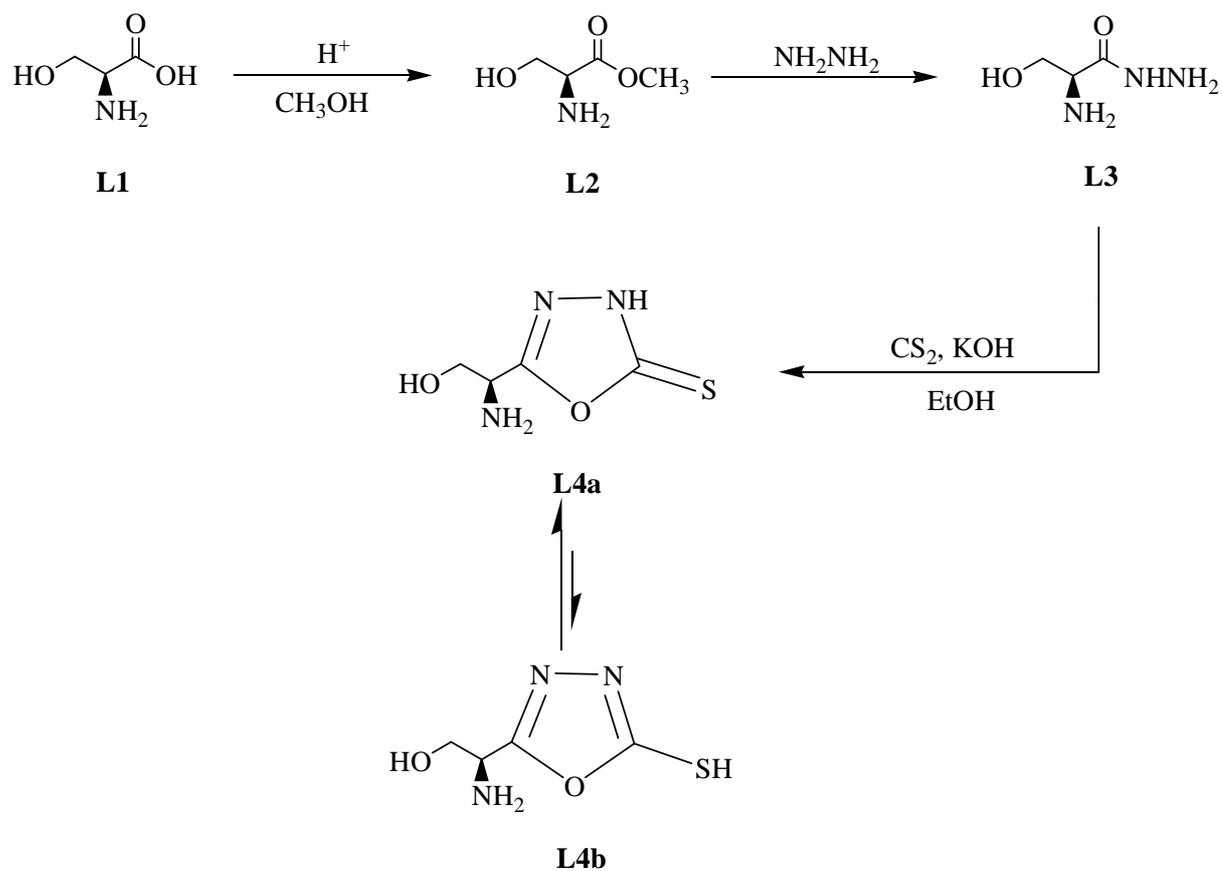


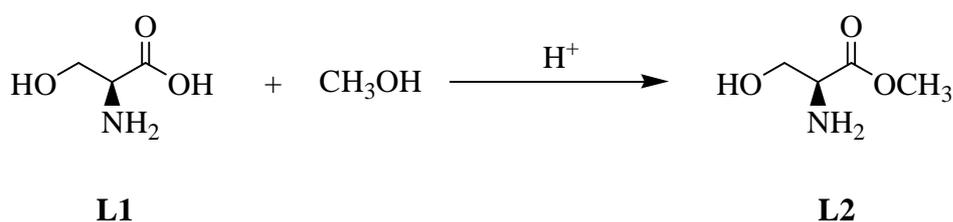
Schéma 13: Chemin réactionnel global.

## B.1.2. Synthèse des ligands organiques

### B.1.2.1. Synthèses du L-sérine méthyl ester (L2)

L-sérine a une faible solubilité dans le méthanol, L-sérine méthyl ester (**L2**) est préparé par réaction de L-sérine (**L1**) avec le méthanol en présence de l'acide sulfurique concentré comme catalyseur. Le mélange a été porté au reflux pendant 20 heures (schéma 14).

Le rendement variant entre 65 et 67 %.



**Schéma 14: méthode de synthèse du L-sérine méthyl ester (L2).**

Le produit obtenu est sous forme des cristaux jaunes claires avec un point de fusion 121.5 °C.

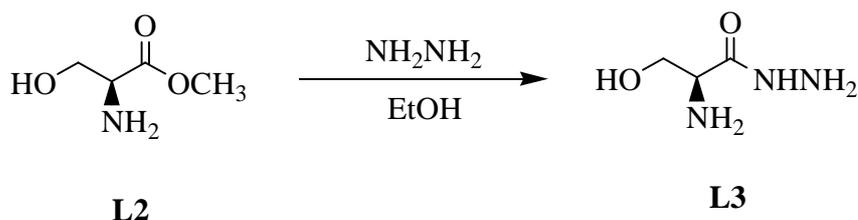
L'analyse CCM révèle un spot à  $R_f$  L2 = 0.74 en utilisant comme éluant le (méthanol-chloroforme : 2/3).

Le spectre infrarouge du L-sérine méthyl ester (**L2**) indique une bande intense située à 1749.12  $\text{cm}^{-1}$  caractéristique du groupement carbonyle de l'ester (C=O) (Partie annexe, figure 2).

Le spectre d'absorption indique deux maximums à 255 nm et 330 nm attribués au composé L2 (Partie annexe, figure 13).

### B.1.2.2. Synthèse du L-sérine hydrazide (L3)

L-sérine hydrazide (**L3**) est obtenu par réaction de L-sérine méthyl ester (**L2**) avec l'hydrazine hydratée 64% dans l'éthanol. Après 24 heures de reflux, nous avons obtenu le produit (**L3**) avec un rendement de 85% (schéma 15).



**Schéma 15: Synthèse du L-sérine hydrazone (L3).**

L'analyse CCM révèle une seule tache avec un  $R_f$   $L_3 = 0.5$  en utilisant comme éluant le (méthanol-chloroforme : 2/3).

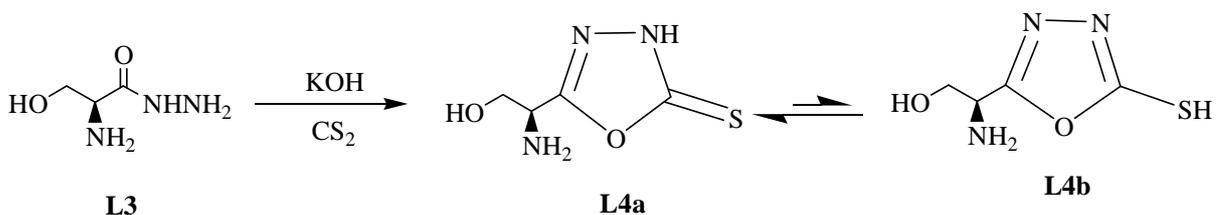
Le produit obtenu est sous forme de cristaux marron jaunâtres avec un point de fusion de 143.7 °C.

Le spectre infrarouge indique une bande à 3332.39  $\text{cm}^{-1}$  attribuée au groupement hydrazone (-NH-NH<sub>2</sub>), le groupement carbonyle (C=O) présente une bande aigue et intense à 1621.84  $\text{cm}^{-1}$  et le groupement C-N présente une bande aigue et intense à 1110.8  $\text{cm}^{-1}$  (Partie annexe, figure 3)

Le spectre d'absorption montre une seule bande à 275 nm (Partie annexe, figure 14).

### B.1.2.3. Synthèse du 5(L-1-amino-2-hydroxyethyl)-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione (L4)

L-sérine hydrazone (**L3**) avec le CS<sub>2</sub> en présence de KOH dans un excès d'éthanol, sont portés au reflux pendant 6 heures, on arrive à synthétiser le 5[L-1-amino-2-hydroxyethyl]-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione (**L4**) avec un rendement de 76% (schéma 16).



**Schéma 16: Synthèse du 5(L-1-amino-2-hydroxyethyl)-1,3,4-oxadiazole 2(3H)- thione (L4).**

L'ensemble des hétérocycles sont capables d'établir un équilibre entre deux formes tautomères, une forme thiol et une autre thione. Nous avons mis en évidence la présence de cet équilibre par IR.

Le produit **L4** obtenu est sous forme des cristaux jaunes avec un point de fusion de 112.7°C. La CCM dans le (méthanol-chloroforme : 2/3) comme éluant, montre un spot correspondant à un  $R_f=0.70$ .

Le spectre infrarouge présente une bande large vers 3425.92  $\text{cm}^{-1}$  désignant le groupement (NH), une bande intense située à 1623.77  $\text{cm}^{-1}$  assignée aux vibrations d'élongation de la liaison C=N et celle située à 1116,58  $\text{cm}^{-1}$  indique le groupe C-O-C, ainsi qu'une bande aigue à 1405.85  $\text{cm}^{-1}$  relative au groupement C=S (Partie annexe, figure 4).

Le spectre d'absorption indique deux maximums à 250 nm et 325 nm (Partie annexe, figure 15).

### B.1.3. Synthèse des complexes organométalliques

Suite à l'étude réalisée dans qui précède sur la préparation de notre ligand organique, dérivés de L-sérine, nous entamons dans cette partie l'étude du mode de coordination de ces mêmes ligands organiques vis-à-vis des chlorures de nickel (II) et de fer (II).

Par ailleurs, les rares données analytiques dont nous disposons et qui se limitent aux seules spectroscopies infrarouge et d'absorption ne nous permettent guère d'établir de façon formelle la stoechiométrie de nos complexes, leurs configurations ainsi que la nature des hétéroatomes coordonnant le métal central.

Les différents complexes de nickel (II) et de fer (II) ont été préparés par addition au ligand organique (2L) d'une quantité de chlorure métallique (1M) dans le méthanol, à reflux et en milieu basique. Après purification des différents complexes par lavage successifs dans l'eau distillée puis dans l'éthanol pour certains, ceux-ci se présentent sous forme de cristaux bleus pour les complexes de nickel (II) et de poudre marrons pour celle du fer (II).

Les points de fusion des différents complexes métalliques, dépassant tous les 200 °C qui constituent une preuve de formation de complexe à priori.

Les huit complexes métalliques synthétisés, après purification, ont été analysés par spectroscopies IR et UV, en solution dans le méthanol et le DMSO.

**B.1.3.1. Complexes de nickel (II)**

Les caractéristiques analytiques et physico-chimiques des complexes L1-Ni(II), L2-Ni(II), L3-Ni(II) et L4-Ni(II) sont résumées dans le tableau B.1.

**Tableau B.1 : caractéristiques analytiques et physico-chimiques des complexes L1-Ni(II), L2-Ni(II), L3-Ni(II) et L4-Ni(II)**

Caractéristiques Complexes	Rapport de complexation L / M	P.fusion (°C)	IR (KBr) $\nu$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	UV, $\lambda_{\text{max}}$ nm (ABS)
				MeOH ou DMSO
L1-Ni(II)	2 : 1	>200	1589.06 (COO)	260 (0.8024)
L2-Ni(II)	2 : 1	>200	1641.13 (C=O)	245 (1.7887) 325 (0.7203)
L3-Ni(II)	2 : 1	>200	1609.31 (CO-N)	250 (1.3567)
L4-Ni(II)	2 : 1	>200	1472.38, 1404.89 (C=S) 1631.48 (C=N)	230 (1.1377) 325 (0.4125)

Les spectres IR des complexes L-Ni(II) reflètent chacun une bande forte et aigüe située entre 1590 et 1641  $\text{cm}^{-1}$ , caractérisant la fonction imine (N=C). Les translations notables subies par les fréquences de ses bandes dans les complexes par rapport à la même bande dans le ligand organique indiquent la participation de la fonction imine dans la coordination du métal central et sont une preuve supplémentaire de la formation du complexe organométallique (Partie annexe, figure 5, 6, 7 et 8).

Les spectres d'absorptions des différents complexes de L-Ni(II) sont représentés dans la partie annexe (figure 5, 6, 7, 8).

La coordination du nickel au sein des ligands (L1) et (L3) est confirmée par l'apparition d'une bande d'absorption ( $\lambda_{\text{max}} = 260$ , ABS=0.8024) et ( $\lambda_{\text{max}} = 250$ , ABS=1.3567) respectivement.

La complexation de l'ion nickel par le ligand (L2) est confirmée par la disparition des deux bandes d'absorption qui apparaît vers 255 et 330 nm attribuée aux ligands (L2) et la formation des deux bandes d'absorption localisée à ( $\lambda_{\max} = 245$ , ABS=1.7887) et ( $\lambda_{\max} = 325$ , ABS=0.7203), permet de déduire la coordination du ligand (L2) en présence du nickel.

Le spectre d'absorption du complexe L4-Ni(II) montre, l'apparition de deux bandes d'absorption localisée à ( $\lambda_{\max} = 230$ , ABS=1.1377) et ( $\lambda_{\max} = 325$ , ABS=0.4125).

### B.1.3.2. Complexes de fer (II)

Les complexes de fer (II) ont été préparés avec les mêmes ligands (L1), (L2), (L3) et (L4) et analysés à leur tour par spectroscopies IR et UV-Visible. Les caractéristiques physiques de ces complexes ainsi que leurs modes d'absorption sont résumées dans le tableau B.2 suivant :

**Tableau B.2 : caractéristiques analytiques et physico-chimiques des complexes L1-Fe(II), L2-Fe(II), L3-Fe(II) et L4-Fe(II)**

Caractéristiques Complexes	Rapport de complexation L / M	P.fusion (°C)	IR (KBr) $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	UV, $\lambda_{\max}$ nm (ABS)
				MeOH ou DMSO
L1-Fe(II)	2 : 1	>200	1631.48 (COO)	255 (0.4813) 330 (0.3816)
L2-Fe(II)	2 : 1	>200	1745.26 (C=O)	270 (0.5578)
L3-Fe(II)	2 : 1	>200	1631.48 (CO-N)	280 (2.5984)
L4-Fe(II)	2 : 1	>200	1402.96 (C=S) 1633.41 (C=N)	265 (0.8088) 310 (0.7671) 350 (0.7068)

La spectroscopie infrarouge reflète pour les complexes L-Fe(II) une bande large et intense à 1631-1642 correspondant aux élongations des bandes imines. La translation de sa fréquence

d'environ  $10 \text{ cm}^{-1}$  dans le complexe par rapport au ligand justifie la coordination de ce groupement au fer (II) (Partie annexe, figure 9, 10, 11 et 12).

Les spectres d'absorptions des différents complexes de L-Fe(II) sont représentés dans la partie annexe (figure 9, 10, 11, 12).

L'absence de la bande d'absorption ( $\lambda_{\text{max}} = 215$ , ABS=0.9) attribuée au ligand (L1) et l'apparition des deux bandes d'absorption localisée à ( $\lambda_{\text{max}} = 255$ , ABS=0.4813) et ( $\lambda_{\text{max}} = 330$ , ABS=0.3816), permet de révéler la complexation du (L1) en présence de fer.

La complexation de l'ion fer par le ligand (L2) est confirmée, par la présence des deux bandes d'absorption caractéristiques du complexe  $\text{ML}_2$  qui apparaît entre 255 et 330 nm attribuée aux ligands (L2) et la formation d'une seule bande d'absorption localisée à 270 nm (ABS=0.5578), permet de déduire la coordination du ligand (L2) en présence du fer.

Le spectre d'absorption de L3-Fe(II) montre, la disparition de la bande d'absorption ( $\lambda_{\text{max}} = 275$ , ABS=2.3905) attribuée au ligand (L3) et l'apparition d'une autre bande d'absorption localisée à ( $\lambda_{\text{max}} = 280$ , ABS=2.5984), permet de déduire la complexation du (L1) en présence de fer.

La coordination du fer au sein du ligand (L4) est confirmée par l'apparition des trois bandes d'absorption ( $\lambda_{\text{max}} = 265$ , ABS=0.8088), ( $\lambda_{\text{max}} = 310$ , ABS=0.7671) et ( $\lambda_{\text{max}} = 350$ , ABS=0.7068).

## Discussion

Les données de la spectroscopie électronique UV sont d'une grande utilité, en ce sens qu'ils nous permettent d'établir à nos complexes leurs configurations spatiales à la lumière de leurs modes d'absorption dans le domaine UV.

Les nouvelles bandes ou épaulements observés dans la totalité des spectres des complexes, décalés en général, de 5 à 40 nm, vers les fortes longueurs d'onde ou vers les faibles ondes, par rapport à celles des réactifs de départ, traduisant les interactions de transfert de charge entre le ligand et l'ion métallique.

Dans certains cas, il a été observé que les bandes d'absorption des complexes sont situées dans les mêmes positions que celles des ligands correspondant, présentant en général, une forte diminution de l'absorbance ou l'augmentation des intensités de certaines bandes. Ce phénomène montre que de fortes interactions existent entre les espèces réagissantes ce qui a pour effet la diminution des intensités des bandes des réactifs.

Les résultats spectroscopiques permettent de suggérer pour le complexe de chlorures de nickel (II) et de fer (II), de stœchiométrie  $ML_2$ , une géométrie octaédrique entourant le métal.

Les complexes obtenus seront de géométrie octaédrique avec deux sites de coordination équatoriaux et deux sites axiaux. La nature de ces différents sites de coordination est très difficile à établir par manque de données analytiques adéquates telles l'analyse centésimale, la susceptibilité magnétique...

Outre les sites de coordination inhérent au ligand, l'édifice octaédrique autour le nickel (II) et de fer (II) est parachevé, soit par la molécule de solvant, soit des molécules d'eau, soit des ions  $OH^-$  ou des ions chlorures.

Toutes ces suggestions proposeraient la nature des sites à coordonner le métal dans le plan équatorial, l'édifice octaédrique autour du métal serait parachevé par la coordination de deux molécules de solvants axiaux.

Le but de cette étude de complexation vise à circonscrire la configuration spatiale des complexes du nickel (II) et du fer (II) après leurs formations ainsi que leurs utilisations ultérieures dans des domaines d'application divers telle l'activité biologique, la catalyse ou l'extraction liquide-liquide.

## Chapitre B.2 : Complexation par conductimétrie

### B.2.1. Introduction

La méthode conductimétrique est utilisée pour indiquer la formation d'une paire d'ions entre un métal cationique et un ligand anionique. Bien que cette méthode a été largement utilisée dans le cas de l'association d'ions simples.

### B.2.2. Conductivité molaire des mélanges des solutions

La détermination de la conductivité molaire et spécifique des solutions de mélange du nickel ( $\text{NiCl}_2, 6\text{H}_2\text{O}$ ) et du fer ( $\text{FeCl}_2, 4\text{H}_2\text{O}$ ) avec les différents ligands suivants a été établie :

- *L-sérine (L1).*
- *L-sérine méthyl ester (L2).*
- *L-2-amino-3-hydroxypropanehydrazide (L3).*
- *5(L-1-amino-2-hydroxyethyl)-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione (L4).*

Le calcul de la conductivité molaire est déterminé par la formule :

$$\Lambda = X / C$$

X : Conductivité spécifique en micro siemens.cm<sup>-1</sup> ( $\mu\text{s}.\text{cm}^{-1}$ )

C : Concentration molaire mol / litre de solution.

$\Lambda$ : Conductivité molaire en ( $\text{ms}.\text{cm}^2/\text{mol}$ ).

La conductivité molaire quand a également pour expression linéaire<sup>61</sup> :

$$\Lambda = \Lambda_0 - KC^{1/2} \quad \text{Loi de Kohlrausch}$$

K : Constante

$\Lambda_0$ : Conductivité molaire quand la concentration tend vers zéro.

Pour la détermination de la conductivité spécifique des mélanges de solutions du métal seul ( $\text{NiCl}_2, 6\text{H}_2\text{O}$ ) et ( $\text{FeCl}_2, 4\text{H}_2\text{O}$ ) avec les différents ligands déjà cités, on a suivi les étapes suivantes :

- La détermination de la conductivité spécifique du métal seul ( $\text{NiCl}_2, 6\text{H}_2\text{O}$ ) et ( $\text{FeCl}_2, 4\text{H}_2\text{O}$ ) à différentes concentrations dans le méthanol : 0.01, 0.005, 0.0025, 0.000125 et 0, 000625 M.
- La détermination de la conductivité spécifique du ligand seul (L) à différentes concentrations : 0.01, 0.005, 0.0025, 0.000125 et 0.000625 M.
- La détermination de la conductivité spécifique des différents complexes, de Nickel (II) (L-Ni), de Fer (II) (L-Fe) à différentes concentrations : 0.01, 0.005, 0.0025, 0.000125 et 0.000625 M.
- Calculer la conductivité molaire du ligand, des métaux et des complexes formés en utilisant la relation de Kohlrausch en  $\text{ms.cm}^2/\text{mol}$ .
- A partir de ces informations, on essaye d'expliquer l'évolution de la conductivité et les écarts observés des différents produits.

Toutes les mesures sont faites à température ambiante (27 °C).

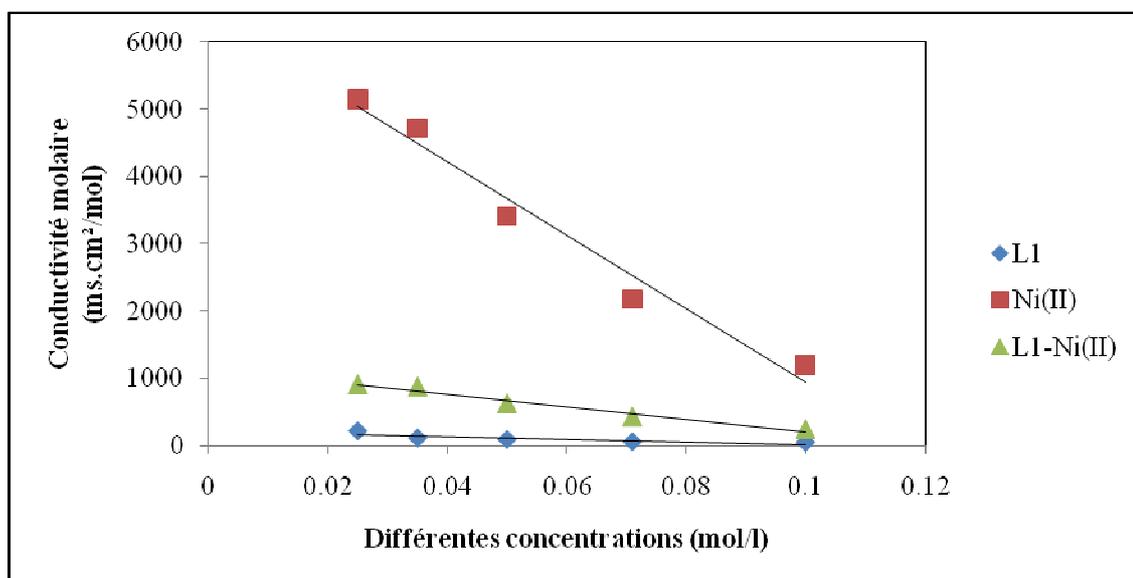
### B.2.3. Conductivité molaire des complexes L-Ni(II)

Les valeurs de la conductivité spécifique pour la complexation de ligand (L1) à partir de Ni(II) à différentes concentrations sont regroupées dans le tableau B.3.

**Tableau B.3 : Conductivité spécifique de (L1), Ni(II) et L1-Ni(II) à différentes concentrations à 27 °C.**

Concentration (mole/l)	$X_{L1}$ ( $\mu\text{s/cm}$ )	$X_{\text{Ni(II)}}$ ( $\mu\text{s/cm}$ )	$X_{L1-\text{Ni(II)}}$ ( $\mu\text{s/cm}$ )
0.01	0.4585	12	2.47
0.005	0.2778	10.9	2.16
0.0025	0.2247	8.53	1.565
0.00125	0.1419	5.9	1.093
0.000625	0.1388	3.22	0.5675

Les valeurs de la conductivité molaire pour la complexation de ligand (L1) à partir de Ni(II) à différentes concentrations sont résumées dans la figure 18.



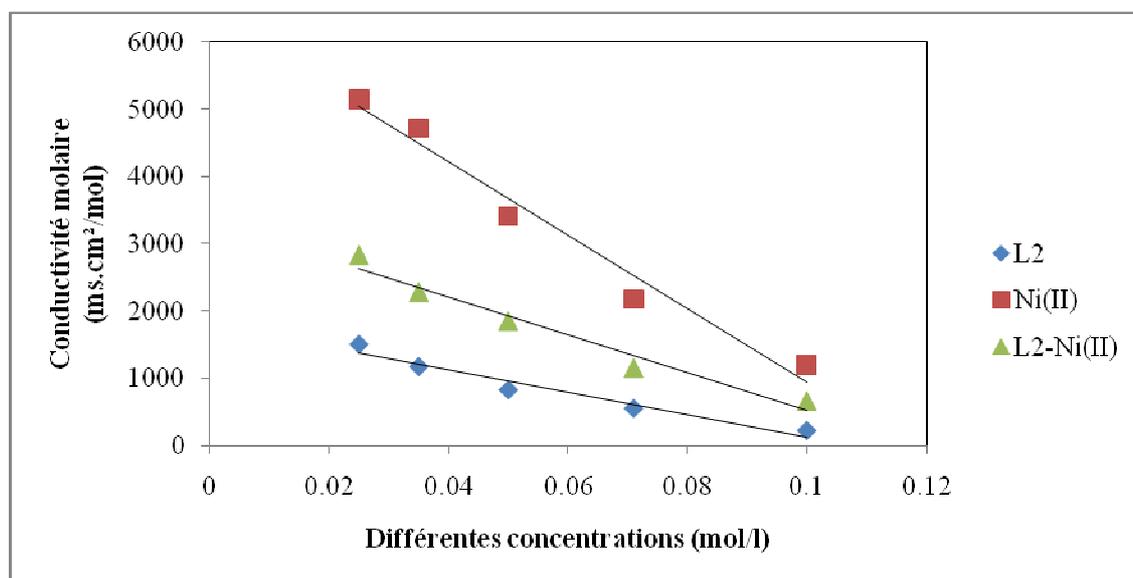
**Figure 18 : Conductivité molaire de complexe L1-Ni(II) des mélanges de solution du nickel (II) avec L-sérine (L1) à différentes concentrations.**

Les valeurs de la conductivité spécifique pour la complexation de ligand (L2) à partir de Ni(II) à différentes concentrations sont regroupées dans le tableau B.4.

**Tableau B.4 : Conductivité spécifique de (L2), Ni(II) et L2-Ni(II) à différentes concentrations à 27 °C.**

Concentration (mole/l)	$X_{L2}$ ( $\mu\text{s/cm}$ )	$X_{Ni(II)}$ ( $\mu\text{s/cm}$ )	$X_{L2-Ni(II)}$ ( $\mu\text{s/cm}$ )
0.01	2.17	12	6.65
0.005	2.74	10.9	5.78
0.0025	2.065	8.53	4.622
0.00125	1.468	5.9	2.849
0.000625	0.9425	3.22	1.766

Les valeurs de la conductivité molaire pour la complexation de ligand (L2) à partir de Ni(II) à différentes concentrations sont résumées dans la figure 19.



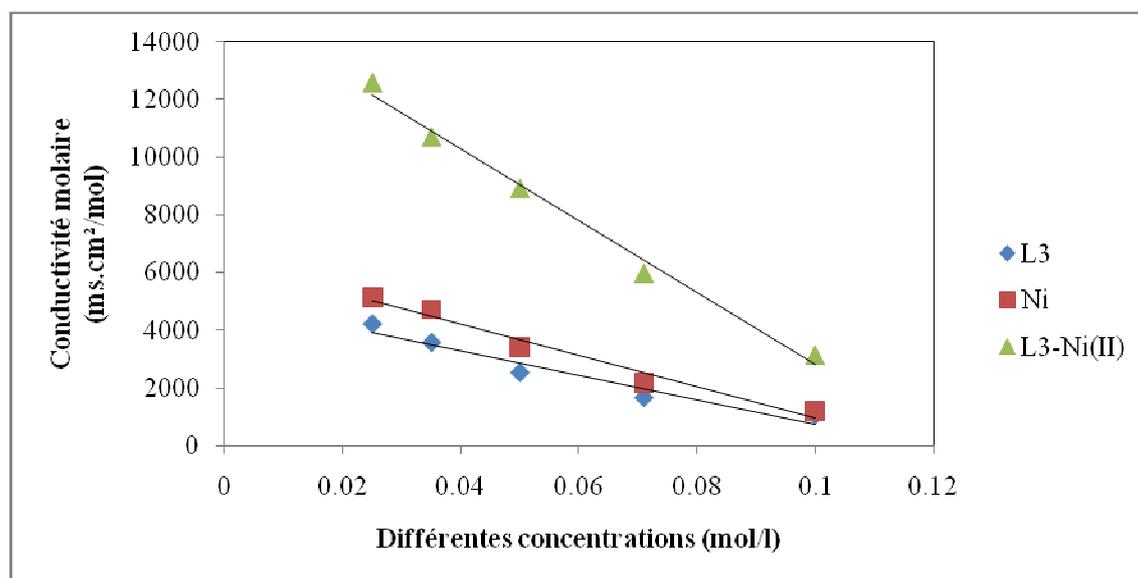
**Figure 19 : Conductivité molaire de complexe L2-Ni(II) des mélanges de solution du nickel (II) avec L-sérine méthyl ester (L2) à différentes concentrations.**

Les valeurs de la conductivité spécifique pour la complexation de ligand (L3) à partir de Ni(II) à différentes concentrations sont regroupées dans le tableau B.5.

**Tableau B.5 : Conductivité spécifique de (L3), Ni(II) et L3-Ni(II) à différentes concentrations à 27 °C.**

Concentration (mole/l)	$X_{L3}$ ( $\mu\text{s/cm}$ )	$X_{Ni(II)}$ ( $\mu\text{s/cm}$ )	$X_{L3-Ni(II)}$ ( $\mu\text{s/cm}$ )
0.01	10.35	12	31.5
0.005	8.25	10.9	29.98
0.0025	6.32	8.53	22.34
0.00125	4.47	5.9	13.4
0.000625	2.6403	3.22	7.88

Les valeurs de la conductivité molaire pour la complexation de ligand (L3) à partir de Ni(II) à différentes concentrations sont résumées dans la figure 20.



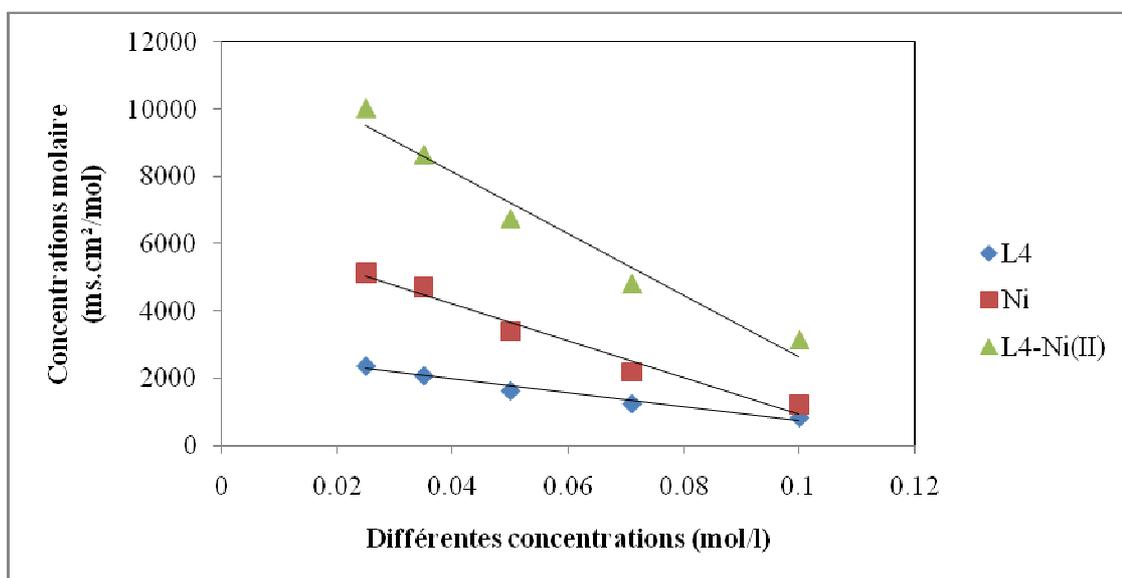
**Figure 20 : Conductivité molaire de complexe L3-Ni(II) des mélanges de solution du nickel (II) avec L-sérine hydrazide (L3) à différentes concentrations.**

Les valeurs de la conductivité spécifique pour la complexation de ligand (L4) à partir de Ni(II) à différentes concentrations sont regroupées dans le tableau B.6.

**Tableau B.6 : Conductivité spécifique de (L4), Ni(II) et L4-Ni(II) à différentes concentrations à 27 °C.**

Concentration (mole/l)	$X_{L4}$ ( $\mu\text{s/cm}$ )	$X_{\text{Ni(II)}}$ ( $\mu\text{s/cm}$ )	$X_{L4\text{-Ni(II)}}$ ( $\mu\text{s/cm}$ )
0.01	18.45	12	31.32
0.005	6.29	10.9	24.04
0.0025	4.11	8.53	16.85
0.00125	2.617	5.9	10.81
0.000625	1.489	3.22	6.268

Les valeurs de la conductivité molaire pour la complexation de ligand (L4) à partir de Ni(II) à différentes concentrations sont résumées dans la figure 21.



**Figure 21 : Conductivité molaire de complexe L4-Ni(II) des mélanges de solution du nickel (II) avec 5(L-1-amino-2-hydroxyethyl)-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione (L4) à différentes concentrations.**

### Discussion

La conductivité molaire a été calculée partant de la conductivité spécifique dans le cas du nickel (II) seul, de ligand (L) seul et les complexes L-Ni(II).

En examinant ces divers graphes (fig. 18, fig. 19, fig. 20, fig. 21) nous constatons que :

Les graphes de l'évolution de la conductivité molaire en fonction de la concentration sont des droites où les complexes organométalliques donnent des valeurs supérieures à celles obtenus pour les ligands L-sérine hydrazide (L3) et 5(L-1-amino-2-hydroxyethyl)-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione (L4) qui présentent une brève supplémentaires sur la formation de complexe.

La courbe de complexe L3-Ni(II) est nettement supérieure à la somme des conductivités de chacune des espèces (L3) et Ni(II), le même phénomène a été observé que précédemment pour le complexe L4-Ni(II).

L'existence d'un complexe entre les ligands L-sérine (L1), L-sérine méthyl ester (L2) et le nickel (II) n'est pas confirmée par conductivité.

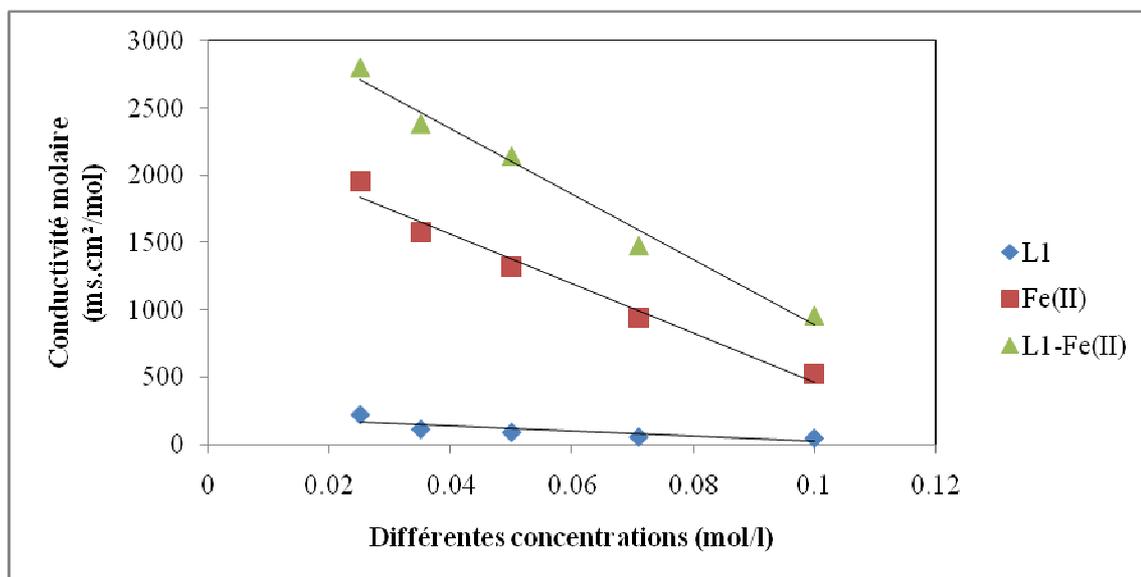
### B.2.4. Conductivité molaire des complexes L-Fe(II)

Les valeurs de la conductivité spécifique pour la complexation de ligand (L1) à partir de Fe(II) à différentes concentrations sont regroupées dans le tableau B.7.

**Tableau B.7 : Conductivité spécifique de (L1), Fe(II) et L1-Fe(II) à différentes concentrations à 27 °C.**

Concentration (mole/l)	$X_{L1}$ ( $\mu\text{s/cm}$ )	$X_{\text{Fe(II)}}$ ( $\mu\text{s/cm}$ )	$X_{L1\text{-Fe(II)}}$ ( $\mu\text{s/cm}$ )
0.01	0.4585	5.24	9.58
0.005	0.2778	4.73	7.39
0.0025	0.2247	3.31	5.36
0.00125	0.1419	1.973	3.025
0.000625	0.1388	1.226	1.7515

Les valeurs de la conductivité molaire pour la complexation de ligand (L1) à partir de Fe(II) à différentes concentrations sont résumées dans la figure 22.



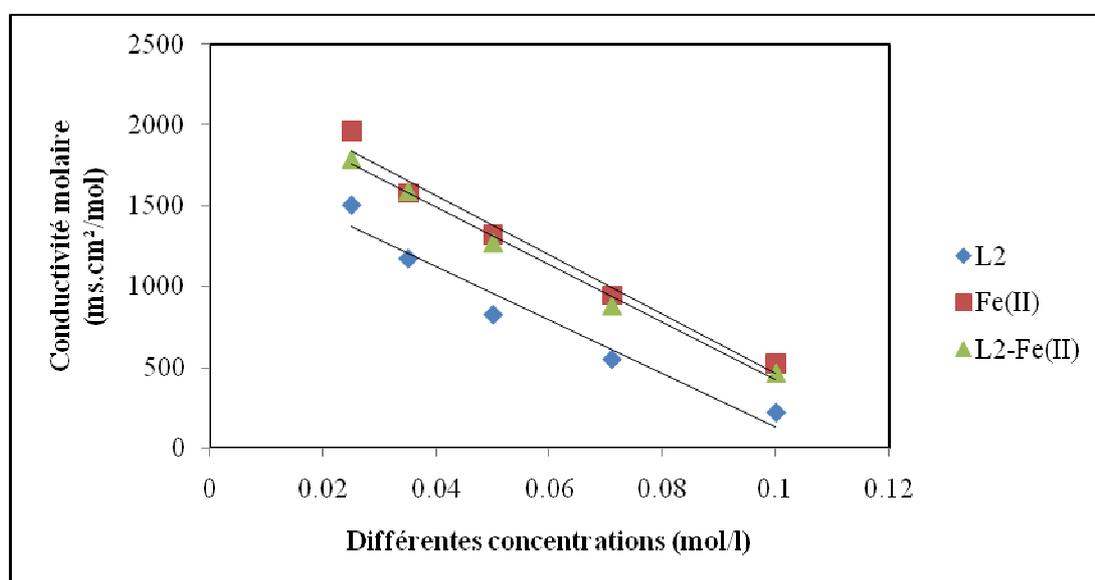
**Figure 22 : Conductivité molaire de complexe L1-Fe(II) des mélanges de solution du fer (II) avec L-sérine (L1) à différentes concentrations.**

Les valeurs de la conductivité spécifique pour la complexation de ligand (L2) à partir de Fe(II) à différentes concentrations sont regroupées dans le tableau B.8.

**Tableau B.8 : Conductivité spécifique de (L2), Fe(II) et L2-Fe(II) à différentes concentrations à 27 °C.**

Concentration (mole/l)	$X_{L2}$ ( $\mu\text{s/cm}$ )	$X_{\text{Fe(II)}}$ ( $\mu\text{s/cm}$ )	$X_{L2\text{-Fe(II)}}$ ( $\mu\text{s/cm}$ )
0.01	2.17	5.24	4.66
0.005	2.74	4.73	4.42
0.0025	2.065	3.31	3.186
0.00125	1.468	1.973	1.994
0.000625	0.9425	1.226	1.121

Les valeurs de la conductivité molaire pour la complexation de ligand (L2) à partir de Fe(II) à différentes concentrations sont résumées dans la figure 23.



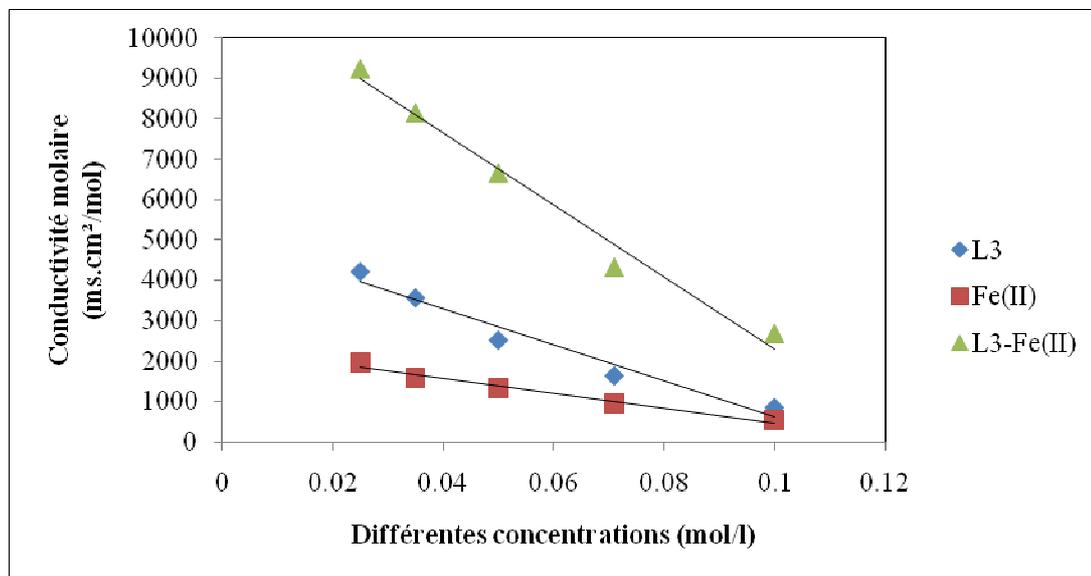
**Figure 23 : Conductivité molaire de complexe L2-Fe(II) des mélanges de solution du fer (II) avec L-sérine méthyl ester (L2) à différentes concentrations.**

Les valeurs de la conductivité spécifique pour la complexation de ligand (L3) à partir de Fe(II) à différentes concentrations sont regroupées dans le tableau B.9.

**Tableau B.9 : Conductivité spécifique de (L3), Fe(II) et L3-Fe(II) à différentes concentrations à 27 °C.**

Concentration (mole/l)	$X_{L3}$ ( $\mu\text{s/cm}$ )	$X_{\text{Fe(II)}}$ ( $\mu\text{s/cm}$ )	$X_{L3\text{-Fe(II)}}$ ( $\mu\text{s/cm}$ )
0.01	10.35	5.24	26.87
0.005	8.25	4.73	21.66
0.0025	6.32	3.31	16.66
0.00125	4.47	1.973	10.02
0.000625	2.6403	1.226	5.78

Les valeurs de la conductivité molaire pour la complexation de ligand (L3) à partir de Fe(II) à différentes concentrations sont résumées dans la figure 24.



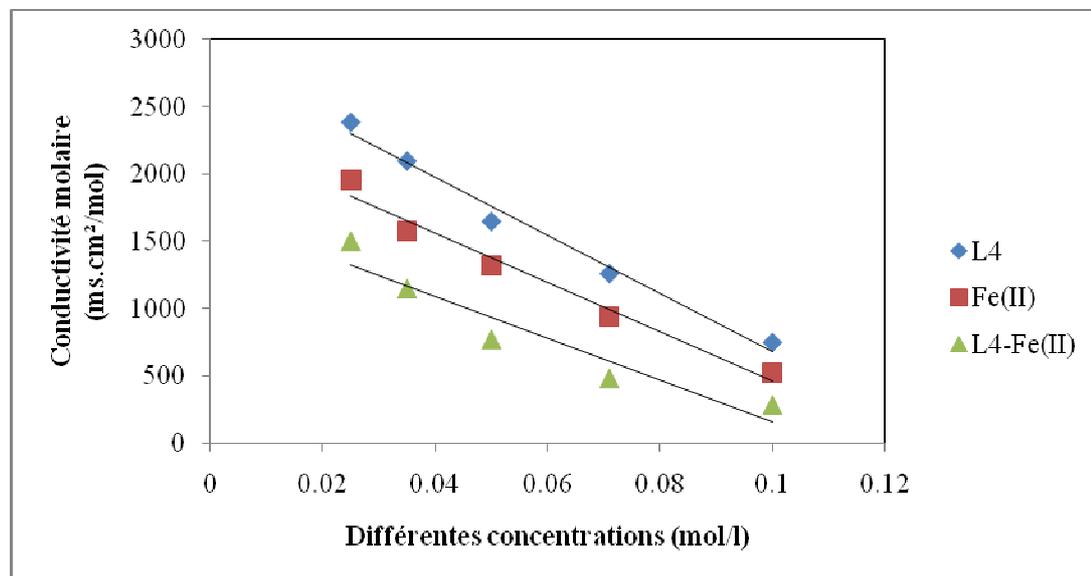
**Figure 24 : Conductivité molaire de complexe L3-Fe(II) des mélanges de solution du fer (II) avec L-sérine hydrazide (L3) à différentes concentrations.**

Les valeurs de la conductivité spécifique pour la complexation de ligand (L4) à partir de Fe(II) à différentes concentrations sont regroupées dans le tableau B.10.

**Tableau B.10 : Conductivité spécifique de (L4), Fe(II) et L4-Fe(II) à différentes concentrations à 27 °C.**

Concentration (mole/l)	$X_{L4}$ ( $\mu\text{s/cm}$ )	$X_{\text{Fe(II)}}$ ( $\mu\text{s/cm}$ )	$X_{L4\text{-Fe(II)}}$ ( $\mu\text{s/cm}$ )
0.01	18.45	5.24	2.87
0.005	6.29	4.73	2.42
0.0025	4.11	3.31	1.93
0.00125	2.617	1.973	1.435
0.000625	1.489	1.226	0.9375

Les valeurs de la conductivité molaire pour la complexation de ligand (L4) à partir de Fe(II) à différentes concentrations sont résumées dans la figure 25.



**Figure 25 : Conductivité molaire de complexe L4-Fe(II) des mélanges de solution du fer (II) avec 5(L-1-amino-2-hydroxyethyl)-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione (L4) à différentes concentrations.**

## Discussion

En examinant les graphes (fig. 22, fig. 23, fig. 24, fig. 25) :

La figure 22 montre que le graphe du complexe de L-sérine (L1) avec le fer (II) se distingue fortement des deux graphes des deux espèces : le ligand et le métal. La conductivité molaire du mélange augmente linéairement avec l'augmentation de la concentration du mélange.

La courbe du complexe de L-sérine hydrazide (L3) avec le fer (II) se distingue nettement de celles du ligand (L3) et du métal Fe (II) (figure 24), ce point est une indication claire de la formation d'une nouvelle espèce qui pour nous représente un complexe.

En comparant les conductivités molaires du complexe de L-sérine (L1) avec le fer (II) à celle du L-sérine hydrazide (L3) avec le fer (II), la structure de L-sérine hydrazide lui confère une meilleure habilité à la complexation.

La figure 23 et 25 montre que la complexation entre les ligands L-sérine méthyl ester (L2), 5(L-1-amino-2-hydroxyethyl)-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione (L4) et le fer (II) n'est pas confirmée par conductivité.

Toutefois, lorsque les conductivités molaires des complexes L-Ni(II) et L-Fe(II) sont comparés, il a été remarqué que L-sérine hydrazide (L3) est un meilleur agent complexant et a une capacité complexante que les autres ligands.

Le complexe de nickel (II) est plus conducteur que le complexe de fer (II).

## Chapitre B.3 : Évaluation de l'activité biologique

### B.3.1. Introduction

Le progrès dans le développement d'antibactérien a connu un grand essor<sup>62</sup>. Les produits de synthèse se virent ainsi d'être d'excellents agents antimicrobiens.

L'évaluation de l'activité biologique des produits synthétisés est une bonne méthode pour découvrir de nouvelles substances bioactives, et la recherche de nouveaux composés biologiquement actifs suscitent un intérêt de plus en plus croissant.

Tout le long de ce travail de synthèse organique, nous avons préparé des composés organiques et en particulier les complexes organométalliques et nous voulons tester leurs activités biologiques.

Les principales maladies causées par les espèces microbiennes sélectionnées sont résumées dans le tableau B.11.

**Tableau B.11 : Pathogénicité des espèces microbiennes testées.**

Espèces microbiennes	Maladies provoquées
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Les infections de peau (telles que des brûlures et faire pression sur les ulcères), des infections d'appareil urinaire, diarrhée épidémique infantile et tous autres maladies de diarrhée, bronchite, pneumonie, bronchiectasies, méningite, ulcères cornéens <sup>63</sup> ...
<i>Escherichia coli</i>	Diarrhées, infections de l'arbre urinaire, septicémies, infection intestinales <sup>64</sup> ...
<i>Staphylococcus aureus</i>	Les infections de la peau (furoncles, anthrax, cellulite, panaris, impétigos...), infection nosocomiales, toxi-infections alimentaires <sup>64</sup> .

### B.3.2. Test antibactérien

Nous avons évalué *in vitro* le pouvoir antibactérien de nos produits synthétisés en les classant en trois séries:

- ✓ Série n°1: regroupe les produits synthétisés organiques (**L1, L2, L3, L4**).
- ✓ Série n°2: regroupe les complexes organométalliques synthétisés à partir de nickel (II) [**N1=L1-Ni(II), N2=L2-Ni(II), N3=L3-Ni(II), N4=L4-Ni(II)**].
- ✓ Série n°3: regroupe les complexes organométalliques synthétisés à partir de fer (II) [**F1=L1-Fe(II), F2=L2-Fe(II), F3=L3-Fe(II), L4=L4-Fe(II)**].

On tester l'activité des composés synthétisés et l'antibiotique par la méthode standard des disques.

D'après les résultats obtenus, les séries des produits testés semblent d'être doués d'une activité inhibitrice assez importante via les trois souches utilisés. Le diamètre d'inhibition est compris entre **0** et **37 mm**. La lecture des résultats obtenus se fait par la mesure de la zone d'inhibition, qui présentée par une auréole formée autour de chaque disque où aucune croissance n'est observée, les valeurs sont comparées avec celles de référence<sup>65,66</sup>. Les antibiotiques utilisés comme références est *L'ampicilline (A)* et la gentamicine (G) contre les souches bactériennes à gram négatif (*Pseudomonas aeruginosa* et *Escherichia coli*) et à gram positif (*Staphylococcus aureus*).

Notons que le DMSO n'a aucun effet inhibiteur sur la croissance des germes testés où on note l'absence de toutes zones d'inhibition entourant les disques imbibées de ce solvant.

La détermination de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques est basée sur les normes américaines CLSI :

**Tableau B.12 : Evaluation de l'activité antibactérienne<sup>67</sup>.**

Zone d'inhibition (mm)			Equivalent CMI µg/ml		
Sensible	Intermédiaire	Résistant	Sensible	Intermédiaire	Résistant
≥23	20-22	≤19	≤1	2	≥4

 Discussion

- ❖ Pour **la série n°1**, tous les composés ont montré des activités considérables contre les souches bactériennes à *gram négatif* (*Pseudomonas aeruginosa* et *Escherichia coli*) et à *gram positif* (*Staphylococcus aureus*) avec un diamètre d'inhibition compris entre 10 et 30 mm. Par ailleurs, le composé (L1) a manifesté une très bonne activité antibactérienne vis-à-vis des trois bactéries avec un diamètre d'inhibition compris entre 26 et 30 mm et qui est très important vis-à-vis de celui des deux antibiotiques utilisés, qui compris entre 11 et 26 mm. De même pour le composé (L3), son activité est aussi remarquable son diamètre d'inhibition est compris entre 22 et 25 mm (tableau B.13, figure 26).
- ❖ Les composés de **la série n°2** présentent en général une bonne activité envers *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus* et une activité remarquable via *Pseudomonas aeruginosa*. Par ailleurs on note une forte activité de tous complexes de nickel(II) sur *Escherichia coli* avec une zone d'inhibition comprise entre à 30 et 32 mm. Le composé (N1) montre une inhibition meilleure que la gentamicine et l'ampicilline via la bactérie *Staphylococcus aureus* (tableau B.13, figure 27).
- ❖ Concernant **la série n°3 les niveaux de sensibilité des bactéries vis-à-vis des composés sont remarquables. Ils présentent une forte activité via *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* avec un diamètre d'inhibition compris entre 10 et 25 mm, Par ailleurs on note qu'aucune zone d'inhibition n'a été observée autour de disque de composé (F1) avec *Escherichia coli*, cette souche possède un potentiel de résistance très élevé contre l'action antibactérienne de ce composé** (tableau B. 13, figure 28).

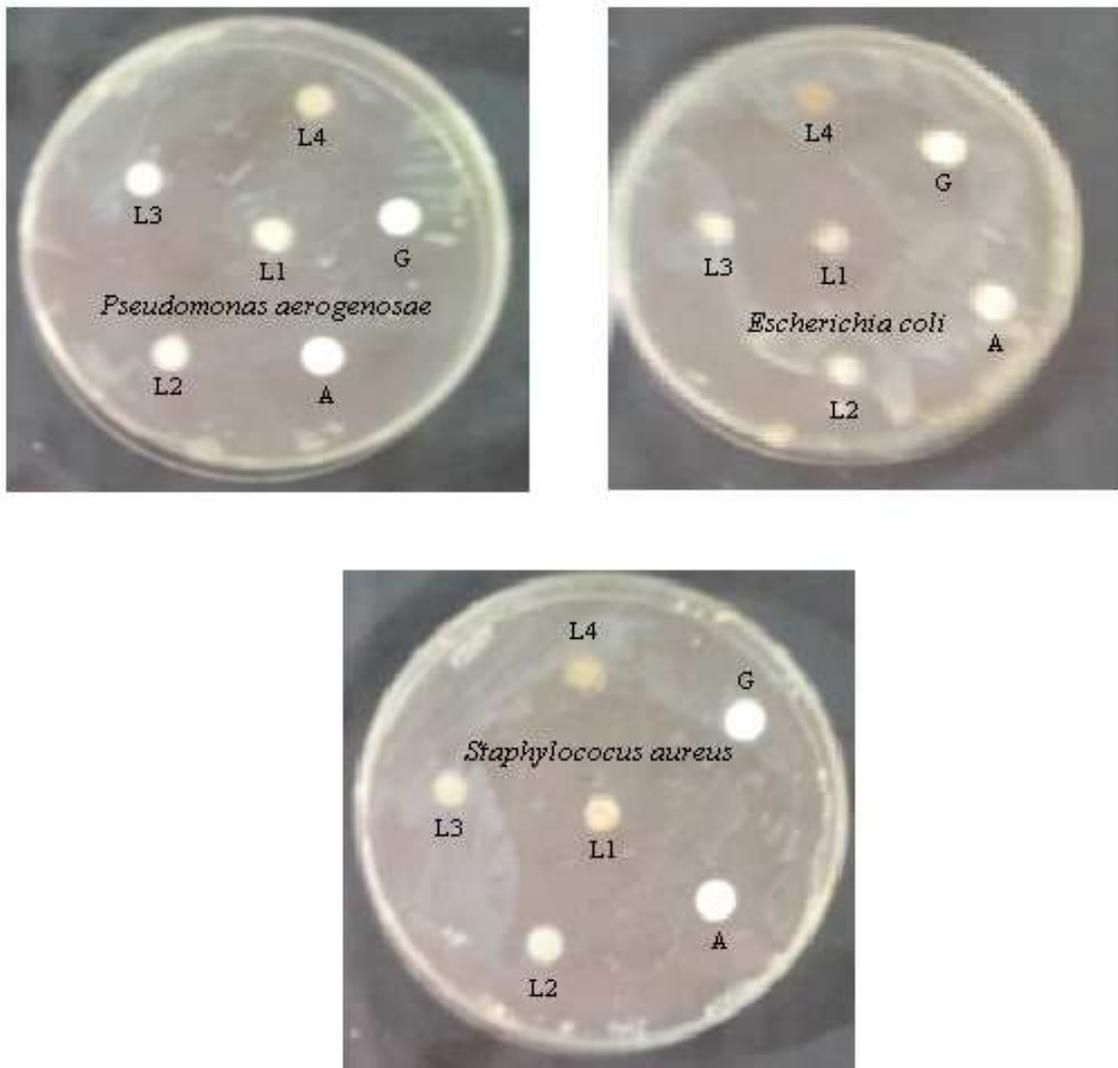


Figure 26 : Antibiogramme des produits de la série n°1 vis-à-vis des souches de bactéries étudiées

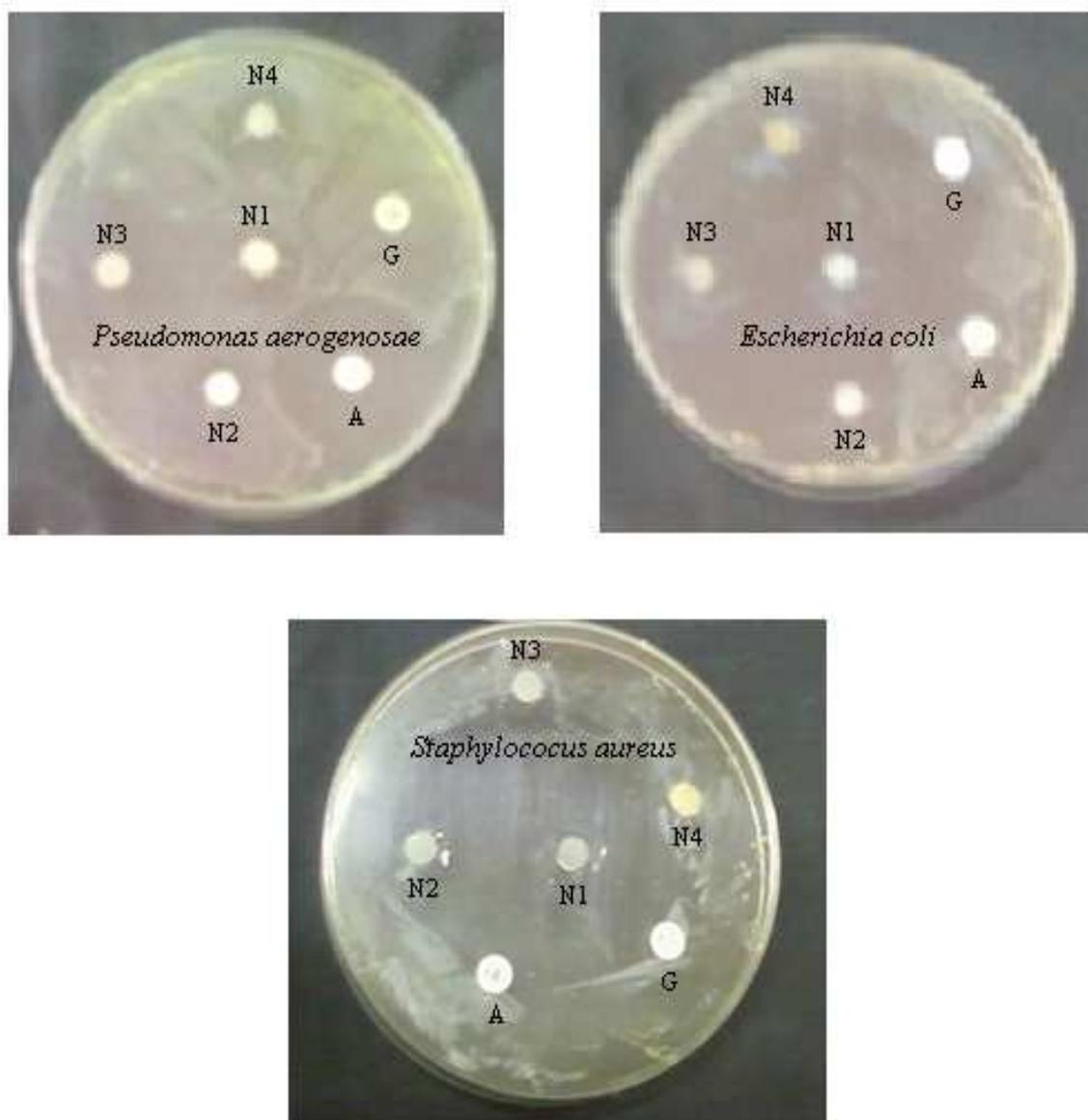
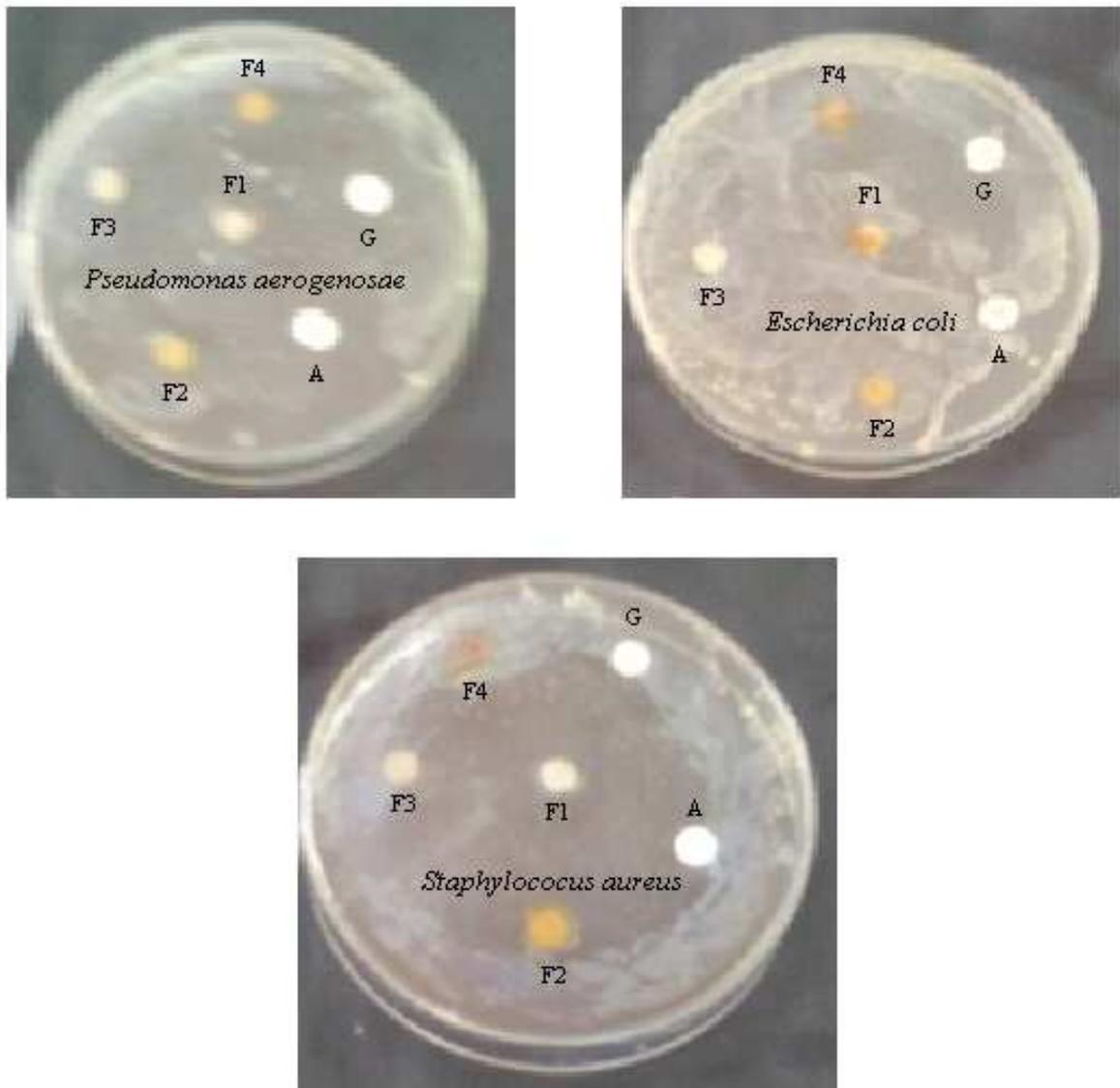


Figure 27 : Antibiogramme des produits de la série n°2 vis-à-vis des souches de bactéries étudiées



**Figure 28 : Antibiogramme des produits de la série n°3 vis-à-vis des souches de bactéries étudiées**

### B.3.3. Sensibilité des souches (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*) à nos produits synthétisés

Les résultats de sensibilités des souches bactériennes (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*) à nos produits synthétisés sont regroupés dans le tableau B.13.

**Tableau B.13 : Sensibilité des souches bactériennes aux composés de la série 1, 2, 3**

<i>microorganismes</i>		Souches à gram négatif		Souches à gram positif
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
		Zone d'inhibition (mm)	Zone d'inhibition (mm)	Zone d'inhibition (mm)
Composés de la série 1	L1	28	30	26
	L2	25	11	18
	L3	25	23	22
	L4	14	10	24
Composés de la série 2	N1	11	31	37
	N2	12	32	15
	N3	32	32	9
	N4	16	30	25
Composés de la série 3	F1	25	0	24
	F2	15	10	18
	F3	15	24	25
	F4	20	22	19
Ampicilline		23	12	18
Gentamicine		11	26	21

## *Partie C : Partie expérimentale*

*Chapitre C.1 : Généralités*

*Chapitre C.2 : Synthèses*

*Chapitre C.3 : Complexation par conductimétrie*

*Chapitre C.4 : Activités biologiques*

## Chapitre C.1: Généralités

### C.1.1. Techniques et appareillages utilisés

*a) Chromatographie* : les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées avec de couches minces du gel de silice sur des plaques en verre. Ces derniers sont préparés au niveau de notre laboratoire. Après élution dans le solvant approprié, les plaques sont révélées par le ninhydrine.

*b) Température de fusion* : les points de fusion sont mesurés en tubes capillaires avec un appareil electrothermal ( $T_{\max} = 400^{\circ}\text{C}$ ), (laboratoire de chimie organique bioactive LCOB USTO).

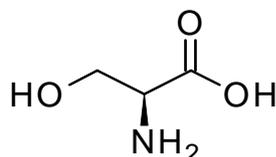
*c) Spectroscopie infrarouge* : la spectroscopie infrarouge a été enregistrée à l'aide de pastilles de KBr, dans un spectrophotomètre de type JASCO V-530, entre  $4000$  et  $400\text{ cm}^{-1}$  (laboratoire de chimie organique appliquée, Département de Chimie. Université d'Oran Es-Sénia).

*d) Spectroscopie électronique* : les spectres UV-Visible ont été enregistrés sur un spectrophotomètre de type SAFAS, en utilisant des cuves en quartz de  $1\text{ cm}$  d'épaisseur.

*e) Conductivité* : la conductivité a été déterminée par conductimétrie sur un conductimètre Siemens. (Laboratoire de STEP (traitement des eaux), USTO-MB).

*f) Tests biologiques* : tous les tests biologiques ont été effectués au niveau du laboratoire de chimie organique bioactive LCOB, USTO.

### C.1.2. Le produit de départ



#### ❖ Généralité

Nom chimique : L-sérine (**L1**)

Synonymes : L-2-Amino-3-hydroxypropionic Acid; beta-Hydroxyalanine, a-amino-b-hydroxypropionic acid, 3-hydroxy-alanine.

Formule moléculaire brute :  $C_3H_7NO_3$

❖ **Propriétés physiques et chimiques**

Aspect : Poudre cristalline blanche, Soluble libre dans l'eau, Pratiquement insoluble en éthanol et éther

Poids moléculaire : 105.09 g/mol

Point de fusion : 228°C (avec la décomposition)

Densité : 1.537 (l'eau = 1)

❖ **Données de stabilité et de réactivité**

Stabilité : Le produit est stable.

Corrosivité : Non-corrosif en présence de verre.

## Chapitre C.2: Synthèses

### C.2.1. Synthèse et caractérisation des ligands

#### C.2.1.1. Synthèse du L-sérine méthyl ester (L2)

L-sérine (**L1**) (1 gr, 0.00952 mole) est dissous dans le méthanol (25 ml), on y ajoute sous agitation magnétique de l'acide sulfurique concentré (0.9 ml). Le mélange est porté au reflux à une température de 80 °C pendant 20 heures. L'évolution de la réaction a été suivie par CCM (méthanol-chloroforme: 2/3)  $R_f = 0.74$ .

Après refroidissement de la solution à la température ambiante, on sépare la phase organique dissoute dans la phase aqueuse par extraction en utilisant l'acétate d'éthyle. La phase organique subit une neutralisation avec le bicarbonate de sodium jusqu'à un pH = 7, puis séchage sur du sulfate de magnésium anhydre  $MgSO_4$ , le produit est filtré pour donner des cristaux jaunes clairs (**L2**) (0.67gr, 67%).

- Point de fusion = 121.5 °C.

- Spectroscopie IR (KBr)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) : 1749.12 (C=O).

- Spectroscopie UV ( $H_2O$ ),  $\lambda_{max}$  nm (ABS) : 255 (0.3682) ; 330 (0.2087).

#### C.2.1.2. Synthèse du L-sérine hydrazide (L3)

L-sérine méthyl ester (**L2**) (1 gr, 0.0084 mole) est dissous dans l'éthanol (5 ml). On ajoute l'hydrazine hydraté 64% (1.08 ml) goutte à goutte. Le mélange est porté à reflux dans à une température de 80 °C, sous agitation magnétique pendant 24 heures.

La réaction est suivie par CCM (méthanol-chloroforme: 2/3)  $R_f = 0.5$ . L'évaporation du solvant conduit à un solide sous forme de cristaux marron jaunâtres (**L3**), avec un rendement de 85%.

- Point de fusion : 143.7 °C

- Spectroscopie IR (KBr)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) : 3332.39 (NH,  $NH_2$ ), 1621.84 (CO-N).

- Spectroscopie UV ( $H_2O$ ),  $\lambda_{max}$  nm (ABS) : 275 (2.3905).

**C.2.1.3. Synthèse du 5(L-1-amino-2-hydroxyethyl)-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione (L4)**

L-sérine hydrazide (**L3**) (1.4 gr, 0.0087 mole) est dissout dans l'éthanol (30ml). KOH (0.5 gr dissous dans 8ml l'éthanol) est ajouté au mélange sous agitation magnétique, puis on y ajoute goutte à goutte en excès de sulfure de carbone CS<sub>2</sub> (0.6 ml).

Le mélange est porté au reflux à T=60 °C pendant 6 heures. La solution est restée telle qu'elle était auparavant (couleur jaune). L'avancement de la réaction est suivi par CCM (méthanol-chloroforme : 2/3) R<sub>f</sub>=0.72. La solution est refroidie à la température ambiante puis concentrée et acidifiée avec du HCl dilué (10 %) jusqu'au pH = 5. Après lavage avec l'acétate d'éthyle et recristallisation dans l'éthanol. (1.06 gr) de produit (**L4**) sont obtenus sous forme de cristaux jaunes.

Rendement : 76%

Point de fusion : 112.7 °C

- Spectroscopie IR (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) : 1405.85 (C=S), 1623.77 (C=N), 3425.92 (NH) et 1116.58 (COC).

- Spectroscopie UV (H<sub>2</sub>O),  $\lambda_{\max}$  nm (ABS) : 250 (0.7134) ; 325 (1.6539).

**C.2.2. Synthèse et caractérisation des complexes de nickel (II) et fer (II)**

A 2.10<sup>-3</sup> mole de ligand dissout dans le minimum d'un mélange (méthanol/eau distillée) (2/1). À cette solution, on ajoute 10<sup>-3</sup> mole de chlorure métallique dissout dans le méthanol. Après addition de soude au mélange jusqu'à pH basique, celui-ci est maintenu sous agitation et à reflux pendant environ 6 heures à 60°C. La solution est laissée en évaporation lente et le solide résultant est filtré, lavé plusieurs fois à l'eau distillée et à l'éthanol puis séché.

Les caractéristiques physiques et spectroscopiques des différents complexes seront établies et discutées dans le chapitre B.

L'ensemble des complexes élaborés se caractérisent par des points de fusion dépassant largement 200 °C.

**C.2.2.1. L1-Ni(II)**

- Spectroscopie IR (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) : 1589.06 (COO).

- Spectroscopie UV dans MeOH ou DMSO,  $\lambda_{\max}$  nm (ABS) : 260 (0.8024).

**C.2.2.2. L2-Ni(II)**

- Spectroscopie IR (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1641.13 (C=O).
- Spectroscopie UV dans MeOH ou DMSO,  $\lambda_{\text{max}}$  nm (ABS) : 245 (1.7887), 325 (0.7203).

**C.2.2.3. L3-Ni(II)**

- Spectroscopie IR (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1609.31 (CO-N).
- Spectroscopie UV dans MeOH ou DMSO,  $\lambda_{\text{max}}$  nm (ABS) : 250 (0.13567).

**C.2.2.4. L4-Ni(II)**

- Spectroscopie IR (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1472.38, 1404.89 (C=S), 1631.48 (C=N).
- Spectroscopie UV dans MeOH ou DMSO,  $\lambda_{\text{max}}$  nm (ABS) : 230 (1.1377), 325 (0.4125).

**C.2.2.5. L1-Fe(II)**

- Spectroscopie IR (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1631.48 (COO).
- Spectroscopie UV dans MeOH ou DMSO,  $\lambda_{\text{max}}$  nm (ABS) : 255 (0.4813), 330 (0.3816).

**C.2.2.6. L2-Fe(II)**

- Spectroscopie IR (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1745.26 (C=O).
- Spectroscopie UV dans MeOH ou DMSO,  $\lambda_{\text{max}}$  nm (ABS) : 270 (0.5578).

**C.2.2.7. L3-Fe(II)**

- Spectroscopie IR (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1631.48 (CO-N).
- Spectroscopie UV dans MeOH ou DMSO,  $\lambda_{\text{max}}$  nm (ABS) : 280 (2.5984).

**C.2.2.8. L4-Fe(II)**

- Spectroscopie IR (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1402.96 (C=S), 1633.41 (C=N).
- Spectroscopie UV dans MeOH ou DMSO,  $\lambda_{\text{max}}$  nm (ABS) : 265 (0.8088), 310 (0.7671), 350 (0.7068).

## Chapitre C.3: Complexation par conductimétrie

### C.3.1. Mode opératoire

Dans un premier temps, une solution mère de chaque produit synthétisé (**L1**), (**L2**), (**L3**), (**L4**) est préparée à une concentration de  $10^{-3}$  avec le méthanol et le DMSO ainsi que les chlorures de Ni(II) et les chlorures de Fe(II) avec le méthanol. Des dilutions seront effectuées avec les différents solvants, pour chaque fois à la concentration voulue.

Chaque dilution est obtenue en respectant la loi de dilution :

$$C_1 \cdot V_1 = C_2 \cdot V_2$$

$C_1$  : Concentration de la solution mère.

$V_1$  : Volume pris de la solution mère.

$C_2$  : Concentration à préparer.

$V_2$  : Volume final voulu.

Les mesures de la conductivité sont réalisées à l'aide d'un conductimètre Siemens, sur des solutions de différentes concentrations à 25°C.

On met l'appareil en marche, on l'étalonne avec une solution de KCl de concentration connue, et donc de conductivité connue, on plonge ensuite l'électrode dans notre échantillon, on laisse se stabiliser et on lit ensuite sa conductivité en ( $\mu\text{S cm}^{-1}$  ou  $\text{mS.cm}^{-1}$ ).

On rince l'électrode après chaque mesure.

## Chapitre C.4: Activités biologiques

### C.4.1. Introduction

L'antibiogramme est un test qui permet de mesurer la capacité d'un antibiotique à inhiber la croissance bactérienne in vitro, il renseigne, par conséquent, sur la sensibilité des produits vis-à-vis des anti-infectieux.

En plus de l'aide à la décision thérapeutique qu'il apporte, l'antibiogramme permet la surveillance épidémiologiques, il oriente également l'identification bactérienne grâce aux phénotypes de résistance naturelle.

L'activité antimicrobienne in vitro des composés synthétisés a été étudiée contre plusieurs bactéries pathogènes à gram positif et les bactéries à gram négatif.

### C.4.2. Mode opératoire

Les produits ont été pesés et dissous dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) pour préparer les solutions courantes d'extrait de 10 mg/ml. Des disques de papier filtré diamètre de 5 millimètres saturés avec des solutions de chaque composé (concentration 10 mg/ml DMSO). Les microorganismes sont ensemencés sur une gélose nutritive ordinaire (GNO) puis incubés à 37 °C pendant 48 heures une colonie de chaque souche bactérienne est introduite dans un tube à essai contenant 9 ml d'eau distillé stérile. Quelques gouttes de cette suspension bactérienne sont déposées puis étalées, avec une pipette pasteur stérile, sur la surface de la boîte pétrie contenant le milieu Mueller Hinton. A l'aide d'une pince stérile, un disque de chaque produit à tester est déposé sur la surface de la boîte de pétri.

Les boîtes à incuber sont mises à 37°C pendant 24 heures. Les bactéries croissent sur toute la surface de la gélose sauf la ou elles rencontrent une concentration d'antibiotique suffisante pour inhiber leur croissance. On observe ainsi autour des disques une zone circulaire indemne de colonies ; appelée zone d'inhibition. L'activité inhibitrice a été évaluée en mesurant le diamètre de la zone claire observé autour du disque (en millimètre).

### C.4.3. Les micro-organismes utilisés

Les micro-organismes utilisés pour l'étude de l'activité antimicrobienne : trois souches bactériennes sont utilisées pour ce test :

Bactéries à gram négatif	Bactéries à gram positif
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Escherichia coli</i>	

### C.4.3. Les témoins

Des antibiogrammes ont été réalisés pour des disques de Gentamicine et de l'Ampicilline. Les diamètres d'inhibition ont été mesurés pour les deux antibiotiques de références.

La **gentamicine** est un antibiotique de la famille des aminoglycosides utilisé pour traiter divers types d'infections bactériennes, en particulier celles provoquées par des bactéries à gram négatif.

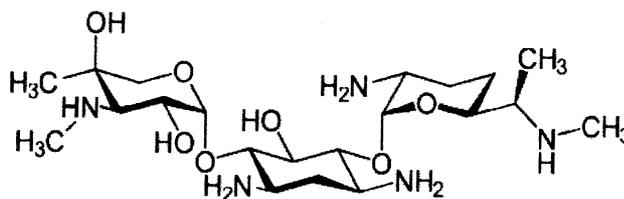
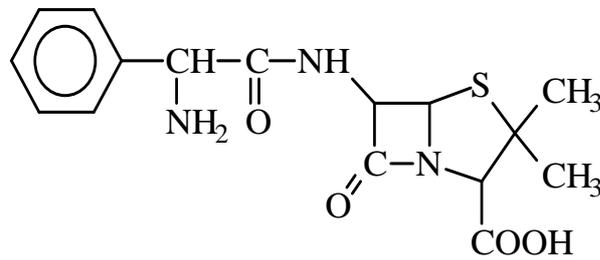


Figure 29 : La structure de la gentamicine

L'**ampicilline** est une aminopénicilline et, en tant que telle, un antibiotique à spectre large. Elle a été largement utilisée pour traiter les infections bactériennes depuis 1961, indiqué dans le traitement des infections bactériennes à germes sensibles.



**Figure 30 : La structure de l'ampicilline**

# *Conclusion générale*

Ce travail a visé l'élaboration d'un nouveau 1,3,4-oxadiazole-2-thione partant de l'acide aminé L-sérine comme produit de départ.

Pour arriver à ce produit, on a passé par la synthèse de produits intermédiaires à savoir : L-sérine méthyl ester, L-sérine hydrazide, 5[L-1-amino-2-hydroxyethyl]-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione.

Les structures des produits organiques synthétisés ont été élucidées par des méthodes physiques d'analyses classiques telles l'infrarouge.

Nos composés synthétisés présentent une double fonction, la première c'est leur tendance à la complexation, et la deuxième c'est leur convenance biologique.

Des complexes de nickel(II) et de fer(II) ont ensuite été synthétisés par réaction de ces quatre ligands (L-sérine, L-sérine méthyl ester, L-sérine hydrazide, 5[L-1-amino-2-hydroxyethyl]-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione) sur des chlorures métalliques, en milieu basique. Ceci a permis l'obtention de complexes du type  $ML_2$ , où l'ion métallique se trouve dans un entourage octaédrique.

Cet entourage a été révélé comme étant assuré par les atomes de nitrogène les hydroxyles (OH) en positions équatoriales, ainsi que par des ions chlorures ou des molécules d'eau en positions apicales.

L'ensemble de ces données nous ont été révélées par les méthodes d'analyse adéquates des complexes, telles les spectroscopies infrarouge et électronique ainsi que par la méthode conductimétrique, qui a été élaborée pour l'étude de la formation des complexes.

Les ligands synthétisés ainsi que leurs complexes de nickel(II) et fer(II) ont enfin subi des tests biologiques afin de mettre en exergue leurs propriétés antimicrobiennes.

En effet, différentes souches pathogènes à gram positif (*Staphylococcus aureus*) et à gram négatif (*Pseudomonas aerogenosae* et *Escherichia coli*) ont été testés, par utilisation de la méthode d'antibiogramme, les complexes de nickel(II) montrent une activité antimicrobienne excellente vis-

à-vis de la bactérie *Escherichia coli* et la bactérie *Staphylococcus aureus* avec une zone d'inhibition supérieure à celle de les antibiotiques amplement utilisés : l'Ampicilline et la Gentamicine.

L'ensemble des résultats obtenus aussi sur le plan organique que celui de la coordination ou de l'activité biologique confirment l'intérêt de nos différents produits.

Une telle étude bien que fragmentaire ouvre enfin de nouvelles perspectives quant à la complexation de ces produits synthétisés vis-à-vis d'autres ions métalliques tels le cobalt, le chrome et le platine...d'étudier leurs caractéristiques physiques et cinétiques.

Notre travail est donc une première étape, reste à évaluer les propriétés antifongiques et cytotoxique de ces produits synthétisés et leurs complexes.

*Références  
bibliographiques*

1. C. R. Mayer, P. Herson, R. Thouvenot, *Inorg. Chem.* 38, **1999**, 4159-4163.
2. K. Gudasi, *J. Serb. Chem. Soc.* 72, **2007**, 357-366.
3. Christos T. Chapis, *Bioinorganic Chemistry and Application*, 2, 2, **2004**, 43-53.
4. Espghan, *Journal Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 41, 2, **2005**, 12-18.
5. B. Beaufrère, *Métabolisme des acides aminés chez l'homme normal*, France, **2002**.
6. G.C. Barrett, D.T. Elmore, *Amino Acids and Peptides*, université Cambridge, **2004**.
7. M.G. Di Pasquale, *Amino Acids and Proteins for the Athlete*, Canada, **2008**.
8. L. Cynober, X. Leverve, J. Cosnes, P. Erny, M. Hasselmann, *Traité de Nitration Artificielle de l'Adulte*, Paris, **2001**, 47-62.
9. N. Mallikarjuna Rao, *Medical Biochemistry*, 2<sup>nd</sup>, New Delhi, **2006**.
10. J. Amaya-Farfan, M.T. Bertoldo Pacheco. *Amino Acid Encyclopedia of Food Science and Nutrition*, **2003**, 181-192.
11. Georgia Antonopoulou, Efrosini Barbayianni, Victoria Magrioti, Naomi Cotton, Daren Stephens, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16, 24, **2008**, 10257-10269.
12. T.S. Young, P.G. Schultz, *J. Biol. Chim.*, 285, **2010**, 11039-11044.
13. A. Goulding, S. Shrestha, K. Dria, E. Hunt, S.K. Deo, *Protein Eng Des. Sel.*, 21, **2008**, 101-106.
14. B. W. Bycroft, *Amino-acids, Peptides, and Proteins*, **2001**.
15. L. Merkel, L. Moroder, N. Budisa, *Chemical Protein Engineering*, **2008**, 29-64.
16. E. Juaristi, V. A. Soloshonok, *Enantioselective Synthesis of  $\beta$ -Amino Acids*, 2<sup>nd</sup>, Canada, **2005**.
17. K.J. Rodgers, N. Shiozawa, *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 40, **2008**, 1452-1466.
18. C. Chaveroux, S. L. Langlais, Y. Cherasse, J. Averous, L. Parry, V. Carraro, C. Jousse, A. C. Maurin, A. Bruhat, P. Fafournoux, *Biochimie*, 92, **2010**, 736-745.
19. J. H. KIM, C. A. MULLIN, *Journal of Chemical Ecology*, 24, 9, **1998**, 1499-1511.
20. Y. Todoroki, K. Narita, T. Muramatsu, H. Shimomura, T. Ohnishi, M. Mizutani, K. Ueno, N. Hirai, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2011**.
21. S. Ohmo, M. Matsui, T. Yokogawa, M. Nakamura, T. Hosoga, T. Hirarnatsu, M. Suzuki, N. Hayashi, K. Nishikawa, *J. Biochem.*, 141, **2007**, 335-343.
22. L. Tabatabaie, L.W. Klomp, R. Berger, T.J. de Koning, *Molecular Genetics and Metabolism*, 99, **2010**, 256-262.

23. I.M.L.W. Keularts, E.M. Rubio-Gozalbo, L.J.M. spaapen, L. Dorland, T.J. de Koning et N.M. Verhoeven-Duif, *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk*, 35,3, **2010**, 189-191.
24. M. Stolz, P. Peters-Wendisch, *Applied and Environmental Microbiology*, 73, 3, **2007**, 750–755.
25. Y. Hirabayashi, S. Furuya, *Progress in Lipid Research*, 47, **2008**, 188–203.
26. T. A. Elzainy, M. M. Hassan, T. H. Ali, *J. Biol. Sci*, 6 (3), **2006**, 564-571.
27. S. Furuya, *Asia Pac J Clin Nutr*, 17 (S1), **2008**, 312-315.
28. L. Cao, W. Wang, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 39, 8, **2003**, 1072-1075.
29. A. G. Bayer, *Heterocycles in Organic and Combinatorial Chemistry*, 2<sup>nd</sup>, Russia, **2002**.
30. A. A. El-Emam, O. A. Al-Deeb, M. Al-Omar, J. Lehmann, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 12, 2004, 5107–5113.
31. M. Belkadi, A. Ali-Othmane, *Arkivok*, **2006**,9, 183-195.
32. F. Aydoğan, Z. Turgut, N. Öcal, *Turk J Chem*, 26, **2002**, 159-169.
33. Z. Khiati, *Mémoire de magister, Etude de la complexation et de l'extraction des métaux de transition*, Université des Sciences et de la Technologie d'Oran, **2004**.
34. F. T. Brahim, *Mémoire de magister, Synthèse, propriétés tensioactives et études biologiques des dérivés hétérocycliques et nucléosidiques de l'acide caproïque*, Université des Sciences et de la Technologie d'Oran, **2009**.
35. A. S. Aboraia, H. M. Abdel-Rahman, N. M. Mahfouz, Mahmoud A. El-Gendy, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14, **2006**, 1236–1246.
36. S. Joshi; A.V.Kamik. *Synth.Commi*. 32, (1), **2002**. 111-114.
37. A. Sugihara, *Synthesis of Nitrofuran Derivatives*, UDC, **2007**, 615-778. 35.
38. S. Sharma, V. K. Srivastava, A. Kumar, *Eur. J. Med. Chem*, 37, 2002, 689-697.
39. R. Deshmukh, A.K .Jha, A. S. Thakur, D. Dewangan, *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, 2 (1), **2011**, 215-219.

40. M. Srivastava, D. Singh, A. S. Kushwah, P.D.Gokulan, *Journal of Current Pharmaceutical Research*, 04, **2010**, 20-24.
41. N. R. Chilumuru, S. Ampati, S. Manda, D. Gadhe, *Journal of Advanced Pharmaceutical Sciences*, 1, 1, **2011**, 34-50.
42. M. Belkadi, A. Ali-Othmane, *Trends Applied Sci. Res*, 6, 1, **2011**, 19-33.
43. V. KR. Sahu, A. K. Singh, D. Yadav, *Int.J. ChemTech Res*, 3(3), **2011**, 1362-1372.
44. D. K. Solanki, M. B. Chauhan et M. T. Machhar, *Der Pharma Chemica*, 2 (4), **2010**, 79-85.
45. T. Akhtar, S. HAMEED, N. A. Al-Masoudi, R. Loddo, P. La Colla, *Acta Pharm*, 58, **2008**, 135–149.
46. H. Rajak, M. D. Kharya, P. Mishra, *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology*, 2, 1, **2009**, 390-406.
47. F. Z. Ben miloudi, Mémoire de magister, *Synthèses, caractérisation et activités biologiques des nucléosides avec base nucléosidique sui contient N, S et halogène*, Université des Sciences et de la Technologie d’Oran, **2010**.
48. B. J. F. Wang, G. E. Jabbour, E. A. Mash, J. Anderson, Y. Zhang, P. A. Lee, N. R. Armstrong, N. Peyhambarian, B. Kippelen, *Adv Mater*, 11(15), **1999**, 1266-1269.
49. M.A.Khan, G.M.Bouet, F.Vierling, J.Meulemestre, M.J.Shiving, *transit. Met. Chem.* 21, 1996. 231.
50. M.A.Khan, S.KauserALi, Gilles.M.Bouet, *J.Inorg.Biochem* 90, 2002,67.70.
51. Djurdjević et Jelić, *Transition Met. Chem*, 22, **1997**, 284-293.
52. A.E.M. Hofmeister, S.P.J. Albracht, W. Buckel, *FEBS Letters*, 351, **1994**, 416-418.
53. M. S. Easmin, M. S. Hossain, C. Sheikh, M. S. Islam, M. A. Islam et M. Rashid, *Pak. J. Biol.Sci*, 7(4), **2004**, 580-583.
54. S.J.Park, Y.K.Choi, S.S.Han, and K.W.Lee, *Bull. Korean Chem. Soc.* **1999**, 20.
55. C. Sheikh, M. S. Hossain, M. S. Easmin, M. S. Islam, M. A. Hossain et M. Rashid, *Pak. J. Biol.Sci*, 7(3), **2004**, 335-339.
56. Y. Inomata, T. Inomata et T. Moriwaki, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 44, **1971**, 365-372.
57. S. S. Patil, G. A. Thakur et V. R. Patil, *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 66, **2009**, 271-277.
58. P. Korhonen, *U. S. Patent*, 5, 541, 342, **1996**.

59. O. Versiane, J. Felcman, J. L. Miranda, R. A. Howiec et J. M. S. Skaklec, *Acta Cryst*, 61, **2005**, 2517-2519.
60. P. R. Reddy, P. Manjula, *J. Chem. Sci*, 119, 6, **2007**, 603–612.
61. R. M. Pashely, *The Journal of Physical Chemistry*, 109, **2005**, 1231.
62. L. Lagnika, *thèse de doctorat, Elude phytochimique et activité biologique des substances naturelles, université Louis Pasteur, Strasbourg, 2005.*
63. J. Gallen-Dautremer, *thèse de doctorat, Bactériémies à Pseudomonas aeruginosa en médecine interne : revue rétrospective de 51 épisodes, université Rêne Descartes Paris, 2007.*
64. D. Lamnaouer, *Détermination des propriétés biologiques (activités pharmacologiques et toxicologiques) des plantes médicinales et aromatiques du PNT, Afrique du Nord, 2002.*
65. O. Meyer, *Thèse de doctorat, Synthèses d'analogues du 1-Désoxy-D-Xylulose 5-Phosphate, inhibiteurs potentiels de la voie du Méthylérythritol Phosphate, université Louis Pasteur, 2004.*
66. D. Gennéa, H. H. Siegristb, *De l'antibiogramme à la prescription d'un antibiotique, Département de médecine hôpital de la ville CH-2300 La Chaux-de-fonds, 2003.*
67. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, Twentieth Informational Supplement, 30, 15, **2010**.

# *Annexe*

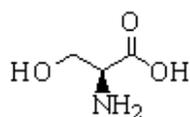
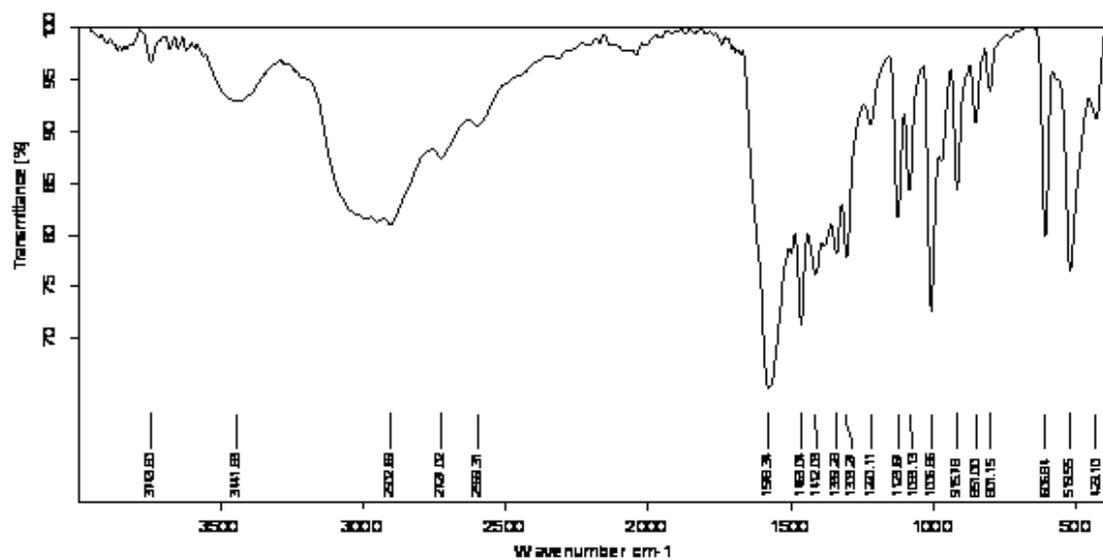


Figure 1: Spectre IR du composé L-sérine (L1)

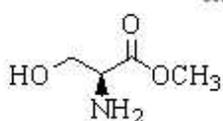
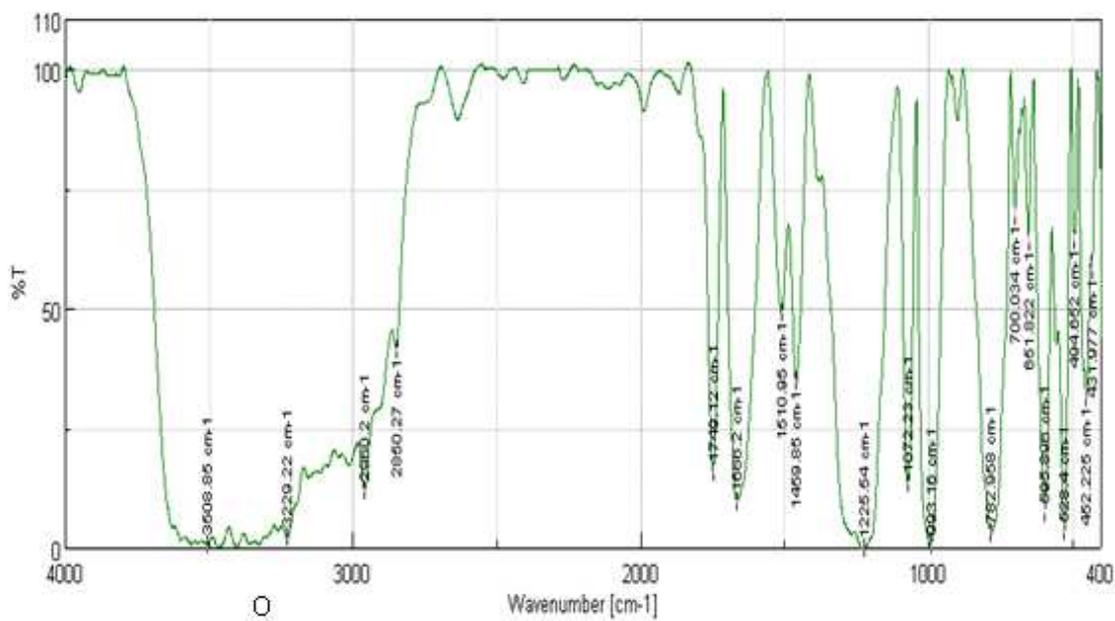


Figure 2: Spectre IR du composé L-sérine méthyl ester (L2)

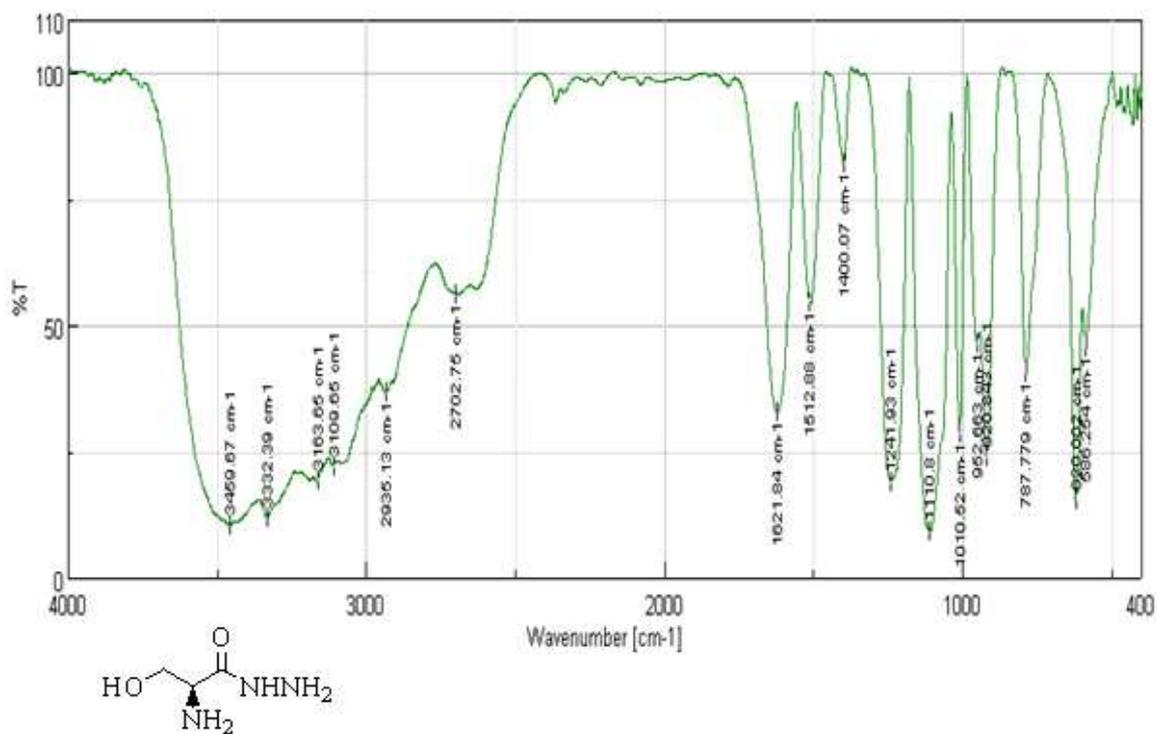


Figure 3: Spectre IR du composé L-serine hydrazone (L3)

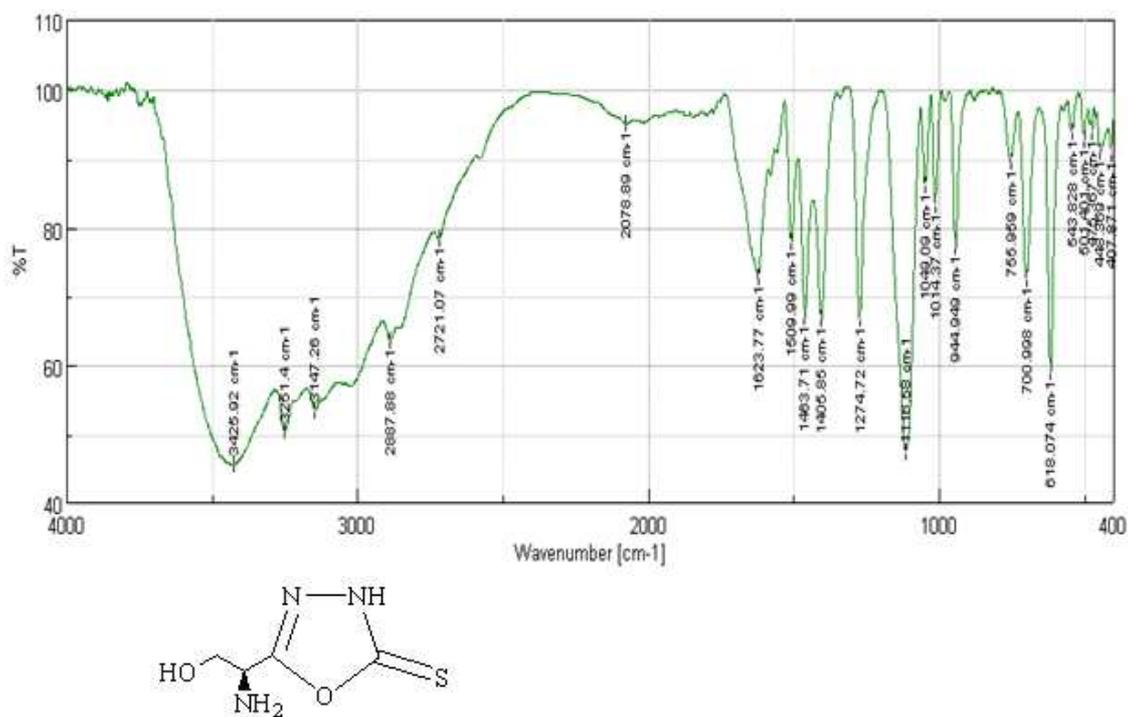
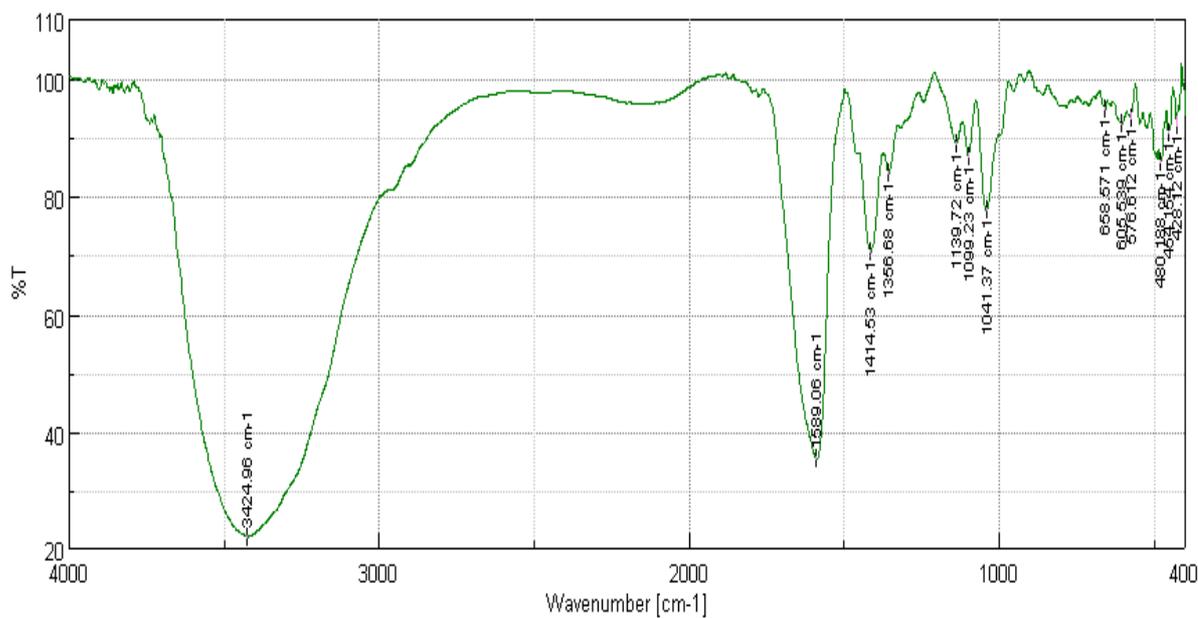
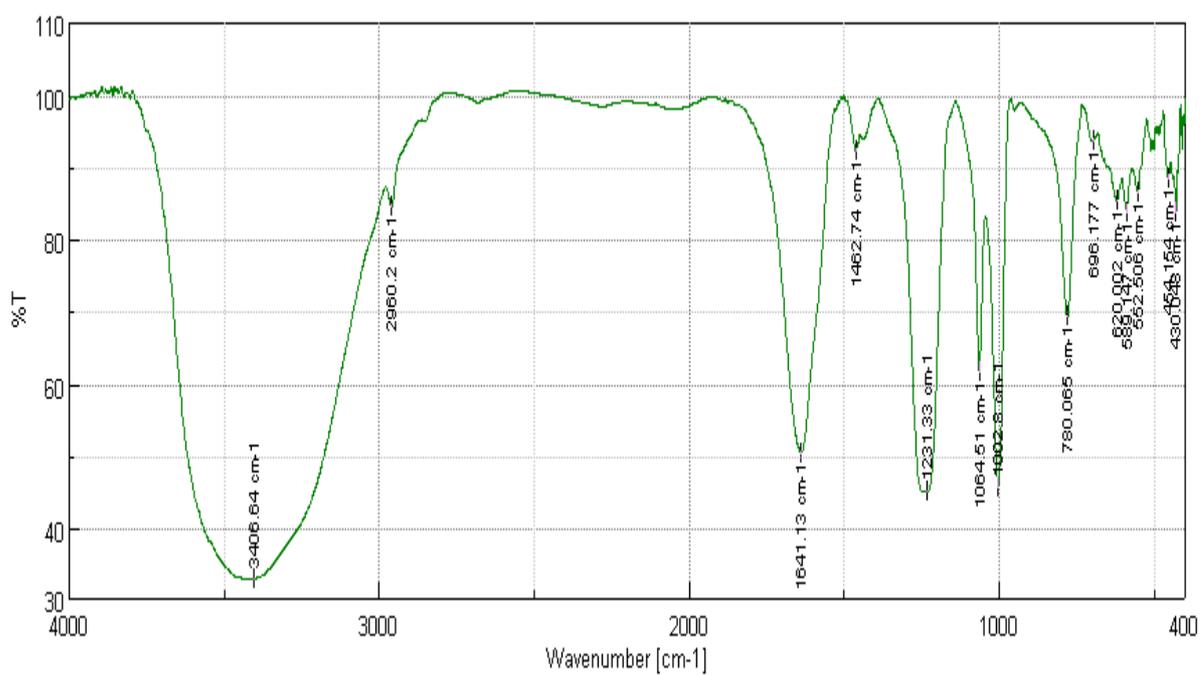
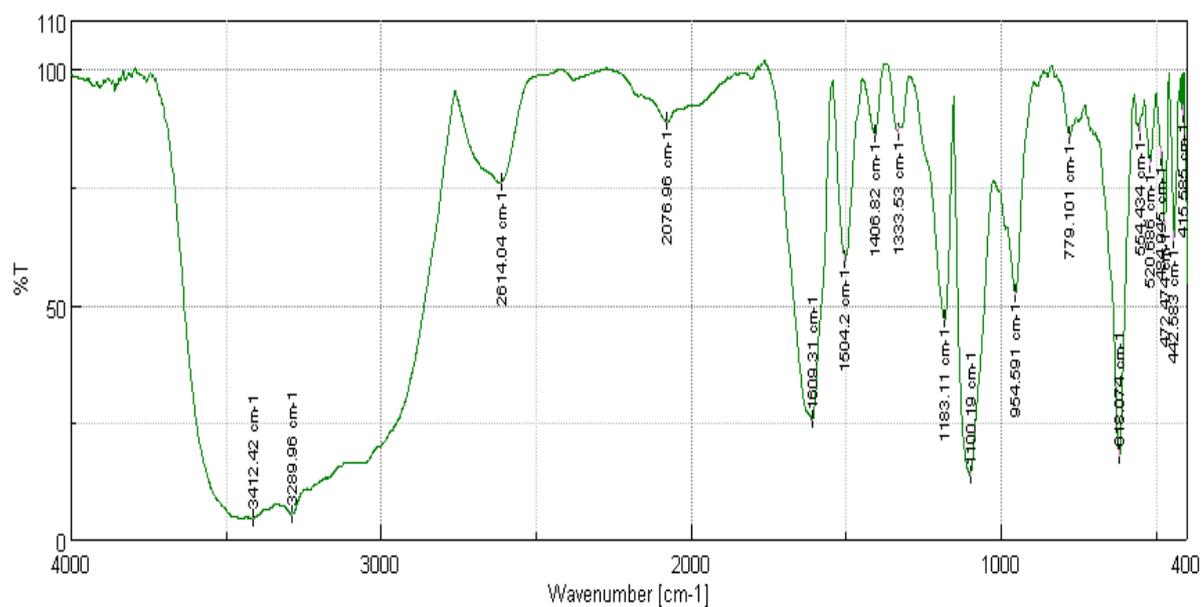
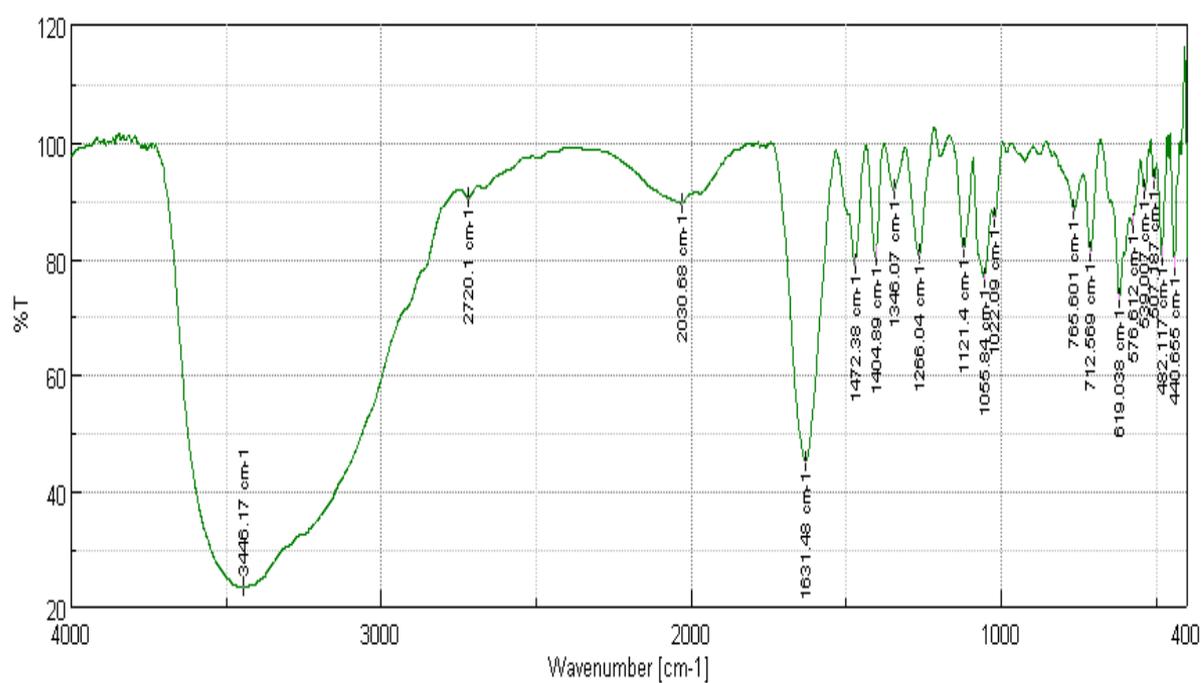


Figure 4: Spectre IR du composé 5(L-1-amino-2-hydroxyethyl)-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione (L4)

**Figure 5: Spectre IR du complexe L1-Ni(II)****Figure 6: Spectre IR du complexe L2-Ni(II)**



**Figure 7: Spectre IR du complexe L3-Ni(II)**



**Figure 8: Spectre IR du complexe L4-Ni(II)**

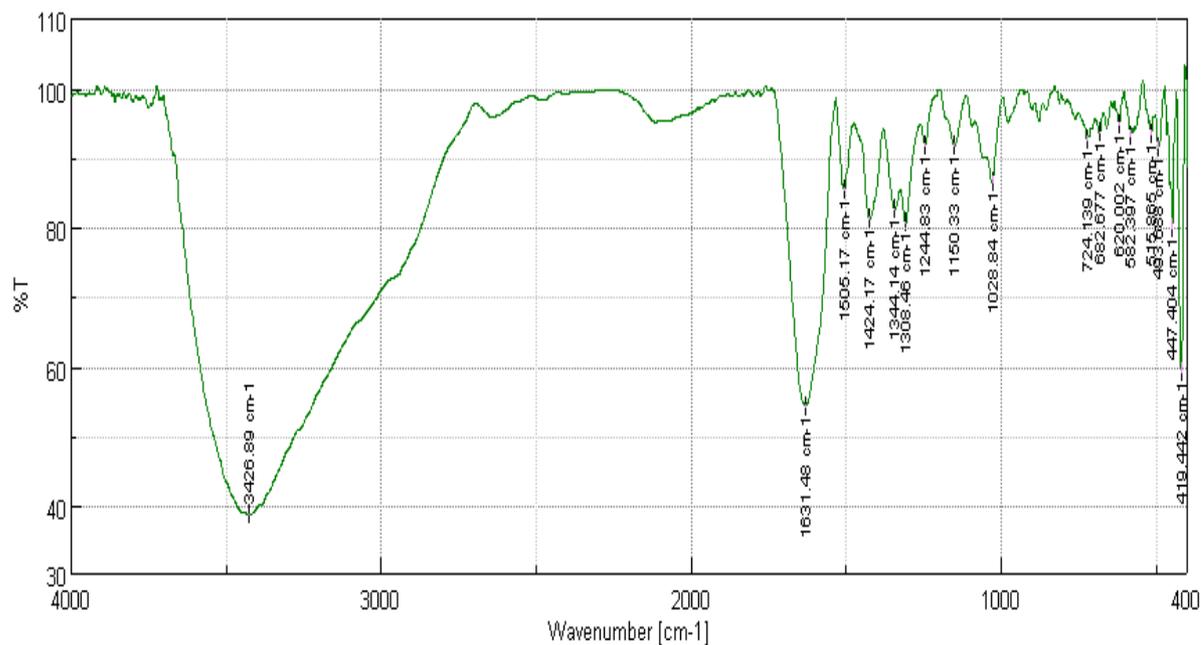


Figure 9: Spectre IR du complexe L1-Fe(II)

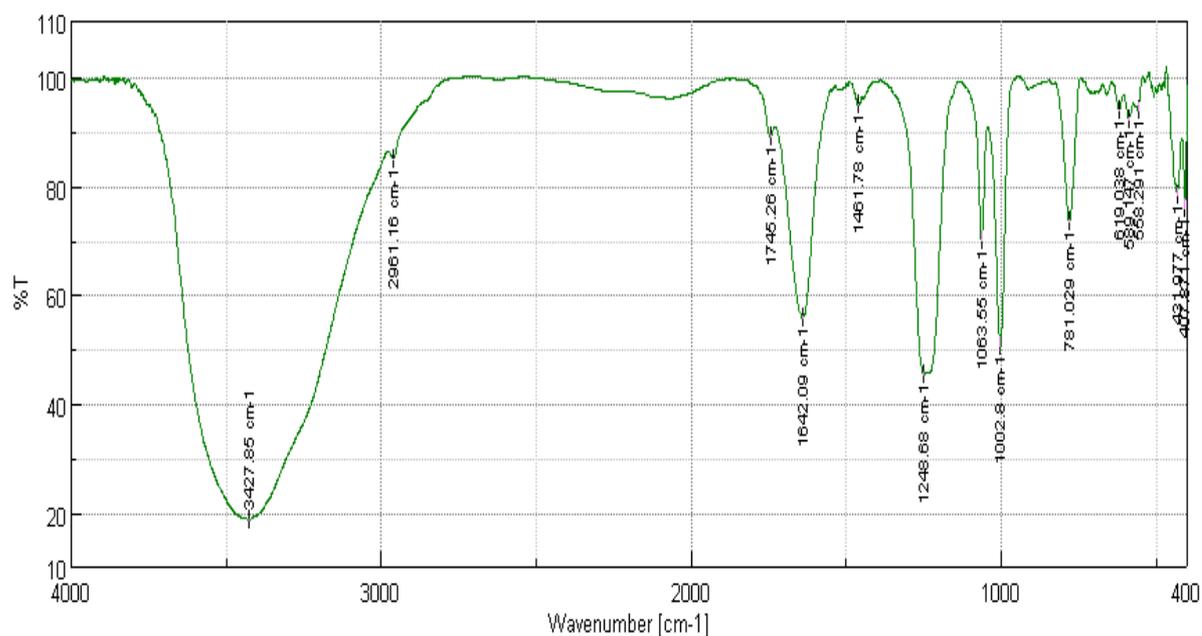


Figure 10: Spectre IR du complexe L2-Fe(II)

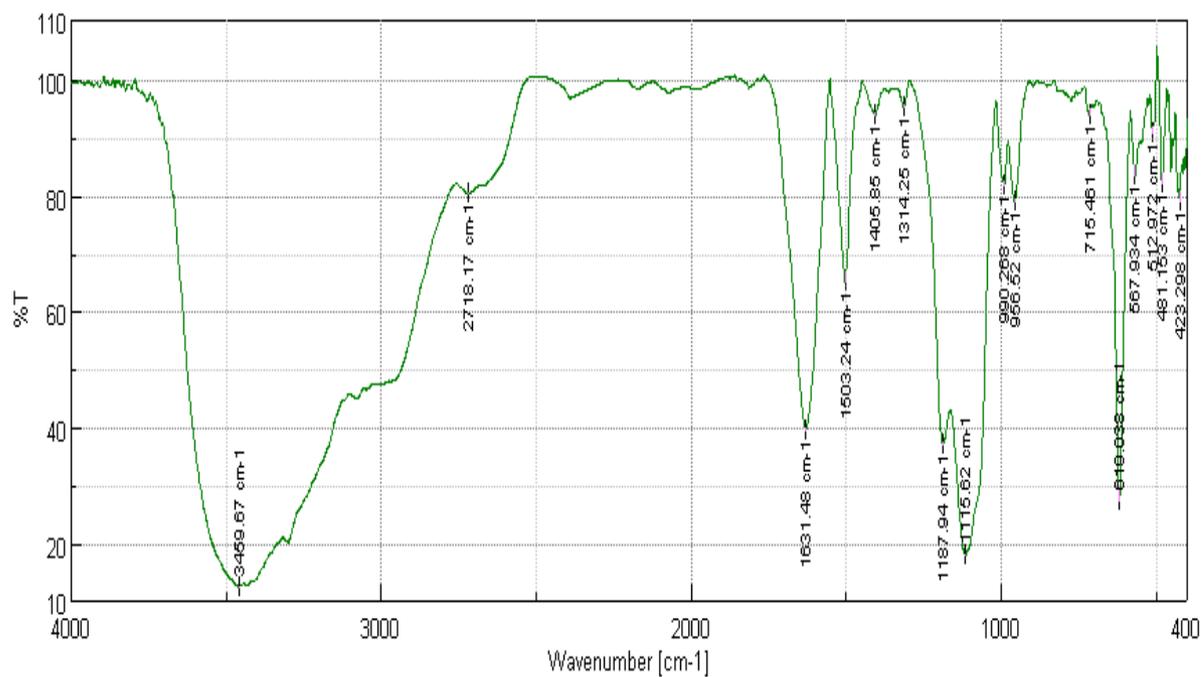


Figure 11: Spectre IR du complexe L3-Fe(II)

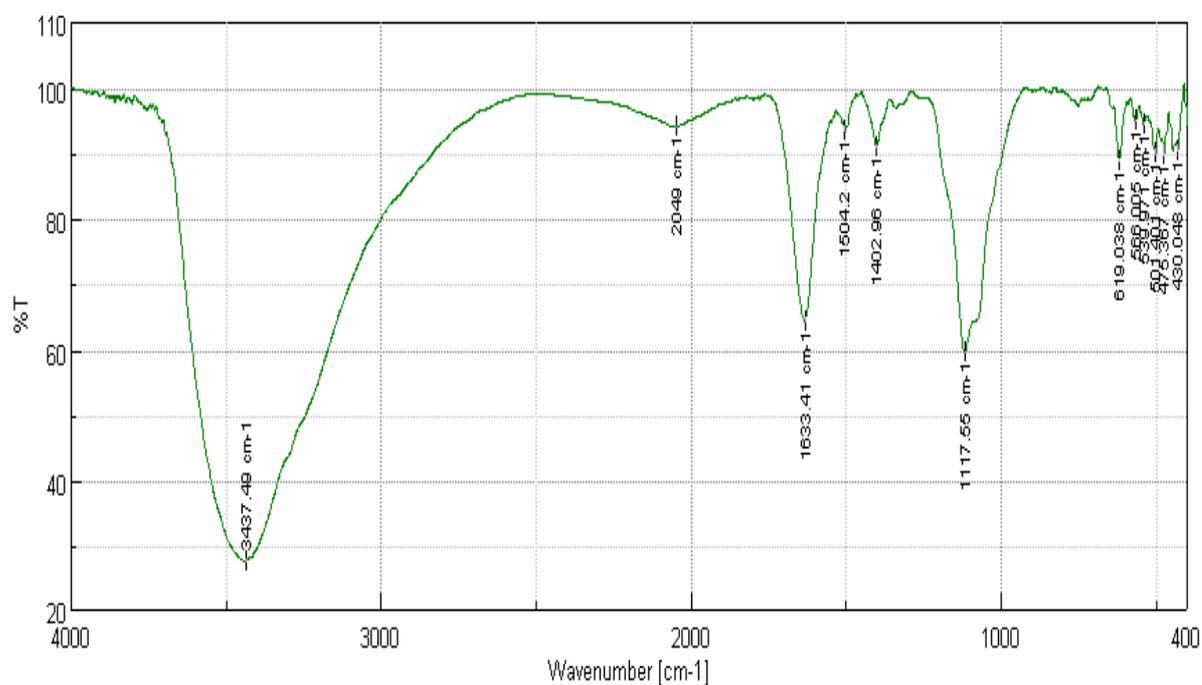


Figure 12: Spectre IR du complexe L4-Fe(II)

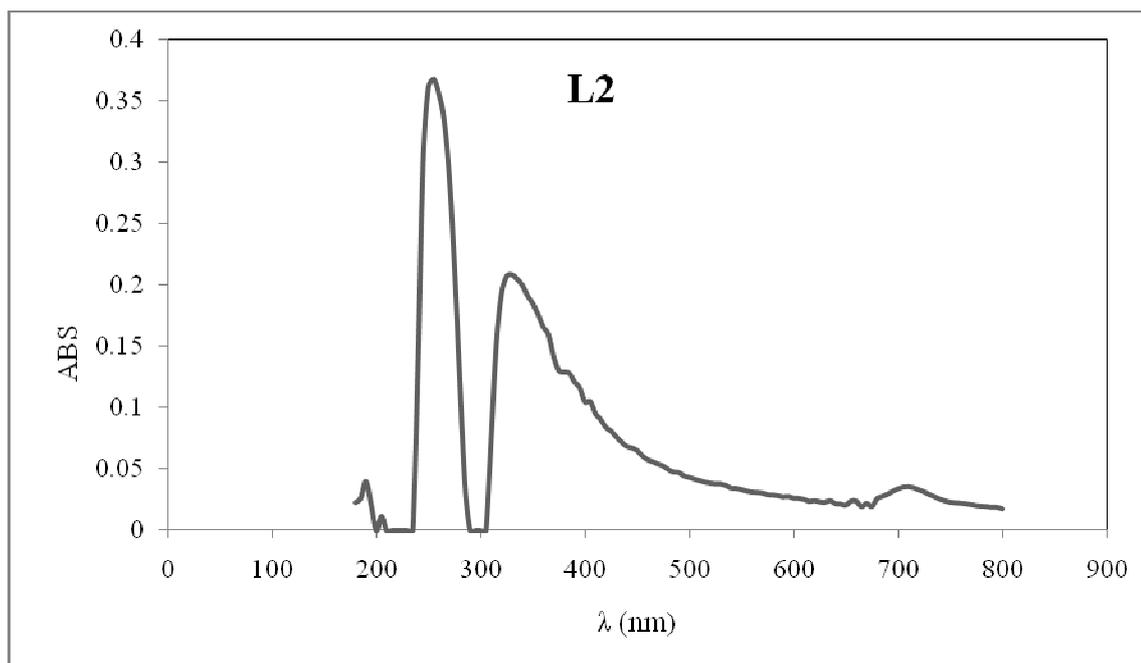


Figure 13 : Spectre d'absorption UV du composé L-sérine méthyl ester (L2)

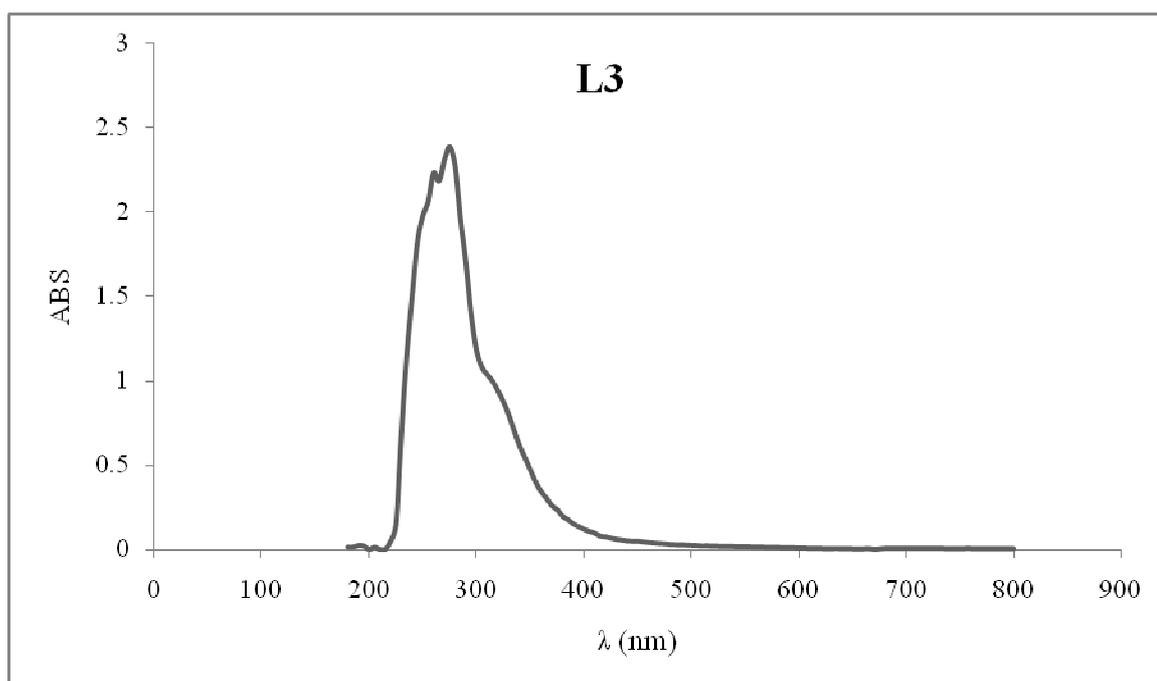


Figure 14: Spectre d'absorption UV du composé L-sérine hydrazide (L3)

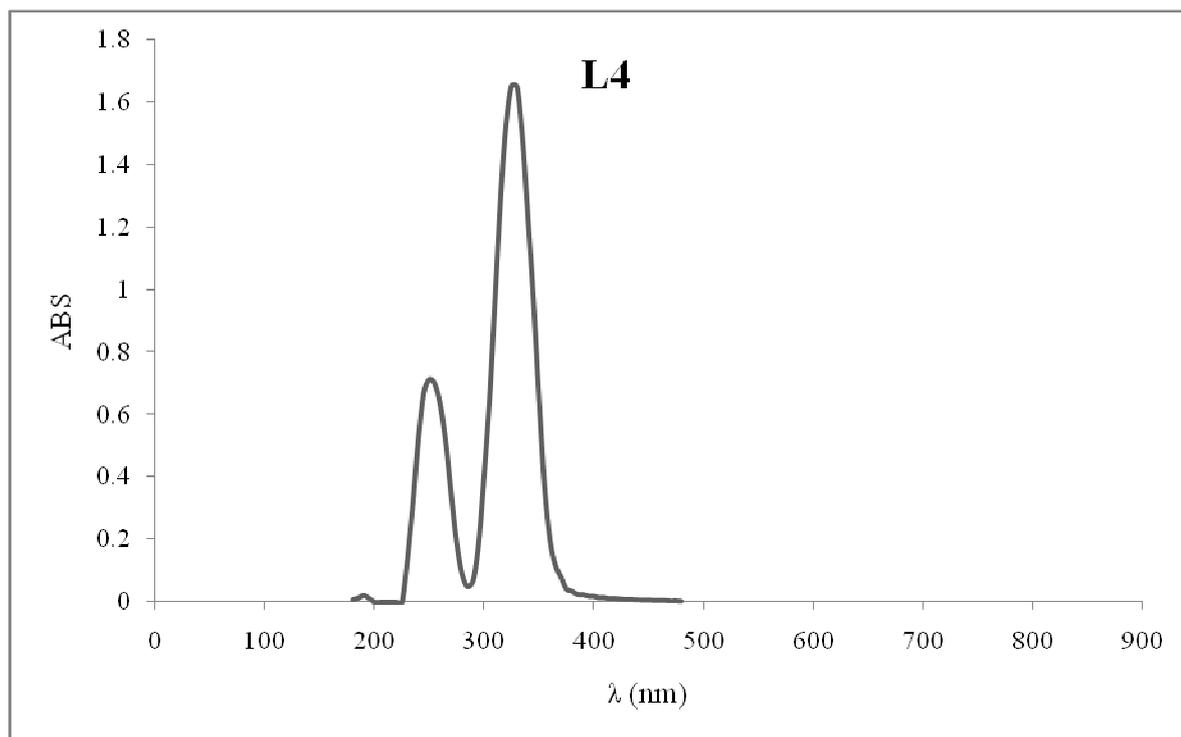


Figure 15: Spectre d'absorption UV du composé 5(L-1-amino-2-hydroxyethyl)-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione (L4)

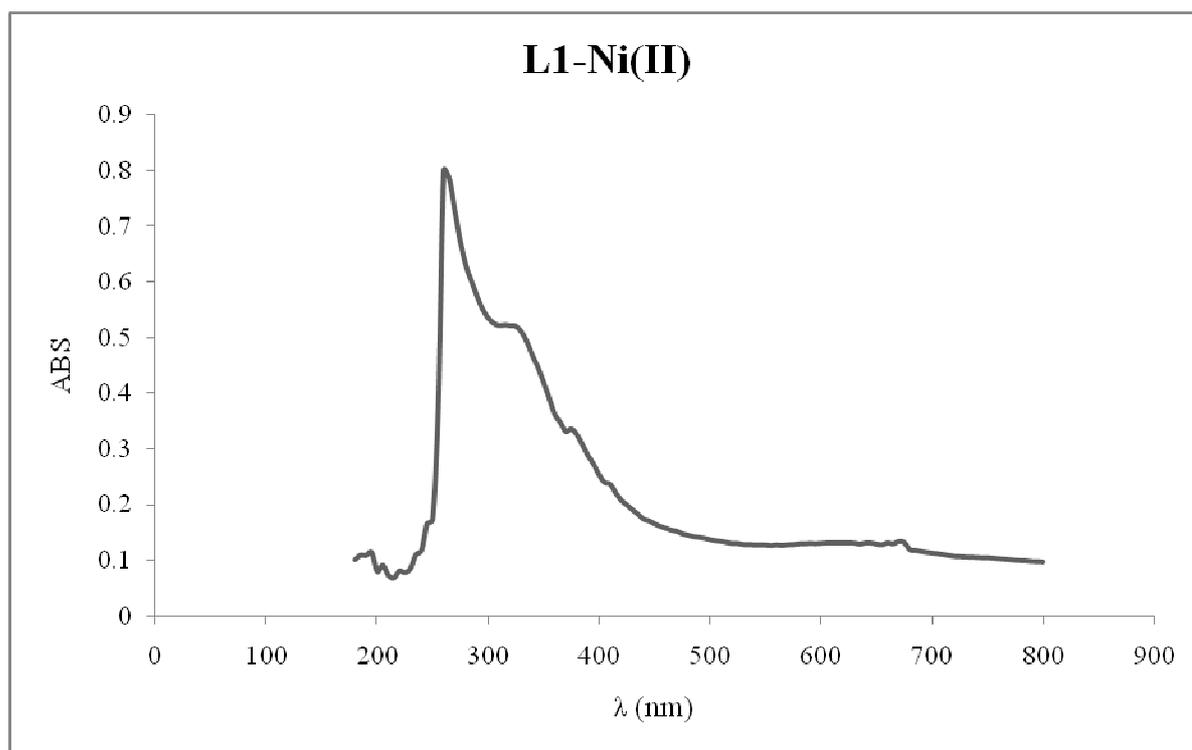


Figure 16 : Spectre d'absorption UV du complexe L1-Ni(II)

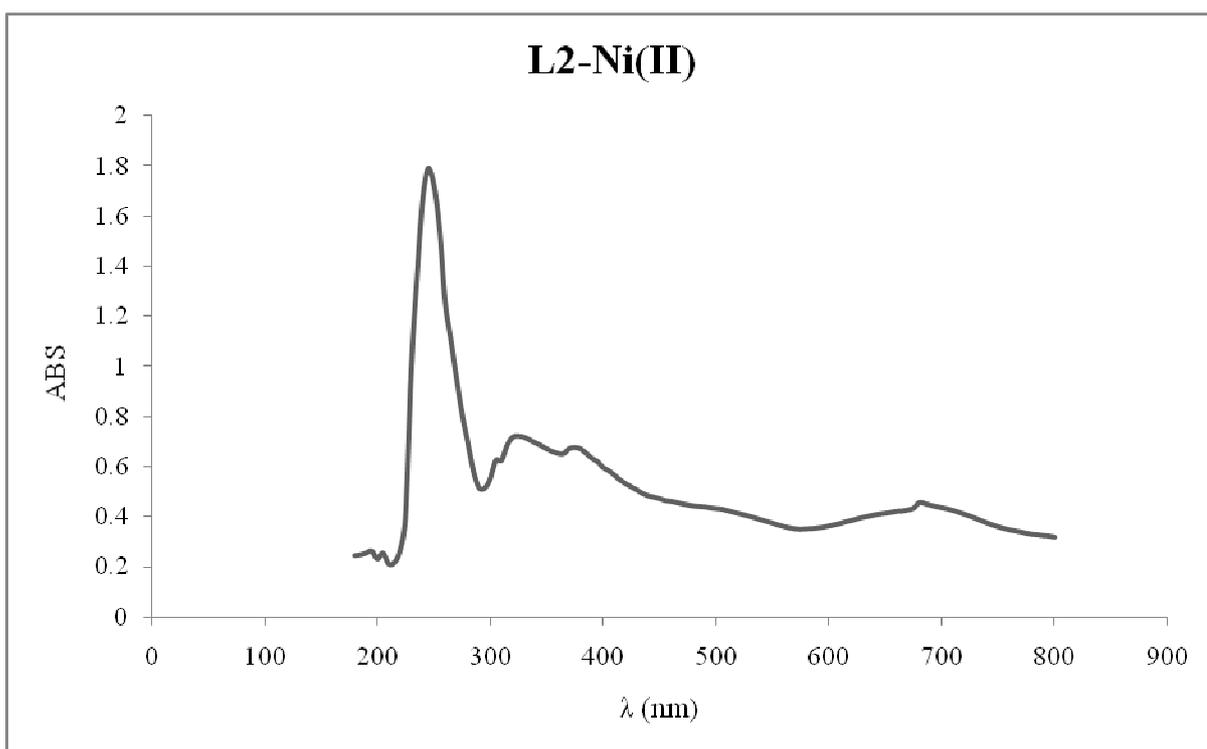


Figure 17: Spectre d'absorption UV du complexe L2-Ni(II)

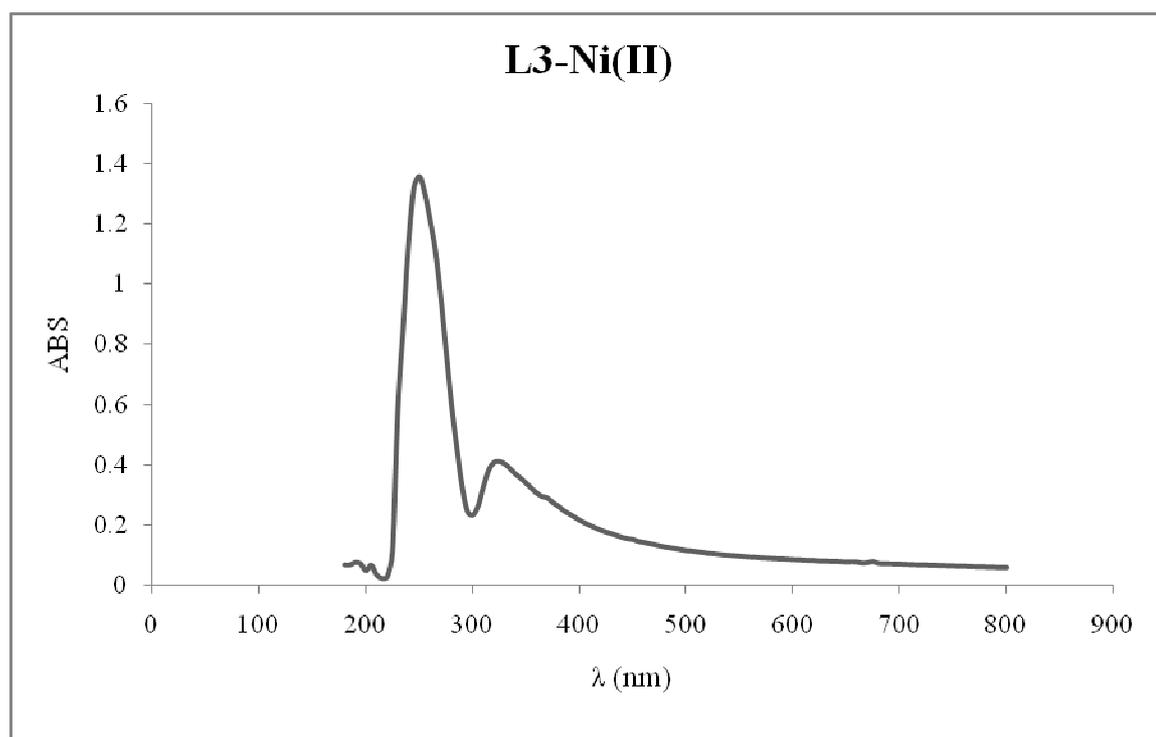


Figure 18: Spectre d'absorption UV du complexe L3-Ni(II)

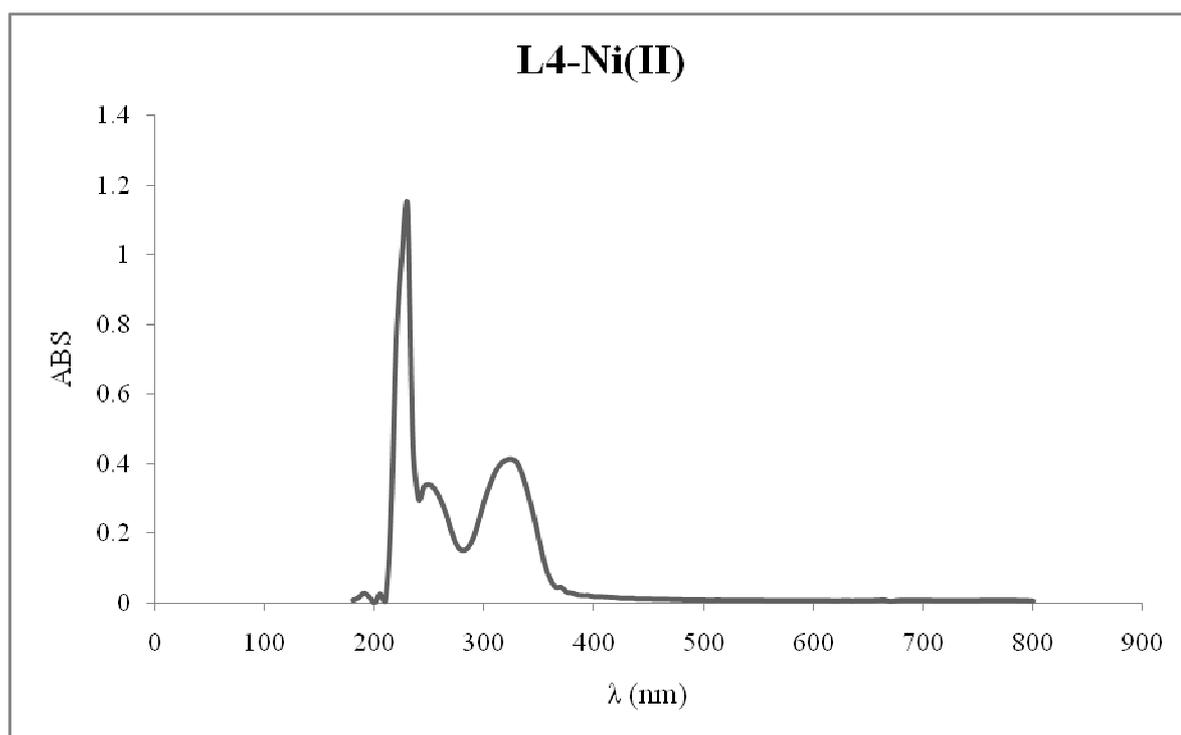


Figure 19 : Spectre d'absorption UV du complexe L4-Ni(II)

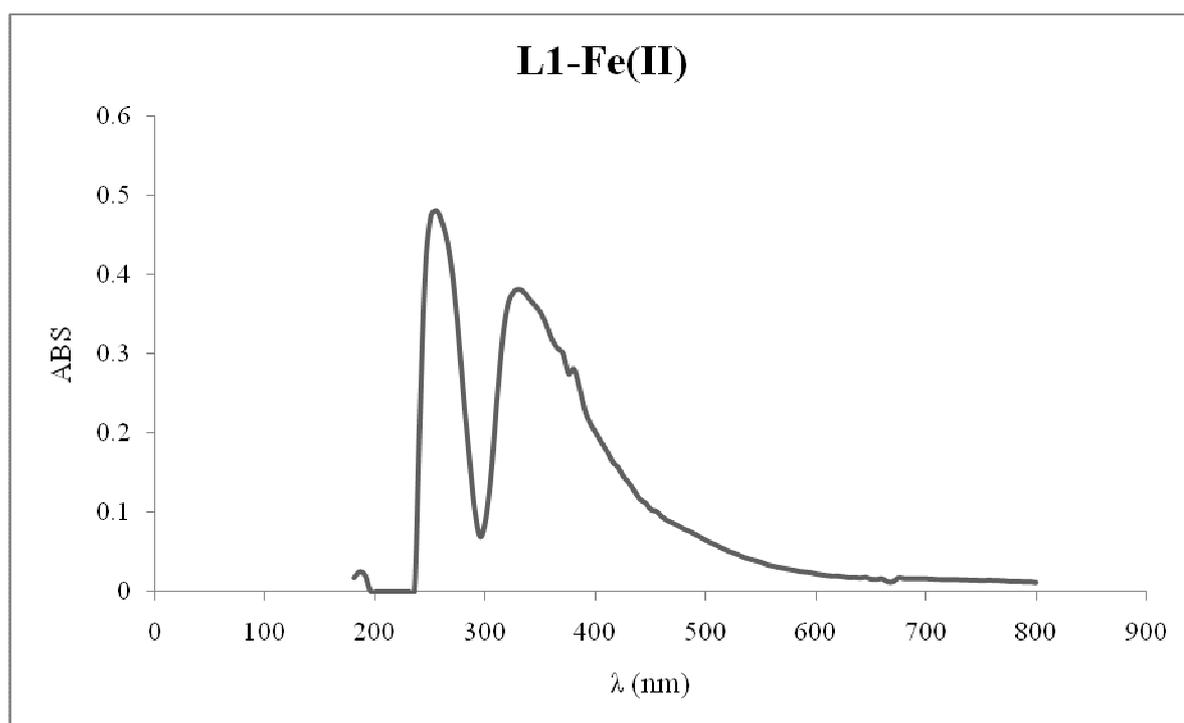


Figure 20: Spectre d'absorption UV du complexe L1-Fe(II)

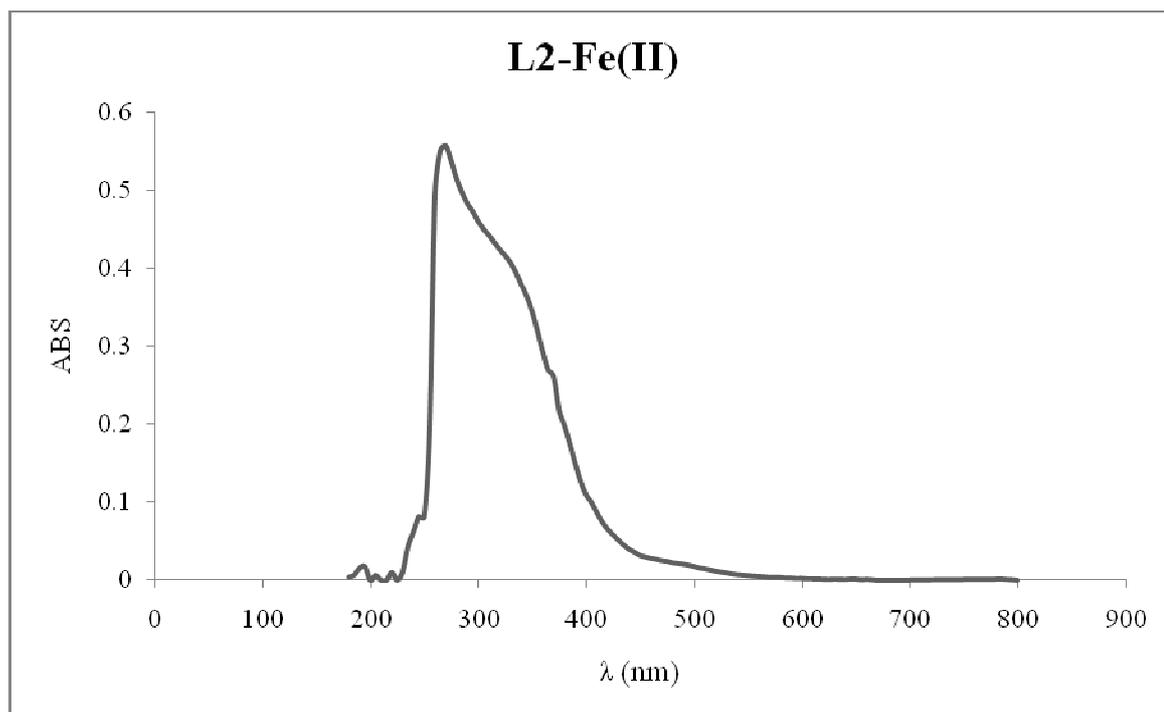


Figure 21: Spectre d'absorption UV du complexe L2-Fe(II)

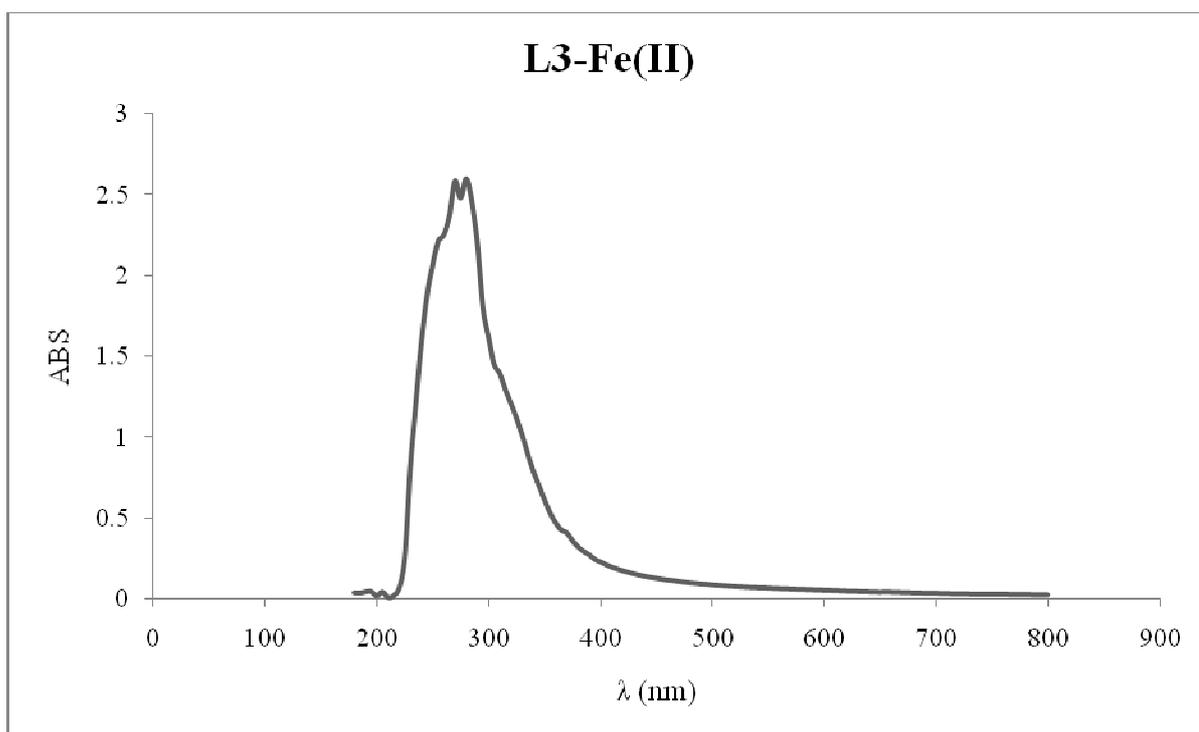
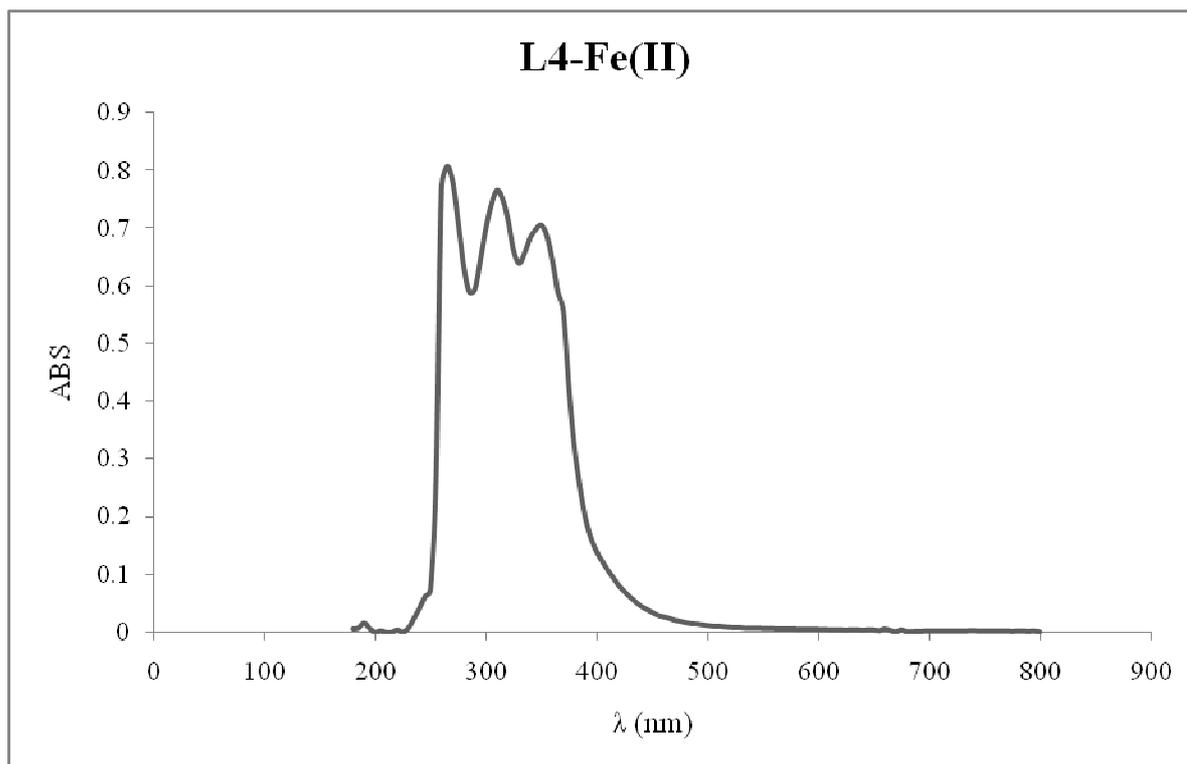


Figure 22: Spectre d'absorption UV du complexe L3-Fe(II)



**Figure 23 : Spectre d'absorption UV du complexe L4-Fe(II)**

## ***RESUME***

Ce travail a eu pour but la synthèse et l'évaluation biologique de 1,3,4-oxadiazole-2-thione. Partant de l'acide aminé L-sérine en passant par la synthèse de plusieurs produits intermédiaires.

La synthèse et la caractérisation de ces produits ont été suivies par l'élaboration de leurs complexes métalliques avec chlorures de Nickel (II) et de Fer (II). Ces complexes ont été isolés à l'état solide et leurs modes de coordination discutés à la lumière des résultats analytiques obtenus et de ceux de la littérature qui s'y rapportent.

Les structures des produits synthétisés ont été élucidées grâce aux données spectrales IR, UV-Visible et par conductimétrie.

Nos produits synthétisés sont susceptible de présenter une double fonction : la première c'est leur habilité à la complexation et la seconde c'est leur convenance biologique.

**Mots clés :** L-sérine, 1,3,4-oxadiazole-2-thione, complexes de nickel (II), Complexes de fer (II), activité biologique