



République Algérienne Démocratique et Populaire

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 Physique

# THÈSE

En vue de l'obtention du

Diplôme de Doctorat en Sciences

---

Présenté et Soutenu par :

**Briki Khaled**

Intitulé

*Synthèse, caractérisation et évaluation  
antimicrobienne des composés hétérocycliques à  
cinq chaînons dérivés de L-méthionine.*

---

*Domaine* : Chimie  
*Spécialité* : Chimie Organique Bioactive

Le jury est composé de :

<i>prof, Hadjel Mohamed</i>	<i>Président</i>	<i>USTOMB</i>
<i>prof, Bekka Ahmed</i>	<i>Encadreur</i>	<i>USTOMB</i>
<i>prof, Lahrech Mokhtar Boualem</i>	<i>Co-Encadreur</i>	<i>U. Djelfa</i>
<i>prof, Daaou Mortadha</i>	<i>Examineur</i>	<i>USTOMB</i>
<i>Prof, Kihel Mebrouk</i>	<i>Examineur</i>	<i>U-Oran 1</i>
<i>Prof, Sebaa Fatima Zohra</i>	<i>Examinatrice</i>	<i>U-Oran 1</i>
<i>prof, Ali Othmane Adel</i>	<i>Invité</i>	<i>USTOMB</i>

Année Universitaire 2020 / 2021

## *Remerciements et Dédicace*

## ***Remerciement***

Je remercie tout d'abord **ALLAH** le tout puissant qui m'a guidé sur le bon chemin et m'a donné la force pour pouvoir dépasser toutes les difficultés;

J'exprime ma profonde reconnaissance à ma source d'amour et d'affection, mes très chers parents qui ont sacrifié leur vie pour mon éducation et mon instruction afin que je puisse arriver à mon but;

Je souhaite remercier en premier lieu mon directeur de thèse, Monsieur **Ali Othmane Adel**, enseignant à l'Université des Sciences et de la Technologie d'Oran, Département de Chimie Industrielle, Faculté des Sciences pour m'avoir accueilli au sein de son équipe. Je lui suis également reconnaissant pour le temps conséquent qu'il m'a accordé, ses qualités pédagogiques et scientifiques, sa franchise et sa sympathie. J'ai beaucoup appris à ses côtés et je lui adresse ma gratitude pour tout cela;

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements à Monsieur **Bekka Ahmed**, enseignant à l'Université des Sciences et de la Technologie d'Oran, Département de Chimie-Physique, Faculté des Sciences, pour son encadrement, son aide et son soutien, notamment dans les moments difficiles;

J'adresse de chaleureux remerciements à mon co-encadrant de thèse, Monsieur **Lahrech Mokhtar Boualem**, enseignant à l'Université de Ziane Achour-Djelfa- Faculté S.N.V, pour son attention de tout instant sur mes travaux, pour ses conseils avisés et son écoute qui ont été prépondérants pour la bonne réussite de cette thèse, son énergie et sa confiance ont été des éléments moteurs pour moi. J'ai pris un grand plaisir à travailler avec lui;

J'adresse mes remerciements à Monsieur **Hadjel Mohamed**, enseignant à l'Université des Sciences et de la Technologie d'Oran, Département de Chimie Industrielle, Faculté des Sciences, pour avoir accepté la présidence du jury de soutenance de thèse et pour le temps consacré à la lecture de ma thèse et les améliorations suggérées;

Je remercie également Monsieur **Daaou Mortadha**, enseignant à l'Université des Sciences et de la Technologie d'Oran, Département de Chimie Industrielle, Faculté des Sciences et Monsieur **Kihel Mebrouk**, enseignant à l'Université d'Oran 1 Ahmed Ben Bella, Département de Biologie, Faculté de SNV, et Madame **Sbaa Fatima Zohra**, enseignante à l'Université d'Oran 1 Ahmed Ben Bella pour avoir accepté d'examiner mon travail et pour le temps consacré à la lecture de ma thèse et les améliorations suggérées;

Je voudrais remercier aussi madame **Abed Karima**, Ingénieur de notre laboratoire de Chimie Organique Bioactive et madame **Ouzlifi Souad** pour leurs soutient pendant cette période et pour son aide et son soutien, notamment dans les moments difficiles;

Merci également à toutes les personnes du laboratoire de Chimie Organique Bioactive de l'Université des Sciences et de la Technologie d'Oran, Département de Chimie Industrielle et du laboratoire de biologie de l'Université de Ziane Achour-Djelfa- Faculté SNV, et du laboratoire central, laboratoire de pharmacie de l'université AinShams, Caire, Egypte pour tous leurs efforts et pour faire ce travail;

Je remercie chaleureusement mon épouse **Abbassi Mouna Souad** pour la grande patience et l'encouragement et pour son soutien morale ininterrompu et ses nombreux conseils au cours de la réalisation de ma thèse;

Enfin, je remercie mes proches "**mes frères et sœurs**" pour leur soutien durant la réalisation de ma thèse.

## **Dédicace**

À toute ma famille ;

À tous mes amis.

## *Abréviations et Symboles*

## Abréviations et symboles

- **Solvants**

**DMF** : N,N- diméthylformamide ;

**DMSO** : Diméthylsulfoxyde.

- **Chromatographie et spectroscopie**

**CCM** : Chromatographie sur couche mince ;

**R<sub>f</sub>** : Rapport frontale en centimètre cm ;

**UV** : Ultraviolet en nanomètre nm;

**IR** : Infrarouge;

**<sup>1</sup>HRMN** : Résonance Magnétique Nucléaire du proton

**<sup>13</sup>CRMN** : Résonance Magnétique Nucléaire du carbone

**CG-SM** : Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse

**ppm**: partie par million

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

- **Termes biologiques**

**CMI**: concentration minimale d'inhibition

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

**MH**: Muller Hinton

***P. aeruginosae*** : *Pseudomonas aeruginosae*

***S. aureus 25923*** : *Staphylococcus aureus 25923*

***S. aureus 43300*** : *Staphylococcus aureus 43300*

- **Unités et constantes physiques**

**°C** : degrés Celsius

**g** : gramme

**h** : heures

**cm** : centimètre

**nm** : nanomètre

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

**T<sub>eb</sub>** : Température d'ébullition

**V**: volume

# *Sommaire*

## SOMMAIRE

Remerciement	
Dédicace	
Abréviation et symbole	
Introduction générale.....	1

### PARTIE A : THEORIQUE

#### Chapitre A.1: Dérivés de méthionine, leurs complexes organométalliques et leurs activités biologiques

A.1.1. Quelques dérivés de méthionine .....	7
A.1.1.1. La synthèse d'ester d'un acide aminé.....	7
A.1.1.2. Synthèse des dérivés d'ester de méthionine de $\beta$ -carboline .....	8
A.1.1.2.1. Rôle biologique .....	9
A.1.1.3. Synthèse hétérocycle dérivé de méthionine.....	9
A.1.1.3.1. Rôle biologique .....	10
A.1.1.4. Synthèse de polyester aromatique contenant la <i>L</i> -méthionine.....	10
A.1.1.4.1. Synthèse de monomère dérivé la <i>L</i> -méthionine .....	10
A.1.1.4. 2. Synthèse de polymère dérivé de <i>L</i> -méthionine .....	11
A.1.1.5. Synthèse de la résine d'ester méthylique de <i>L</i> -méthionine.....	12
A.1.1.5.1. Rôle de la résine contenant la <i>L</i> -méthionine .....	12
A.1.2. Complexe organométallique des dérivés de méthionine .....	13
A.1.2.1. Complexe organométallique du dérivé de <i>L</i> -méthionine avec manganèse.....	14
A.1.2.2. Complexe organométallique de <i>L</i> -méthionine avec fer.....	15
A.1.2.2.1. Rôle biologique .....	15
A.1.2.3. Complexe organométallique de <i>L</i> -méthionine avec cobalt.....	15
A.1.2.4. Complexe organométallique de méthionine avec nickel.....	16

A.1.2.5. Complexe organométallique des dérivés de la méthionine avec cuivre.....	17
A.1.2.5.1. Complexe de méthionine avec polyamine et Cu(II).....	17
A.1.2.5.2. Complexe Ternaire de méthionine-nucléotide-cuivre .....	18
A.1.2.6. Complexe organométallique de dérivés de méthionine avec zinc .....	19
A.1.2.6.1. Rôle biologique .....	20
A.1.2.7. Complexe organométallique de méthionine avec rhodium .....	20
A.1.2.7.1. Rôle biologique .....	20
A.1.2.8. Complexe organométallique de dérivé de méthionine avec palladium.....	21
A.1.2.8.1. Complexe organométallique de méthionine sulfoxyde avec Pd(II) .....	21
A.1.2.8.1.1. Rôle biologique .....	21
A.1.2.8.2. Complexe de peptide contenant la méthionine avec Pd(II) .....	22
A.1.2.9. Complexe de peptide contenant la méthionine avec rhénium.....	24
A.1.2.9.1. Complexe de méthionine avec rhénium(V) .....	24
A.1.2.9.1.1. Rôle biologique .....	25
A.1.2.10. Complexe organométallique de L-méthionine et leurs dérivés avec platine .....	26
A.1.2.10.1. Complexe de L-méthionine avec platine .....	26
A.1.2.10.2. Complexe d'ester de L-méthionine avec platine .....	27
A.1.2.10.3. Complexe de méthionine-Pt(II) avec peptide.....	28
A.1.2.10.4. Rôle biologique .....	30
A.1.2..11. Complexe organométallique de L-méthionine avec Au(III).....	30
A.1.2.11.1. Rôle biologique .....	30
A.1.2..11. Complexe organométallique de méthionine et leurs dérivés avec mercure.....	30
A.1.2.12.1. Complexe de méthionine avec Hg(II).....	31
A.1.2.12.2. Complexe d'ester méthylique de méthionine avec Hg(II).....	31
A.1.2.13. Complexes organométallique de L-méthionine avec cuivre et cadmium.....	32
A.1.2.13.1. Rôle biologique .....	33

## Chapitre A.2: 1,3,4-oxadiazole, 1,2,4-triazole dérivés d'acide carboxylique et leurs activités biologiques

A.2.1. 1,3,4-oxadiazole et leurs dérivés: .....	35
A.2.1.1. Synthèse des dérivés de 1,3,4-oxadiazole.....	36
A.2.1.2. Tautomérie du 1,3,4-oxadiazole.....	37
A.2.2. 1,2,4-triazole et leurs dérivés .....	37
A.2.2.1. Tautomérie de 1,2,4-triazole .....	38
A.2.2.2. Synthèse de 1,2,4-triazoles et de leurs dérivés.....	38
A.2.3. Synthèse de diazole dérivé d'acide carboxylique .....	39
A.2.3.1. Synthèse 1,3,4-oxadiazole dérivé d'acide gluconoïque .....	39
A.2.3.1.1. Rôle biologique: .....	40
A.2.3.2. Synthèse de 1,3,4-oxadiazole dérivé d'acide salicylique .....	40
A.2.3.2.1. Rôle biologique: .....	40
A.2.3.3. Synthèse de 1,3,4-oxadiazole dérivé d'acide téréphtalique .....	40
A.2.3.3.1. Rôle biologique: .....	41
A.2.3.4. Synthèse de 1,3,4-oxadiazole dérivé d'acide 3-hydroxy-2-naphthoïque: .....	41
A.2.3.4.1. Rôle biologique: .....	42
A.2.3.5. Synthèse de 1,3,4-oxadiazole dérivé d'acide furane-2-carboxylique: .....	42
A.2.3.5.1. Rôle biologique: .....	43
A.2.3.6. Synthèse de 1,3,4-oxadiazole et 1,2,4-triazole dérivés d'acide benzoïque: .....	44
A.2.3.6.1. Rôle biologique: .....	44
A.2.3.7. Synthèse de 1,3,4-oxadiazole dérivé d'acide benzoïque:.....	45
A.2.3.7.1. Rôle biologique: .....	45
A.2.3.8. Synthèse de 1,3,4-oxadiazole dérivé d'acide pyrrolidine-2-carboxylique:.....	46
A.2.3.8.1. Rôle biologique: .....	46

A.2.3.9. Synthèse de 1,3,4-oxadiazole dérivé de <i>L</i> -tryptophane: .....	46
A.2.3.9.1. Rôle biologique: .....	47
A.2.3.10. Synthèse de 1,3,4-oxadiazole dérivé d'acide p-aminobenzoïque: .....	47
A.2.3.10.1. Rôle biologique: .....	48
A.2.3.11. Synthèse de 1,3,4-oxadiazole dérivé d'ofloxacin .....	49
A.2.3.11.1. Rôle biologique: .....	49
A.2.3.12. synthèse de 1,3,4-oxadiazole et 1,2,4-triazole dérivés de Ciprofloxacine.....	50
A.2.3.12.1. Rôle biologique: .....	51
A.2.3.13. Synthèse de 1,3,4-oxadiazole dérivé d'acide p-aminobenzoïque .....	51
A.2.3.13.1. Rôle biologique: .....	52
A.2.3.14. Synthèse de 1,3,4-oxadiazole dérivé d'acide pyrazinoïque:.....	52
A.2.3.14.1. Rôle biologique: .....	52
A.2.3.15. Synthèse d'1,3,4-oxadiazole dérivé d'acide pyridine-2-carboxylique .....	53
A.2.3.15.1. Rôle biologique: .....	53
A.2.3.16. Synthèse 1,3,4-oxadiazole dérivé d'acide benzoïque .....	54
A.2.3.16.1. Rôle biologique: .....	54
A.2.3.17. Synthèse 1,3,4-oxadiazole dérivé d'acide 3, 4, 5-triméthoxybenzoïque.....	55
A.2.3.17.1. Rôle biologique: .....	56
A.2.3.18. Synthèse 1,3,4-oxadiazole dérivé d'acide 4-chlorobenzoïque .....	56
A.2.3.18.1. Rôle biologique: .....	57
A.2.3.19. Synthèse de 1,3,4-oxadiazole dérivé d'acide 4-biphenylcarboxylique .....	57
A.2.3.19.1. Rôle biologique: .....	58
A.2.3.20. Synthèse de 1,3,4-oxadiazole dérivé d'acide 2-nitrobenzoïque .....	59
A.2.3.20.1. Rôle biologique: .....	59

## PARTIE B : RESULTATS ET DISCUSSION

### CHAPITRE B.1 : Synthèse et caractérisation de 1,3,4-oxadiazole-thione, 1,2,4-triazole-thiol dérivés de L-méthionine et leurs complexes avec Fe(III) et Hg(II)

B.1.1. Introduction .....	62
B.1.2. Synthèses chimiques .....	63
B.1.2.1. Caractéristiques du produit de départ (L-méthionine B-1) .....	63
B.1.2.2. Synthèse des ligands organiques .....	64
B.1.2.2.1. Synthèse de méthyl 2-amino-4-(méthylsulfanyl)butanoate B-2.....	64
B.1.2.2.2. Synthèse 2-amino-4-(méthylsulfanyl)butanehydrazide B-3 .....	65
B.1.2.2.3. Synthèse du 5-[1-amino-3-(méthylsulfanyl) propyl]-1, 3,4-oxadiazole-2(3H)-thione .....	66
B.1.2.2.4. Synthèse du 4-Amino-5-[1-amino-3-(méthylsulfanyl)propyl]-4H-1,2,4-triazole-3-thiol .....	68
B.1.2.2.5 Synthèse du Potassium 2-(2-amino-3-sulfanylpropanoyl)hydrazinecarbothioate....	70
B.1.2.2.6. Synthèse du 1-Amino-3-[1-amino-3-(méthylsulfanyl)propyl]-1H-1,2,4-triazole-5-thiol .....	71
B.1.2.2.7 Synthèse du 2-(2-Amino-3- sulfanylpropanoyl)hydrazinecarbothioamide .....	73
B.1.2.2.8. Synthèse du 5-[1-Amino-3-(méthylsulfanyl)propyl]-1H-1,2,4-triazole-3-thiol .....	73
B.1.3. Synthèse des complexes de Fe(III) et Hg(II) .....	75
B.1.3.1. Synthèse du complexe B-1-1 dérivé de ligand B-1 et de FeCl <sub>3</sub> .....	75
B.1.3.2. Synthèse du complexe B-1-2 dérivé de ligand B-1 et de HgCl <sub>2</sub> .....	76
B.1.3.3. Synthèse du complexe B-2-1 dérivé de ligand B-2 et de FeCl <sub>3</sub> .....	77
B.1.3.4. Synthèse du complexe B-2-2 dérivé de ligand B-2 et de HgCl <sub>2</sub> .....	78
B.1.3.5. Synthèse du complexe B-3-1 dérivé de ligand B-3 et de FeCl <sub>3</sub> .....	79
B.1.3.6. Synthèse du complexe B-3-2 dérivé de ligand B-3 et de HgCl <sub>2</sub> .....	79

B.1.3.7. Synthèse du complexe B-4-1 dérivé de ligand B-4 et de FeCl <sub>3</sub> .....	80
B.1.3.8. Synthèse du complexe B-4-2 dérivé de ligand B-4 et de HgCl <sub>2</sub> .....	81
B.1.3.9. Synthèse du complexe B-5-1 dérivé de ligand B-5 et de FeCl <sub>3</sub> .....	82
B.1.3.10. Synthèse du complexe B-5-2 dérivé de ligand B-5 et de HgCl <sub>2</sub> .....	82
B.1.3.11. Synthèse du complexe B-7-1 dérivé de ligand B-7 et de FeCl <sub>3</sub> .....	84
B.1.3.12. Synthèse du complexe B-7-2 dérivé de ligand B-7 et de HgCl <sub>2</sub> .....	84
B.1.3.13. Synthèse du complexe B-9-1 dérivé de ligand B-9 et de FeCl <sub>3</sub> .....	85
B.1.3.14. Synthèse du complexe B-9-2 dérivé de ligand B-9 et de HgCl <sub>2</sub> .....	86

## **CHAPITRE B.2 : Activité biologique**

B.2.1. Evaluation de l'effet antibactérien.....	89
B.2.2. Interprétation des résultats .....	91
B.2.2.1. Effet des produits testés sur le <i>S. aureus</i> 25923 .....	91
B.2.2.2. Effet des produits testés sur <i>S. aureus</i> 43300.....	92
B.2.2.3. Effet des complexes testés sur <i>E.coli</i> .....	93
B.2.2.4. Effet des complexes testés sur <i>P. aeruginosae</i> .....	94
B.2.3. Conclusion de L'interprétation :.....	95

## **PARTIE C: PARTIE EXPERIMENTALE**

### **CHAPITRE C.1 : Synthèse**

C.1.1. Généralité .....	98
C.1.1.1. Réactifs et solvants .....	98
C.1.1.2. Techniques et appareillages utilisés.....	99
C.1.1.3. Caractérisation du L-méthionine .....	100
C.1.2. Synthèse et caractérisation des ligands organiques .....	101
C.1.2.1. Synthèse de méthyl 2-amino-4-(méthylsulfanyl)butanoate .....	102

C.1.2.2. Synthèse de 2-amino-4-(méthylsulfanyl)butanehydrazide .....	102
C.1.2.3. Synthèse du 5-[1-amino-3-(méthylsulfanyl)propyl]-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione .....	103
C.1.2.4. Synthèse du 4-Amino-5-[1-amino-3-(méthylsulfanyl)propyl]-4H-1,2,4-triazole-3-thiol .....	103
C.1.2.5. Synthèse du Potassium 2-(2-amino-3-sulfanylpropanoyl)hydrazinecarbothioate ..	104
C.1.2.6. Synthèse du 1-Amino-3-[1-amino-3-(méthylsulfanyl)propyl]-1H-1,2,4-triazole-5-thiol .....	104
C.1.2.7. Synthèse du 2-(2-Amino-3- sulfanylpropanoyl)hydrazinecarbothioamide .....	105
C.1.2.8. Synthèse du 5-[1-Amino-3-(méthylsulfanyl)propyl]-1H-1,2,4-triazole-3-thiol .....	106
C.1.3. Synthèse et caractérisation des complexes du Fer(III) et Mercure(II) .....	106
C.1.3.1. Synthèse du complexe (B-1-1) de ligand (B-1) et Fer(III) .....	106
C.1.3.2. Synthèse du complexe (B-1-2) de ligand (B-1) et Hg(II) .....	107
C.1.3.3. Synthèse du complexe (B-2-1) de ligand B-2 et Fe(III) .....	108
C.1.3.4. Synthèse du complexe (B-2-2) de ligand (B-2) et Hg(II) .....	108
C.1.3.5. Synthèse du complexe (B-3-1) de ligand (B-3) et Fe(III).....	109
C.1.3.6. Synthèse du complexe B-3-2 de ligand B-3 et Hg(II) .....	110
C.1.3.7. Synthèse du complexe (B-4-1) de ligand (B-4) et Fe(III).....	110
C.1.3.8. Synthèse du complexe (B-4-2) de ligand (B-4) et Hg(II) .....	111
C.1.3.9. Synthèse du complexe (B-5-1) de ligand (B-5) et Fe(III) .....	112
C.1.3.10. Synthèse du complexe (B-5-2) de ligand (B-5) et Hg(II) .....	112
C.1.3.11. Synthèse du complexe (B-7-1) de ligand B-7 et Fe (III) .....	113
C.1.3.12. Synthèse du complexe (B-7-2) de ligand (B-7) et Hg (II) .....	113
C.1.3.13. Synthèse du complexe (B-9-1) de ligand (B-9) et Fe(III).....	114
C.1.3.14. Synthèse du complexe B-9-2 de ligand B-9 et Hg(II) .....	115

## CHAPITRE C.2 : Activité biologique

C.2.1. Principe .....	117
C.2.2. Modes Opérateires.....	117
C.2.3. Les témoins .....	119
Conclusion générale.....	121
Liste des références.....	124
Annexes.....	132
Résumé	

# *Introduction générale*

## Introduction générale

La méthionine est un acide aminé essentiel et un précurseur de succinyl-CoA, d'homocystéine, de cystéine, de créatine et de carnitine [1]. Les recherches récentes ont montré que la méthionine peut réguler les processus métaboliques, le système immunitaire et le fonctionnement digestif chez les mammifères [2]. Depuis le début des années 1980, la L-[S-méthyle-11C] méthionine a été utilisée dans la détection des tumeurs à base de PET "positron émission tomographie", en particulier dans les gliomes de tous les stades, car ce traceur PET d'acide aminé a une absorption de base relativement faible dans les tissus cérébraux sains par rapport à 2-[18F] FDG "[fluorine-18]fluoro-D-glucose" ou [18F] fluoroéthylcholine fournissant un rapport tumeur bruit de fond élevé [3].

Les dérivés de la méthionine comme sulfoximine (A) [4], N-acétyl-L-méthionine (B) ont été étudiés. La S-Adénosyl-L-méthionine (C) sert de groupe d'activation dans les réactions et les voies biologiques et a également été largement utilisée en thérapie humaine pour des maladies telles que: la maladie d'Alzheimer, l'arthrose, la fibromyalgie et la dépression [6-11]. La céphalosporine antimicrobienne modifiée peut être considérée comme un dérivé de la méthionine «céfazoline» (D) est un agent antimicrobien [12].

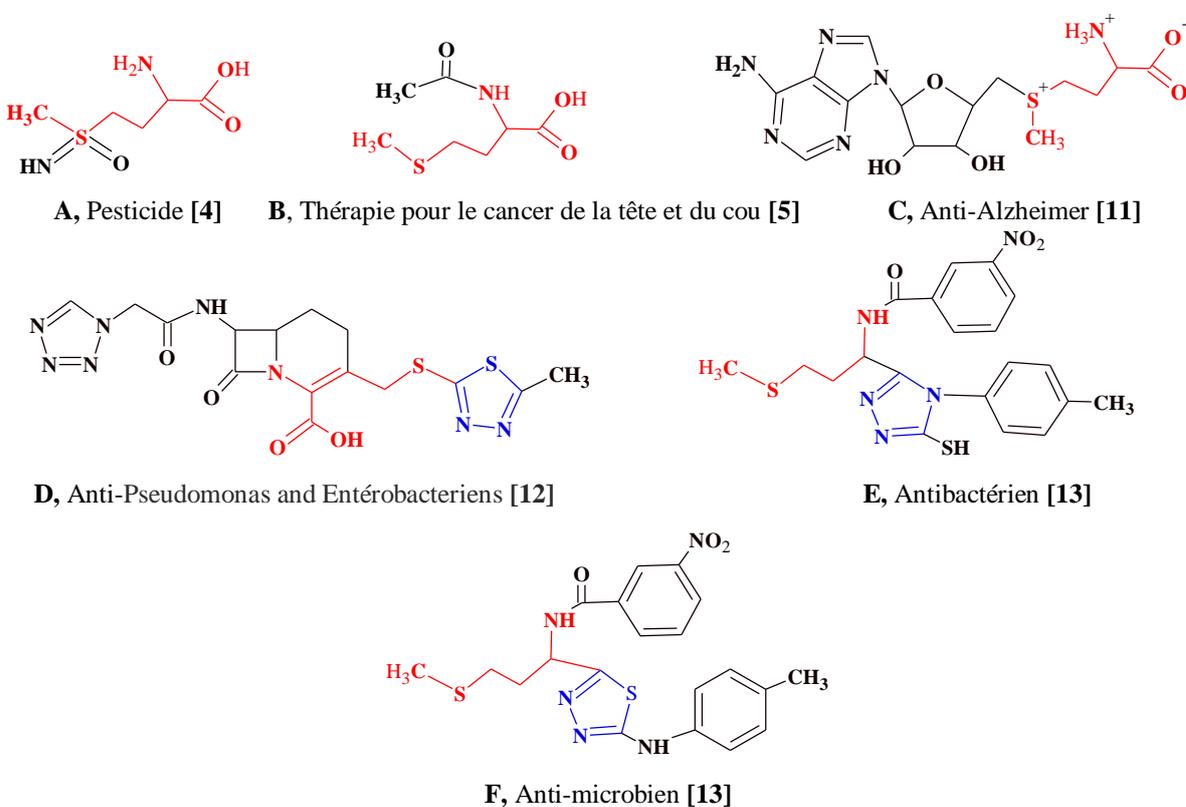
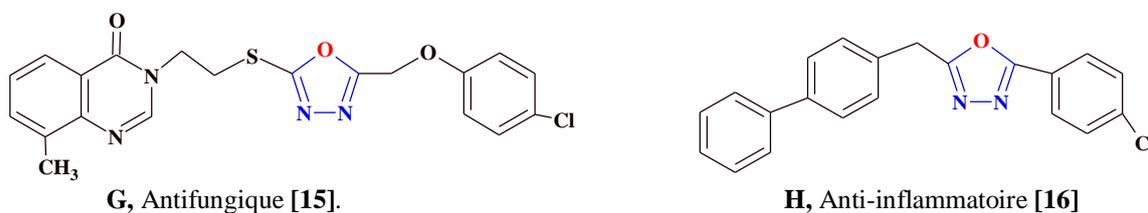


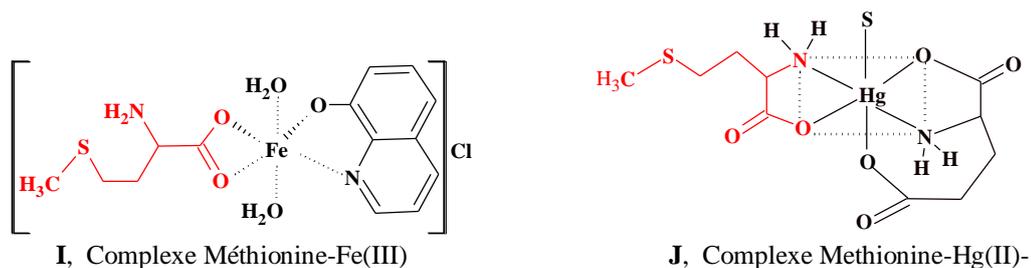
Fig.1: Certains dérivés de la méthionine et leurs utilisations principales.

Très peu de diazoles dérivés de la l-méthionine comme le 3-mercapto-4-(4-methylphenyl)-5-[1-(3-nitrobenzoylamino)-3-methylthio]-propyl-1,2,4-triazole (**E**) and 2-[1-(3-nitrobenzoylamino)-3-(methylthio)]-propyl-5-(4-methylphenylamino)-1,3,4-thiadiazole (**F**) a présenté des activités contre *Bacillus antracis* et *Bacillus cereus* [13]. D'autres dérivés du 1,3,4-oxadiazole et du 1,3,4-thiadiazole ont montré une activité anticancéreuse contre différents types de cancer, tels que: le foie, le col de l'utérus, le côlon, l'estomac, le sein, le mélanome, le poumon, le colorectal, les os [14], les effets antifongiques [15] et les anti-inflammatoires [16]. La figure 2 montre certains dérivés du 1,3,4-oxadiazole: 3-(2-((5-((4-chlorophenoxy)methyl)-1,3,4-oxadiazole-2-yl)thio)ethyl)-8-methylquinazolin-4(3H)-one (**G**) a démontré un bon effet antifongique contre *Rhizoctoniasolani* et *Fusarium graminearum* [15], 2-(biphenyl-4-ylmethyl)-5-(4-chlorophenyl)-1,3,4-oxadiazole (**H**) est un composé anti-inflammatoire plus puissant que le médicament parent (felbinac) [16].



**Fig. 2: Certains dérivés antimicrobiens du 1,3,4-oxadiazole**

Les effets thérapeutiques des composés contenant des cycles 1,2,4-triazole ont été bien étudiés pour un certain nombre de conditions pathologiques, y compris l'inflammation [17,18] et la douleur chronique [19]. De plus, la synthèse de 1,2,4-triazoles a attiré une large attention en raison de leurs diverses applications comme antibactérien [20], antimicobactérien [21] et antifongique [22]. La synthèse de complexes métalliques avec des ligands bioactifs organiques devient de plus en plus importante dans la recherche scientifique [23,24]. Ils peuvent être trouvés coordonnés par l'atome d'oxygène du groupe carboxylique, qui signifie que l'acide aminé est dans sa configuration de monodenté, ou par les deux atomes d'oxygène du groupe carboxylique coordonné sous forme de carboxylate, agissant en tant que ligand de bidenté [1]. Les acides aminés présentent plusieurs formes de coordination sur la surface comme le complexe ferrique de méthionine (**I**) et le complexe mercurique de méthionine (**G**) [25,26] (figure 3).



**Fig.3: Exemples des complexes Fe (III), Hg (II)-méthionine**

Récemment, les composés hétérocycliques et en raison de leur activité biologique sont l'une des classes les plus souhaitables des chercheurs [27]. Il y a un grand nombre de composés hétérocycliques pharmacologiquement actifs, dont beaucoup sont une utilisation clinique régulière. Dans le procédé de développement de drogue, l'azote, le soufre et l'oxygène contenant des hétérocycliques à cinq chaînons ont eu l'énorme signifiant [28].

La présente étude vise à présenter la synthèse de nouveaux dérivés hétérocycliques 1,3,4-oxadiazole, 1,2,4-triazole de la *L*-méthionine avec des complexes métalliques Fe(III) et Hg(II) à tester pour l'activité antibactérienne. La caractérisation des composés synthétisés a été réalisée par des méthodes spectroscopiques FT-IR, UV-Vis, <sup>1</sup>HRMN, <sup>13</sup>CRMN, CG-SM.

Le travail réalisé contenant l'introduction et la conclusion générale, se divise en **trois parties** et **annexes**:

- ❖ **Partie A:** la partie théorique est une recherche bibliographique qui se divise en deux chapitres:
  - ✓ **Chapitre A.1** "les dérivés de L-méthionine": Dans ce chapitre, une étude spécifique a été réalisée concernant la méthionine et certains de ses dérivés tels que: L'ester, l'hydrazide et son association avec des cycles homogènes et hétérogènes. On a également recherché la possibilité de former des complexes avec certains métaux de transition tels que: Le fer, le mercure et le cuivre....., ainsi que l'importance biologique différente.
  - ✓ **Chapitre A.2** "1,3,4-oxadiazole, 1,2,4-triazole dérivés d'acide carboxylique": On a constaté que le domaine d'étude des diazoles est très large, on a donc voulu mettre en évidence uniquement dans ce chapitre le 1,3,4-oxadiazole, 1,2,4-triazole dérivés d'acides carboxyliques, ainsi que les différentes méthodes de préparation et leurs propriétés physiques et leur importance biologique.
- ❖ **Partie B:** La deuxième partie de notre travail est réparti en deux chapitres, regroupant toutes les interprétations et les discussions des résultats concernés:

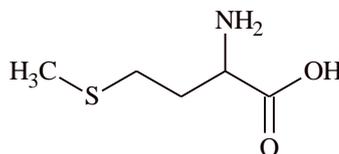
- ✓ **Chapitre B.1:** La synthèse et caractérisation des ligands diazoles "1,3,4-oxadiazole, et 1,2,4-triazole" dérivés de *L*-méthionine par trois méthodes, et à partir de chaque ligand, on a synthétisé des complexes de Fe(III) et Hg(II).
  - ✓ **Chapitre B.2 "activité biologique":** La valorisation des produits synthétisés par l'étude de leur activité antibactérienne sur des souches bactériennes pathogènes gram positive "*Staphylococcus aureus* 25923, *Staphylococcus aureus* 43300" et gram négative "*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*".
  - ❖ **Partie C:** La troisième partie qui est la partie expérimentale est consacrée à la description des méthodes suivies, pour la synthèse des produits intermédiaires et finis, comporte deux chapitres :
    - ✓ **Chapitre C.1:** Le premier chapitre est consacré à la synthèse des diazoles "1,3,4-oxadiazole et 1,2,4-triazole" et à leurs complexes organométalliques de Fe(III) et de Mercure (II) dérivés de *L*-méthionine;
    - ✓ **Chapitre C.2:** Le deuxième chapitre concerne le test antibactérien de tous les produits synthétisés contre une série de souches bactériennes à gram positif et à gram négatif.
- En dernier lieu, on achèvera cette thèse par une conclusion générale et des annexes spectrales des analyses IR, UV-VIS, <sup>1</sup>H RMN, <sup>13</sup>C RMN, CG-SM.

## ***PARTIE A : Théorique***

***CHAPITRE A.1 : Dérivés de méthionine,  
leurs complexes organométalliques et  
leurs activités biologiques***

## CHAPITRE A.1: Dérivés de méthionine, leurs complexes organométalliques et leurs activités biologiques

Méthionine "A.1" et leurs dérivés sont les composés essentiels dans plusieurs réactions biologiques nécessaires pour la synthèse des protéines, polyamines, esters et beaucoup de réactions de transméthylation...etc. [29].



Méthionine A.1

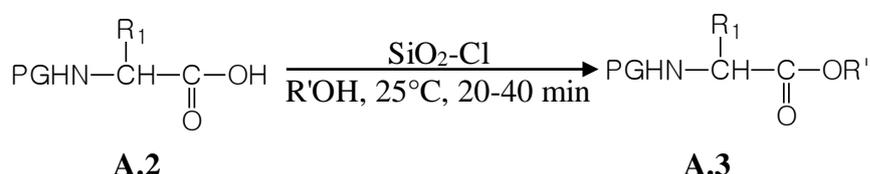
### A.1.1. Quelques dérivés de méthionine

#### A.1.1.1. La synthèse d'ester d'un acide aminé

La synthèse des esters carboxyliques est l'un des protocoles les plus fondamentaux et les plus importants pour la production des composants utiles dans la chimie organique. Une variété d'états d'estérification ont été développées [30]. Parmi eux, couplant des réactions entre les dérivés des acides carboxyliques et les alcools ont été utilisées [31]. Cependant, la plupart des procédures exigent la présence des acides forts [32] comme HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, chlorure de thionyle, etc., [33] ou les réactifs peu sûrs tels que: Les halogénures allyliques [34], les diazométhane [35] ou les chloroformates [36].

#### Procédé typique pour l'estérification des acides aminés en utilisant le chlorure de silice

Le gel de silice est l'un des appuis intensivement utilisés pour la transformation chimique différente en chimie organique [37]. Le chlorure de silice est un réactif efficace pour beaucoup de transformations organiques [38]. Cette procédure est rapide et quantitative [39], (Schéma A.1).



R' = alkyl / aryle ;

R<sub>1</sub> = chaîne latérale d'acide aminé ;

PG = Carbobenzyloxy (**Cbz**), 9-fluorénylméthoxyxycarbonyl (**Fmoc**), butyloxycarbonyl (**Boc**).

Schéma A.1 : Réaction d'estérification des acides aminés.

Le composé **A.3** a été synthétisé par la présence d'un mélange d'acide aminé de N-protégé, chlorure de silice et l'alcool à 25°C. La réaction a été effectuée avec des rapports équimolaires entre les acides aminés de N-protégés et le chlorure de silice. Cette méthode d'estérification est simple, efficace avec un rendement élevé. Les avantages principaux de cette réaction sont les conditions modérées et moins de temps de réaction [39].

#### A.1.1.2. Synthèse des dérivés d'ester de méthionine de $\beta$ -carboline

Le  $\beta$ -carboline **A.4** est l'unité structurale de beaucoup d'alkaloides naturels et synthétiques, il a des propriétés biochimiques et pharmacologiques [40].

La synthèse de plusieurs dérivés de *L*-méthionine à partir de  $\beta$ -carboline est présentée dans (schéma A.2).

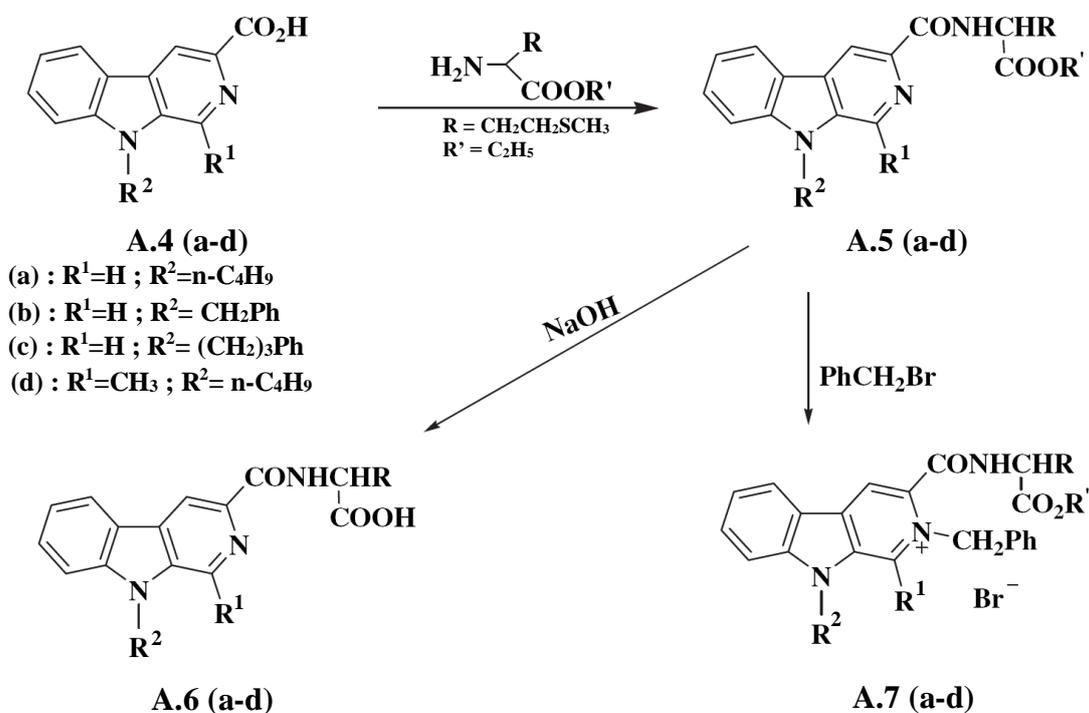


Schéma A.2 : Synthèse des dérivés d'ester de *L*-méthionine à partir de  $\beta$ -carboline [41].

Les composés **A.5(a-d)** (cristaux blancs) sont préparés par un mélange d'acide carboxylique de  $\beta$ -carboline-3-, *N,N'*-carbonyldiimidazole (CDI) **A.4(a-d)** et l'ester méthyl 2-amino-4-(méthylsulfanyl)butanoate (solide blanc) à une température ambiante.

Les composés **A.6(a-d)** (solides jaunes) sont préparés par un mélange d'ester  $\beta$ -carboline-3-carbonyl-méthyl-2-amino-4-(méthylsulfanyl)butanoate **A.5(a-d)** en présence hydroxyde de sodium NaOH.

Les composés **A.7(a-d)** (cristaux jaunes) sont préparés par l'ester **A.5(a-d)** et le bromure benzylique.

Les quantités utilisées des produits initiaux pour préparer les composés, **A.5**, **A.6** et **A.7** sont équimolaires.

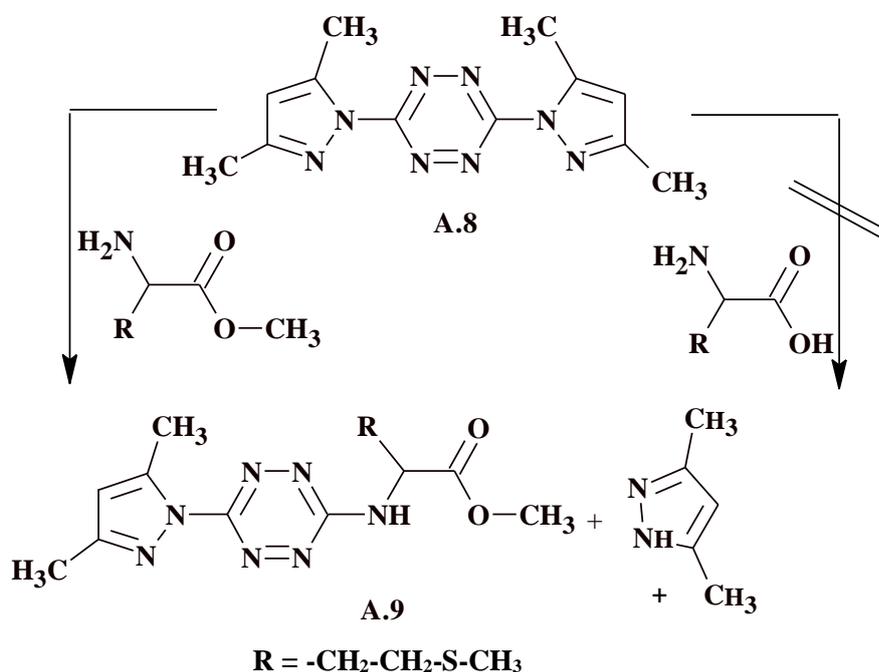
#### A.1.1.2.1. Rôle biologique

Le composé **A.7(b)** est maintenant choisi pour étudier l'activité antitumorale chez les animaux [41].

**Remarque :** Ce travail est fait aussi sur autres acides aminés comme L-alanine, L-valine, L-phénylalanine et L-tyrosine.

#### A.1.1.3. Synthèse d'hétérocycle dérivé de méthionine

Les hétérocycles contenant l'azote polynucléaire sont une classe des agents tuberculostatiques intéressante. Cette classe contient des inhibiteurs de quelques enzymes essentielles de *Mycobacterium tuberculosis* MBT, en particulier, la réductase de dihydrofolate [42].



*Schéma A.3: Synthèse d'hétérocycle dérivé de la méthionine*

Le composé methyl-2-[[6-(3,5-diméthyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-1,2,4,5-tétrazine-3-yl]amino]-4-(méthylsulfanyl)butanoate **A.9** est préparé par un mélange de solution d'ester méthyl 2-amino-4-(méthylsulfanyl)butanoate et de 3,6-bis(3,5-diméthylpyrazol-1-yl)-1,2,4,5-

tétrazine **A.8** à 50-60°C. Le composé **A.9** est sous forme des cristaux rouges avec un point de fusion 97- 99°C. Il est soluble dans le chloroforme, le DMF, la DMSO, les alcools, et insoluble dans l'eau. Les tentatives de remplacer les groupes de pyrazolyl du composé **A.8** en méthionine non réussies (schéma A.3) [43].

#### A.1.1.3.1. Rôle biologique

Le composé **A.9** a stimulé la croissance de *Mycobacterium tuberculosis* MBT [43].

**Remarque :** Ce travail est appliqué sur autres esters des acides aminés comme les esters de glycine, alanine, leucine, phénylalanine et tyrosine.

#### A.1.1.4. Synthèse de polyester aromatique dérivé la *L*-méthionine

##### A.1.1.4.1. Synthèse de monomère dérivé de la *L*-méthionine

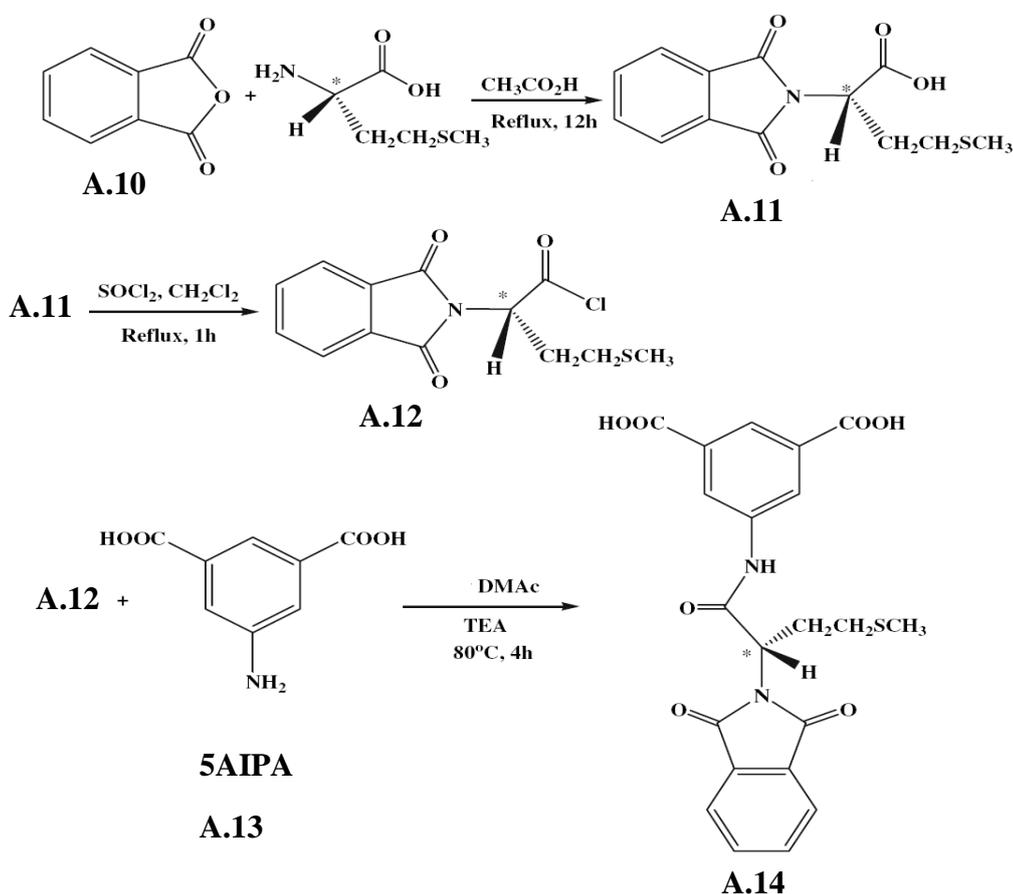


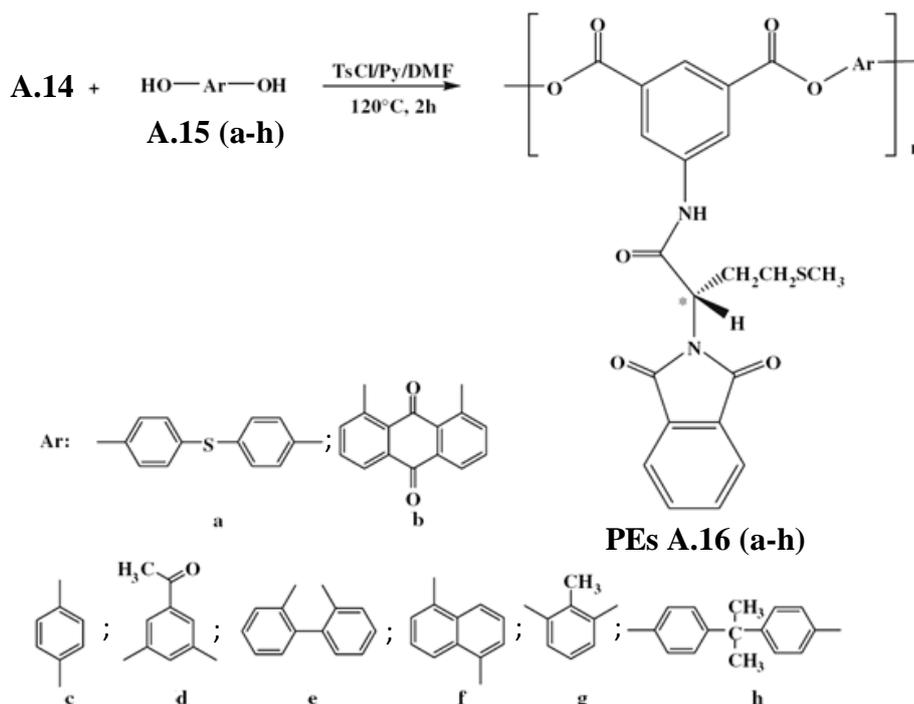
Schéma A.4 : Synthèse de monomère contenant *L*-méthionine "acide isophthalique(5-(4-methylthio-2-phthalimidybutanoylamino))" **A.14**.

**5AIPA** : acide 5-aminoisophthalique

Le mélange entre le composé **A.10** (anhydride phtalique) avec *L*-méthionine avec un rapport équimolaire et dans les conditions de reflux en présence de l'acide acétique a produit l'acide d'imide **A.11** qui est l'acide butanoïque de (4-méthylthio-2-phthalimidyl) sous la forme du solide blanc. Ce dernier **A.11** est traité avec chlorure de thionyl en présence la dichlorométhane pour donner le chlorure d'acide **A.12** (4-méthylthio-2-phthalimidylbutanoyl chloride) sous la forme du solide jaune. La réaction entre l'acide 5-aminoisophthalique (5AIPA) **A.13** et le composé **A.12** avec un rapport équimolaire dans *N,N*-diméthylacetamide (DMAc) en présence de triéthylamine (TEA) a donné le diacide chiral **A.14** (5-(4-méthylthio-2-phthalimidylbutanoylamino) acide isophthalique)) sous forme d'un solide blanc (schéma A.4) [44].

#### A.1.1.4. 2. Synthèse de polymère dérivé de *L*-méthionine

Le polyester (PEs) est un polymère important qui trouve son utilisation dans des applications diverses telles que: l'aviation, l'automobile et l'industries électroniques dues à leur résistance chimique à haute température [45].



*Schéma A.5: Réaction de Polyestérification.*

La méthode de préparation de polyester est très complexée [44].

Les polyesters **PEs A.16 (a-h)** sont soluble dans diméthyle sulfoxyde (DMSO), le *N*-méthyl-2-pyrrolidone (NMP), le DMF, le DMAc, l'acétone, le cyclohexane, le chloroforme, le

méthanol et l'eau. Une solubilité plus élevée de PEs peut être interprétée par les effets des groupes flexibles d'amide et d'imide en structure de polymères (schéma A.5).

### A.1.5. Synthèse de la résine d'ester méthylique de *L*-méthionine

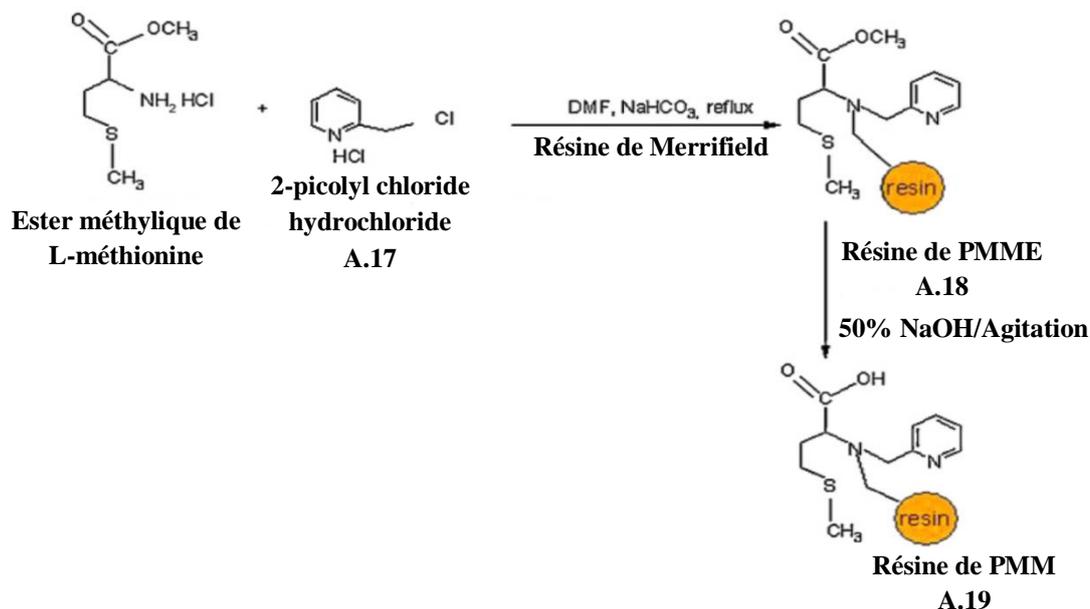


Schéma A.6 : Synthèse de la résine contenant *L*-méthionine (Résine de PMM).

*PMME: pyridyl méthyl méthionine méthyl ester*

Le composé intermédiaire *L*-*N*-(2-pyridyl méthyl) méthionine méthyl ester (PMME) **A.18** est synthétisé par une réaction entre la solution de 2-Picolylchloride hydrochloride **A.17** dissous dans diméthyle formamide DMF et l'ester de *L*-méthionine hydrochloride avec l'addition de  $\text{NaHCO}_3$  à 70-80° C pendant 6 heures.

Le copolymère de polystyrène divinylque du benzène (DVB) (2% DVB, résine de Merrifield) a été ajouté au composé PMME pour donner la résine de PMME **A.18** sous la forme d'huile rouge.

La résine de PMM **A.19** a été synthétisée par un mélange du composé **A.18** avec l'excès de NaOH dans l'eau pour hydrolyser la fonction d'ester dans la résine de méthionine (schéma A.6) [46].

#### A.1.1.5.1. Rôle de la résine contenant la *L*-méthionine

La résine peut être employée pour surveiller la conversion de Cr(VI) en Cr(III) par ce que le chrome est un élément typique caractérisé par son existence dans différentes espèces d'oxydation qui montrent vis-à-vis des niveaux de la toxicité aux environnements aussi bien

que des humains, des animaux et des usines, c'est une méthode efficace pour réduire la toxicité de Cr(VI). La méthode développée est reproductible, rapide, économique, et a la limite de détection très concurrentielle. La résine a la capacité de sorption de  $2.8 \text{ mmol.g}^{-1}$  et de  $1.3 \text{ mmol.g}^{-1}$  pour Cr(III) et Cr(VI) à pH 8.0 et 2.0 respectivement. Les fonctions dans le polymère contiennent l'anion de carboxylate, l'azote tertiaire (d'acide aminé) et l'azote de la partie de pyridine qui sont probablement responsable de lier à Cr(III) à un pH plus élevé [46].

### **A.1.2. Complexe organométallique des dérivés de méthionine**

Le domaine organométallique est très important dans notre vie. Dans beaucoup de cas, les ions en métal jouent non seulement un rôle stratégique structural mais forment les complexes intermédiaires avec les composés organiques comme acides aminés et peptides [47].

Les  $\alpha$ -acides aminés ont des capacités de formation des complexes avec des métaux de transition, comme Co(II), Ni(II), Fe(II), Cd(II)...etc. [48]. Les interactions entre les cations en métal et les acides aminés sont la clef à plusieurs processus biologiques [49] et intérêt pour la biochimie. Notamment les acides aminés contenant le soufre comme la méthionine, la cystéine ont été le sujet de l'intérêt pour la chimie de coordination [50, 51]. L'activité de ces derniers composés est due à leur capacité de former les complexes stables avec les ions essentiels en métal et peuvent agir comme réactifs anticarcinogénique ou antitumoraux [52, 53].

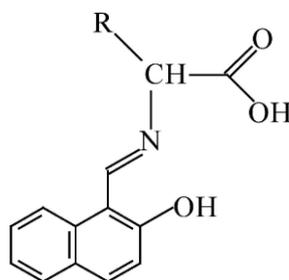
Les métaux sont toxiques si leurs niveaux dans le corps humain ont augmenté et la méthionine peut être employée pour réduire le niveau de ces ions en métal dans les systèmes vivants [54] par la formation du chélate avec les métaux toxiques [55].

Elle possède trois emplacements de distributeur potentiels, à savoir le groupe carboxylique  $\text{COO}^-$ , le groupe amine  $\text{NH}_2$  et le groupe de thioether  $-\text{S}-\text{CH}_3$ , qui peuvent alternativement participer à la coordination en métal selon le caractère individuel du cation impliqué [56].

Le complexe formé possède un certain nombre de caractéristiques : structure, basicité, stabilité, aspect. Lorsque le ligand ne comporte qu'un atome donneur d'électron, on a deux liaisons et le complexe est dit bidenté [57]. La méthionine par exemple forme un complexe bidenté avec Or, Au(III)-(L-Mét) avec la coordination de S et N de L-méthionine [58].

Très souvent, le ligand comporte deux ou plusieurs groupes fonctionnels donneurs d'électrons, lorsqu'ils sont placés dans une conformation leur permettant d'interagir avec le même élément [59].

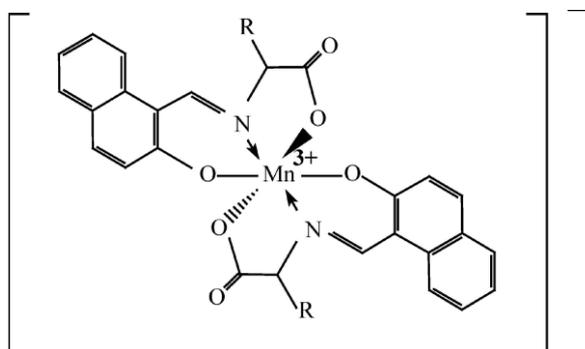
#### A.1.2.1. Complexe organométallique du dérivé de *L*-méthionine avec manganèse



**A.20**

*Schéma A.7 : Structure de 2-hydroxy-1-naphthaldéhyde lié avec L-méthionine.*

Le manganèse peut former des complexes avec les dérivés de *L*-méthionine comme le composé **A.20** selon le schéma suivant:



**A.21**

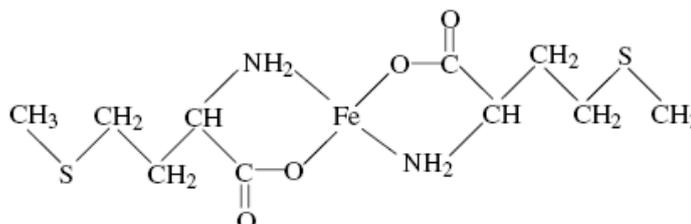
*Schéma A.8 : Structure du complexe Mn (III) avec 2-hydroxy-1-naphthaldéhyde et L-méthionine.*

Le composé **A.20** et le manganèse(III) avec un rapport molaire (2 :1) respectivement, ont formé le complexe **A.21** où le dérivé de la méthionine **A.20** est lié avec Mn(III) par l'atome d'oxygène de 2-hydroxy-1-naphthaldéhyde et par les atomes : azote et oxygène de la méthionine qui réagit comme un ligand bidenté avec Mn(III) (Schéma A.8) [60].

**Remarque :** Ce travail a été fait pour autres acides aminés comme : Glycine, L-Alanine, L-phénylalanine et L – thréonine.

#### A.1.2.2. Complexe organométallique de L-méthionine avec fer

Le fer est l'un des micro-éléments les plus importants pour la santé et leur complexe peut participer au processus du transport et de l'échange de l'oxygène dans le sang et participe également à l'autre métabolisme important comme enzyme de fer [61].



A.22

*Schéma A.9 : La structure moléculaire du complexe de L-méthionine avec le Fe(II).*

La formation du complexe A.22 est effectuée par une réaction entre la méthionine et la sulfate ferreux. L'accouplement est exécuté à 80-100 ° C avec un rapport molaire 2:1 [62].

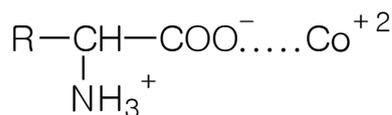
La L-méthionine réagit comme un ligand bidenté avec le fer<sup>3(II)</sup> et liée par des liaisons de coordinations avec les atomes d'azote N du groupe amine et l'oxygène du groupe carboxylique de la méthionine (schéma A.9) [62].

##### A.1.2.2.1. Rôle biologique

Les complexes du Fe(II) n'ont pas montré l'activité antibactérienne [63].

#### A.1.2.3. Complexes organométallique de L-méthionine avec cobalt

Ion en métal de cobalt(II) est essentiel pour les systèmes biologiques, mais il est aussi toxique. Il est recommandé de contrôler le niveau normal et toxique d'élément de cobalt dans le corps humain qui sont 20mg et 500 mg, respectivement [64].



A.23

*Schéma A.10 : Structure du complexe de L- méthionine avec Co(II).*

Dans la région de pH 3.2, *L*-méthionine a formé avec Co(II) un complexe de courte durée. Le Co(II) est collée par l'atome d'oxygène de groupe carboxylique de *L*-méthionine qui réagit avec le cobalt(II) comme un ligand monodenté (schéma A.10) [65].

#### A.1.2.4. Complexe organométallique de méthionine avec nickel

Le nickel est un métal essentiel pour beaucoup de micro-organismes et servir de cofacteurs des enzymes qui catalysent des divers de réactions. La concentration élevée de cet ion en métal de transition est toxique aux cellules [66].

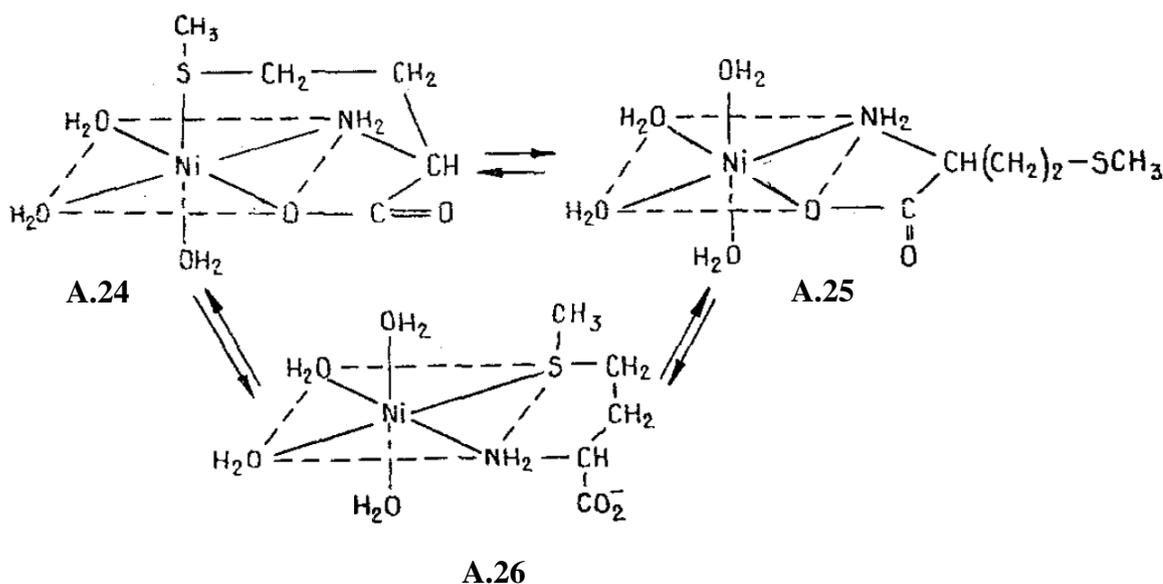


Schéma A.11 : Les complexes de Ni(II) avec *L*-méthionine à pH 4-6.

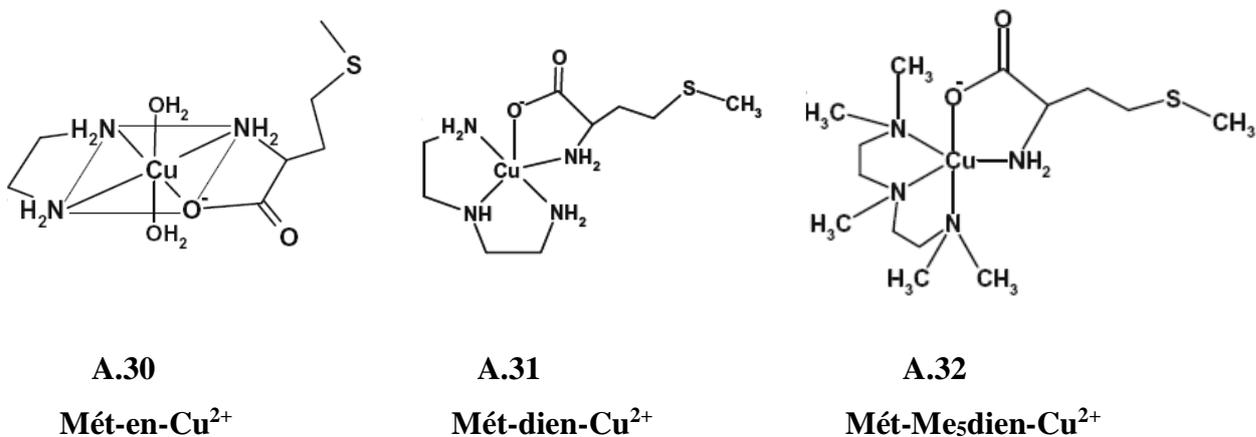
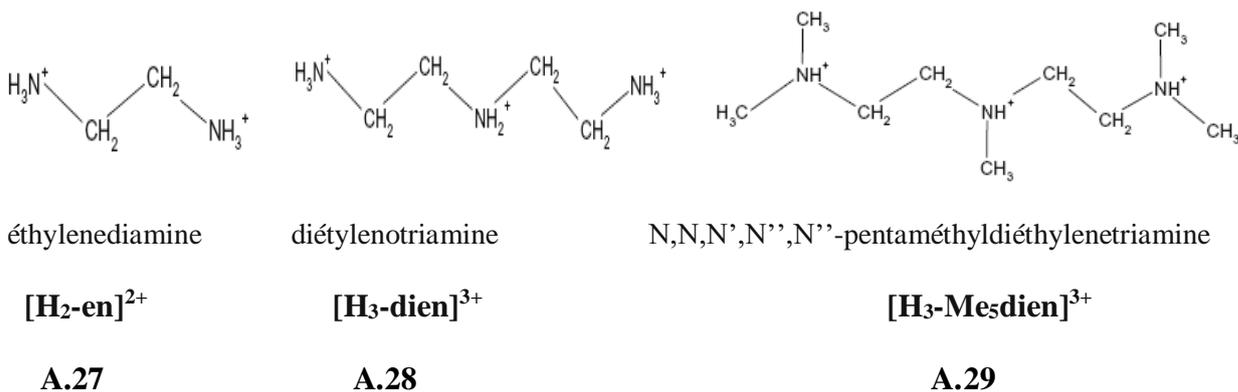
À 353°K, la *L*-méthionine participe avec Ni(II) comme un ligand tridenté avec les trois atomes ; oxygène O, azote N et soufre S (complexe A.24), et à 243°K, la *L*-méthionine peut agir comme un ligand bidenté avec Ni(II) par les atomes S et N (complexe A.26), tandis que dans la région intermédiaire des températures précédentes, la *L*-Méthionine a formé un complexe avec Ni(II) et échangé parmi les trois structures possibles (Schéma A.11) [65].

**Remarque :** Cette étude de complexation est ainsi faite pour la *L*-Leucine.

#### A.1.2.5. Complexe organométallique des dérivés de la méthionine avec cuivre

Le métal de transition Cu(II) est l'oligoélément essentiel et utilisé comme supplément alimentaire. Ils agissent comme cofacteurs dans divers systèmes d'enzymes c.-à-d. comme métalloenzymes ou comme activateurs enzymatiques [67], mais il est toxique à concentration élevée, et Il est recommandé de contrôler le niveau normal et toxique d'élément de cuivre dans le corps humain qui sont 0.5-6.0 mg et 0.005-1.8 mg, respectivement [64].

**A.1.2.5.1. Complexe de méthionine avec polyamine et Cu(II)**



*Schéma A.12 : Structures des ligands de polyamine et leurs complexes avec la méthionine et Cu(II).*

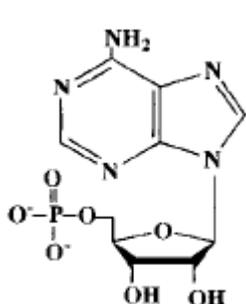
Dans tous les complexes **A.30**, **A.31**, **A.32**, le Cu<sup>2+</sup> est attaché par tous les fonctions d'amines de polyamines **A.27**, **A.28**, **A.29** et par les deux atomes : azote de groupe d'amine et d'oxygène de groupe carboxylique de la méthionine (Schéma A.12) [68].

La méthionine agit comme un ligand bidenté avec le Cu(II).

**Remarque** : Ce travail est fait aussi pour l'alanine.

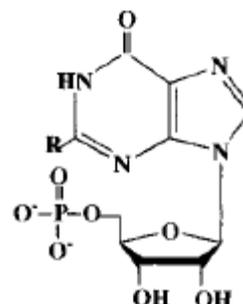
### A.1.2.5.2. Complexes Ternaire de méthionine-nucléotide-cuivre

L'étude des complexes ternaires des ions en métal de transition comme nickel avec l'acide aminé ou le peptide et le nucléotide ou le nucléoside a été le centre de l'effort croissant des recherches parce qu'elle a indiqué le rôle des ions en métal au niveau moléculaire [69].



5'AMP  
R= NH<sub>2</sub>, 5'GMP

A.33

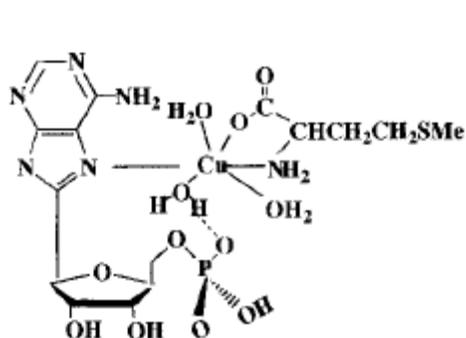


R = H, 5'IMP

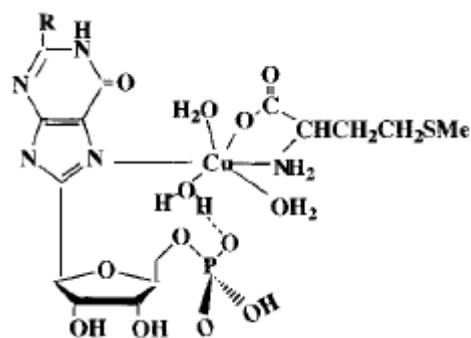
A.34

Schéma A.13 : Structure de nucléotides 5'AMP (adénosine 5'-phosphate), 5'GMP (guanosine 5'-phosphate) et 5'IMP (inosine 5'-phosphate).

La formation de plusieurs complexes ternaires de cuivre(II) avec *L*-méthionine et les nucléotides 5'AMP, 5'GMP et 5'IMP est comme suit (Schéma A.14).



A.35



A.36

Schéma A.14 : Structures moléculaires proposées pour les complexes ternaires Mét-5'NMP-Cu.3H<sub>2</sub>O, (5'NMP= 5'AMP, 5'IMP et 5'GMP).

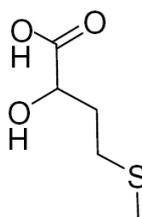
Les complexes ternaires de méthionine-nucléotide-cuivre [Mét-5'AMPH-Cu.3H<sub>2</sub>O (Solide violet bleuâtre), Mét-5'IMPH-Cu. 3H<sub>2</sub>O (solide violet), Mét-5'GMPH-Cu.3H<sub>2</sub>O (Solide bleu clair)] ont été synthétisés par un mélange du sel disodium du nucléotide (Na<sub>2</sub>5'AMP, Na<sub>2</sub>5'IMP, Na<sub>2</sub>5'GMP) [69].

Dans ces complexes **A.35** et **A.36**, la *L*-méthionine est attachée par les atomes : oxygène de groupe carboxylique et azote de groupe d'amine, donc elle réagit comme un ligand bidenté avec Cu(II).

**Remarque :** Ce travail a été fait pour autres acides aminés (*L*-cystéine, *L*-tryptophane).

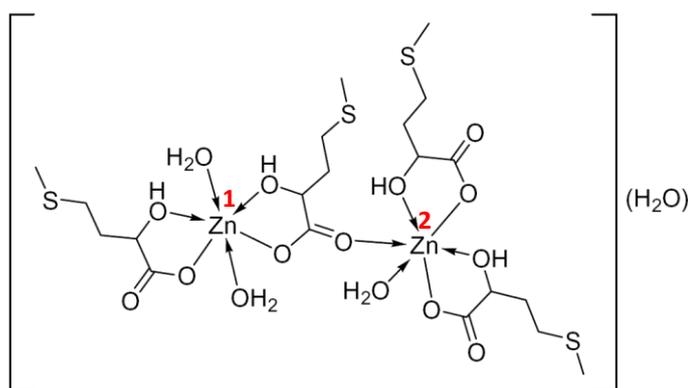
#### A.1.2.6. Complexes organométallique d'analogue de méthionine avec zinc

Analogue d'hydroxy-méthionine AHM **A.37** est un supplément minéral efficace pour l'affouragement animal [70], et il est utilisé comme source de la méthionine [71].



**A.37**

*Schéma A.15 : Analogue d'hydroxy-méthionine AHM*



**A.38**

*Schéma A.16 : Structure du complexe de hydroxy-méthionine avec Zn(II)*



Le complexe **A.38**  $[\text{Zn}_2(\text{MHA-H})_4(\text{H}_2\text{O})_3]$  a été synthétisé par un mélange de  $\text{ZnCO}_3$  et analogue hydroxy-méthionine AHM **A.37**. Ce complexe est accumulé par quatre molécules d'eau, trois molécules sont coordonnés par les cations de zinc (Schéma A.16). Les deux centres de Zn(II) sont liés par les atomes d'AHM ; oxygène de groupes hydroxyles et de groupes carboxyliques, ces coordinations ont formé des cycles de cinq chaînons.

Un des anions de MHA-H est lié avec  $\text{Zn}^1$  par groupe carboxyle, ce dernier est relié avec  $\text{Zn}^2$  par l'atome de carbonyle (Schéma A.16) [72].

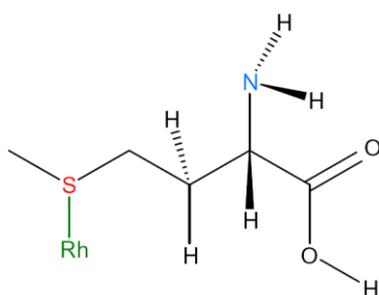
Le dérivé de la méthionine MHA peut réagir comme un ligand bidenté.

#### A.1.2.6.1. Rôle biologique

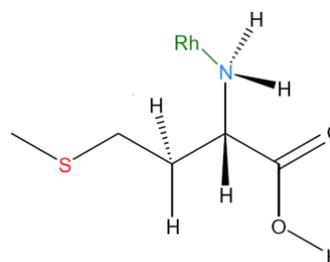
Le complexe **A.38** est utilisé comme une nouvelle famille des suppléments minéraux chez l'alimentation animale [72].

#### A.1.2.7. Complexes organométallique de méthionine avec rhodium

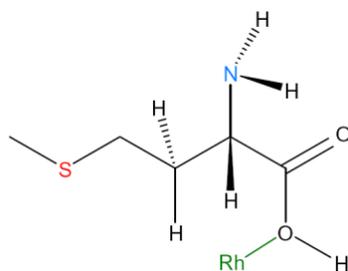
Le sel de dirhodium tétraacétate  $Rh_2AcO_4$  est connu pour former des additifs avec un grand nombre de ligands organiques [73]. Ces additifs ont été largement répandus dans la chimie organique comme catalyseurs [74], et comme réactifs auxiliaires en spectroscopie d'espèce organique [75].



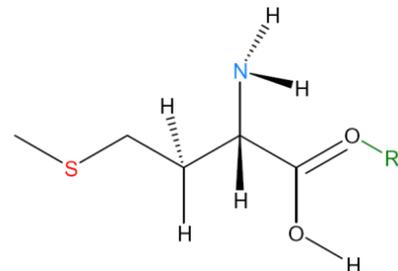
**A.39**



**A.40**



**A.41**



**A.42**

*Schéma A.17 : Structures des complexes de méthionine avec Rh(II).*

La méthionine dans ces complexes réagit comme un ligand monodenté où la méthionine est liée avec le rhodium Rh avec les atomes : S, N, O(OH) et O(C=O) pour donner les complexes **A.39**, **A.40**, **A.41** et **A.42** respectivement (schéma A.17). Ces complexes sont solubles dans l'eau et insolubles dans la chloroforme [76].

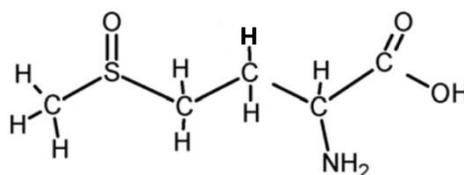
#### A.1.2.7.1. Rôle biologique

L'application des sels de rhodium(II) sur les acides aminés, peptides joue un rôle important dans les traitements anticancéreux [76].

## A.1.2.8. Complexe organométallique de dérivé de méthionine avec palladium

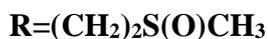
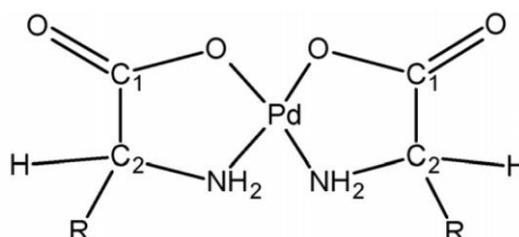
## A.1.2.8.1. Complexe organométallique de méthionine sulfoxyde avec Pd(II)

Le sulfoxyde de méthionine ( $C_5H_{11}NO_3S$ , MétSO) **A.43** est un acide aminé contenant un soufre d'origine végétal. Actuel, il est trouvé dans beaucoup produits naturels comme les carottes et les oignons [77, 78].



A.43

*Schéma A.18 : Structure de méthionine sulfoxyde.*



A.44

*Schéma A.19 : Structure du complexe de méthionine sulfoxyde avec Pd(II) [79].*

Le complexe de palladium(II) **A.44** a été synthétisé par la réaction d'un mélange de tetrachloropalladate(II) de lithium et d'un sel de lithium de méthionine sulfoxyde.

La composition molaire utilisé du complexe de palladium(II) avec du sulfoxyde de méthionine est 1:2 (Pd:MétSO).

Le composé sulfoxyde de méthionine **A.43** réagit comme un ligand bidenté avec le palladium(II) par les fonctions amines et carboxyles (schéma A.19) [80].

## A.1.2.8.1.1. Rôle biologique

Les complexes de palladium(II) ont été préparés et étudiés comme drogues anticancéreuses notamment les complexes de Palladium(II) contenant les ligands de distributeur de S et de N. Les analyses biologiques ont montré des activités contre plusieurs cellules de tumeur [80].

## A.1.2.8.2. Complexe de peptide contenant la méthionine avec Pd(II)

Les N-acétyl tripeptides : L-méthionylglycylglycine, MeCOMet-Gly-Gly **A.45**, et glycyl-L-méthionyl-glycine, MeCOGly-Met-Gly **A.46** (schéma A.20), catalysé par de divers complexes de palladium(II) du type  $cis-[Pd(L)(H_2O)_2]^{2+}$ , dans lequel **L** est le ligand bidenté coordonné: **L** = l'éthylènediamine (en) **A.47**, 2-picolylamine (pic) **A.48** et 2,2-dipyridylamine (dpa) **A.49** (schéma A.21) [81].

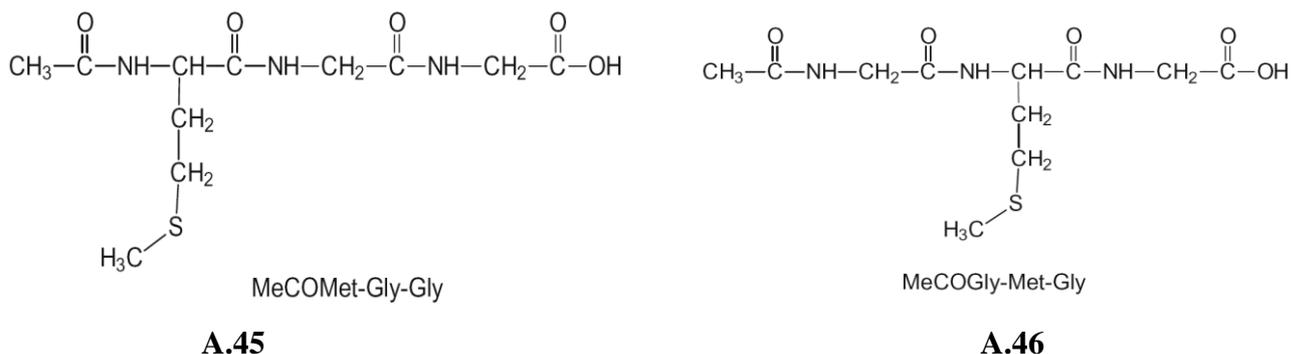
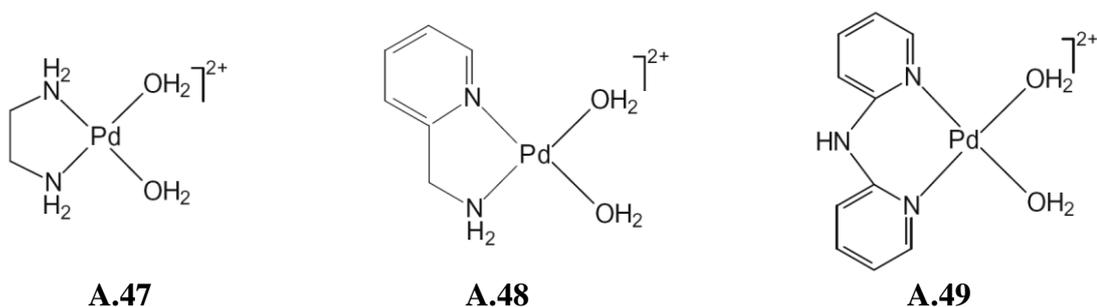


Schéma A.20 : Structures des tripeptides MeCOMet-Gly-Gly, MeCOGly-Mét-Gly.

Schéma A.21 : Structures de divers complexes de palladium(II) du type  $cis-[Pd(L)(H_2O)_2]^{2+}$ , dans lequel **L** sont l'éthylènediamine (en) **A.47**, 2-picolylamine (pic) **A.48** et 2,2-dipyridylamine (dpa) **A.49**.

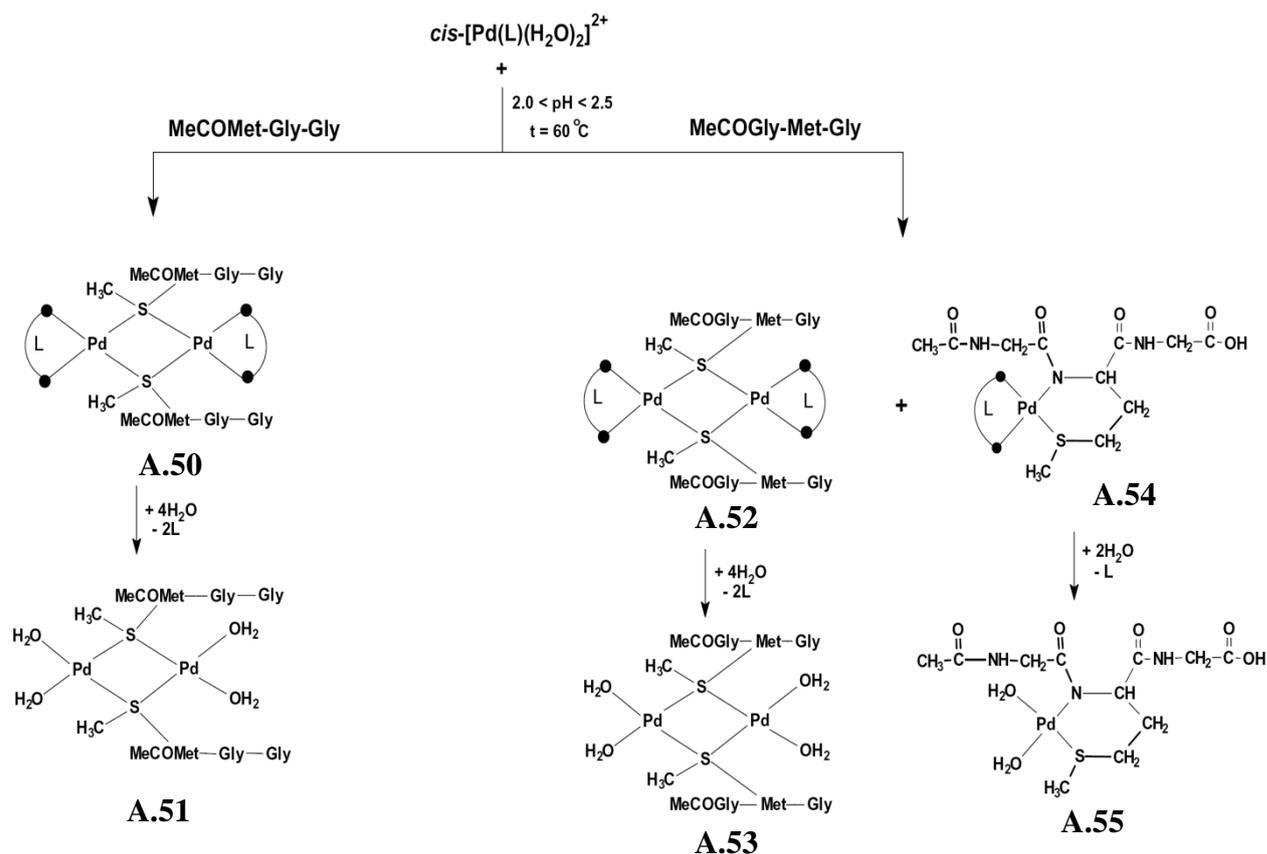


Schéma A.22 : la réaction des complexes de  $cis-[Pd(L)(H_2O)_2]^{2+}$  ( $L = en, pic$  et  $DPA$ ) avec les tripeptides *MeCOMet-Gly-Gly* et *MeCOGly-Met-Gly* [81].

### Réactions des complexes de palladium(II) avec MeCOMet-Gly-Gly

Le complexe **A.50** a été synthétisé par une réaction entre  $cis-[Pd(L)(H_2O)_2]^{2+}$  et MeCOMet-Gly-Gly tel que chaque peptide est lié avec le palladium(II) par un pont Pd-S-Pd qui a été formé par l'atome de soufre de chaîne latérale de méthionine et palladium.

Le complexe **A.51** a été formé par le détachement du ligand **L** du complexe **A.50** qui est remplacé par deux molécules d'eau (schéma A.22) [81].

### Réactions des complexes de palladium(II) avec MeCOGly-Met-Gly

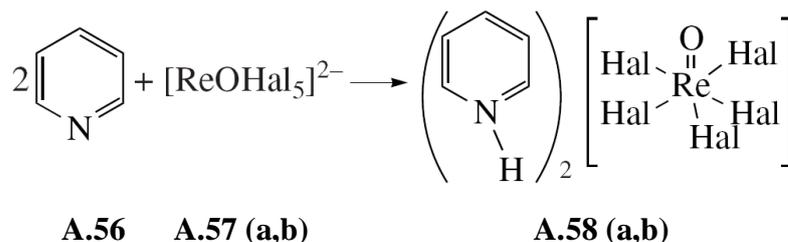
Les complexes **A.52** et **A.54** sont des produits intermédiaires pour convertir aux complexes hydrolytiquement actifs : palladium(II)-peptide **A.53** et **A.55**, respectivement.

Le remplacement du ligand **L** par des molécules d'eau dans les réactions étudiées était très rapide (schéma A.22) [81].

Dans les complexes **A.50**, **A.51**, **A.52** et **A.53**, la méthionine est attachée avec le palladium par l'atome de soufre, tandis que dans les complexes **A.54** et **A.55**, la méthionine réagit comme un ligand bidenté par les atomes S et N avec Pd(II) (Schéma A.22) [81].

#### A.1.2.9. Complexe de peptide contenant la méthionine avec rhénium

La synthèse des complexes initiaux (schéma A.23) pentahalooxorhénates de pyridinium **A.58** est nécessaire pour préparer les complexes au dessous **A.59** [82]

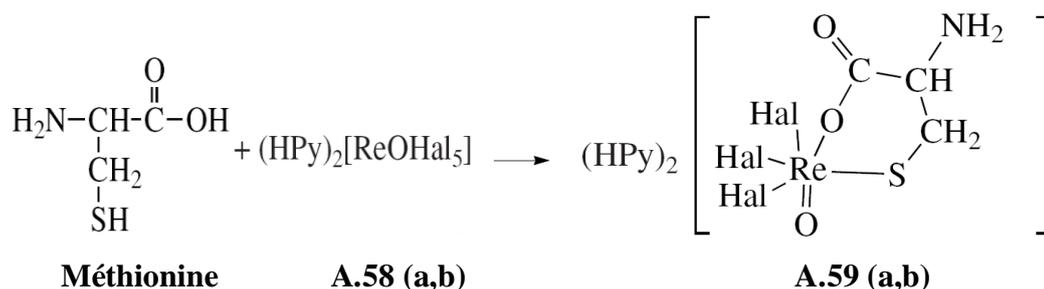


*Schéma A.23 : La réaction de synthèse le réactif initial pentahalooxorhénate de pyridine (HPy)<sub>2</sub>[ReOHal<sub>5</sub>](Hal =Cl, Br) A.58 (a-b). a=Cl, b=Br.*

Les composés **A.58 (a,b)** ont été synthétisés par un mélange de H<sub>2</sub>[ReOCl<sub>5</sub>] (ou H<sub>2</sub>[ReOBr<sub>5</sub>]) et de pyridine. Ils sont solubles dans l'acétone, l'éthanol, l'acétonitrile, le DMF et insoluble dans l'hexane et le benzène (schéma A.23) [82].

#### A.1.2.9.1. Complexes de méthionine avec rhénium(V)

➤ Synthèse de [ReO(Met)Hal<sub>2</sub>](H<sub>2</sub>O) **A.59 (a,b)**



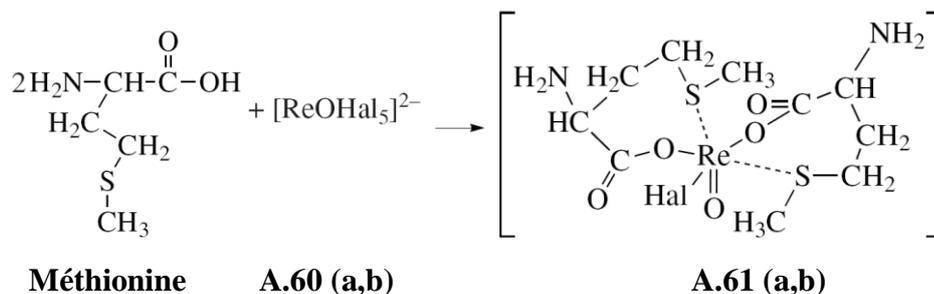
*Schéma A.24 : La réaction du pentahalooxorhénate de pyridine avec la méthionine. a = Cl, b = Br [82].*

Les complexes **A.59 (a,b)** ont été synthétisés par un mélange équimolaire entre la méthionine "dissout dans éthanol dilué" et **A.58 (a ou b)** "dissout dans l'acétone".

La méthionine réagit comme un ligand bidenté par les atomes S et O avec Re(V) (Schéma A.24).

Les complexes **A.59 (a,b)** sont solubles dans le méthanol, l'acétonitrile, le nitrométhane, le nitrobenzène et insoluble dans l'acétone, le benzène, l'éther, et la chloroforme.

➤ Synthèse de  $[\text{ReO}(\text{Mét})_2\text{Hal}]$  **A.61 (a,b)**



*Schéma A.25 : La réaction du pentahalooxorhénate avec la méthionine, a=Cl, b=Br [82].*

Les complexes **A.61 (a,b)** ont été synthétisés par un mélange éthanolique entre la méthionine et pentahalooxorhénate **A.60 (a,b)**.

Les complexes **A.61 (a,b)** sont solubles dans le méthanol, l'acétonitrile, le nitrométhane et le nitrobenzène et insoluble dans le benzène, l'éther et la chloroforme.

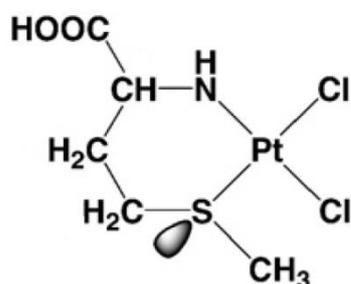
L'atome de rhénium est coordonné avec deux molécules de ligand de méthionine par les atomes S et O (Schéma A.25).

#### A.1.2.9.1.1. Rôle biologique

La chimie de coordination du rhénium a récemment attention considérable suscitée, particulièrement dans le domaine du développement de nouveaux produits radiopharmaceutiques contenant isotopes  $\gamma$  de rhénium ( $^{186}\text{Re}$ ,  $E_{\text{max}}= 1.07 \text{ MeV}$ ,  $t_{1/2}=90\text{h}$ ;  $^{188}\text{Re}$ ,  $E_{\text{max}}= 2.12 \text{ MeV}$ ,  $t_{1/2} = 17 \text{ h}$ ). Les deux isotopes de rhénium peuvent être employés pour le diagnostique et le traitement de différentes formes de cancer humain [83, 84].

### A.1.2.10. Complexe organométallique de *L*-méthionine et leurs dérivés avec platine

#### A.1.2.10.1. Complexe de *L*-méthionine avec platine



A.62

Schéma A.26 : Structure du complexe  $[Pt(Mét)Cl_2]$ .

La méthionine peut former un complexe de cycle de six chaînons avec platine(II), elle réagit par les groupes: amines et thiones (Schéma A.16) [85].

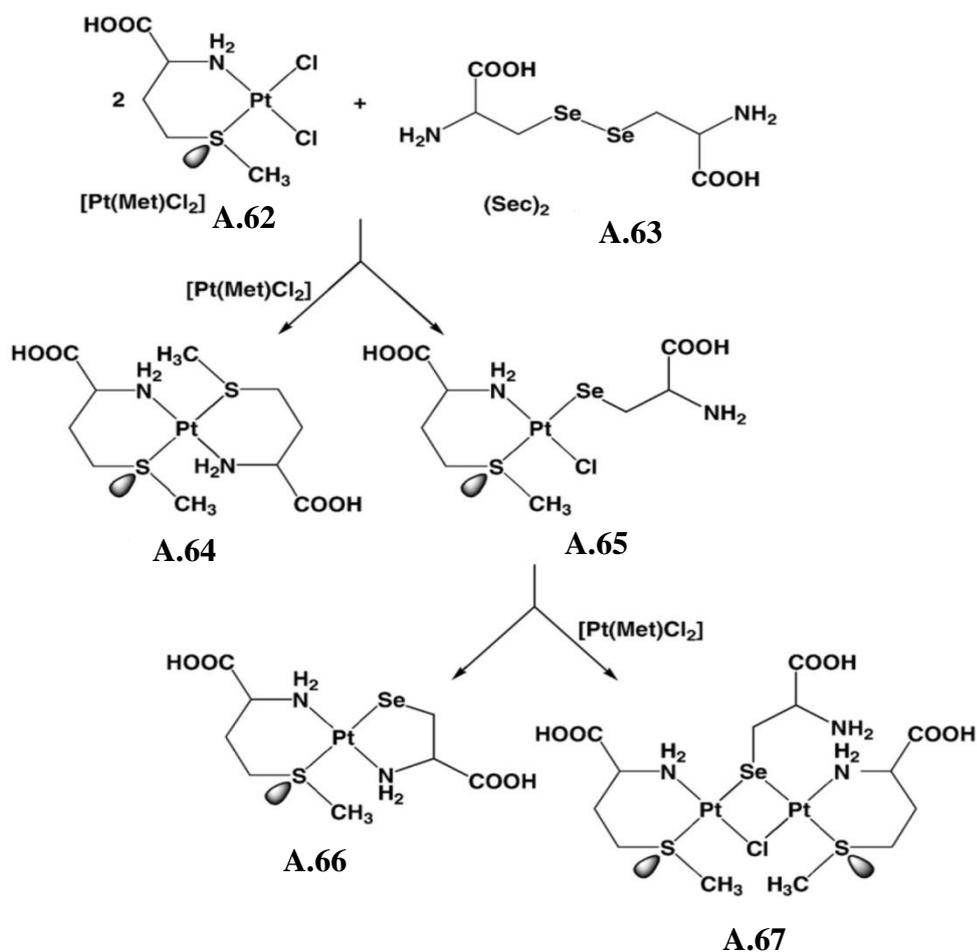


Schéma A.27 : Réaction des complexes, Méthionine-Platinum(II)  $[Pt(Mét)Cl_2]$  A.62 et sélénocystine (Sec) A.63 [85].

La fragmentation de la liaison covalence diselenide Se-Se de composé **A.63** est participée avec la platinum(II) pour la formation du complexe **A.65** avec une libération d'un atome de chlore du complexe **A.62**.

Le complexe **A.65** est un composé intermédiaire pour former le complexe **A.66** le plus stable où, il ya une formation d'un cycle de cinq chaînons entre le groupe amine et Pt(II) avec une libération de deuxième atome de chlore.

Le complexe **A.64** contenant deux cycles de six chaînons est former par deux molécule de [Pt(Mét)Cl<sub>2</sub>] **A.62**, la formation est due par le remplacement deux atomes de chlore par les atomes N et S de la méthionine.

Le complexe **A.67** contenant le pont Pt-Se-Pt a été formé par une réaction entre les complexes **A.65** et [Pt(Mét)Cl<sub>2</sub>] **A.62**.

La méthionine ici réagit comme un ligand bidenté par les atomes S et N (Schéma A.17).

#### A.1.2.10.2. Complexes d'ester de *L*-Méthionine avec platine

Les composés initiaux pour la synthèse des complexes de platinum(II) coordonnés par l'intermédiaire des esters de *L*-méthionine sont des stéroïdes comme cholestérol (**a**), 5 $\alpha$ -cholestan-3 $\beta$ -ol(cholestanol) (**b**), diosgenin (**c**), prégnénolone (**d**), estrone (**e**), testostérone (**f**), déhydroépiandrosterone (DHEA) (**g**), et estradiol (**h**) (Schéma A.18) [86].

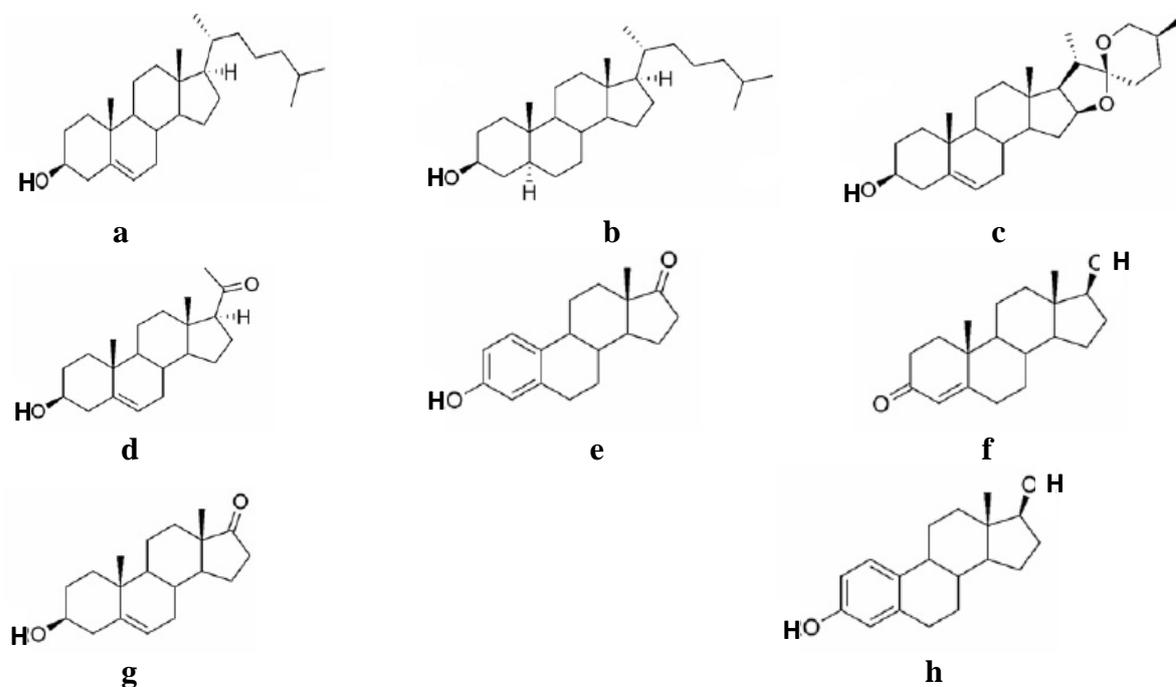
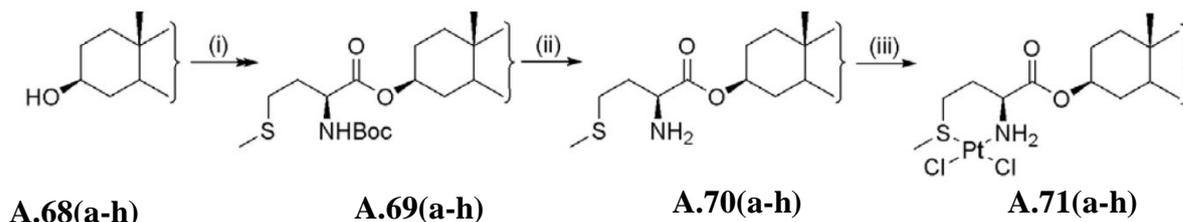


Schéma A.28 : Structures des stéroïdes.

Le mécanisme de formation des complexes en métal du platine avec les stéroïdes précédents est selon la réaction suivante :



Réactifs : (i) ; butyloxycarbonyl-L-Méthionine (Boc-L-Mét), Dicyclohexylcarbodiimide DCC /benzène;

(ii) Acide trifluoroacetic (ATF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); (iii) K<sub>2</sub>[PtCl<sub>4</sub>]/DMF, H<sub>2</sub>O.

**Schéma A.29 : Réaction générale de synthèse des complexes esters de stéroïdes avec platine(II) [86].**

Les huit complexes d'ester de la L-méthionine avec platine(II) **A.71(a-h)** ont été synthétisés par la réaction du mélange des esters **A.70(a-h)** et le tétrachloroplatinate de potassium dissout dans DMF aqueux.

La solubilité de ces complexes est très basse dans la plupart des solvants organiques.

Tous les esters ont été préparés par les alcools stéroïdes **A.68(a-h)** et Boc-L-Mét avec l'utilisation DCC (Dicyclohexylcarbodiimide), et est suivi par la protection du groupe amine avec butyloxycarbonyl Boc (Schéma A.19).

Les esters dans ce cas là sont agis comme des ligands bidentés et sont liés avec Pt(II) par les groupes amines et thiones de L-méthionine.

Tous les composés sont des produits très stables.

L'aspect des produits synthétisés est comme suit : **A.69(a-b)** et **A.70(a-h)** sont des produits huileux sans couleur, **A.71(c-h)** sont des poudres amorphes.

**Remarque** : Ce travail est aussi fait pour L-histidine.

### A.1.2.10.3. Complexe de méthionine-Pt(II) avec peptide

L'oxytocine (OT) **A.72** est une hormone de peptide qui stimule les contractions de muscle dans l'utérus pendant le travail et les glandes mammaires pendant la lactation [87], et peut jouer un rôle très important chez les mammifères [88].

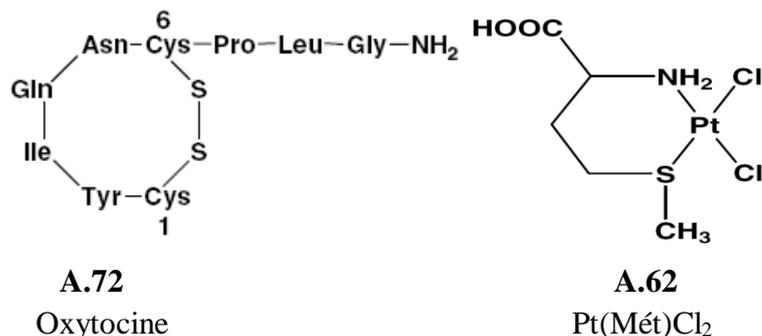


Schéma A.30 : Les structures de l'oxytocine et [Pt(Mét)Cl<sub>2</sub>].

OT se compose de neuf résidus d'acide aminé qui sont Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly, avec N-terminal, et un pont en bisulfure entre les résidus Cys<sup>1</sup> et Cys<sup>6</sup> (Schéma A.31) [89].

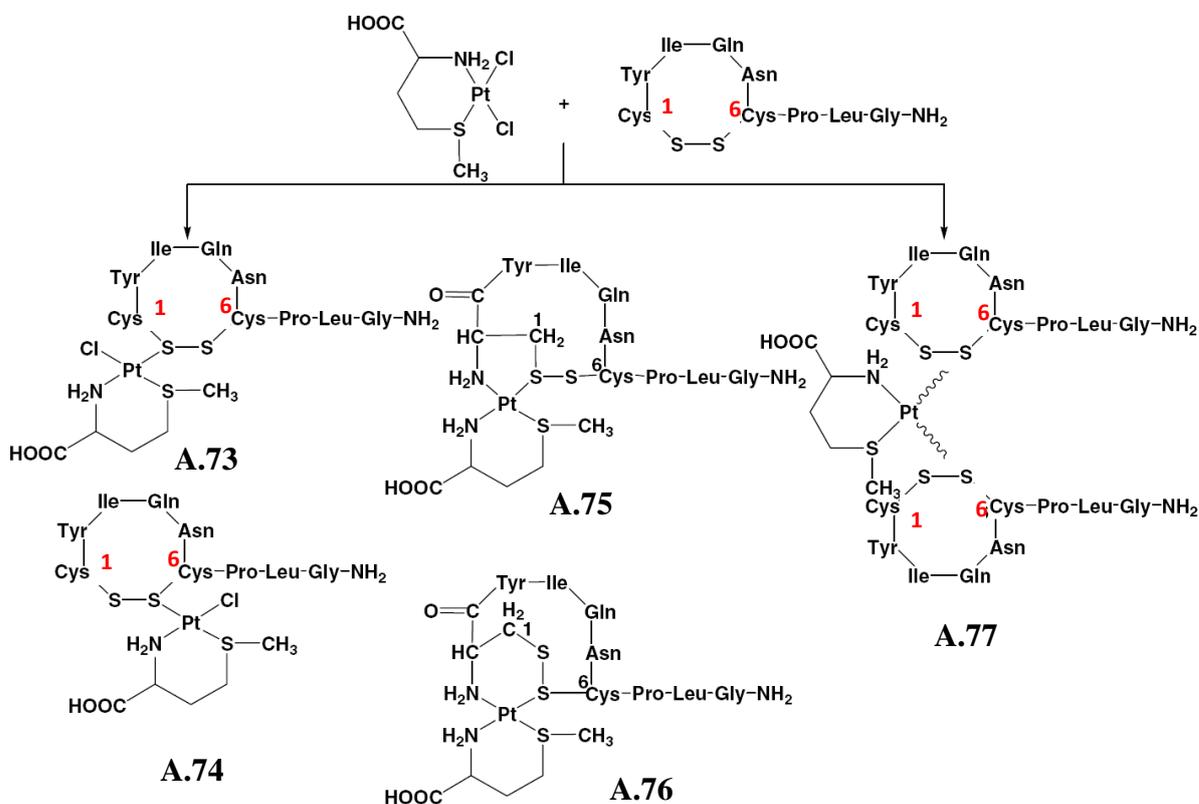


Schéma A.31 : réaction du complexe de L-méthionine-Pt(II) [Pt(Mét)Cl<sub>2</sub>] A.62 avec OT A.72 dans des rapports molaires 1:1 et 1:2 de ([Pt(Mét)Cl<sub>2</sub>] : OT) [90].

Dans la réaction entre [Pt(Mét)Cl<sub>2</sub>] et OT, l'un des atomes de chlore est remplacé par un des atomes de soufre de la liaison disulfure dans OT (cys<sup>1</sup>-S-S-cys<sup>6</sup>) formant [Pt(Mét)(OT)-Cl]<sup>+</sup> (A.72, A.74) ; et plus tard l'autre chlore est substitué par l'atome d'azote du groupe d'amine terminal de Cys<sup>1</sup> formant des cycles de cinq et six chaînons [Pt(Mét)(OT)-H]<sup>+</sup> A.75, A.76 respectivement (Schéma A.31).

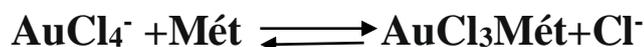
Dans la réaction entre  $[\text{Pt}(\text{Met})\text{Cl}_2]$  et  $(\text{OT})_2$ , le complexe **A.62**  $[\text{Pt}(\text{Mét})\text{Cl}_2]$  est attaché avec deux molécules d'OT **A.72** par les atomes S de cys6 pour former le complexe **A.77** (Schéma A.31).

Tous les complexes étudiés de platine au dessus ont indiqué que la L-méthionine peut réagir comme un ligand bidenté par les atomes S et N.

#### **A.1.2.10.4. Rôle biologique**

Les interactions entre les complexes de platine et les biomolécules contenant du soufre jouent des rôles importants dans le métabolisme des drogues anticancéreuses [91].

#### **A.1.2.11. Complexe organométallique de L-méthionine avec Au(III)**



**A.78**

*Schéma A.32 : La formation du complexe L-méthionine-Au(III).*

Le complexe L-méthionine-Au(III) a été synthétisé par un rapport équimolaire d'acide Tétrachloroaurate(III) ( $\text{HAuCl}_4, 3\text{H}_2\text{O}$ ) et L-méthionine.

Dans ce complexe, Au(III) est coordonné par les deux atomes S et N de L-méthionine (Schéma A.32) [58].

#### **A.1.2.11.1. Rôle biologique**

L-méthionine-Au(III) peut être impliqués dans les réactions des agents antitumoraux [92].

#### **A.1.2.12. Complexe organométallique de Méthionine et leurs dérivés avec mercure**

Un ion de  $\text{Hg}^{2+}$  est considéré comme des cations les plus toxiques pour l'environnement dû à sa distribution large à l'air, à l'eau et au sol. Le mercure peut s'accumuler dans le corps humain causant une grande variété des maladies même dans une basse concentration : c.à.d. dommages de cerveau prénatals, désordres dangereux [93, 94].

## A.1.2.12.1. Complexe de méthionine avec Hg(II)

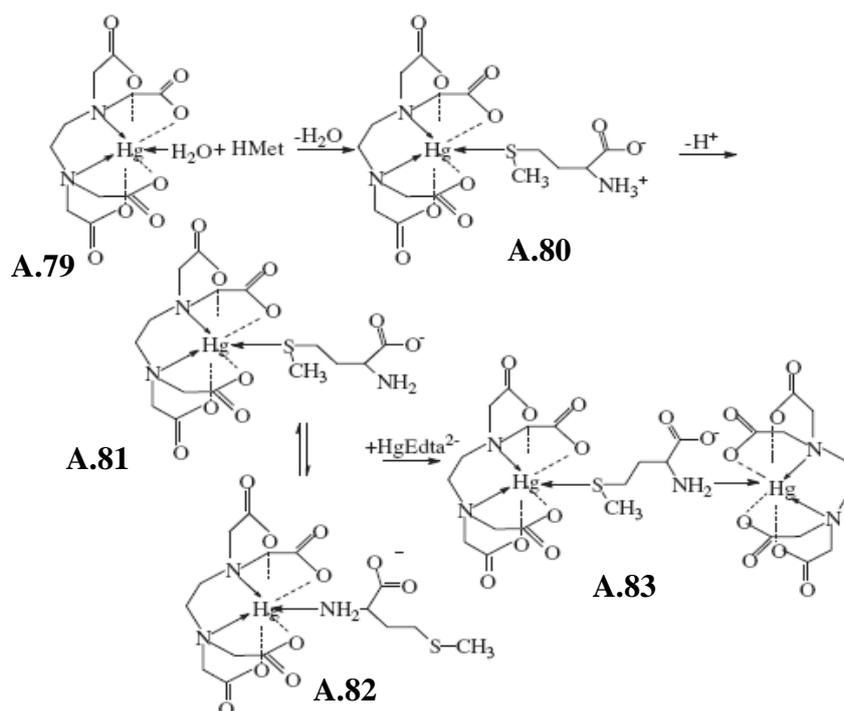


Schéma A.33 : Réaction de méthionine avec éthylènediaminetetraacétate du mercure(II).

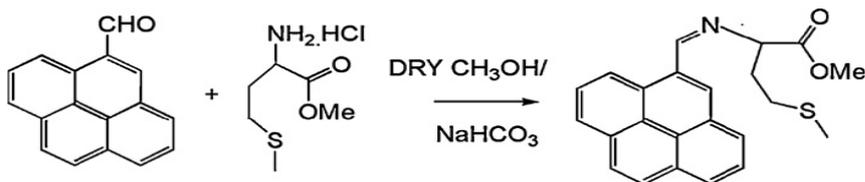
Les complexes ont été synthétisés par le sel de potassium d'éthylènediaminetetraacétate  $K_2HgEdtA \cdot H_2O$  du mercure(II) et la méthionine.

Le complexe éthylènediaminetetraacétate du mercure (Edta-Hg) A.79 est participé avec la méthionine par une liaison coordination entre Hg(II) et S pour donner le complexe A.80, il prouve que la méthionine agit comme un ligand de monodenté. La libération  $H^+$  de complexe A.80 a donné les complexes intermédiaires A.81 et A.82. L'atome N du groupe amine de ce dernier est lié par le deuxième Edta-Hg A.79 pour produire un autre complexe A.83 qu'il a indiqué aussi que la méthionine peut former un complexe bidenté (Schéma A.33) [95].

**Remarque :** Ce travail est fait aussi pour l'acide aminé, la cystéine.

## A.1.2.12.2. Complexe d'ester méthylique de méthionine avec Hg(II)

Le composé A.84 a été synthétisé par un mélange équimolaire entre l'ester de L-méthionine hydrochloride et aldéhydes de pyrène en présence de méthanol et l'excès de  $NaHCO_3$ . Ce composé A.84 (ligand) est un produit cristallin orange (Schéma A.34).



A.83

A.84

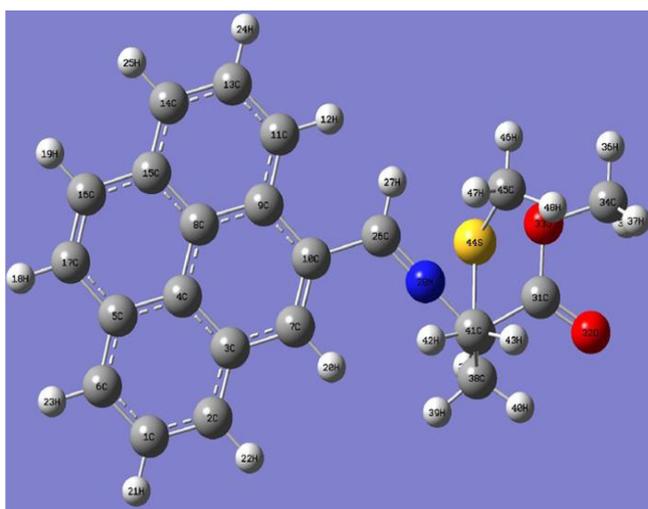
Schéma A.34: Synthèse de dérivés d'ester de méthionine.



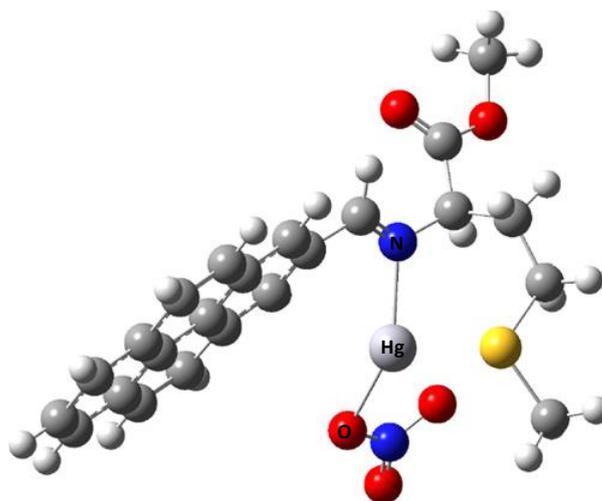
A.85

Schéma A.35 : Synthèse du complexe de dérivés d'ester de méthionine avec Hg(II).

Le complexe **A.85** de couleur jaune pâle a été synthétisé par une quantité équimolaire entre  $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$  et **A.84** (L) en présence de méthanol (Schéma A.35).



A.84



Complexe L-Hg<sup>2+</sup>

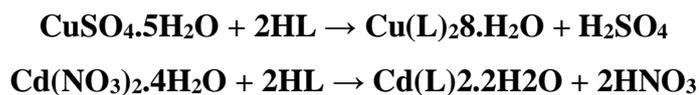
A.85

Schéma A.36 : Structure de ligand A.83 et leur complexe avec mercure.

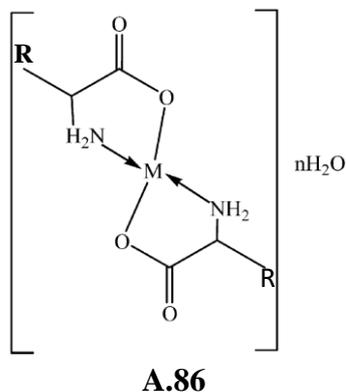
$\text{Hg}^{+2}$  est lié avec l'atome d'oxygène de nitrate (Hg-O) et avec le groupe imine de ligand (Schéma A.36) **A.84** [96].

#### A.1.2.13. Complexes organométallique de L-méthionine avec cuivre et cadmium

Les équations suivantes représentent la formation des complexes de méthionine = (HL) avec les métaux cuivre, cadmium :



*Schéma A.37 : Réactions chimiques de formation des complexes de méthionine avec cuivre et cadmium.*



*Schéma A.38 : Structure des complexes de méthionine avec les métaux Cu(II) et Cd(II) :  
M = Cu, Cd correspondant n = 8, 2 respectivement et R=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>.*

La méthionine peut agir comme un ligand bidenté avec Cu(II) et Cd(II) par les atomes d'azote du groupe amine et d'oxygène de groupe carboxylique (Schéma A.38) [97].

#### **A.1.2.13.1. Rôle biologique**

Ces complexes d'acide aminé sont employés dans la production animale conventionnelle pour protéger des minerais de trace pendant la digestion [98, 99].

**Remarque** : Ce travail a été aussi fait pour l'acide aminé Lysine.

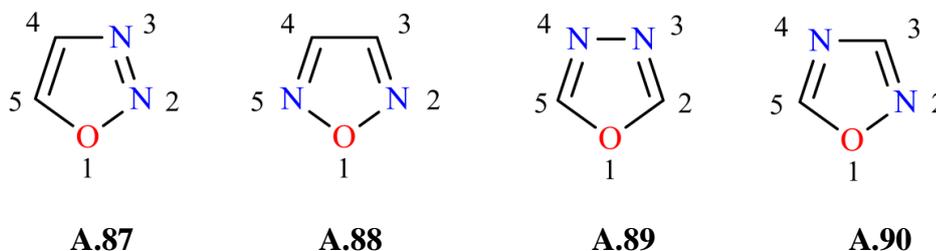
***CHAPITRE A.2 : 1,3,4-oxadiazole, 1,2,4-  
triazole dérivés d'acide carboxylique et  
leurs activités biologiques***

## CHAPITRE A.2

### 1,3,4-oxadiazole, 1,2,4-triazole dérivés d'acide carboxylique et leurs activités biologiques

#### A.2.1. 1,3,4-oxadiazole et leurs dérivés:

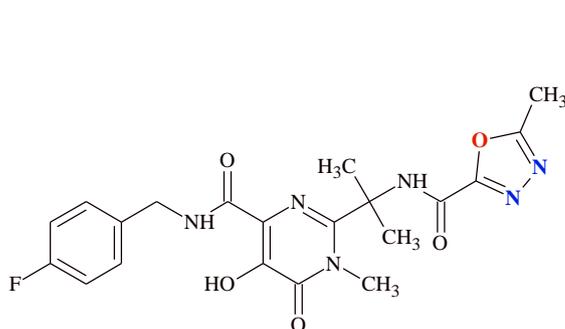
Un cycle hétérocyclique à cinq chaînons qui possède deux atomes de carbone, un atome d'oxygène, deux atomes d'azote et deux doubles liaisons sont connues sous le nom "oxadiazole". Quatre isomères connus de l'oxadiazole existaient comme le 1,2,4-oxadiazole, le 1,2,3-oxadiazole, le 1,2,5-oxadiazole et le 1,3,4-oxadiazole. Parmi eux, les 1,3,4-oxadiazole et 1,2,4-oxadiazole sont mieux connus et plus largement étudiés par les chercheurs en raison de leur large gamme de propriétés chimiques et biologiques. Les dérivés de l'oxadiazole (1,3,4-oxadiazoles) présentent diverses activités biologiques telles que: activité antibactérienne, anti-mycobactérienne, antitumorale, antivirale et antioxydante, etc [100].



*Schéma A.39 : Différentes Structures d'Oxadiazole*

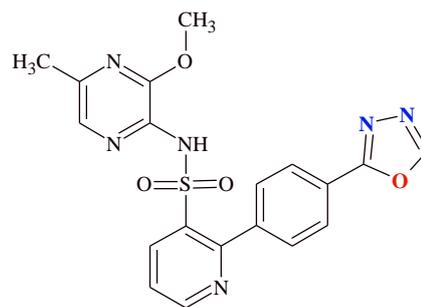
Les atomes d'azote sont présents dans le cycle oxadiazole à différentes positions et en fonction de la position, il y a quatre différents isomères possibles de l'oxadiazole: le 1,2,3-oxadiazole **A.87**, 1,2,5-oxadiazole **A.88**, 1,3,4-oxadiazole **A.89** et Le 1,2,4-oxadiazole **A.90** a présenté dans la Schéma A.39 [101].

Le composé 1,3,4-oxadiazole est l'un des fragments hétérocycliques les plus importants, considéré comme un élément de base pour la découverte de médicaments. Il a été rapporté que les 1,3,4-oxadiazoles substitués présentent une gamme variée d'activités pharmacologiques, notamment des activités anticancéreuses, anti-inflammatoires, antituberculeuses, antibactériennes, antivirales, antifongiques, insecticides, antioxydantes et analgésiques. De plus, le noyau de 1,3,4-oxadiazole est un composant structurel de l'antirétroviral approuvé (Raltegravir) **A.91**, anticancéreux (Zibotentan) **A.92**[102].



Raltegravir: antirétroviral

A.91



Zibotentan: anticancer

A.92

### A.2.1.1. Synthèse de 1,3,4-oxadiazole et leurs dérivés:

Diverses méthodes ont été rapportées dans la littérature pour la synthèse du 1,3,4-oxadiazole et de ses dérivés [103]. La voie la plus largement applicable à la synthèse du 1,3,4-oxadiazole et ses dérivés 2,5-disubstitués est la cyclisation catalysée par la chaleur, l'acide et la base de leurs carbonylhydrazides correspondants [104]. L'hydrazide préparé à partir d'acide carboxylique via un ester peut être considéré comme le véritable matériau de départ pour la synthèse du 1,3,4-oxadiazole en traitant ce dernier avec des dichlorures d'isocyanure [105] (schéma A.40)

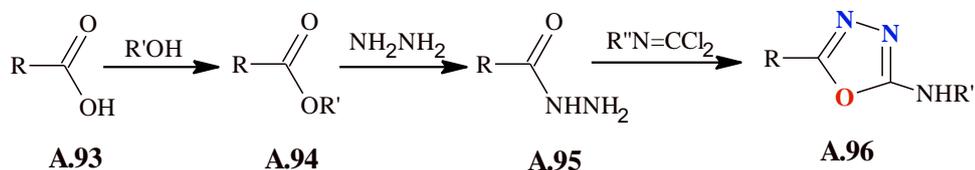
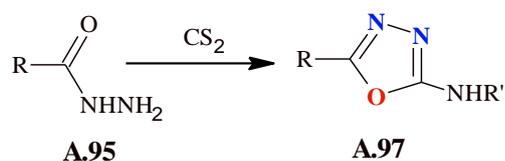
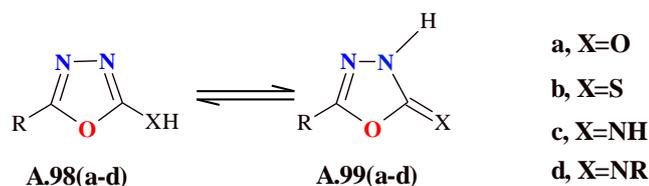


Schéma A.40: Méthode de synthèse générale du 1,3,4-oxadiazole-2-amine.

Plusieurs dérivés de carbonylhydrazide ont été synthétisés à partir des acides carboxyliques A.93 appropriés. Le procédé courant est décrit en convertissant l'acide carboxylique en ester correspondant A.94 qui, lors du traitement avec de l'hydrazine, donne les hydrazides correspondants A.95 [105]. Ce dernier réagit avec dichlorure carbonimidique pour donner 1,3,4-oxadiazole-2-amine A.96 (Schéma A.40), ou réagit avec disulfure de carbone CS<sub>2</sub> dans un milieu basique KOH pour donner 1,3,4-oxadiazole-5-thione A.97 [106] (Schéma A.41).



*Schéma A.41: Méthode de synthèse générale du 1,3,4-oxadiazole-5-thione.***A.2.1.2. Tautomérie du 1,3,4-oxadiazole***Schéma A.42: Formes de tautomère de 1,3,4-oxadiazole*

2-Hydroxy **A.98(a)**, 2-mercapto **A.98(b)** et 2-amino-oxadiazoles **A.98(c)** sont en équilibre avec les tautomères d'oxadiazolines **A.99(a)**, **A.99(b)** et **A.99(c)** respectivement [107] (Schéma A.42).

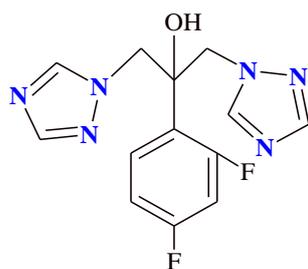
**A.2.2. 1,2,4-triazole et leurs dérivés**

Les triazoles sont deux isomères hétérocycliques aromatiques basiques, le 1,2,3-triazole **A.100** et son isomère 1,2,4-triazole **A.101** (schéma A.43).

*Schéma A.43 : Différentes Structures de Triazole*

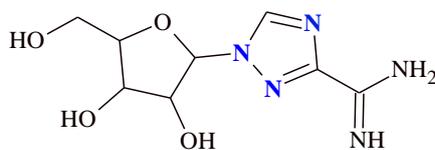
En ce qui concerne l'activité antimicrobienne, le triazole est structurellement similaire à la molécule d'imidazole. Bien que le triazole et l'imidazole agissent par le même mécanisme d'action, les triazoles présentent des avantages par rapport aux imidazoles, qui ont un métabolisme lent, une biodisponibilité orale et un effet moindre sur la synthèse des stérols humains. Pour ces raisons, les imidazoles sont lentement remplacés par des molécules de triazole [108].

Les dérivés de 1,2,4-triazole trouvent des utilisations dans une grande variété d'applications, principalement des antifongiques tels que: le fluconazole **A.102** [109], antivirale comme taribavirin **A.103** [110] et anticancer comme letrozole **A.104** [111].



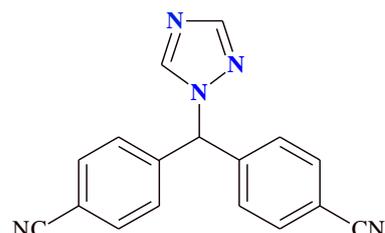
Fluconazole

A.102



Taribavirin

A.103

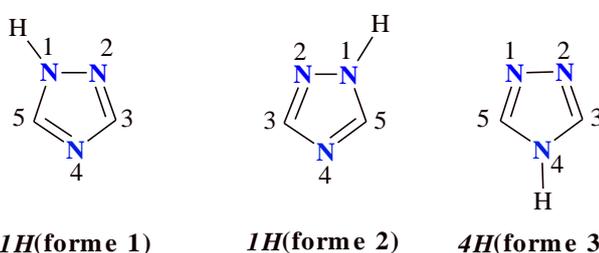


Letrozole (cancer du sein)

A.104

Les modifications de cette activité dépendent de la nature des substituants [112].

### A.2.2.1. Tautomérie de 1,2,4-triazole



1H(forme 1)

1H(forme 2)

4H(forme 3)

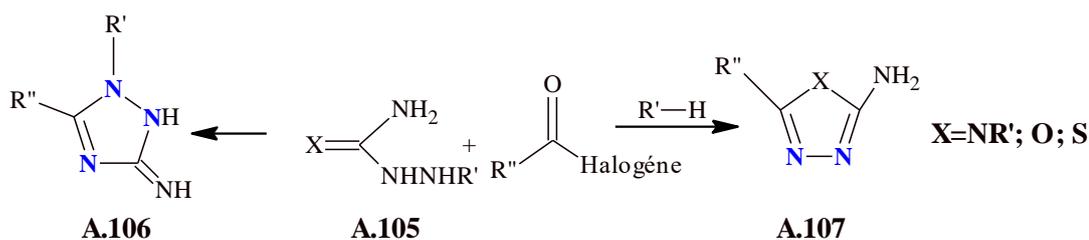
Schéma A.44: Formes de tautomère de 1,2,4-triazole

Les différences d'énergie calculées entre les tautomères azolés soutiennent la préférence pour le tautomère 1H par rapport 4H [113]. (Schéma A.44)

Les substituants aux 1,2,4-triazoles aromatiques et non aromatiques peuvent être situés dans toutes les positions de la molécule en raison de la valence multiple des atomes de carbone et d'azote.

### A.2.2.2. Synthèse de 1,2,4-triazoles et de leurs dérivés

Plusieurs méthodes de synthèse du 1,2,4-triazole et de ses dérivés ont été étudiées [114]. L'une de ces méthodes suit la cyclisation des aminoacylhydrazines A.105 et des halogénures d'acyle pour donner le composé A.106. Parfois, cette méthode peut être utilisée dans la formation de certains dérivés de 1,3,4-oxadiazole, 1,2,4-thiadiazole A.107 (Schéma A.45) [115].



A.106

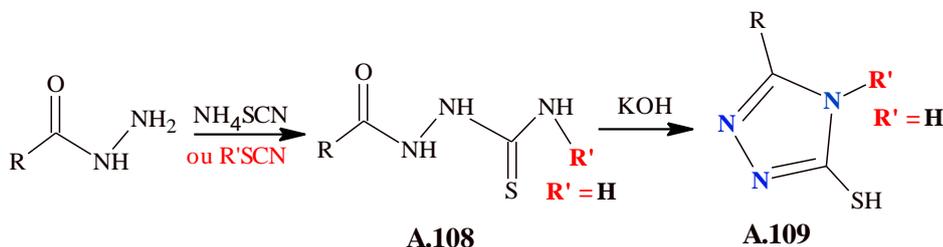
A.105

A.107

X=NR'; O; S

Schéma A.45: synthèse de 1,2,4-triazole

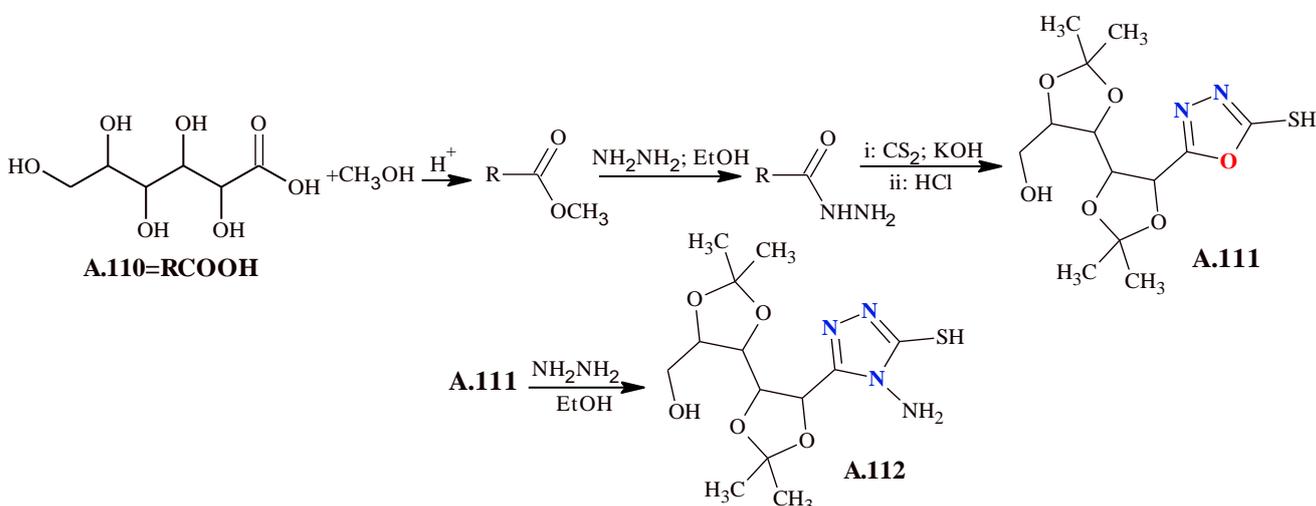
**Méthode A:** La procédure la plus courante pour synthétiser des dérivés de 1,2,4-triazole-5-thiol **A.109** implique une cyclisation catalysée par une base de thiosemicarbazides **A.108** ou de son dérivé thio[**116**]. Si on utilise  $\text{NH}_4\text{SCN}$ , le radical  $\text{R}'$  se remplace par H (schéma A.46).



*Schéma A.46: synthèse de 1,2,4-triazole-5-thiol*

### A.2.3. Synthèse de diazole dérivé d'acide carboxylique

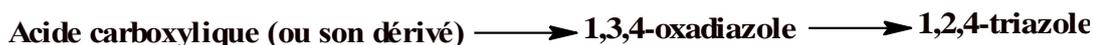
#### A.2.3.1. Synthèse de 1,3,4-oxadiazole et 1,2,4-triazole dérivés d'acide gluconique



*Schéma A.47: synthèse de 1,3,4-oxadiazole et 1,2,4-triazole dérivés d'acide gluconique*

Ce schéma global sert à la synthèse du C-nucléoside possédant le cycle 1,3,4-oxadiazole-2-thione **A.111** et 1,2,4-triazole-5-thiol **A.112** dérivés de l'acide gluconique **A.110**.

L'acide gluconique **A.110** a été estérifié dans un milieu d'acide sulfurique (Rendement 90%). L'ester réagit avec l'hydrazine monohydrate  $\text{NH}_2\text{NH}_2$  dans un milieu d'éthanol pour donner l'hydrazide correspondant. Ce dernier a été chauffé au reflux avec  $\text{CS}_2$  dans l'éthanol et  $\text{KOH}$  puis acidifié avec  $\text{HCl}$  pour donner 1,3,4-oxadiazole-5-thione **A.111** de rendement de 82,27% et sous forme des cristaux roses et point de fusion  $198\text{-}203^\circ\text{C}$  (Schéma A.47). La réaction entre 1,3,4-oxadiazole **A.111** et hydrazine hydraté a donné le produit 4-aminotriazole **A.112** sous forme fibres cristallines et avait un point de fusion légèrement plus élevé  $122^\circ\text{C}$  (Schéma A.47) [**117**]. On peut nommer cette méthode la "**Méthode B**":

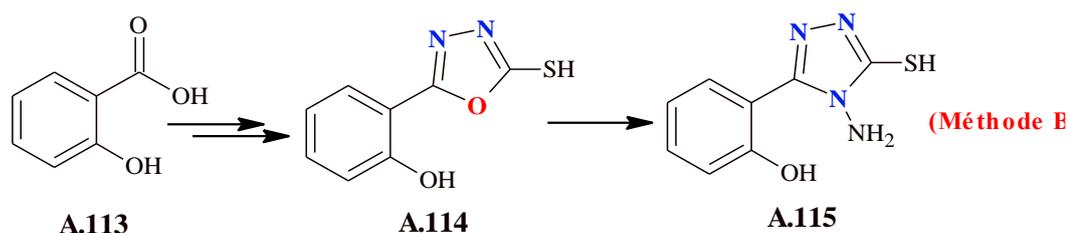
**Méthode B:**

**Schéma A.48: Résumé de synthèse 1,3,4-oxadiazole et 1,2,4-triazole d'acidecarboxylique (Méthode B).**

Les dérivés d'acide carboxylique plus importants pour préparer 1,3,4-oxadiazole et 1,2,4-triazole sont: ester, hydrazide.

**A.2.3.1.1. Rôle biologique:**

Le composé 1,3,4-oxadiazolo-2-thiol **A.111** s'est avéré avoir à concentration 1mg/ml une bonne activité antibactérienne contre: *S. aureus*, *B. subtilis*, *P. aeruginosa* et *E. coli*. Le composé 1,2,4-triazole **A.112** a un effet modérément actif sur les bactéries *E. coli*, et ont présenté une légère activité contre les bactéries *S. aureus* et *E. foccalis*, ce triazole a présenté des effets d'inhibition plus faibles que l'ampicilline contre ces bactéries [117].

**A.2.3.2. Synthèse de 1,3,4-oxadiazole dérivé de l'acide salicylique**

**Schéma A.49: synthèse de 1,3,4-oxadiazole et 1,2,4-triazole dérivés de l'acide salicylique.**

La 5- (2-hydroxyphényl)-1,3,4-oxadiazole-2-thione **A.114** (R% = 95%, fibre brune,  $T_f = 167-168^\circ\text{C}$ ) et 4-Amino-1,2,4-triazole **A.115** (R% = 72%, fibres cristallines,  $T_f = 144^\circ\text{C}$ ) ont été synthétisés à partir d'acide salicylique **A.113** [118] selon la méthode B.

**A.2.3.2.1. Rôle biologique:**

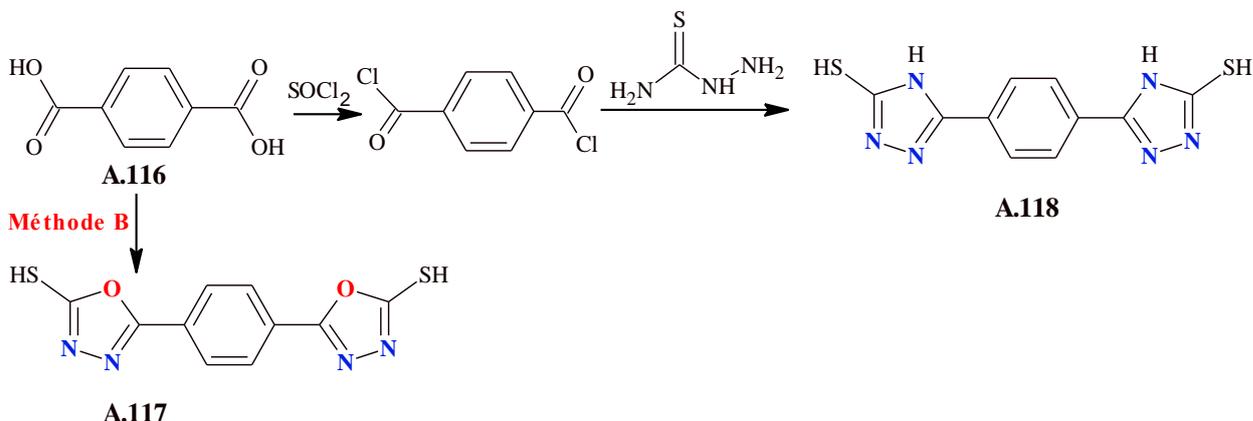
Les résultats antibactériens de 1,3,4-oxadiazole **A.114** et 1,2,4-triazole **A.115** ont montré une activité modérée à légère contre les bactéries *E. coli* et *S. aureus* à concentration 10mg/ml [118].

**A.2.3.3. Synthèse de 1,3,4-oxadiazole dérivé d'acide téréphtalique**

5,5'-benzene-1,4-diylbis (1,3,4-oxadiazole-2-thione) **A.117** (R% = 80, solide jaune,  $T_f > 350^\circ\text{C}$ ) était synthétisé à partir d'acide téréphtalique **A.116** [119] comme la méthode B. Le traitement de thiosemicarbazide avec dichlorure de téréphtaloyl a donné le composé 5,5'-

Benzene-1,4-diylbis(1H-1,2,4-triazole-3-thiol) **A.118** (R% = 72, cristallin blanc,  $T_f > 350^\circ\text{C}$ ).

(Schéma A.50)

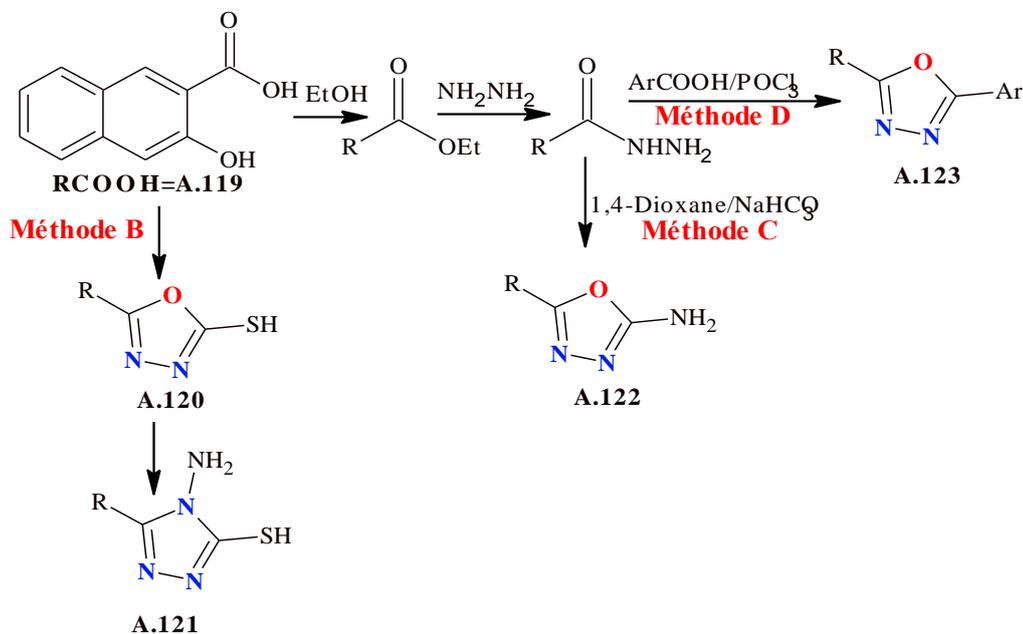


*Schéma A.50: synthèse de 1,3,4-oxadiazole et 1,2,4-triazole dérivés d'acide téréphthalique.*

#### A.2.3.3.1. Rôle biologique:

Les composés **A.117** et **A.118** ont montré un effet intermédiaire contre *E. faecalis* et *E. coli* para port aux antibiotiques la céphalosporine et la gentamycine. La concentration utilisée a été  $10\mu\text{g/ml}$  [119].

#### A.2.3.4. Synthèse de 1,3,4-oxadiazole dérivés d'acide 3-hydroxy-2-naphthoïque:



*Schéma A.51: synthèse de 1,3,4-oxadiazole et 1,2,4-triazole dérivés d'acide 3-hydroxy-2-naphthoïque.*

Les 1,3,4-oxadiazole **A.122** et **A.123(a-f)** ont été synthétisés par l'acide 3-hydroxy-2-naphthoïque **A.118** en passant par deux méthodes différentes.

**Méthode C:** Le composé **A.122** a été préparé par une réaction entre l'hydrazide et 1,4-dioxane en présence de  $\text{NaHCO}_3$  [120].

**Méthode D:** 1,3,4-oxadiazoles **A.123(a-f)** ont été synthétisés par des réactions entre l'hydrazide et différents dérivés d'acides carboxyliques aromatiques  $\text{ArCOOH}$  (Schéma A.51) [120]. Quelques propriétés physiques sont mentionnées dans le tableau A.1

**Tableau A.1 :** quelques propriétés physiques des 1,3,4-oxadiazole-2, 5-disubstitué **A.121(a-f)**

	Ar	R%	Forme	T <sub>f</sub> (°C)
<b>A.119</b>	/	65.57	Crystal blanc	168-170
<b>A.120</b>	/	77.51	Solide blanc	215-220
<b>A.122</b>	/	62.76	Solide marron	138-140
<b>A.123(a)</b>	$\text{C}_6\text{H}_5$	83.33	Solide	163-165
<b>A.123(b)</b>	4- $\text{NH}_2$ $\text{C}_6\text{H}_4$	80	Solide	142-145
<b>A.123(c)</b>	2-OH $\text{C}_6\text{H}_5$	83	Solide /	170-172
<b>A.123(d)</b>	4- $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$	79	Solide	178-180
<b>A.123(e)</b>	4- $\text{NO}_2$ $\text{C}_6\text{H}_4$	83.33	Solide	228-230
<b>A.123(f)</b>	4- $\text{CH}_3$ $\text{C}_6\text{H}_4$	79.77	Solide	128-130

Le composé 5-(3'-hydroxynaphthalen-2-yl)-2-mercapto-1,3,4-oxadiazole **A.120** et leur dérivés 1,2,4-triazole **A.121** ont été synthétisé comme la méthode B [120].

#### A.2.3.4.1. Rôle biologique:

A concentration 10 $\mu\text{g/ml}$ , le composé **A.120** est présenté une bonne activité antituberculaire par rapport aux étalons de référence "Streptomycin and Pyrazinamide". Ainsi, les composés **A.120**, **A.123(c)** et **A.123(d)** présentaient de bonnes activités antifongiques et antituberculeuses. Le composé **A.123(b)** a présenté la meilleure activité antifongique tandis que le composé **A.123(d)** s'est avéré actif contre *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv [120].

#### A.2.3.5. Synthèse de 1,3,4-oxadiazole, 1,2,4-triazole dérivés d'acide furane-2-carboxylique:

Les composés intermédiaires 5-(furan-2-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-thiol **A.125** et 4-amino-5-(furan-2-yl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol **A.126** ont été préparés à partir d'acide furan-2-carboxylique **A.124** comme la méthode B. L'intermédiaire **A.126** et le 4-substitué benzaldéhyde "rapport équimolaire" ont été mélangés pour donner les triazoles **A.127(a-c)**. Le mélange entre **A.127(a-c)**, la pipérazine-4-substituée et le formol  $\text{HCHO}$  "37%" a donné les composés **A.128(a-r)** (Tableau A.2). Les composés 1,2,4-triazole **A.129(a-c)** ont été préparé à même méthode mais à utiliser pipérazine anhydre [121] (Schéma A.52)..

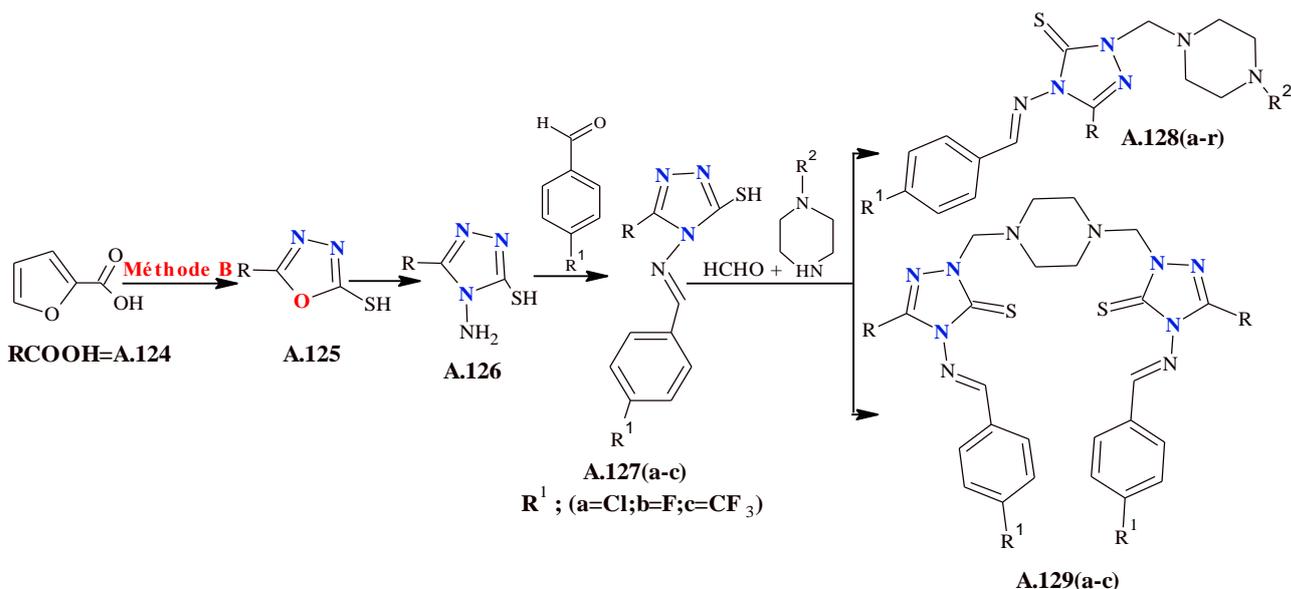


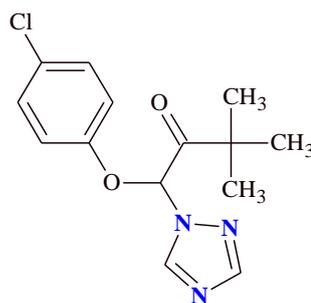
Schéma A.52: synthèse de 1,3,4-oxadiazole et 1,2,4-triazole dérivés d'acide furane-2-carboxylique.

Tableau A.2: différents radicaux des composés 3-(furan-2-yl)-1,2,4-triazole A.128 et A.129

		R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>		R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>		R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
A.128	a	Cl		c	Cl		e	Cl	
	g	F		i	F		k	F	
	m	CF <sub>3</sub>		o	CF <sub>3</sub>		q	CF <sub>3</sub>	
	b	Cl		d	Cl	f	Cl		
	h	F		j	F	l	F		
	n	CF <sub>3</sub>		p	CF <sub>3</sub>	r	CF <sub>3</sub>		
A.129	a	Cl	H	b	F	H	c	CF <sub>3</sub>	H

#### A.2.3.5.1. Rôle biologique:

Les essais biologiques ont montré que la plupart des composés A.128(a-r) et A.129(a-c) présentent des activités antifongiques contre "Fusarium oxysporum, Cercospora arachidicola, Physalospora piricola, Rhizoctonia cerealis, Alternaria solani Sorauer et Gibberella sanbinetti". En particulier, les composés A.128(a;b;e;i;k;m;q;r) ont présenté une bonne activité par rapport au fongicide commercial Triadimefon A.130 contre plusieurs champignons [121].



Triadimefon A.130

### A.2.3.6. Synthèse de 1,3,4-oxadiazole et 1,2,4-triazole dérivés d'acide benzoïque:

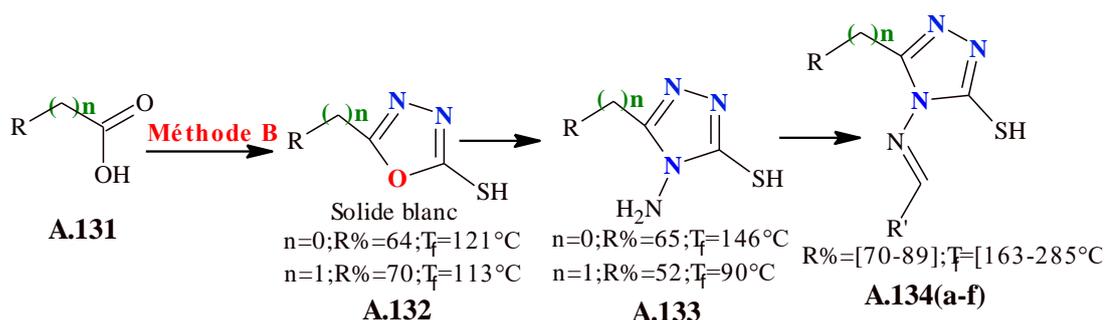


Schéma A.53: synthèse 1,3,4-oxadiazole, 1,2,4-triazole dérivés d'acide benzoïque.

Tableau A.3: différents radicaux des dérivés d'acide benzoïque.

	R	R'			
n=0					
n=1					

Les composés **A.132** et **A.133** sont des dérivés d'acide benzoïque **A.131** et ont été synthétisés comme la méthode B. Les autres dérivés 1,2,4-triazole **A.134(a-f)** ont été préparés par d'une réaction entre **A.133** et les substituant d'aldéhyde [122] (Schéma A.53).

#### A.2.3.6.1. Rôle biologique:

Les activités anti-inflammatoires in vitro de tous les composés ont été testées contre COX-1 et COX-2 (Cyclooxygénase). Les 1,2,4-triazoles **A.133** et **A.134(a-f)** ont montré un bon à excellent effet pour l'isozyme COX-2. Le composé **A.134(e)** avec une valeur  $IC_{50}$  de 1,76  $\mu$ M a montré une excellente inhibition de la COX-2. Le reste des composés a montré une activité modérée ou nulle.

## A.2.3.7. Synthèse de 1,3,4-oxadiazole et 1,2,4-triazole dérivés d'acide benzoïque:

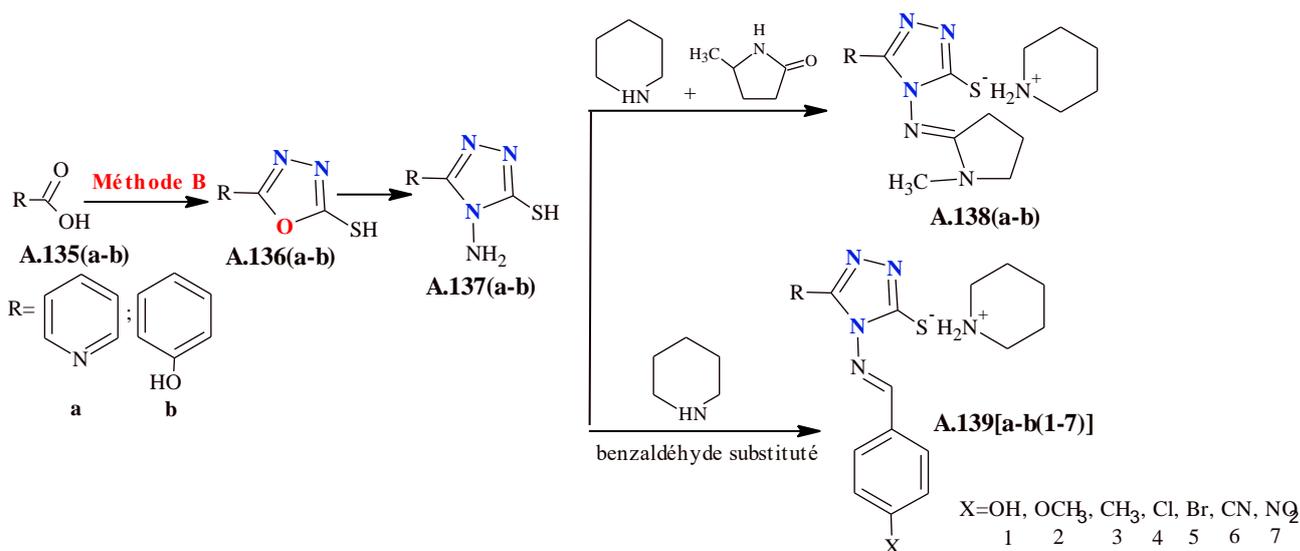


Schéma A.54: synthèse de 1,3,4-oxadiazole et 1,2,4-triazole dérivés d'acide benzoïque

Tableau A.4: quelques propriétés physiques des composés A.139[a-b(1-7)]

	A.139(a)							A.139(b)						
	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
R%	82.9	92.6	91.4	23.1	26.9	55.3	31.9	81.5	65.8	84.8	52.8	44.2	21.6	70.5
T <sub>r</sub>	150	182	155	208	224	260	242	160	154	204	208	228	222	224
Forme poudre	kaki	jaune -vert	citron	citron	jaune	pêche	orange	pêche	jaune	lait	jaune	citron	jaune	marron

Les composés 1,3,4-oxadiazole **A.136(a-b)** et 1,2,4-triazole **A.137(a-b)** ont été préparés par dérivés d'acide benzoïque selon la méthode B.

Une série des dérivés 1,2,4-triazole **A.138(a-b)** et **A.139[a-b(1-7)]** a été synthétisée selon deux procédures (Schéma A.55). Dans la première procédure, la pipéridine a été ajoutée avec l'intermédiaire **A.137(a-b)** qui a subi la déshydrohalogénéation pour produire l'imine cyclique **A.138(a-b)**. Dans le deuxième mode opératoire, un mélange de **A.137(a-b)** dans le méthanol absolu avec quelques gouttes de pipéridine et l'addition de divers aldéhydes aromatiques ont donné les 1,2,4-triazoles **A.139[a-b(1-7)]** [123], leurs propriétés physiques sont mentionnées dans le tableau A.4.

## A.2.3.7.1. Rôle biologique:

Le test MTT contre les cellules cancéreuses humaines du sein (MCF-7) a montré que les composés **A.137(a)** et **A.139a(2-5)** présentent une activité anti-prolifération modérée tandis que les composés **A.137(a)** et **A.137(b)(4-7)** présentent une activité plus faible.

Le test MTT contre la cellule de cancer colorectal humain (HCT-116) a montré que les composés **A.139a(1)** et **A.139a(4)** présentent un effet cytotoxique modéré avec  $IC_{50}$  19,2 et 41,2 mM, respectivement, tandis que les composés **A.139a(2)** et **A.137a** ont montré le moindre effet inhibiteur sur la prolifération cellulaire [123].

#### A.2.3.8. Synthèse de 1,3,4-oxadiazole et 1,2,4-triazole dérivés d'acide pyrrolidine-2-carboxylique

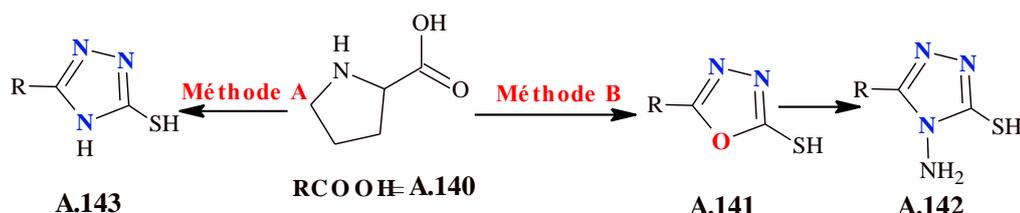


Schéma A.55: synthèse de 1,3,4-oxadiazole et 1,2,4-triazole dérivés d'acide pyrrolidine-2-carboxylique.

Les diazoles **A.141-143** sont des dérivés d'acide pyrrolidine-2-carboxylique **A.140**, cette réaction a été faite selon les méthodes A et B.

##### A.2.3.8.1. Rôle biologique:

Le test antibactérien de diazole **A.141-143** a montré une bonne activité contre *E. Coli* et *P. aeruginosa* à 10µg/ml par rapport l'antibiotique ampicilline et gentamycine [124].

#### A.2.3.9. Synthèse de 1,3,4-oxadiazole dérivé de *L*-tryptophane:

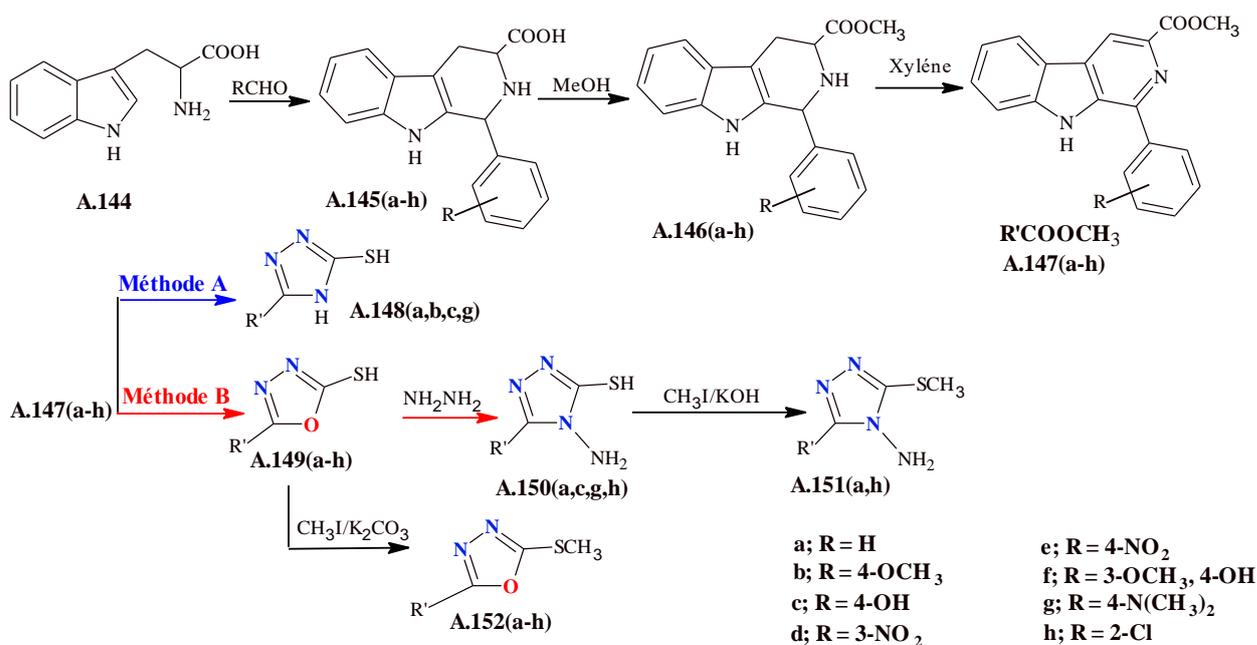


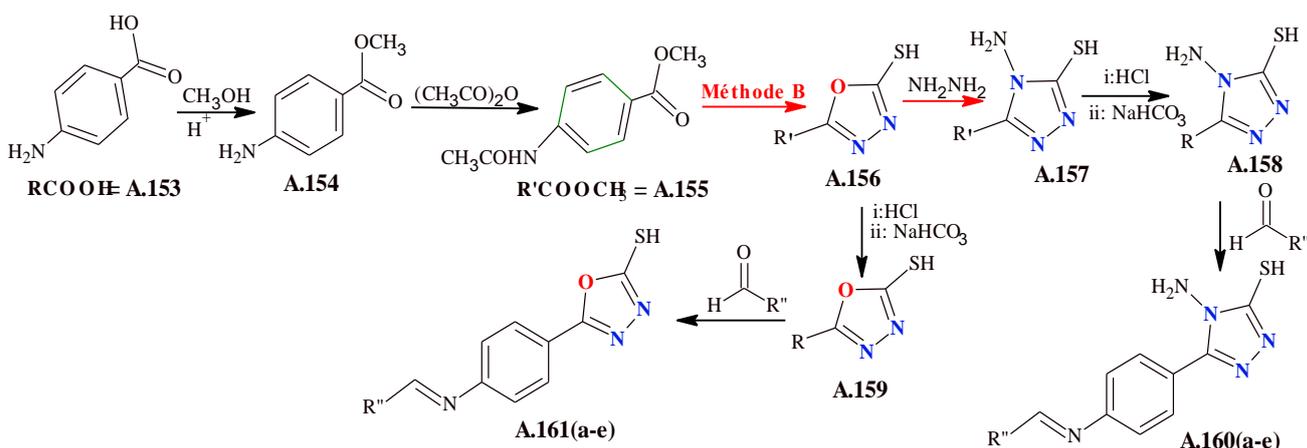
Schéma A.56: synthèse des 1,3,4-oxadiazole et 1,2,4-triazole dérivés de *L*-tryptophane.

Le méthyl tétrahydro- $\beta$ -carboline-3-carboxylate **A.146(a-h)** a été préparé par condensation du *L*-tryptophane **A.144** avec des aldéhydes aromatiques appropriés, dans des milieux acides, et estérification ultérieure des acides carboxyliques **A.145(a-h)** avec du méthanol et de l'acide sulfurique. La conversion des dérivés **A.146(a-h)** en  $\beta$ -carboline-3-carbohydrazides **A.147(a-h)** correspondants a été réalisée par oxydation au soufre dans la xylène. Les composé 1,3,4-oxadiazole et 1,2,4-triazole **A.148**, **A.149** et **A.150** ont été préparés selon les méthodes A et B (Schéma A.56). Le composé **A.149** réagit avec l'iodure de méthyle  $\text{CH}_3\text{I}$  en présence de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  pour donner le 3-(2-méthylthio-1,3,4-oxadiazol-5-yl)- $\beta$ -carbolines **A.152(a-h)**. La réaction de **A.150(a)** et **A.150(h)** avec  $\text{CH}_3\text{I}$  et du  $\text{KOH}$  produit les dérivés S-méthyliques **A.151(a)** et **A.151(h)** [125].

#### A.2.3.9.1. Rôle biologique:

Les  $\beta$ -carbolines **A.152(a)** et **A.152(h)** portant le groupe 3-(2-méthylthio-1,3,4-oxadiazol-5-yl) présentent une sélectivité élevée et une activité anticancéreuse puissante contre la lignée cellulaire ovarienne avec des valeurs de  $\text{GI}_{50}$  situées dans la concentration nanomolaire ( $\text{GI}_{50} = 10 \text{ nM}$  pour les deux composés). La 1-(*N,N*-diméthylaminophényl)-3-(5-thioxo-1,2,4-triazol-3-yl)- $\beta$ -carboline **A.148(g)** est le composé le plus actif qui a montré une efficacité particulière sur le poumon ( $\text{IG}_{50} = 0,06 \mu\text{M}$ ) "lignées cellulaires ovariennes et rénales" [125].

#### A.2.3.10. Synthèse de 1,3,4-oxadiazole et 1,2,4-triazole dérivés d'acide p-aminobenzoïque



**Schéma A.57: synthèse des 1,3,4-oxadiazole et 1,2,4-triazole dérivés d'acide p-aminobenzoïque.**

Le méthyl-4-aminobenzoate **A.154** ( $\text{R}\% = 91,32$ , solide blanc,  $T_f = 129^\circ\text{C}$ ) a été synthétisé par l'estérification d'acide p-aminobenzoïque **A.153** et aussi réagit avec le mélange d'acide acétique et d'anhydride acétique pour donner le 4-acétamidobenzoate de méthyle

**A.155** (R% = 86.4, solide blanc,  $T_f = 109^\circ\text{C}$ ). Ce dernier subit une réaction de cyclisation pour former 1,3,4-oxadiazole **A.156** (R% = 92.7, solide blanc,  $T_f = 230^\circ\text{C}$ ) et 1,2,4-triazole **A.157** (R% = 89.85, solide blanc,  $T_f = 207^\circ\text{C}$ ) selon la méthode A (schéma A.57). Les molécules mères 1,2,4-triazole **A.158** (R% = 83.2, solide blanc,  $T_f = 218^\circ\text{C}$ ) et 1,3,4-oxadiazole **A.159** (R% = 79.3, solide blanc,  $T_f = 215^\circ\text{C}$ ) ont été obtenues par hydrolyse des composés **A.157** et **A.156** respectivement. Les analogues du 1,2,4-triazole et du 1,3,4-oxadiazole **A.160-161(a-e)** (solide jaune) ont été préparés par une réaction de **A.158** et **A.159** avec différents aldéhydes en présence d'acide acétique comme catalyseur [126]. Les différentes structures et quelques propriétés physiques sont présentées dans le tableau A.5.

**Tableau A.5:** quelques propriétés physiques des composés **A.160;161(a-e)**:

	<b>A.160</b>					<b>A.161</b>				
	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b>	<b>e</b>	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b>	<b>e</b>
<b>R''</b>										
<b>R%</b>	73.62	71.97	75.75	63.16	67.39	77.24	70.73	76.22	69.78	69.03
<b>T<sub>f</sub></b>	181	172	151	185	173	160	178	189	193	165

#### A.2.3.10.1. Rôle biologique:

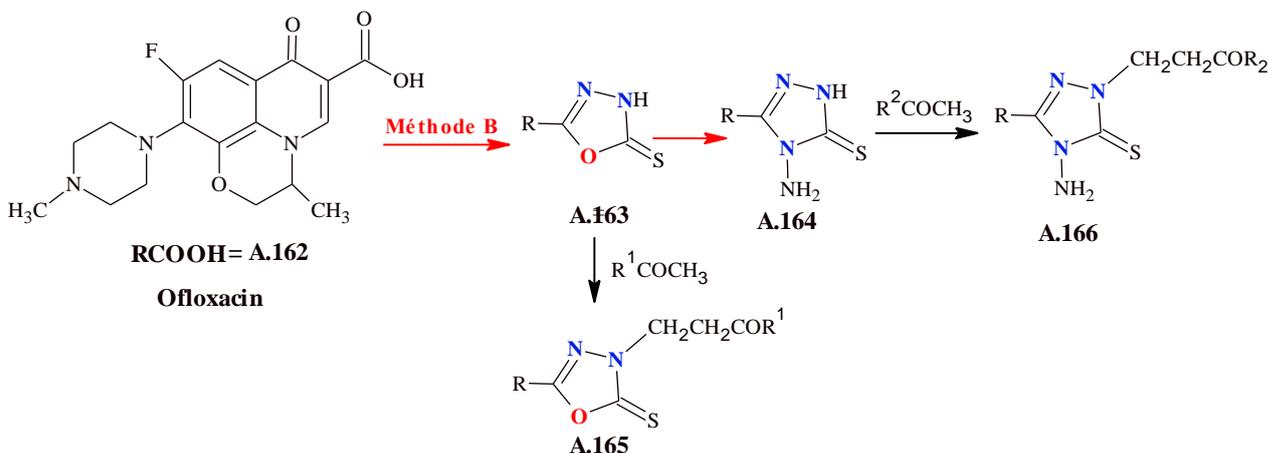
Tous les composés qui sont cités dans le schéma A.57 possèdent un pouvoir inhibiteur modéré à bon contre les souches bactériennes (*S. aureus*, *S. pyogenes*, *E. coli*, *P. aeruginosa*) et ne présentent aucune activité antifongique (*Candida albicans*, *Aspergillus clavatus*) par rapport ampicilline, chloramphénicol, ciprofloxacine, norfloxacine, nystatine et griséofulvine.

Les composés **A.160(d;e)** et **A.161(b;e)** se sont avérés posséder une toxicité maximale contre les cellules de *S. pombe* au niveau cellulaire. Les composés **A.160(b, A.160(c)** et **A.160(d)** attachés au cycle 1,2,4-triazole et **A.161(d)** (p-chlorobenzène) attachés au cycle 1,3,4-oxadiazole se sont révélés puissants contre la souche de *P. falciparum*.

Les composés **A.160-161(a-e)** ont montré une bonne activité antipaludique contre la souche de *P. falciparum* [126].

### A.2.3.11. Synthèse de 1,3,4-oxadiazole, 1,2,4-triazole dérivés d'ofloxacin

Les fluoroquinolones sont des agents antimicrobiens importants qui ont démontré une activité contre une large gamme d'organismes Gram-positifs et Gram-négatifs et se sont utilisés contre des micro-organismes. Certains exemples incluent l'ofloxacin **A.162**, la ciprofloxacine, la perfloxacine, la lévofloxacine et la norfloxacine [127].



*Schéma A.58: synthèse de 1,3,4-oxadiazole et 1,2,4-triazole dérivés d'ofloxacin*

Les deux diazoles **A.163** (R% = 62%, T<sub>f</sub> = 228-231°C) et **A.164** (R% = 41%, T<sub>f</sub> = 256-259°C) ont été préparés selon la méthode B. L'addition de cétone à diazole a conduit de formation les dérivés **A.165** et **A.166**.

#### A.2.3.11.1. Rôle biologique:

L'activité antibactérienne des dérivés de l'ofloxacin a été faite contre trois souches bactériennes à Gram positif (*S. aureus*, *S. epidermidis* et *B. subtilis*) et trois souches bactériennes à Gram négatif (*E. coli*, *Shigella* et *P. aeruginosa*) et une souche fongique (*Candida albicans*) en comparaison avec celui du médicament de référence ofloxacin.

Les diazoles **A.165**, **166(a-c)** ont une bonne activité antibactérienne contre *S. aureus* à valeur CMI de 0,125 µg/ml. La modification du groupe acide carboxylique en bases de schiff conduit à augmenter l'activité antibactérienne contre les espèces à Gram positif.

Les autres composés ont une activité antimicrobienne à une concentration de 0,25 µg/ml et présentent une bonne activité contre *S. aureus*. Le composé **A.165(c)** a montré une bonne activité antimicrobienne à une concentration de 0,25 µg/ml contre *S. epidermidis* et *B. subtilis* par rapport au standard ofloxacin. Les autres composés présentent une activité antimicrobienne à une concentration de 0,5 µg/ml et avaient une bonne activité contre *S. epidermidis*.

Tous les diazoles **A.165**, **166(a-c)** ont montré une activité antibactérienne modérée contre les organismes Gram négatifs [128].

### A.2.3.12. synthèse de 1,3,4-oxadiazole et 1,2,4-triazole dérivés de Ciprofloxacine

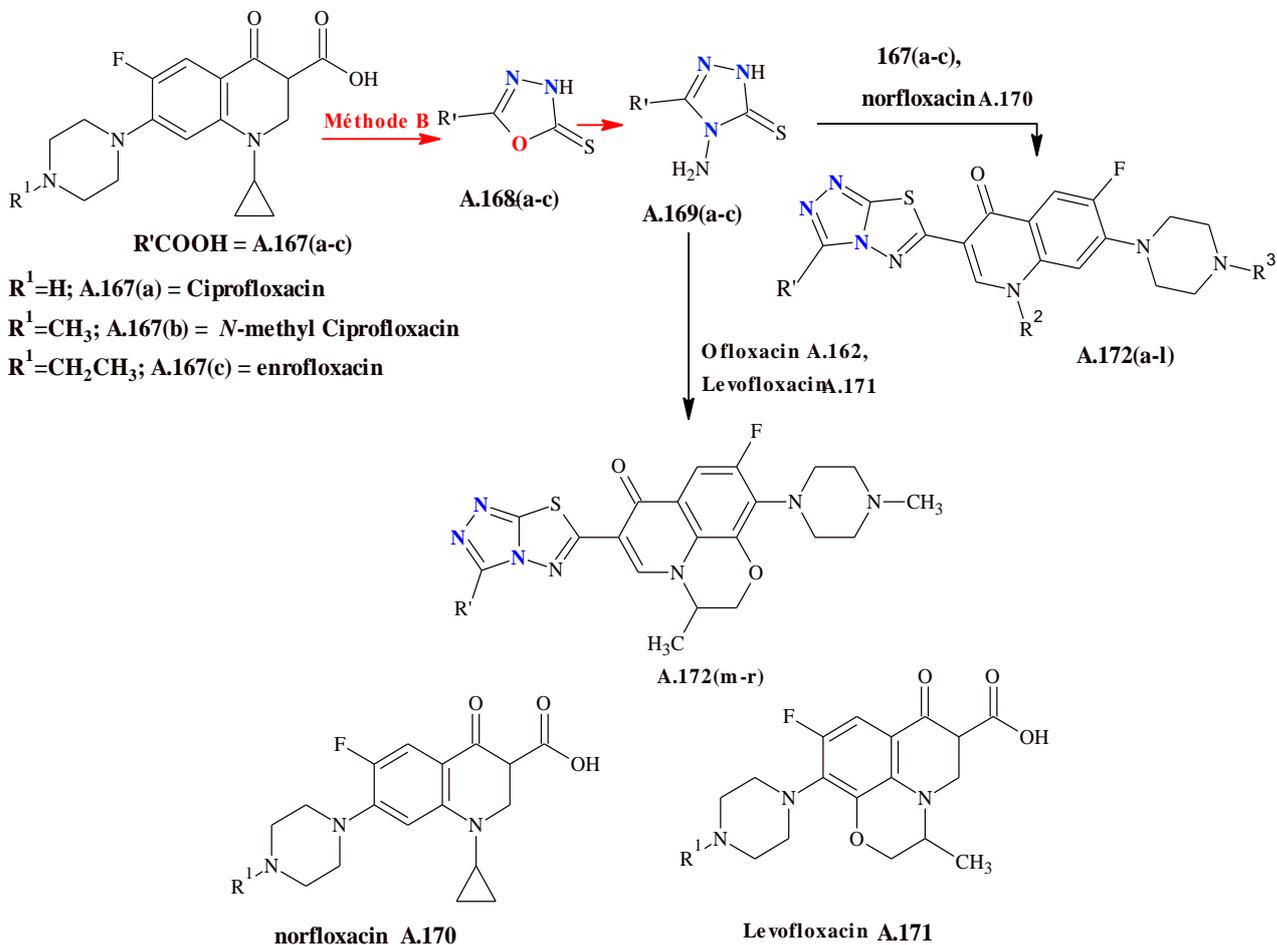


Schéma A.59: synthèse des 1,3,4-oxadiazole et 1,2,4-triazole dérivés de ciprofloxacine.

Tableau A.6: différents radicaux de 1,2,4-triazole A.172 dérivés de ciprofloxacine

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R%	T <sub>f</sub> °C		R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R%	T <sub>f</sub> °C		R <sup>1</sup>	R%	T <sub>f</sub> °C
<b>a</b>	H	C.p	H	32	264	<b>g</b>	Me	C.p	Et	31	252	<b>m</b>	S/R(±); H	36	238
<b>b</b>	H	C.p	Me	32	257	<b>h</b>	Me	Et	H	25	242	<b>n</b>	S/R(±); Me	31	235
<b>c</b>	H	C.p	Et	28	255	<b>i</b>	Et	C.p	H	24	251	<b>o</b>	S/R(±); Et	23	234
<b>d</b>	H	Et	H	34	240	<b>j</b>	Et	C.p	Me	22	248	<b>p</b>	S(-); H	26	224
<b>e</b>	Me	C.p	H	27	256	<b>k</b>	Et	C.p	Et	20	246	<b>q</b>	S(-); Me	25	220
<b>f</b>	Me	C.p	Me	25	253	<b>l</b>	Et	Et	H	23	238	<b>r</b>	S(-); Et	20	216

C.p = Cyclopropyl; Et = Ethyl; Me = Méthyl.

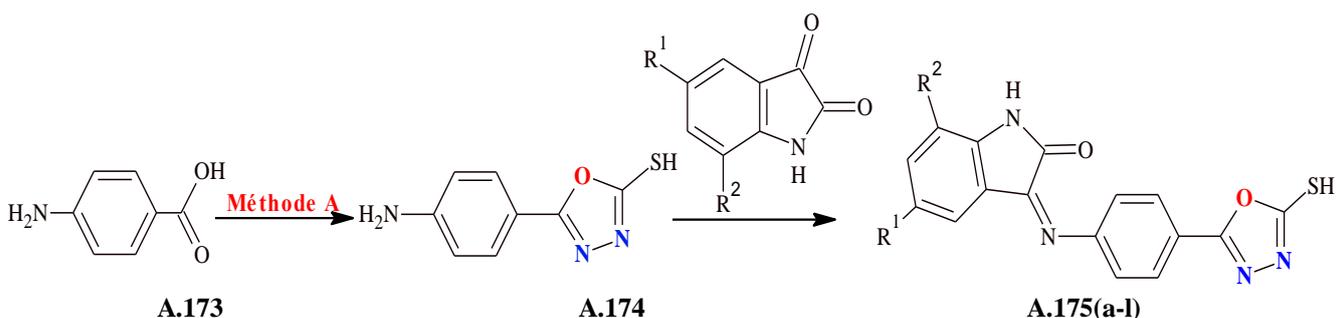
Les diazoles **A.168,169(a-c)** sont préparés selon la méthode B. La condensation de **A.169(a-c)** avec chacun des ABFQ "antibactérien fluor quinolones" (**A.167(a-c)**, **A.162**, **A.170** et **A.171**) a produit les composés **A.172(a-r)** en présence de  $\text{POCl}_3$ .

#### A.2.3.12.1. Rôle biologique:

Les résultats des activités antitumorales in vitro de **A.172(a-r)** contre la lignée cellulaire de leucémie murine (L1210), la lignée cellulaire de leucocytome humain (HL60) et la lignée cellulaire d'ovaire de hamster chinois (CHO) révèlent que tous les composés présentent une cytotoxicité avec des valeurs  $\text{IC}_{50}$  comprises entre 0,12 et 26,2 mmol/L.

Les composés **A.172(a)** (dérivés de la ciprofloxacine **A.167(a)**) et **A.172(p)** (dérivé de la ciprofloxacine **A.167(a)** et de la lévofloxacine **A.171**) présentent une activité la plus puissante contre les cellules HL60 [129].

#### A.2.3.13. Synthèse de 1,3,4-oxadiazole dérivés d'acide p-aminobenzoïque



#### Schéma A.60: synthèse de 1,3,4-oxadiazole dérivé d'acide p-aminobenzoïque.

Douze 1,3,4-oxadiazole différents 3-{4-(5-mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phénylimino}-5 ou 7-substitué-indoline-2-one **A.175(a-l)** ont été préparés en traitant 5-(4-aminophényl)-1,3,4-oxadiazole-2-thiol **A.173** avec différents dérivés d'isatine. Le composé **A.123** a été synthétisé de par la méthode B (Schéma A.60).

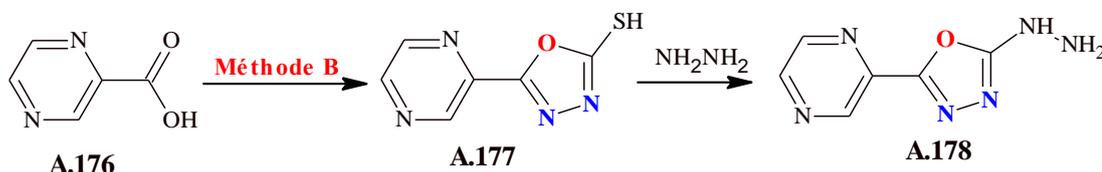
Les données physiques des composés **A.124(a-l)** ont été présentées dans le tableau A.7.

**Tableau A.7:** quelques propriétés physiques des dérivés d'acide p-aminobenzoïque **A.175(a-l)**

A.175	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R%	T <sub>f</sub> (°C)
a	H	H	61	268–270
b	F	H	70	288–289
c	Cl	H	72	262–264
d	Br	H	70	198–202
e	CH <sub>3</sub>	H	71	280–282
f	NO <sub>2</sub>	H	63	292–293
g	COOH	H	64	220–224
h	H	Cl	72	160-162
i	H	NO <sub>2</sub>	69	264–265
j	H	CH <sub>3</sub>	68	210–212
k	H	COOH	67	198–199
l	H	COOCH <sub>3</sub>	62	238–240

**A.2.3.13.1. Rôle biologique:**

Les composés sont actifs en tant qu'inhibiteurs de croissance des lignées cellulaires cancéreuses HeLa, IMR-32 et MCF-7. Parmi tous les composés, **A.124(b-d)** ont présenté les anticancéreux les plus puissants [130].

**A.2.3.14. Synthèse de 1,3,4-oxadiazole dérivé d'acide pyrazinoïque:****Schéma A.61:** synthèse de 1,3,4-oxadiazole dérivé d'acide pyrazinoïque.

Le composé 2-hydrazino-5-pyrazyl-1,3,4-oxadiazole **A.178** est un cristal jaune soluble dans le DMSO, méthanol et chloroforme, sa température de fusion est 176-178°C. Ce produit est le dérivé d'acide pyrazinoïque **A.176** et a été synthétisé selon la méthode B.

**A.2.3.14.1. Rôle biologique:**

Les composés 1,3,4-oxadiazoles **A.177** et **A.178** ont montré une meilleure potentiel antibactérienne et antifongique contre les bactéries Gram positif (*B. subtilis* et *S. aureus*), Gram négatives (*E. coli* et *P.aeruginosa*) et contre *C.albicans* et *A.niger* mais moins active que l'étalon de référence l'isoniazide et la rifampicine [131].

## A.2.3.15. Synthèse de 1,3,4-oxadiazole dérivés d'acide pyridine-2-carboxylique

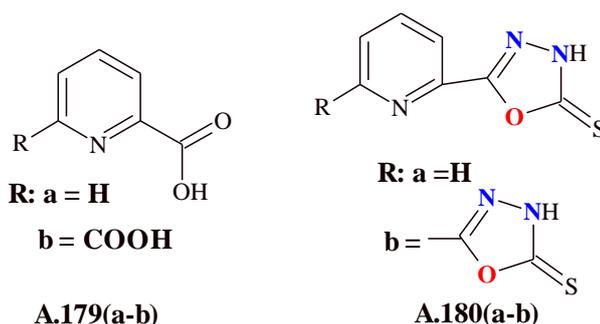


Schéma A.62: synthèse de 1,3,4-oxadiazol dérivé d'acide pyridine-2-carboxylique.

La 5-(2-Pyridyl)-1,3,4-oxadiazole-2-thione **A.180** a été synthétisée de l'acide 2-pyridine carboxylique **A.179** correspondant (dérivé d'acide picolinique **A.179**).

Les oxadiazoles **A.180(a-b)** ont été synthétisés selon la méthode B, mais dans ce cas, il existe la formation deux cycles 1,3,4-oxadiazole lie à cycle à six chaînons par ce qu'il ya deux fonction carboxylique dans le composé **A.179(b)**.

Tableau A.8: quelques propriétés physiques des 1,3,4-oxadiazoles **A.180(a-b)**

<b>A.180</b>	R %	Forme	T <sub>f</sub> (°C)
<b>a</b>	70	Crystal blanc	205-210
<b>b</b>	68	Crystal blanc	>260°C

## A.2.3.15.1. Rôle biologique:

Le dérivé mono-oxadiazole **A.180(a)** a montré une activité modérée contre *S. aureus*, *P. aeruginosa* et faible effet contre *E. coli*.

Le dérivé bi-oxadiazole **A.180(b)** a montré une faible activité contre *E. coli* et *P. aeruginosa* et a présenté une activité plus élevée contre *P. fluorescens* dépassée l'influence d'inhibitrice de la céphalosporine "témoin" [132].

## A.2.3.16. Synthèse de 1,3,4-oxadiazole dérivé de l'acide benzoïque

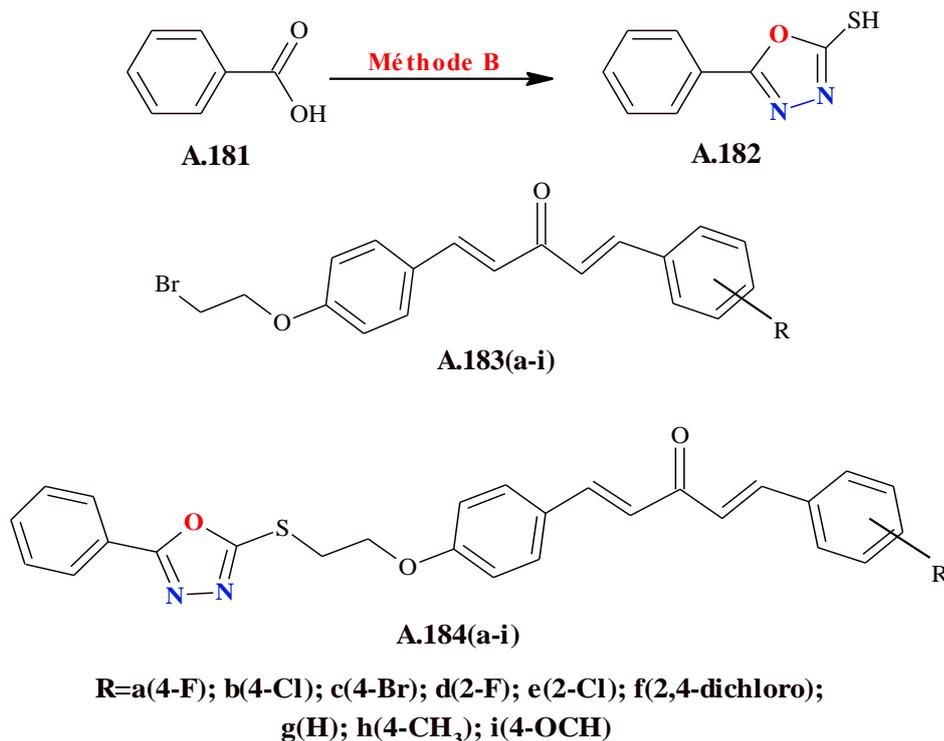


Schéma A.63: synthèse de 1,3,4-oxadiazole dérivé d'acide benzoïque.

Le composé 1,2-thiol-5-substitué-1,3,4-oxadiazole **A.182** a été synthétisé selon la méthode B à partir de l'acide benzoïque **A.181**. Cet oxadiazole réagit avec les dérivés du composé **A.183(a-i)** "(1*E*,4*E*)-1-(4-(2-bromoethoxy)phenyl)-5-aryl-penta-1,4-dien-3-one" pour donner différents 1,3,4-oxadiazole **A.184(a-i)** [133].

Tableau A.9: quelques propriétés physiques des 1,3,4-oxadiazoles **A.109(a-i)**

<b>A.184</b>	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b>	<b>e</b>	<b>f</b>	<b>g</b>	<b>h</b>	<b>i</b>
R%	92.6	88.5	88.5	91.3	93.4	91.9	94.3	90.5	93.2
T <sub>f</sub> (°C)	146–147	154–156	179–180	170–171	124–126	128–129	127–128	132–133	100–102

Le rendement des oxadiazoles de cette étude est plus élevé.

## A.2.3.16.1. Rôle biologique:

L'activité antivirale des composés **A.184** a été évaluée contre TMV (Tobacco Mosaic Virus). Les oxadiazole **A.184(c-h)** ont présenté des activités curatives puissantes par rapport à un standard de référence " ribavirine". Parmi eux, le composé **A.184(f)** montre la meilleure activité curative [133].

## A.2.3.17. Synthèse de 1,3,4-oxadiazole dérivé d'acide 3,4,5-triméthoxybenzoïque

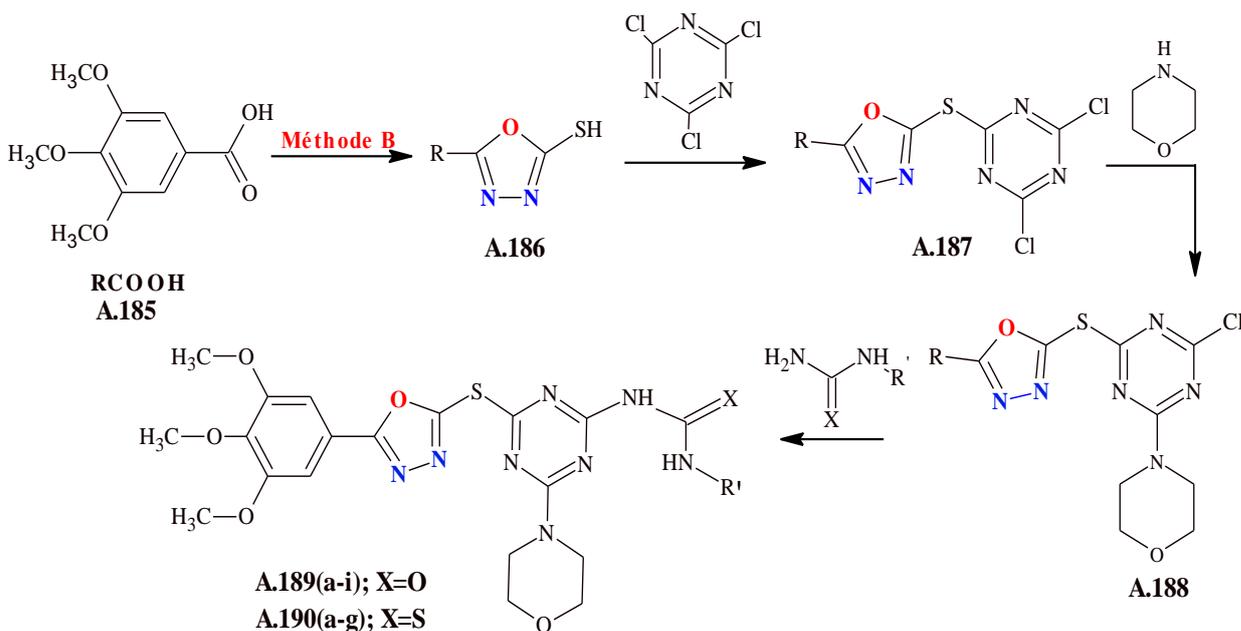


Schéma A.64: synthèse des dérivés de 1,3,4-oxadiazole de 3,4,5-triméthoxybenzoïque

Tableau A.10: quelques propriétés physiques des 1,3,4-oxadiazoles A.189 et A.190

A.189	R'	X	R%	T <sub>f</sub> (°C)	A.190	R'	X	R%	T <sub>f</sub> (°C)
a	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	O	60	155	a	2-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	S	62	192
b	2-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	O	70	157	b	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	S	62	140
c	3-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	O	62	140	c	3-OH C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	S	76	170
d	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	O	76	170	d	4-OH C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	S	68	198
e	2-Cl C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	O	65	230	e	4-Cl C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	S	70	157
f	3-Cl C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	O	80	202	f	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	S	62	230
g	4-Cl C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	O	68	198	g	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	S	72	175
h	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	O	72	167					
i	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	O	65	162					

2-((3,4,5-triméthoxyphényl-1,3,4-oxadiazolyl)-5-thio)-4-(morpholino)-6-(phénylureido)-s-triazine **A.189(a-b)** et 2-((3,4,5-triméthoxy phényl-1,3,4-oxadiazolyl)-5-thio)-4-(morpholino)-6-(phénylthioureido)-s-triazine **A.190(a-b)** ont été synthétisés à partir d'acide 3,4,5-triméthoxybenzoïque **A.185** (Schéma A.64).

Méthode B: L'acide 3,4,5-triméthoxy benzoïque **A.185** a été converti en 3,4,5-triméthoxy phényl méthyl ester qui a été traité par l'hydrazine l'hydrate pour donner de l'hydrazide d'acide 3,4,5-triméthoxybenzoïque. La cyclisation d'hydrazide avec CS<sub>2</sub> dans une solution alcoolique de l'hydroxyde de potassium a donné 2-(3,4,5-triméthoxy phényl)-5-mercapto-1,3,4-oxadiazole **A.186** qui réagit avec la s-triazine pour donner le dérivé 2-((3,4,5-triméthoxyphényl-1,3,4-oxadiazolyl)-5-thio)-4,6-dichloro-s-triazine **A.187** suivi

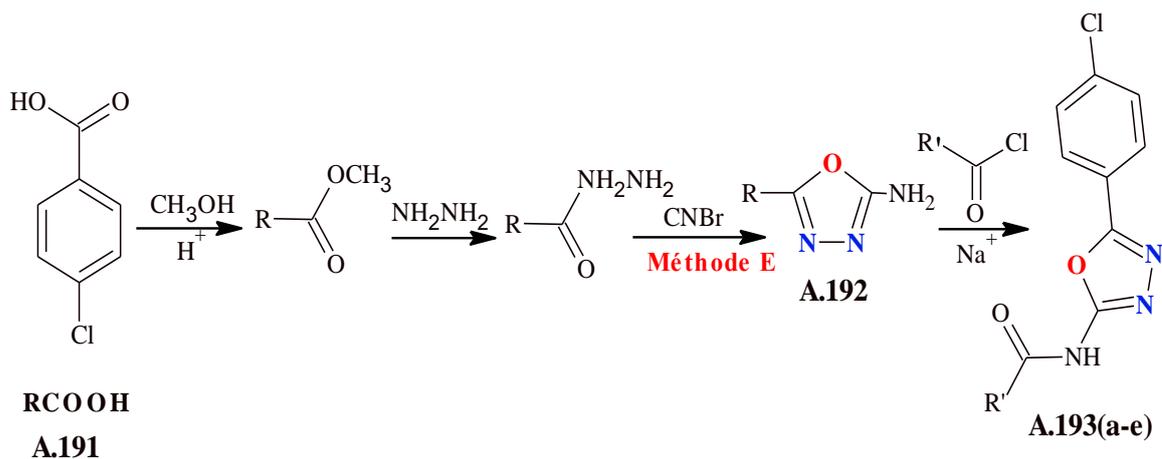
d'une condensation avec de la morpholine a donné 2 - {(3,4,5-triméthoxy phényl-1,3,4-oxadiazolyl)-5-thio}-4- (morpholino)-6-chloro-s-triazine **A.188** qui sont converti en 2- {(3,4,5-triméthoxy phényl-1,3,4-oxadiazolyl)-5-thio}-4-(morpholino)-6-(phényl uréido)-s-triazine **A.189(a-i)** et 2- (3,4,5-triméthoxy phényl-1,3,4-oxadiazolyl)-5-thio}-4-(morpholino)-6-(phénylthiouréido)-s-triazine **A.190(a-g)**.

#### A.2.3.17.1. Rôle biologique:

Le dérivé 2-{(3,4,5-triméthoxy phényl-1,3,4-oxadiazolyl)-5-thio}-4-(morpholino)-6-(2-chloro phényl uréido)-s-triazine **A.189(e)** a présenté une meilleure activité contre *E. coli* et *P. aeruginosa* par rapport à un contrôle positif (ampicilline). Le dérivé 2-{(3,4,5-triméthoxy phényl-1,3,4-oxadiazolyl)-5-thio}-4-(morpholino)-6-(4-chlorophénylureido)-s-triazine **A.189(g)** a montré également une meilleure activité contre *P. aeruginosa* mais inférieur à celui de l'ampicilline. Les dérivés 2-{(3,4,5-triméthoxyphényl-1,3,4-oxadiazolyl)-5-thio}-4-(morpholino)-6-(4-méthylphénylthioureido)-s-triazine **A.190(c)** et 2-{(3,4,5-triméthoxyphényl-1,3,4-oxadiazolyl)-5-thio}-4-(morpholino)-6-(4-nitro phényl thiouréido) -s-triazine **A.190(g)** ont montré une bonne activité contre *C. albicans* mais légèrement inférieure à celle du fluconazole [134].

La présence d'un groupe attracteur d'électrons sur le cycle aromatique augmente en général les activités antimicrobiennes des composés testés par rapport aux composés ayant des groupes donneurs d'électrons [134].

#### A.2.3.18. Synthèse de 1,3,4-oxadiazole dérivé d'acide 4-chlorobenzoïque



R': a=5-NO<sub>2</sub>C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>O; b= 5-NO<sub>2</sub>C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>S; c= 5-NO<sub>2</sub>C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>N; d= 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; e= C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

Schéma A.65: synthèse de 1,3,4-oxadiazole dérivé d'acide 4-chlorobenzoïque

**Tableau A.11:** quelques propriétés physiques de 1,3,4-oxadiazole **A.193(a-e)**

<b>A.193</b>	<b>R'</b>	R%	Forme	T <sub>f</sub> (°C)
a	5-NO <sub>2</sub> C <sub>4</sub> H <sub>2</sub> O	30	Solide jaune	250-252
b	5-NO <sub>2</sub> C <sub>4</sub> H <sub>2</sub> S	38	Solide jaune	260-262
c	5-NO <sub>2</sub> C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> N	30	Solide jaune	278-208
d	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	59	Solide blanc	264-266
e	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	78	Solide blanc	224-226

Les oxadiazoles N-(5-(4-Chlorophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl) **A.193(a-e)** dérivés d'acide 4-chlorobenzoïque **A.191** ont été synthétisé par une réaction de 5-(4-chlorophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-amine **A.192** avec chlorure d'acyle (Schéma A.65).

**Méthode E:** La préparation des composés **A.193(a-e)** a commencé avec estérification de l'acide 4-chlorobenzoïque **A.191** (Schéma A.65), avec MeOH en présence d'acide sulfurique pour fournir du méthyle 4-chlorobenzoate. Ensuite, le 4-chlorophénylhydrazide a été préparé à partir de l'ester. Traitement de l'hydrazide avec du cyanogène le bromure (CNBr) dans MeOH a donné le 5-(4-chlorophényl)-1,3,4-oxadiazol-2-amine **A.192** avec un rendement de 62%.

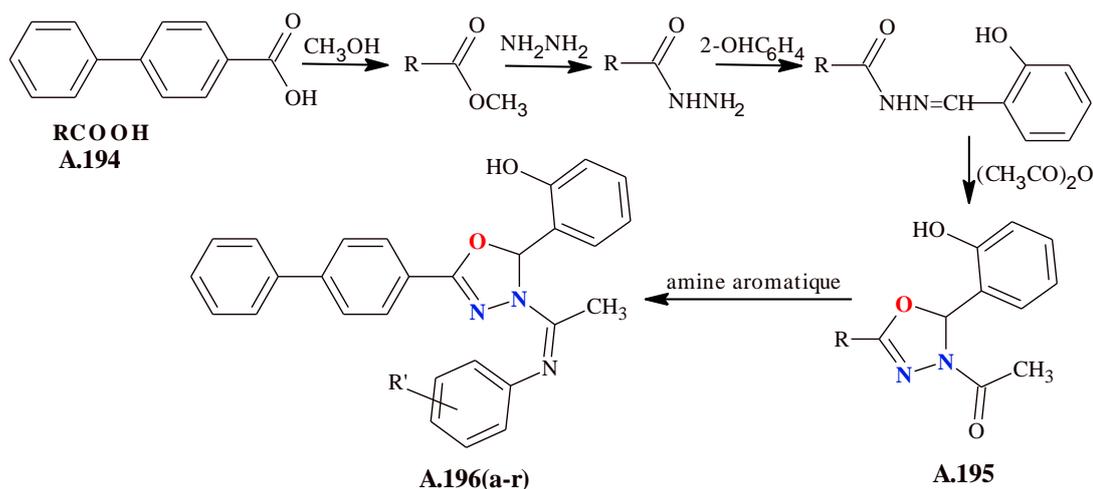
La réaction de couplage entre **A.192** et les chlorures d'acyle bruts ont été obtenus en présence d'hydruure de sodium dans THF sec pour donner le produits **A.193(a-e)** avec un rendement de 30 à 78% .

#### **A.2.3.18.1. Rôle biologique:**

Les activités antituberculeux des 1,3,4-oxadiazoles **A.193(a-e)** montrent des valeur MIC moins active que l'antibiotique de référence la rifampicine. Parmi ces composés **193.(a)** a montré une activité plus puissante [135].

#### **A.2.3.19. Synthèse de 1,3,4-oxadiazole dérivé d'acide 4-biphenylcarboxylique**

Cette étude présente la synthèse, évaluation antimicrobienne et antioxydante d'une série de dérivés 1,3,4 oxadiazole. Les composés 1,3,4-oxadiazole "(Z)-2-(5-(biphenyl-4-yl)-3-(1-(imino)ethyl)-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenol" **A.196(a-r)** sont dérivés d'acide 4-biphenylcarboxylique **A.194** [136].



**Schéma A.66:** synthèse des 1,3,4-oxadiazoles dérivés d'acide 4-biphenylcarboxylique.

**Tableau A.12:** quelques propriétés physiques des 1,3,4-oxadiazoles dérivés d'acide 4-biphenylcarboxylique **A.196(a-r)**

<b>A.196</b>	<b>R'</b>	<b>R%</b>	<b>T<sub>f</sub></b>	<b>A.196</b>	<b>R'</b>	<b>R%</b>	<b>T<sub>f</sub></b>
<b>a</b>	2F	72	192-294	<b>j</b>	2NO <sub>2</sub>	77	225-227
<b>b</b>	3F	69	183-185	<b>k</b>	3NO <sub>2</sub>	63	208-210
<b>c</b>	4F	64	214-216	<b>l</b>	4NO <sub>2</sub>	73	224-226
<b>d</b>	2Cl	65	177-179	<b>m</b>	2CH <sub>3</sub>	58	197-199
<b>e</b>	3Cl	58	182-184	<b>n</b>	3CH <sub>3</sub>	63	209-211
<b>f</b>	4Cl	68	219-221	<b>o</b>	4CH <sub>3</sub>	65	206-208
<b>g</b>	2Br	75	227-229	<b>p</b>	2OCH <sub>3</sub>	55	214-216
<b>h</b>	3Br	63	211-213	<b>q</b>	3OCH <sub>3</sub>	63	207-209
<b>i</b>	4Br	61	217-219	<b>r</b>	4OCH <sub>3</sub>	67	231-233

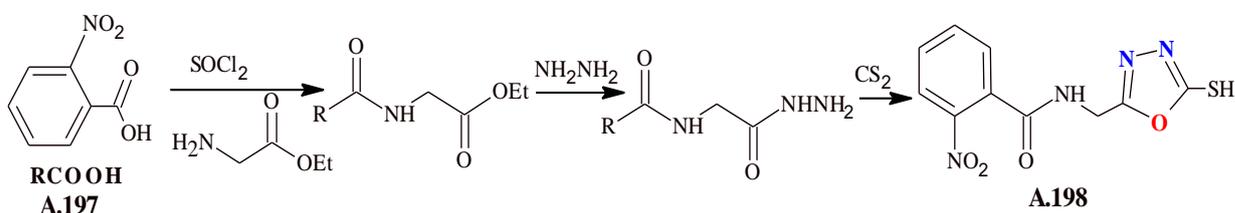
Les composés **A.196(a-r)** ont été préparés initialement d'acide biphenyl-4-carboxylique **A.194** en passant par ester méthylique biphenyl-4-carboxylique, l'hydrazide d'acide biphenyl-4-carboxylique, N'-(2-hydroxybenzylidène) biphenyl-4-carbohydrazide, -(5-(biphenyl-4-yl)-2-(2-hydroxyphenyl)-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-yl) ethanone **A.195**. Ce dernier et les amines aromatiques ont été chauffées au reflux avec une quantité catalytique d'acide glacial pour former des dérivés d'oxadiazole substitués **A.196(a-r)** (Schéma A.66). Quelques données physiques des composés **A.196(a-r)** ont été présentées dans le tableau A.12 [136].

#### A.2.3.19.1. Rôle biologique:

L'évaluation antimicrobienne a révélé que dix-huit composés étaient capables d'afficher des variables effets inhibiteurs de croissance sur les bactéries Gram-positives *B. subtilis* et *S. aureus*, bactéries Gram-négatives *P. aeruginosa* et *E. coli* et souches fongiques *C. albicans* et *A. niger*. Parmi les dérivés d'oxadiazole **A.196(f, l, r)** se sont avérés être les agents antibactériens les plus efficaces. Alors que les composés **A.196(c, l, q)** sont les agents antifongiques les plus prometteurs. D'autre part, tous les composés **A.196(a-r)** ont été soumis

à une activité antioxydante, mais seuls les analogues **A.196(l, q)** présentent une puissante activité antioxydante [136].

#### A.2.3.20. Synthèse de 1,3,4-oxadiazole dérivé d'acide 2-nitrobenzoïque



*Schéma A.67: synthèse de 1,3,4-oxadiazole dérivé d'acide 2-nitrobenzoïque*

Les réactions successives (Schéma A.67), synthèse d'ester puis l'hydrazide dérivés d'acide 2-nitrobenzoïque **A.197** ont donné le composé N-((5-mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)-2-nitrobenzamide **A.198** sous forme d'un solide jaune et de température de fusion supérieur à 230°C et de rendement 54.2%.

##### A.2.3.20.1. Rôle biologique:

Le composé **A.132** a montré une bonne activité antibactérienne contre *Xoo* [137].

- ✓ Dans ce chapitre, on a étudié les méthodes de synthèse de diazoles préparés à partir de divers dérivés d'acides carboxyliques et leurs activités biologiques. En raison de l'absence de la littérature sur les préparations de diazole dérivés de l'acide aminé L-méthionine, cette thèse est venue combler le vide dans la littérature scientifique pour s'intéresser à la synthèse de 1,3,4-oxadiazole et 1,2,4-triazole à partir de la L-méthionine, et aussi pour étudier la possibilité de former des complexes avec les métaux de transitions Fe(III) et Hg(II), étant donné que ces éléments sont disponibles dans l'eau potable et la vie marine qui peuvent pénétrer dans le corps des poissons. C'est l'un des aliments de base pour l'homme.

***PARTIE B :***

***Résultats et discussion***

***Chapitre B.1 :***

***Synthèse et caractérisation de 1,3,4-oxadiazole-thione, 1,2,4-triazole-thiol dérivés de L-méthionine et leurs complexes avec Fe(III) et Hg(II)***

## CHAPITRE B.1 : Synthèse et caractérisation de 1,3,4-oxadiazole-thione, 1,2,4-triazole-thiol dérivés de L-méthionine et leurs complexes avec Fe(III) et Hg(II)

### B.1.1. Introduction

Le présent travail concerne la synthèse des dérivés de L-méthionine **B-1**: méthyl 2-amino-4-(méthylsulfanyl)butanoate **B-2**, 2-amino-4-(méthylsulfanyl)butanehydrazide **B-3**, 5-[1-amino-3-(méthylsulfanyl)propyl]-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione **B-4**, 4-Amino-5-[1-amino-3-(méthylsulfanyl)propyl]-4H-1,2,4-triazole-3-thiol **B-5**, Potassium 2-(2-amino-3-sulfanylpropanoyl)hydrazinecarbothioate **B-6**, 1-Amino-3-[1-amino-3-(méthylsulfanyl)propyl]-1H-1,2,4-triazole-5-thiol **B-7**, 2-(2-Amino-3-sulfanylpropanoyl)hydrazinecarbothioamide **B-8**, 5-[1-Amino-3-(méthylsulfanyl)propyl]-1H-1,2,4-triazole-3-thiol **B-9** (schéma B-1).

Ces dérivés sont utilisés comme des agents complexants vis-à-vis le fer(III), le mercure(II) comme des métaux de transition (schéma B-2).

Les produits synthétisés ont été caractérisés par le point de fusion, IR, UV-visible,  $^1\text{H}$ NMR,  $^{13}\text{C}$ NMR, GC-MC et afin de pouvoir distinguer entre les réactifs de départ et les produits préparés, l'avancement des réactions a été suivi par CCM.

Les schémas suivants (**Schéma B-1** et **B-2**) résument chemin réactionnel de notre travail.

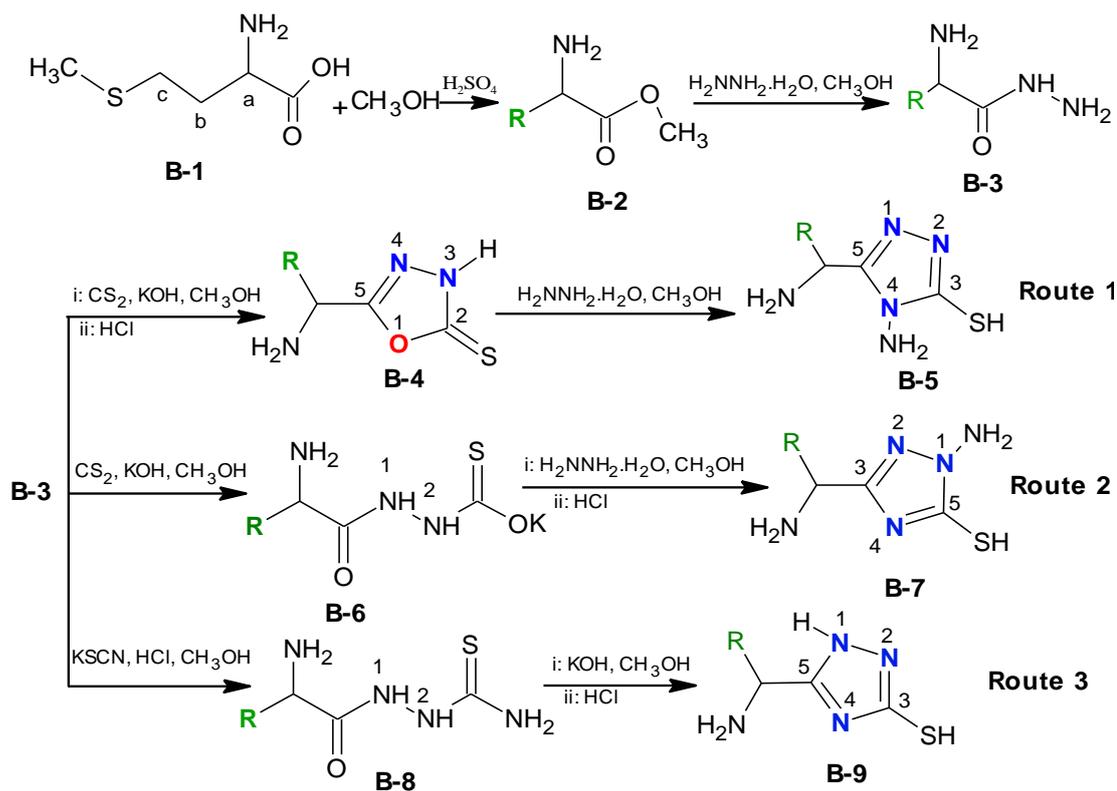
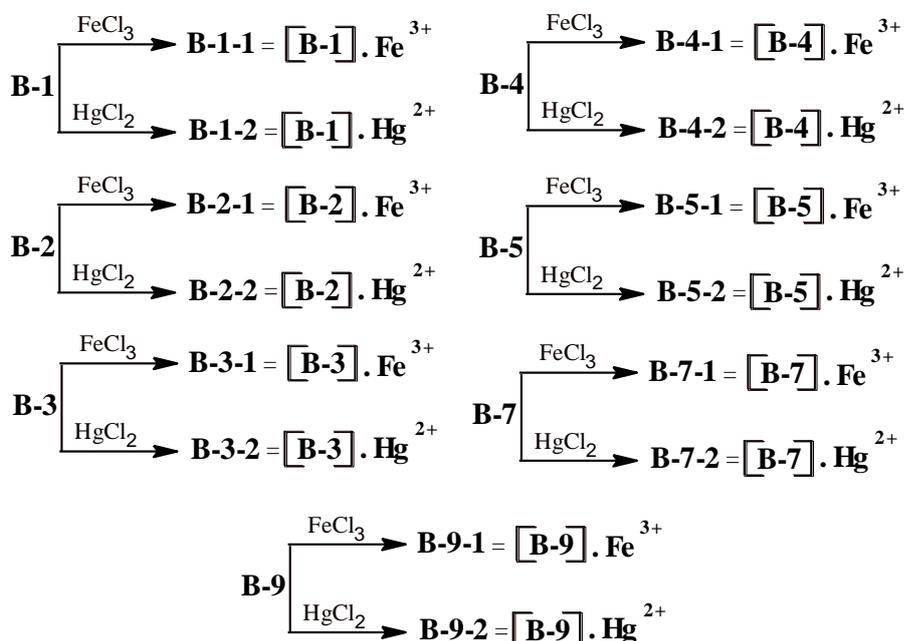
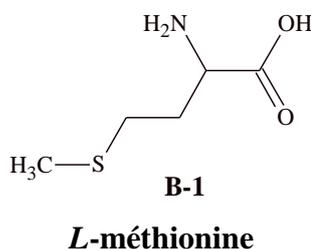
Schéma B-1 : Chemin réactionnel global des ligands synthétisés.  $R = H_3C-S-CH_2-CH_2-$ 

Schéma B-2 : Chemin réactionnel global des Complexes synthétisés.

## B.1.2. Synthèses chimiques

### B.1.2.1. Caractéristiques du produit de départ (*L*-méthionine **B-1**)

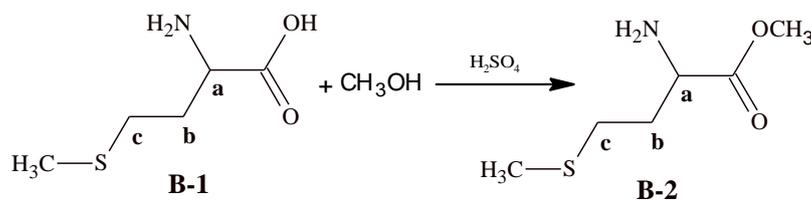


- **Source** : BIOCHEM "Chemopharma"
- **Température de fusion** : 278°C.
- **R<sub>f</sub>** = 0.47 (éluant : méthanol /Chloroforme : 2/2 ; v /v)
- **IR**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) : 3142.64(NH<sub>2</sub>) ; 2914.52 ,2734.14(OH) ; 1615(C=O) ; 684.99 et 680.5(CSC) (Annexes, Figure 1).
- **UV(DMSO)** ;  $\lambda$  ( $\epsilon$ . l.cm<sup>-1</sup>.mol<sup>-1</sup>) : 224(2.097) (Annexes, Figure 2)

### B.1.2.2. Synthèse des ligands organiques

#### B.1.2.2.1. Synthèse de méthyl 2-amino-4-(méthylsulfanyl)butanoate **B-2**

Le méthyl 2-amino-4-(méthylsulfanyl)butanoate **B-2** est préparé par une réaction de *L*-méthionine **B-1** avec le méthanol en présence de l'acide sulfurique comme catalyseur (Schéma B-3).



**Schéma B-3 : Synthèse de méthyl 2-amino-4-(méthylsulfanyl)butanoate B-2**

Après un reflux de 4 heures, on a obtenu l'ester (**B-2**). L'évolution de la réaction à été suivi par CCM (méthanol /chloroforme ; 2:2) ; R<sub>fB-1</sub> = 0.47 et R<sub>fB-2</sub> = 0.73.

Le rendement de cette réaction varie selon le rapport molaire du *L*-méthionine/MeOH, le rendement le plus élevés obtenus pour cette synthèse est de 87%.

L'identification de la structure (**B-2**) a été établie grâce aux donnés spectrales IR, UV, <sup>1</sup>HRMN.

- **Spectroscopie IR**

Le 2-amino-4-(méthylsulfanyl)butanoate **B-2** est caractérisé par un spectre IR présentant une bande d'adsorption à environ  $3315.63\text{ cm}^{-1}$  attribuée au groupement  $\text{NH}_2$ . Parmi les bandes caractérisant, la plus digne d'être relevée est celle correspondant au groupement carboxyle, la vibration de la valeur de fonction carbonyle et caractérisé par une bande à  $1744.33$  et  $1670\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$ ), la bande de CSC est présente à  $700\text{ cm}^{-1}$

On a constaté l'absence de bande large de fonction hydroxyle OH du groupement carboxyle dans le spectre d'ester **B-2** (Annexes, Figure 3).

- **Spectroscopie UV**

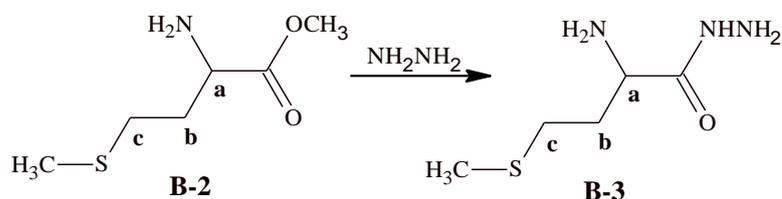
Le spectre électronique de notre produit synthétisé **B-2** a enregistré entre 200 et 800nm dans le DMSO, deux bandes sont observées à  $271(0.105)$  et  $318(0.013)$  des transitions  $\pi \rightarrow \pi^*$  et  $n \rightarrow \pi^*$  respectivement. Ces bandes diffèrent au celle de *L*-méthionine **B-1** (Annexes, Figure 4).

- **Résonance magnétique nucléaire  $^1\text{HRMN}$**

Le spectre  $^1\text{HRMN}$  du composé **B-2** (Annexes, Figure 5a-b) pris dans le  $\text{DMSO-d}_6$ , se manifeste par la présence de trois pics sous forme de singulet à 2.54, 3.97 et 8.25 ppm attribuable aux deux groupements méthyl de  $\text{S-CH}_3$ ,  $\text{O-CH}_3$  et 3H de  $\text{C}_\alpha\text{-NH}_3^+$  respectivement, ainsi que des pics multiplet à 3.41-3.71 ppm correspondants aux protons  $\text{H}_a$  et  $\text{H}_b$  de  $\text{C}_a$  et  $\text{C}_b$ , et l'apparition de signaux double triplet à 1.89-1.88 ppm correspond aux protons  $2\text{H}_c$  de  $\text{C}_c$ .

#### B.1.2.2.2. Synthèse 2-amino-4-(méthylsulfanyl)butanehydrazide **B-3**

2-amino-4-(méthylsulfanyl)butanehydrazide **B-3** est obtenue par réaction de l'hydrazide hydraté 64% avec l'ester **B-2** dans le méthanol.



**Schéma B-4 : Synthèse de 2-amino-4-(méthylsulfanyl)butanehydrazide **B-3****

Après un reflux de 6 heures, on a obtenu le **B-3** sous forme d'une pâte de couleur jaune très clair avec un rendement de 75%. (Schéma B-4). L'évolution de la réaction à été suivi par CCM (Méthanol /Chloroforme 2:2),  $R_{f,B-2} = 0.76$  et  $R_{f,B-3} = 0.55$ .

L'identification de la structure (**B-3**) a été établie grâce aux donnés spectrales IR, UV,  $^1\text{HRMN}$ .

- **Spectroscopie IR**

Les bandes caractérisant de produit réduit celle correspondant au groupement amine ( $\text{NH-NH}_2$ ), en effet le spectre IR présente des bandes aigues entre  $3302.75$  et  $2854.25 \text{ cm}^{-1}$ , les bandes  $3302.75$  et  $3025.21$  sont indiqués aussi la présence de groupe hydroxyle OH (présence de OH vue l'hygroscopicité de composé).

Des bandes aigues intenses apparaissent vers  $1659.97$  et  $685.04 \text{ cm}^{-1}$ , caractérisant respectivement le groupe carbonyle ( $\text{CO-N}$ ) et thiol ( $\text{C-S-C}$ ) (Annexes, Figure 6).

- **Spectroscopie UV**

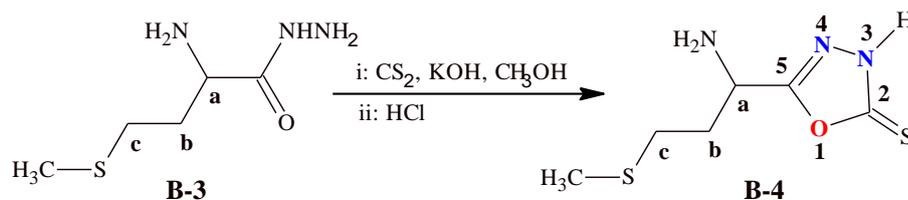
Les spectres électroniques de 2-amino-4-(méthylsulfanyl)butanehydrazide **B-3** ont été enregistré entre 200 et 700 nm dans un solvant polaire DMSO. Une bande apparue à 267 nm et diffère aux celles des produits de départ (Annexes, Figure 7).

- **Résonance magnétique nucléaire  $^1\text{HRMN}$**

Le spectre  $^1\text{HRMN}$  du composé **B-3** (Annexes, Figure 8a-b), pris dans le  $\text{DMSO-d}_6$ , se manifeste par la présence de deux pics sous forme de singulet à 2.54, et 8.26 ppm attribuable aux deux groupements: méthyl de  $\text{S-CH}_3$  et ammonium de  $\text{C}_a\text{-NH}_3^+$  respectivement et on a observé l'absence des pics 3H de  $\text{OCH}_3$  d'ester **B-2**, ainsi que l'apparition de trois pics multiplets à 2.47-2.44, 3.39 et 4.19-3.96 ppm correspondants aux protons 3H( $\text{NHNH}_2$ ), 2H<sub>b</sub> de C<sub>b</sub> et 3H de  $\text{O=C-NH-NH}_2$  respectivement. La présence de signaux double triplet et triplet à 1.9-1.85 ppm et 3.52 ppm attribuable aux protons 2H<sub>c</sub> de C<sub>c</sub> et 1H<sub>a</sub> de C<sub>a</sub>.

#### **B.1.2.2.3. Synthèse du 5-[1-amino-3-(méthylsulfanyl) propyl]-1, 3,4-oxadiazole-2(3H)-thione B-4**

L'hydrazide **B-3** avec  $\text{CS}_2$  dans un milieu alcalin et en présence de méthanol sont portés au reflux pendant 3 heures (Schéma B-5).



**Schéma B-5 : synthèse du ligand 5-[1-amino-3-(méthylsulfanyl)propyl]-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione B-4**

L'analyse CCM (Méthanol /Chloroforme 2:2) révèle une seule tâche avec  $R_{f\text{B-4}} = 0.89$ .

On obtient le produit après 3 heures de reflux. Le lavage avec l'acétate d'éthyle donne un composé **B-4** sous forme d'un solide jaune citron avec un point de fusion  $T_f = 115.4^\circ\text{C}$  et un rendement  $R = 95\%$ .

L'identification du composé **B-4** a été établie sur les bases des données spectrales IR, UV,  $^1\text{HRMN}$ ,  $^{13}\text{CRMN}$  et GC-MS.

- **Spectroscopie IR**

Le spectre infrarouge présente des bandes larges vers  $3381.49$ ,  $3241.81$  et  $2838.84\text{ cm}^{-1}$  désignant le groupement amine, et hydroxyle OH (la présence de OH vue l'hygroscopicité du composé).

Deux bandes intenses situés à  $1705.49$  et  $1093.56\text{ cm}^{-1}$  assignées respectivement aux vibrations d'élongation des liaisons  $\text{C}=\text{N}$  et  $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ .

Ainsi une bande aigue à  $1261.51\text{ cm}^{-1}$  relative au groupement  $\text{C}=\text{S}$ . En fin une bande à  $695.86\text{ cm}^{-1}$  attribuée à vibration  $\text{C}-\text{S}-\text{C}$  (Annexes, Figure 9).

- **Spectroscopie UV**

Le spectre électronique de 5-[1-amino-3-(méthylsulfanyl)propyl]-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione **B-4** dans un solvant polaire DMSO a enregistré entre 200 et 800 nm. Trois bandes ont été observées à 265, 288 et 373 nm avec les absorbances 1.699, 2.205 et 2.422 respectivement. Ces bandes diffèrent au celle de **B-3** (Annexes, Figure 10).

- **Résonance magnétique nucléaire  $^1\text{HRMN}$**

On a constaté dans le spectre  $^1\text{HRMN}$  du composé **B-4** (Annexes, Figure 11) l'apparition de nouvelle pic singulet à 2.73 ppm attribuable à 1H de SH (cycle de 1,3,4-oxadiazole). Les autres pics 8.25 (3H, s,  $(\text{NH}_3)_a$ ), 3.49 (3H, t,  $\text{H}_a$ ), 3.00 (2H, m,  $\text{H}_b$ ), 2.89 (3H, s,  $\text{S}-\text{CH}_3$ ), 2.73 (1H, s, SH), 2.51 (2H, m,  $\text{H}_c$ ) sont attribués aux protons de radical R de produit de départ **B-1**.

On a constaté l'absence des pics des protons 3H(NHNH<sub>2</sub>), et 3H de O=C-NH-NH<sub>2</sub> de l'hydrazide.

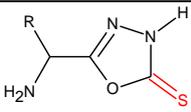
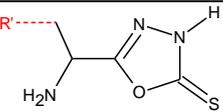
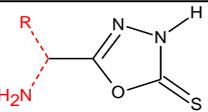
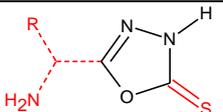
- Résonance magnétique nucléaire <sup>13</sup>CRMN

Afin d'obtenir de plus amples informations, les spectres de <sup>13</sup>CRMN ont été étudiés. Le spectre <sup>13</sup>CRMN (Annexes, figure 12) a présenté des signaux 173 et 169 ppm attribuable aux C<sub>2</sub> (C=S) et C<sub>5</sub> (C=N) d'anneau de l'oxadiazole. Les signaux observés à 61, 54, 32, 30 ppm sont attribués à C<sub>a</sub>, S-CH<sub>3</sub>, C<sub>b</sub> et C<sub>c</sub> respectivement de radical R.

- Spectroscopie de masse

La structure du 1,3,4-oxadiazole **B-4** obtenue a été confirmée par spectrométrie de masse (Annexes, Figure 13) et les résultats de cette analyse sont résumés dans le Tableau B-1.

**Tableau B-1: Spectroscopie de masse de fragments importants (traits pleins) du 5-[1-amino-3-(méthylsulfanyl)propyl]-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione B-4**

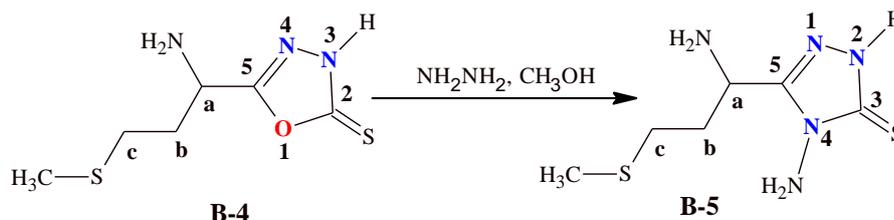
N	Fragments/Mm.			
	a	b	c	d
4				
Mm = 205	173 (C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> OS)	144 (C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N <sub>3</sub> OS)	114 (C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> N <sub>2</sub> OS)	69 (C <sub>2</sub> H <sub>1</sub> N <sub>2</sub> O)

Mm = Masse moléculaire pour la formule de liaison solide, R: CH<sub>3</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; R': CH<sub>3</sub>-S-CH<sub>2</sub>

Le pic principal (pic moléculaire à M-136, fragmentation **d**) du spectre de masse de **B-4** indique la formation du cycle d'oxadiazole.

#### B.1.2.2.4. Synthèse du 4-Amino-5-[1-amino-3-(méthylsulfanyl)propyl]-4H-1,2,4-triazole-3-thiol B-5

Le 4-aminotriazole **B-5** a été obtenu par reflux de l'oxadiazole **B-4** avec hydrazine hydratée 64% pour donner des cristaux marrons avec un excellent rendement 83% et un point de fusion de 188 °C (Schéma B-6).



**Schéma B-6 : synthèse du ligand 4-Amino-5-[1-amino-3-(méthylsulfanyl)propyl]-4H-1,2,4-triazole-3-thiol B-5**

L'analyse CCM (éthanol / éther diéthylique 1: 3) révèle une seule tâche avec  $R_f_{B-5} = 0.78$ . Le produit **B-5** a été obtenu après 11 heures de reflux, sa température de fusion est  $188^{\circ}\text{C}$ .

L'identification du composé **B-5** a été établie sur les bases des données spectrales IR, UV,  $^1\text{HRMN}$ ,  $^{13}\text{CRMN}$  et GC-MS.

- **Spectroscopie IR**

Le spectre infrarouge présente des bandes larges vers  $3327.21$ ,  $3278.99\text{ cm}^{-1}$  de fonction  $\text{NH}_2$ .

Une bande intense située à  $1697.36$ ,  $1643.35\text{ cm}^{-1}$  assignée à vibration d'élongation de liaison  $\text{C}=\text{N}$ .

Ainsi le spectre présente une nouvelle bande à  $2370\text{ cm}^{-1}$  du groupement  $\text{SH}$ . en fin une bande à  $705.95\text{ cm}^{-1}$  attribuée à vibration  $\text{C-S-C}$  (Annexes, Figure 14).

- **Spectroscopie UV**

Deux bandes ont été observées à  $227$  et  $234.54\text{ nm}$  avec les absorbances  $4.286$  et  $4$  respectivement. Ces bandes diffèrent de celle de **B-4**.

- **Résonance magnétique nucléaire  $^1\text{HRMN}$**

On a constaté dans le spectre  $^1\text{HRMN}$  du composé **B-4** (Annexes, Figure 15) l'apparition de deux nouveaux pics singulets à  $9.97$  et  $8.88\text{ ppm}$  attribuables à  $1\text{H}$  de  $\text{N}^+1$  et  $2\text{H}$  de  $\text{N}^+2$  (cycle de 1,2,4-triazole). Les autres pics  $8.23$  ( $3\text{H}$ , s,  $\text{N}_a\text{H}_3$ ),  $3.59$  ( $1\text{H}$ , m,  $\text{H}_a$ ),  $2.5$  ( $3\text{H}$ , s,  $\text{S-CH}_3$ ),  $2.25$  ( $2\text{H}$ , m,  $\text{H}_b$ ),  $2.01$  ( $2\text{H}$ , t,  $\text{H}_c$ ) sont attribués aux protons de radical  $\text{R}$  de produit de départ **B-1**.

- **Résonance magnétique nucléaire  $^{13}\text{CRMN}$**

Pour l'analyse  $^{13}\text{CRMN}$  (Annexe, Figure 16), on note la présence d'un signal à  $175\text{ ppm}$  attribuable au groupement caractéristique  $\text{C}_3=\text{S}$ , un signal à  $170\text{ ppm}$  dû au groupement  $\text{C}_5=\text{N}$  (triazole). Les signaux observés à  $68$ ,  $52$ ,  $19\text{ ppm}$  sont attribués à  $\text{C}_a$ ,  $\text{SCH}_3$ ,  $\text{C}_c$  de radical  $\text{R}$ .

- **Spectroscopie de masse**

La structure de 4-Amino-1,2,4-triazole **B-5** obtenue a été confirmée par spectrométrie de masse et les résultats de ces analyses sont présentés dans le tableau B-2.

**Tableau B-2: Spectroscopie de masse de fragments importants (traits pleins) du 4-Amino-5-[1-amino-3-(méthylsulfanyl)propyl]-4H-1,2,4-triazole-3-thiol B-5**

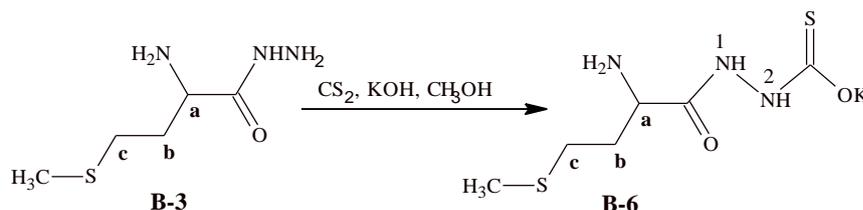
N	Fragments/Mm.			
	a	b	c	d
5 Mm = 219				
	114 (C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> N <sub>4</sub> S)	99 (C <sub>2</sub> HN <sub>3</sub> S)	172 (C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> N <sub>3</sub> S)	59 (CHNS)

Mm = Masse moléculaire pour la formule de liaison solide, **R**: CH<sub>3</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; **R'**: CH<sub>3</sub>-S-

Le spectre de masse (Annexe, Figure 17) obtenu pour le produit **B-5** donne un pic principal (fragmentation b) indiquant la formation du cycle de 1,2,4-triazole-3-thiol **B-5**

#### B.1.2.2.5 Synthèse du Potassium 2-(2-amino-3-sulfanylpropanoyl)hydrazinecarbothioate **B-6**

L'hydrazide **B-3** avec CS<sub>2</sub> dans un milieu alcalin et en présence de méthanol sont portés au reflux pendant 6 heures à 80°C (Schéma B-7). Le rendement de cette réaction est 71.25%.



**Schéma B-7 : synthèse du ligand Potassium 2-(2-amino-3-sulfanylpropanoyl)hydrazinecarbothioate **B-6****

L'analyse CCM (acétate d'éthyle/hexane 2:2) révèle une seule tâche avec  $R_f$  **B-4** = 0.91. Le produit obtenu **B-6** a été recristallisé par méthanol/éther diéthylique. **B-6** est un solide marron de température de fusion 115.4°C.

L'identification du composé **B-6** a été établie sur les bases des données spectrales IR, <sup>1</sup>HRMN.

#### • Spectroscopie IR

Le spectre infrarouge présente des bandes larges vers 3486.01 cm<sup>-1</sup> désignant le groupement amine, la fonction amide CO-N apparaît à 1676.14 cm<sup>-1</sup>.

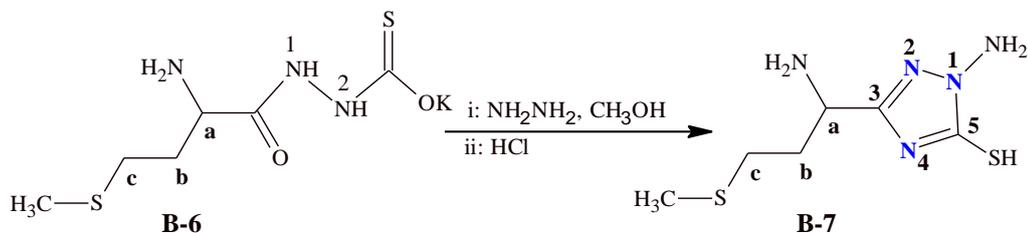
Ainsi une bande aigue à 1188.15 cm<sup>-1</sup> relative au groupement C=S. Une bande à 695.86 cm<sup>-1</sup> attribuée à vibration C-S-C (Annexes, Figure 18).

- Résonance magnétique nucléaire  $^1\text{HRMN}$

On a constaté dans le spectre  $^1\text{HRMN}$  du composé **B-6** (Annexes, Figure 19a-b) l'apparition deux nouvelle pics singulets à 7.50 ppm attribuable à 2H de  $\text{N}^+\text{H}_2$  et 6 ppm attribuable à 2H de  $\text{N}^+\text{H}$ . Les autres pics 8.30 (3H, s,  $\text{N}^+\text{H}_3$ ), 3.46 (1H, t,  $\text{H}_a$ ), 3.17 (2H, m,  $\text{H}_b$ ), 2.73 (2H, s, S- $\text{CH}_3$ ), 2.66 (2H, m,  $\text{H}_c$ ) sont attribués aux protons de radical R de produit de départ **B-1**.

#### B.1.2.2.6. Synthèse du 1-Amino-3-[1-amino-3-(méthylsulfanyl)propyl]-1H-1,2,4-triazole-5-thiol **B-7**

La réaction (Schéma B-8) entre le composé **B-6** et l'hydrazine hydraté 64% puis HCl présente la synthèse de 1-aminotriazole **B-7** avec un bon rendement 81%, ce produit avait une température de fusion  $187^\circ\text{C}$ . Le produit **B-7** a été obtenu après 11 heures de reflux.



*Schéma B-8 : synthèse du ligand 1-Amino-3-[1-amino-3-(méthylsulfanyl)propyl]-1H-1,2,4-triazole-5-thiol **B-7***

L'analyse CCM (éthanol / benzène 1: 2) révèle une seule tâche avec  $R_f \text{B-4} = 0.69$ .

L'identification du composé **B-7** a été établie sur les bases des données spectrales IR, UV,  $^1\text{HRMN}$ ,  $^{13}\text{CRMN}$  et GC-MS.

- Spectroscopie IR

Le spectre IR du 1-Amino-3-[1-amino-3-(méthylsulfanyl)propyl]-1H-1,2,4-triazole-5-thiol **B-7** a indiqué la présence d'une bande d'absorption à environ  $1629.85\text{-}1575.84\text{ cm}^{-1}$  pour la fonction  $\text{C}=\text{N}$ , et deux bandes d'adsorptions l'une à environ  $3238.48\text{ cm}^{-1}$  pour le groupement  $\text{NH}_2$  et l'autre à  $3192.19\text{ cm}^{-1}$  attribuée le groupement  $\text{NH}$  de cycle de triazole. Par ailleurs, les bandes d'absorption observées au voisinage de  $2511.32$  et  $501.49\text{ cm}^{-1}$  indiquent l'existence des groupements thiol  $\text{SH}$  et  $\text{CSC}$  (Annexes, Figure 20).

- **Spectroscopie UV**

Deux bandes ont été observées à 245 et 261 nm avec les absorbances 4.41 et 3.8 respectivement. Ces bandes diffèrent de celle de **B-6**.

- **Résonance magnétique nucléaire  $^1\text{HRMN}$**

L'analyse du spectre  $^1\text{HRMN}$  1-Amino-1,2,4-triazole **B-7** (Annexes, Figure 21), met en évidence, en particulier, trois pics singulets à 13.92 ppm, 13.67 ppm et 13.3 ppm assignés au proton  $\text{N}^+1\text{H}$ ,  $\text{N}^+2\text{H}$  et  $\text{N}^+4\text{H}$  de cycle 1,2,4-triazole. Les autres pics 8.57 (3H, s,  $\text{N}^+\text{aH}_3$ ), 8.21 (3H, s,  $\text{N-NH}_3^+$ ), 3.91 (1H, t,  $\text{H}_\text{a}$ ), 3.14 (2H, m,  $\text{H}_\text{b}$ ), 2.57 (2H, m,  $\text{H}_\text{c}$ ), 2.52 (3H, s,  $\text{S-CH}_3$ ) sont attribués aux protons de radical R de produit de départ **B-1**.

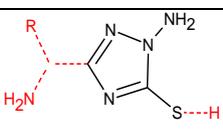
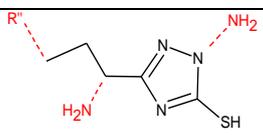
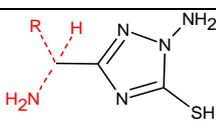
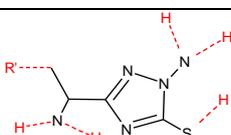
- **Résonance magnétique nucléaire  $^{13}\text{CRMN}$**

Pour l'analyse de  $^{13}\text{CRMN}$  (Annexe, Figure 22), on note la présence d'un signal à 173 ppm attribuable au groupement caractéristique  $\text{C}_3=\text{N}$  (triazole), deux signaux à 180, 168 ppm dûs au  $\text{C}'_5$  et  $\text{C}'_3$  (effet d'équilibre tautomérique entre la forme thiol et thione). Les signaux observés à 65 ( $\text{C}_\text{a}$ ), 53 ( $\text{S-CH}_3$ ), 32 ( $\text{C}_\text{b}$ ), 30 ( $\text{C}_\text{c}$ ) ppm sont attribués au radical R de produit de départ.

- **Spectroscopie de masse**

La structure du 1-Amino-1,2,4-triazole **B-7** obtenue a été confirmée par spectrométrie de masse et les résultats de ces analyses sont présentés dans le tableau B-3.

**Tableau B-3: Spectroscopie de masse de fragments importants (traits pleins) du 1-Amino-3-[1-amino-3-(methylsulfanyl)propyl]-1H-1,2,4-triazole-5-thiol **B-7****

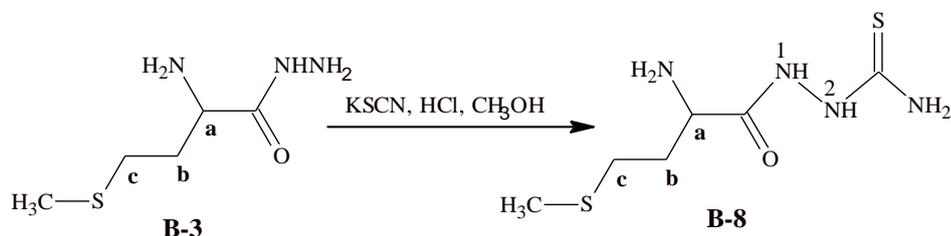
N	Fragments/Mm.			
	a	b	c	d
<b>B-7</b> Mm = 219				
	114 ( $\text{C}_2\text{H}_2\text{N}_4\text{S}$ )	140 ( $\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_3\text{S}$ )	127 ( $\text{C}_3\text{H}_3\text{N}_4\text{S}$ )	153 ( $\text{C}_4\text{H}_3\text{N}_5\text{S}$ )

Mm = Masse moléculaire pour la formule de liaison solide, **R**:  $\text{CH}_3\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ; **R'**:  $\text{CH}_3\text{-S-CH}_2\text{-}$ ; **R''**:  $\text{CH}_3\text{-S-}$

Le spectre de masse (Annexe, Figure 23) obtenu pour le produit **B-7** donne un pic principal (fragmentation a) indique la formation du cycle de 1,2,4-triazole-5-thiol **B-7**

### B.1.2.2.7 Synthèse du 2-(2-Amino-3- sulfanylpropanoyl)hydrazinecarbothioamide B-8

L'hydrazide **B-3** avec KSCN dans un milieu acide et en présence de méthanol sont portés au reflux pendant 7 heures à 80°C (Schéma B-9). Le rendement de cette réaction est 95%.



*Schéma B-9 : synthèse du 2-(2-Amino-3- sulfanylpropanoyl)hydrazinecarbothioamide B-8*

L'analyse CCM (éthanol/éther diéthylique 1: 3) révèle une seule tâche avec  $R_f$  B-8 = 0.81. Le produit obtenu a été recristallisé par méthanol/éther diéthylique. Le composé **B-8** est un crystal brun de température de fusion 156°C.

L'identification du composé **B-8** a été établie sur les bases des données spectrales IR,  $^1\text{HRMN}$ .

- **Spectroscopie IR**

Le spectre infrarouge présente des bandes larges vers 3232.7 et 3174.83  $\text{cm}^{-1}$  désignant le groupement amine, la fonction amide CO-N a apparaît à 1716.65  $\text{cm}^{-1}$ .

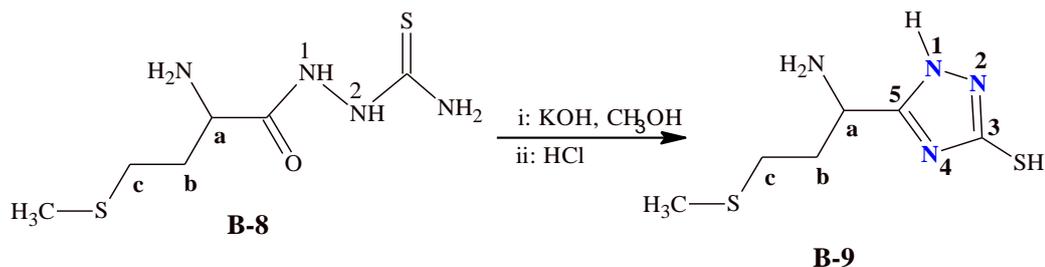
Ainsi la fonction thione C=S a pris une bande aigue à 1188.15  $\text{cm}^{-1}$ , et la vibration de liaison CSC est observé à 621.08  $\text{cm}^{-1}$  (Annexes, Figure 24).

- **Résonance magnétique nucléaire  $^1\text{HRMN}$**

On a constaté dans le spectre  $^1\text{HRMN}$  du composé **B-8** (Annexes, Figure 25) l'apparition trois pics nouvelles multiplets à 9.2 ppm attribuable à 5H de ( $\text{N}^+1 \text{C}_a\text{NH}_3^+$ ,  $\text{CON}^1\text{HN}^2\text{H}$ ), 9.05 ppm attribuable à 2H de  $\text{N}^+2\text{H}_2$  et 8.54 ppm de  $\text{CSNH}_3^+$ . Les autres pics 8.22 (1H, m,  $\text{H}_a$ ), 3.64 (2H, m,  $\text{H}_b$ ), 2.96 (2H, m,  $\text{H}_c$ ), 2.52 (3H, s,  $\text{SCH}_3$ ) sont attribués aux protons de radical R de produit de départ **B-1**.

### B.1.2.2.8. Synthèse de 5-[1-Amino-3-(methylsulfanyl)propyl]-1H-1,2,4-triazole-3-thiol B-9

La réaction (Schéma B-10) entre le composé **B-8**, KOH et HCl présente la préparation de 1,2,4-triazole **B-9** avec un bon rendement 87%, ce produit a une température de fusion 181° C.



**Schéma B-10 : synthèse du ligand 5-[1-Amino-3-(méthylsulfanyl)propyl]-1H-1,2,4-triazole-3-thiol B-9**

L'analyse CCM (acétate d'éthyle /hexane 1:1) révèle une seule tâche avec  $R_{f\text{B-9}} = 0.21$ . Le produit **B-9** a été obtenu après 16 heures de reflux.

L'identification du composé **B-9** a été établie sur les bases des données spectrales IR, UV,  $^1\text{HRMN}$ ,  $^{13}\text{CRMN}$  et GC-MS.

- **Spectroscopie IR**

Le spectre IR du ligand 5-[1-Amino-3-(méthylsulfanyl)propyl]-1H-1,2,4-triazole-3-thiol **B-9** présente une bande d'absorption à  $1676.14\text{ cm}^{-1}$  pour la fonction C=N, une bande d'absorption à  $3148.75\text{ cm}^{-1}$  attribuée au groupement  $\text{NH}_2$ .

Par ailleurs, les bandes d'absorption observées au voisinage de  $2375.44$  et  $611.07\text{ cm}^{-1}$  indiquent l'existence des groupements thiol SH et CSC (Annexes, Figure 26).

- **Spectroscopie UV**

Deux bandes ont été observées à 253 et 272 nm avec des absorbances à 4.2 et 3.15 respectivement. Ces bandes diffèrent de celle de **B-8**.

- **Résonance magnétique nucléaire  $^1\text{HRMN}$**

L'analyse du spectre  $^1\text{HRMN}$  5-[1-Amino-3-(méthylsulfanyl)propyl]-1H-1,2,4-triazole-3-thiol **B-9** (Annexes, Figure 27) se manifeste de présence deux pics plus importants concernant le cycle de 1,2,4-triazole, l'un est singulet à 9.08 ppm correspondant le proton de  $\text{N}^+1\text{H}$ , et l'autre est multiplet à 8.54 ppm correspondant  $\text{N}^+4\text{H}_2$ . Les autres pics 8.27 (3H, s,  $\text{N}^+\text{aH}_3$ ), 4.38 (1H, s,  $\text{H}_\text{a}$ ), 3.91 (1H, t,  $\text{H}_\text{a}$ ), 3.73 (2H, m,  $\text{H}_\text{b}$ ), 2.98 (2H, m,  $\text{H}_\text{c}$ ), 2.50 (3H, s, S- $\text{CH}_3$ ), 1.19 (2H, m,  $\text{H}_\text{b}$ ) sont attribués aux protons de radical R de produit de départ **B-1**.

- Résonance magnétique nucléaire  $^{13}\text{CRMN}$

Pour l'analyse de  $^{13}\text{CRMN}$  (Annexe, Figure 28), on note la présence d'un signal à 173 ppm attribuable au groupement caractéristique C=S, un signal à 168 ppm dû au C5 de cycle triazole. Les signaux observés à 54 (C<sub>a</sub>), 52 (C<sub>a</sub>), 32 (C<sub>b</sub>), 30 (S-C<sub>b</sub>), 28 (C<sub>c</sub>) ppm sont attribués au radical R de produit de départ.

- Spectroscopie de masse

La structure du 1,2,4-triazole **B-9** obtenue a été confirmée par spectrométrie de masse et les résultats de ces analyses sont présentés dans le tableau B-4.

**Tableau B-4: Spectroscopie de masse de fragments importants (traits pleins) du 5-[1-Amino-3-(methylsulfanyl)propyl]-1H-1,2,4-triazole-3-thiol **B-9****

N	Fragments/Mm.			
	a	b	c	d
<b>B-9</b> Mm = 204				
	113 (C <sub>3</sub> H <sub>3</sub> N <sub>3</sub> S)	100 (C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> N <sub>3</sub> S)	70 (C <sub>2</sub> N <sub>1</sub> S)	55 (C <sub>1</sub> H <sub>1</sub> N <sub>3</sub> )

Mm = Masse moléculaire pour la formule de liaison solide, **R**: CH<sub>3</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.

Le spectre de masse (Annexe, Figure 29) obtenu pour le produit **B-9** donne un pic principal (fragmentation b) a indiqué la formation du cycle de 1,2,4-triazole-3-thiol **B-9**.

### B.1.3. Synthèse des complexes de Fe(III) et Hg(II)

L'élaboration de l'ensemble de nos dérivés de L-méthionine a été suivie par l'étude de leurs modes de coordination vis-à-vis du chlorure de fer et chlorure de mercure, après isolation des complexes obtenus à l'état solide.

#### B.1.3.1. Synthèse du complexe **B-1-1** dérivé de ligand **B-1** et de FeCl<sub>3</sub>

La formation du complexe **B-1-1** se fait par la réaction du L-méthionine **B-1** avec le chlorure de fer en présence de méthanol aqueux. Cette réaction nécessite 7 heures de reflux à 80°C (Schéma B.11). La réaction est suivie par CCM dans l'éluant (Méthanol /Chloroforme 4:1), R<sub>fB-1</sub> = 0.5 et R<sub>fB-1-1</sub> = 0.27.

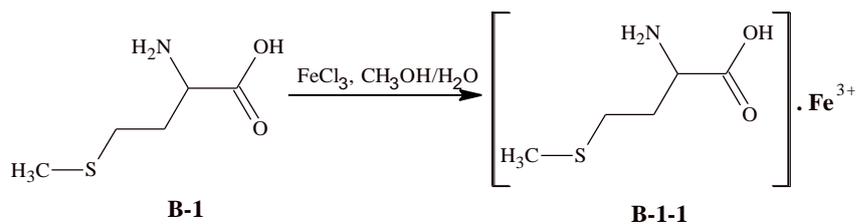


Schéma B-11 : Synthèse du complexe B-1-1

Un précipité apparu est lavé plusieurs fois avec l'acétate d'éthyle et séché pour donner une poudre rouge brique avec un point de fusion 200.5°C. Le rendement de cette réaction est de 78%.

### B.1.3.2. Synthèse du complexe B-1-2 dérivé du ligand B-1 et de HgCl<sub>2</sub>(II)

La L-méthionine avec le chlorure de mercure dans le mélange du solvant de l'eau et méthanol sont portés au reflux pendant 6 heures (Schéma B.12). L'évolution de la réaction est suivie par CCM (Méthanol /Chloroforme 4:1 ),  $R_f \text{ B-1} = 0.5$  et  $R_f \text{ B-1-2} = 0.20$ .

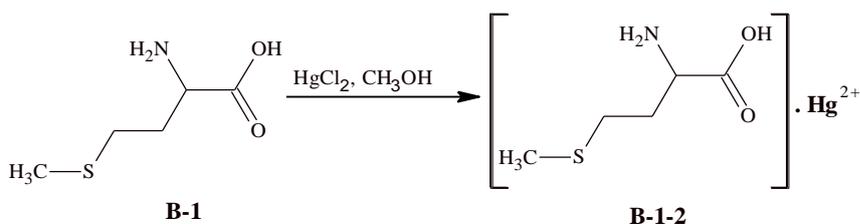


Schéma B-12 : Synthèse du complexe B-1-2

Le précipité apparu est lavé avec le méthanol, pour donner le complexe **B-1-2** sous forme des cristaux jaunes claires avec un point de fusion  $T_f = 260^\circ\text{C}$ . Le rendement de cette réaction est de 57%.

### Spectroscopie IR des complexes B-1-1 et B-1-2 dérivés du ligand L-méthionine B-1

Les données de la spectroscopie infrarouge dans les deux complexes de L-méthionine indiquent l'apparition de fonction carbonyle à 1725.73  $\text{cm}^{-1}$  pour le complexe du Hg(II), et 1721.66  $\text{cm}^{-1}$  pour le complexe du Fe(III). Les transitions de ces différentes bandes par rapport au ligand correspondant constituent une preuve de coordination de ces carbonyles.

Les bandes thiones (C-S-C) dans les deux complexes apparaissent sous forme des bandes aiguës et faibles à 611.07  $\text{cm}^{-1}$  pour le complexe **B-1-1**, et 647.54  $\text{cm}^{-1}$  pour celui de **B-1-2**. La translation de ces fréquences d'environ 15  $\text{cm}^{-1}$  vers les basses valeurs dans les complexes par rapport au ligand **B-1** justifie la coordination de ce groupement au Fe(III) et Hg(II).

Les bandes amines apparaissent sous forme d'une bande aigue et intense centré à  $2916.9\text{ cm}^{-1}$  pour le complexe de Fe(III) et à  $2920.27\text{ cm}^{-1}$  pour celui de Hg(II). L'interférence de plusieurs bandes dans cette région son interprétation difficile et donc inexploitable quant à la participation des groupements  $\text{NH}_2$  dans la coordination du métal (Annexes, Figures 30, 32).

### Spectroscopie électronique des complexes **B-1-1** et **B-1-2** dérivés du ligand L-méthionine **B-1**

Les spectres électroniques des complexes de L-méthionine obtenus avec le fer et le mercure présentent une bande d'absorption à  $263\text{nm}$  pour le complexe **B-1-1**, et une bande intense à  $264\text{ nm}$  pour celui de **B-1-2**. Ces bandes dues à la transition  $\pi \rightarrow \pi^*$ . La présence de la bande  $286\text{nm}$  dans le complexe **B-1-1**. En effet, une telle bande est également attribuée à la transition  $n \rightarrow \delta^*$ .

Le grand décalage des bandes d'absorption et l'apparition des nouvelles bandes pour la transition de d-d à  $587\text{nm}$  pour **B-1-1**, et à  $567, 651\text{nm}$  pour **B-1-2** indiquent également la probabilité de la formation des complexes de type  $\text{ML}_1$  (Annexes, Figures 31, 33).

#### B.1.3.3. Synthèse du complexe **B-2-1** dérivés du ligand **B-2** et de $\text{FeCl}_3$

Le complexe **B-2-1** est obtenu par la réaction du méthyl 2-amino-4-(méthylsulfanyl)butanoate **B-2** avec le chlorure de fer en présence de méthanol et l'eau, le tout porté au reflux pendant 7 heures à  $80^\circ\text{C}$  (Schéma B.13). La réaction est suivie par la CCM dans l'éluant (Méthanol /Chloroforme 4:1),  $R_{f\text{B-2}} = 0.72$  et  $R_{f\text{B-2-1}} = 0.57$ .

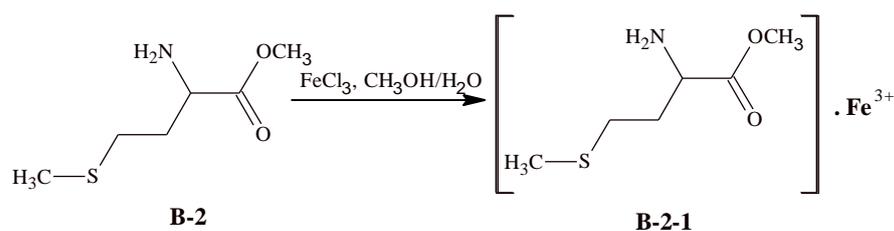


Schéma B.13 : Synthèse du complexe **B-2-1**

Après évaporation du solvant, le solide obtenu est purifié par lavage avec l'éthanol et l'eau. On obtient alors une poudre de couleur orange foncée avec un point de fusion  $T_f = 220.2^\circ\text{C}$ .

#### B.1.3.4. Synthèse du complexe B-2-2 dérivé du ligand B-2 et de HgCl<sub>2</sub>

Le complexe **B-2-2** est préparé par une réaction entre 2-amino-4-(méthylsulfanyl)butanoate **B-2** et le chlorure de mercure en présence de méthanol comme solvant. Cette synthèse nécessite un reflux de 10 heures à 80°C. La réaction est suivie par CCM (Méthanol /Chloroforme 4:1),  $R_{fB-2} = 0.72$  et  $R_{fB-2-2} = 0.53$

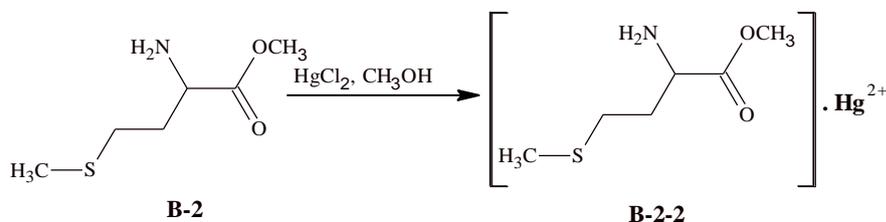


Schéma B.14 : Synthèse du complexe B-2-2.

La précipité apparu est lavé avec l'eau et l'éthanol pour donner **B-2-2** sous forme d'une poudre marron clair avec un point de fusion  $T_f = 212^\circ\text{C}$  et un rendement de 65% (Schéma B.14).

- Spectroscopie IR des complexes B-2-1 et B-2-2 dérivés du ligand B-2

Les spectres IR des deux complexes du ligand **B-2** reflètent deux bandes dans la région  $1739\text{-}1609\text{ cm}^{-1}$  correspondants aux élongations des bandes carboxyles dans le complexe de Hg(II) **B-2-2** et la disparition totale de ce pic dans le complexe du Fe(III) **B-2-1**. Tout fois, certains de leurs fréquences subissent un légère déplacement dans les complexes **B-2-2** par rapport au l'ester de base **B-2**, confirment la coordination de ces carbonyles au métal centrale. La même observation a été faite pour le groupement C-S-C de **B-2-2**, dont la fréquence se déplace d'environ  $60\text{ cm}^{-1}$  vers les basses fréquences dans IR du complexe de mercure.

Les bandes amines ( $\text{NH}_3^+$ ) dans ces complexes apparaissent d'environ  $2949\text{ cm}^{-1}$  pour le complexe du Hg(II) et  $2919.59\text{ cm}^{-1}$  pour celui de Fe(III). Les translations de ces différentes fréquences par rapport à l'ester **B-2** correspondantes constituent une preuve de coordination de ces amines (Annexes, Figures 34, 36).

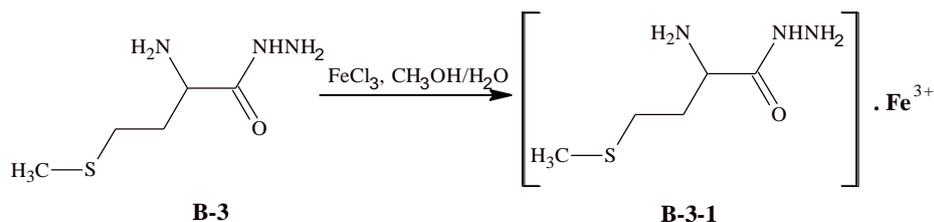
#### Spectroscopie électronique des complexes B-2-1 et B-2-2 dérivés du ligand B-2

Les spectres électroniques des deux complexes du ligand **B-2** dans le DMSO sont similaires et présentent chacun une large bande à  $263\text{nm}$  pour les deux complexes, ces bandes attribuées à la transition  $\pi \rightarrow \pi^*$ . Chaque complexe présente une bande de faible intensité dans

la région visible telle qu'à 435nm pour **B-2-1** et 458nm pour **B-2-2**. Les bandes observées sont attribuées à la transition d-d (Annexes, Figures 35, 37).

### B.1.3.5. Synthèse du complexe **B-3-1** dérivé du ligand **B-3** et $\text{FeCl}_3$

Cette synthèse se fait par la réaction entre le composé 2-amino-4-(méthylsulfanyl)butanehydrazide **B-3** et le chlorure de fer en présence de l'eau et le méthanol. La réaction est suivie par CCM (Méthanol /Chloroforme 4:1),  $R_{f\text{B-3}} = 0.64$  et  $R_{f\text{B-3-1}} = 0.53$

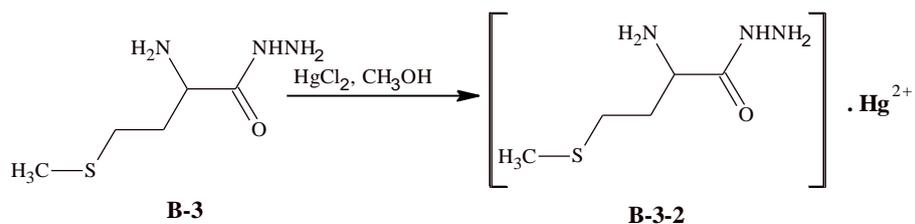


*Schéma B.15 : Synthèse du complexe B-3-1.*

Un précipité apparu est recristallisé avec le méthanol pour donner une poudre marron claire **B-3-1** et d'un point de fusion  $T_f = 207.3^\circ\text{C}$ .

### B.1.3.6. Synthèse du complexe **B-3-2** dérivé du ligand **B-3** et $\text{HgCl}_2$

La réaction de amino-4-(méthylsulfanyl)butanehydrazide **B-3** avec le chlorure de mercure dans le méthanol donne le complexe désiré **B-3-2** (pâte blanche) après 6 heures à  $70^\circ\text{C}$  (Schéma B.16).



*Schéma B.16 : Synthèse du complexe B-3-2.*

L'analyse CCM (Méthanol /Chloroforme 4:1) révèle une seule tâche avec un  $R_f = 0.52$ .

### Spectroscopie IR des complexes **B-3-1** et **B-3-2** dérivés du ligand **B-3**

Les spectres IR des complexes indiquent la présence deux bandes caractéristiques à 1676, 1604  $\text{cm}^{-1}$  pour le complexe **B-3-2** et une bande à 1675.67 $\text{cm}^{-1}$  pour celui du fer **B-3-1**, attribués aux groupements carbonyles CO-N. Les translations de ces bandes dans les complexes par rapport au ligand correspondant justifié la coordination de ce groupement aux métaux (fer et mercure).

Les bandes thiones C-S-C dans les deux complexes apparaissent sous forme des bandes aiguës et fortes à 661.51, 608.15  $\text{cm}^{-1}$  pour **B-3-1** et 608.82  $\text{cm}^{-1}$  pour le complexe **B-3-2**. Les fréquences de ces bandes ayant décalés vers les basses valeurs par rapport à **B-3** qui prouve de coordination de ces thiones.

Les bandes amines apparaissent sous forme d'une bande large centrée à 2920.33  $\text{cm}^{-1}$  pour le complexe de mercure et à 3052  $\text{cm}^{-1}$  pour celui de fer. L'interférence de plusieurs bandes d'amine dans cette région rend son interprétation difficile et donc inexploitable à la participation de ces groupements dans la coordination du métal (Annexes, Figures 38, 40).

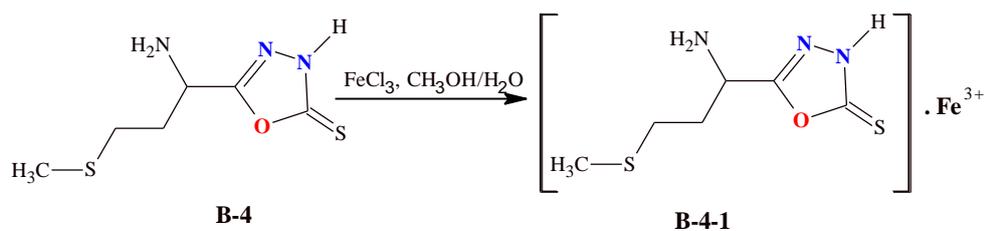
- **Spectroscopie électronique des complexes B-3-1 et B-3-2 dérivés du ligand B-3**

Les spectres d'absorption électroniques des complexes du fer et du mercure obtenu par le ligand **B-3** présentent une bande de type  $n \rightarrow \delta^*$  à 266nm pour chaque complexes et une bande de transition  $n \rightarrow \pi^*$  a été observés à 354nm dans le complexe du fer.

Les bandes de transition d-d ont été observés à 461nm dans le complexe du mercure qui indique la formation du complexe (Annexes, Figures 39, 41).

### B.1.3.7. Synthèse du complexe B-4-1 dérivé du ligand B-4 et de $\text{FeCl}_3$

La réaction de **B-4** avec le chlorure de fer en présence de méthanol conduit à la formation du complexe désiré **B-4-1** après un reflux de 10 heures (Schéma B.17). La réaction est suivie par CCM (Méthanol /Chloroforme ; 4:1),  $R_{f\text{B-4}} = 0.87$  et  $R_{f\text{B-4-1}} = 0.53$

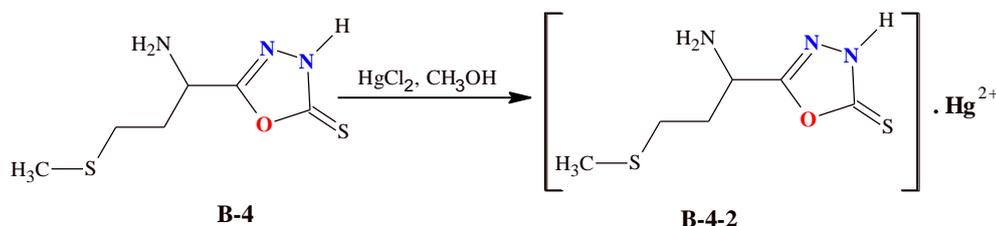


*Schéma B.17 : Synthèse du complexe B-4-1.*

Ce complexe est lavé avec l'éthanol et l'eau puis recristallisé avec DMF pour donner **B-4-1** sous forme d'une poudre marron claire avec un point de fusion de  $T_f = 275.3^\circ\text{C}$  et un rendement de 61%.

### B.1.3.8. Synthèse du complexe B-4-2 dérivé du ligand B-4 et de HgCl<sub>2</sub>

Le mélange équimolaire de 5-[1-amino-3-(méthylsulfanyl)propyl]-1,3,4-oxadiazole-2-(3H)thione **B-4** avec le chlorure de mercure en présence de méthanol donne le produit **B-4-2** après un reflux de 6 heures à 90°C. L'avancement de la réaction est suivi par CCM. (Méthanol /Chloroforme ; 4:1),  $R_{f\text{B-4-2}} = 0.73$ .



*Schéma B.18 : Synthèse du complexe B-4-2.*

Le produit obtenu est lavé plusieurs fois avec l'éthanol chaud pour donner une poudre de couleur jaune claire avec un point de fusion  $T_f = 243^\circ\text{C}$ .

- **Spectroscopie IR des complexes B-4-1 et B-4-2 dérivés du ligand B-4**

Les spectres IR présente une bande large centrée à  $3033.69\text{ cm}^{-1}$  pour le complexe **B-4-1** et  $2838.84\text{ cm}^{-1}$  pour le complexe **B-4-2**. L'interférence de plusieurs bandes d'amine et hydroxyle dans cette région rend son interprétation inexploitable à la participation de ces groupements dans la coordination du métal.

Les bandes imine dans les deux complexes apparaissent à  $1614.05\text{ cm}^{-1}$  pour le complexe du mercure et à  $1675.27, 1597.17\text{ cm}^{-1}$  pour le complexe **B-4-2**. L'interférence de ces bandes imines dans cette région rend à la participation de ces groupements dans la coordination du métal de transition Hg(II) et Fe(III).

La même observation est faite pour les groupements coordonnants C=S et C-O-C de **B-4** dont les fréquences sont déplacées d'environ  $20\text{ cm}^{-1}$  pour le groupement thione (C=S) et d'environ  $30\text{ cm}^{-1}$  vers les basses fréquences pour la fonction C-O-C dans le complexe du mercure **B-4-2**.

Les fréquences du groupement C-S-C apparaissent sous forme des pics aigues à  $709.72, 673.37\text{ cm}^{-1}$  pour **B-4-2** et  $656.14\text{ cm}^{-1}$  pour le complexe **B-4-1**. Le décalage de ces bandes vers les basses valeurs par rapport le ligand **B-4** correspondant indique la participation de ce groupe dans la formation des complexes du mercure et de fer (Annexes, Figures 42, 44).

**Remarque** : les caractères hygroscopiques des complexes synthétisés indiquent l'association à une ou plusieurs molécules d'eau avec ces complexes (l'apparition des bandes à environ de  $3300\text{ cm}^{-1}$ ).

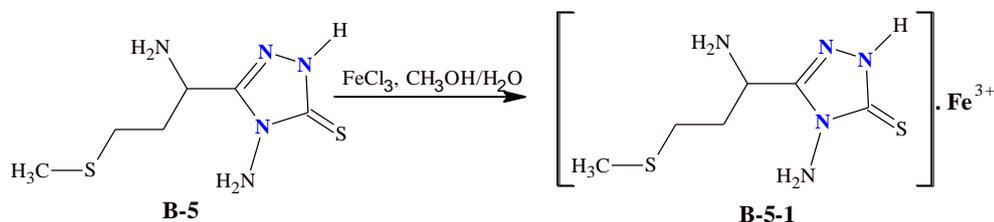
- **Spectroscopie électronique des complexes B-4-1 et B-4-2 dérivés du ligand B-4**

La spectroscopie électronique des deux complexes du ligand **B-4** présentent une bande de transition  $\pi \rightarrow \pi^*$  à 264nm et une bande de type  $n \rightarrow \pi^*$  dans la région de 326nm pour chaque complexe.

Les bandes observées à environ de 488 et 575nm dans le complexe **B-4-1** et environ de 510 nm dans le complexe **B-4-2** sont attribuées aux transitions des électrons d (Annexes, figures 43, 45).

### B.1.3.9. Synthèse du complexe B-5-1 dérivé du ligand B-5 et $\text{FeCl}_3$

La formation du complexe **B-5-1** se fait par la réaction du 4-Amino-5-[1-amino-3-(méthylsulfanyl)propyl]-4H-1,2,4-triazole-3-thiol **B-5** avec le chlorure de fer en présence de méthanol aqueux. Cette réaction nécessite 7 heures de reflux à  $80^\circ\text{C}$ . La réaction est suivie par la CCM dans l'éluant (Méthanol/Chloroforme 4:1),  $R_{f\text{B-5}} = 0.55$  et  $R_{f\text{B-5-1}} = 0.72$  (Schéma B.19).



*Schéma B-19 : Synthèse du complexe B-5-1*

Le précipité apparu est lavé plusieurs fois avec l'acétate d'éthyle et recristallisé par éthanol pour donner un solide vert de température de fusion  $232^\circ\text{C}$ . Le rendement de cette réaction est de 82%.

### B.1.3.10. Synthèse du complexe B-5-2 dérivé du ligand B-5 et $\text{HgCl}_2$

Le composé 4-Amino-5-[1-amino-3-(méthylsulfanyl)propyl]-4H-1,2,4-triazole-3-thiol **B-5** avec le chlorure de mercure dans le méthanol sont portés au reflux pendant 4 heures (Schéma B.20). L'évolution de la réaction est suivie par CCM (éthanol /éther de pétrole 1:3),  $R_{f\text{B-5}} = 0.7$  et  $R_{f\text{B-5-2}} = 0.55$ .

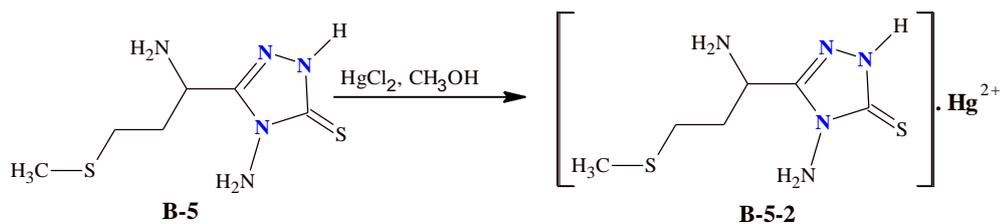


Schéma B-20 : Synthèse du complexe B-5-2

Le précipité apparu est filtré puis recristallisé par l'éthanol, pour donner le complexe **B-5-2** sous forme d'une poudre verte et de point de fusion  $T_f = 245^\circ\text{C}$ . Le rendement de cette réaction est de 66%.

- **Spectroscopie IR des complexes B-5-1 et B-5-2 dérivés du ligand B-5**

Les données de la spectroscopie infrarouge dans les deux complexes de 4-Amino-5-[1-amino-3-(méthylsulfanyl)propyl]-4H-1,2,4-triazole-3-thiol **B-5** indiquent l'apparition de fonction amine à  $3429.77\text{ cm}^{-1}$  pour le complexe du fer **B-5-1** et  $3465\text{ cm}^{-1}$  pour le complexe du mercure **B-5-2**. Les translations de ces différentes bandes par rapport au ligand **B-5** ( $3327.21\text{ cm}^{-1}$ ) correspondant prouvent de coordination avec la fonction amine.

Les bandes thiones (C-S-C) dans les deux complexes apparaissent sous forme des bandes aigues et faibles à  $620.96$  et  $523.57\text{ cm}^{-1}$  pour le complexe **B-5-1**, et  $664.35$ ,  $578.54\text{ cm}^{-1}$  pour celui de **B-5-2**. La grande translation de ces fréquences vers les basses valeurs dans les complexes par rapport au ligand **B-5** ( $705.95$ ) justifie la coordination de ce groupement au Fe(III) et mercure Hg(II).

Pour le complexe **B-5-2**, on a constaté une translation de fréquence d'environ  $22\text{ cm}^{-1}$  vers les basses valeurs de fonction thiol SH ( $2370$  à  $2348.87\text{ cm}^{-1}$ ), indique que l'existence d'une coordination entre le groupe thiol SH avec Hg(II) (Annexes, Figures 46, 47).

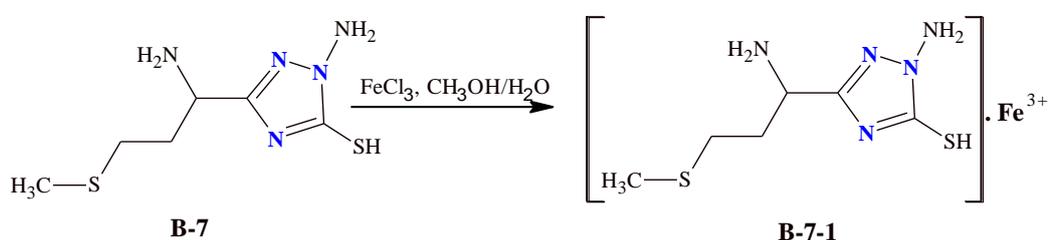
- **Spectroscopie électronique des complexes B-5-1 et B-5-2 dérivés du ligand B-5**

Les spectres électroniques des complexes de 4-Amino-5-[1-amino-3-(méthylsulfanyl)propyl]-4H-1,2,4-triazole-3-thiol **B-5** avec le fer et le mercure présentent une bande d'absorption à  $290\text{ nm}$  pour le complexe **B-5-1**, et une bande intense à  $212\text{ nm}$  pour celui de **B-5-2**. Ces bandes dues à la transition  $\pi \rightarrow \pi^*$ . La présence de la transition à  $298\text{ nm}$  pour le complexe **B-5-1** et  $226\text{ nm}$  pour **B-5-2** attribuée à la transition  $n \rightarrow \pi^*$ .

Le grand décalage des bandes d'absorption et l'apparition des nouvelles bandes pour la transition de d-d à 532 nm pour **B-5-1**, et à 461.4 nm pour **B-5-2** indiquent également la probabilité de la formation des complexes de type  $ML_1$ .

### B.1.3.11. Synthèse du complexe **B-7-1** dérivé du ligand **B-7** et de $FeCl_3$

Le complexe **B-7-1** est obtenu par la réaction du 1-Amino-3-[1-amino-3-(methylsulfanyl)propyl]-1H-1,2,4-triazole-5-thiol **B-7** avec le chlorure de fer en présence de méthanol et l'eau, le tout porté au reflux pendant 7 heures à 80°C (Schéma B.21). La réaction est suivie par la chromatographie sur couche mince CCM dans l'éluant (éthanol /éther de pétrole 1:3),  $R_{fB-7} = 0.65$  et  $R_{fB-2-1} = 0.50$

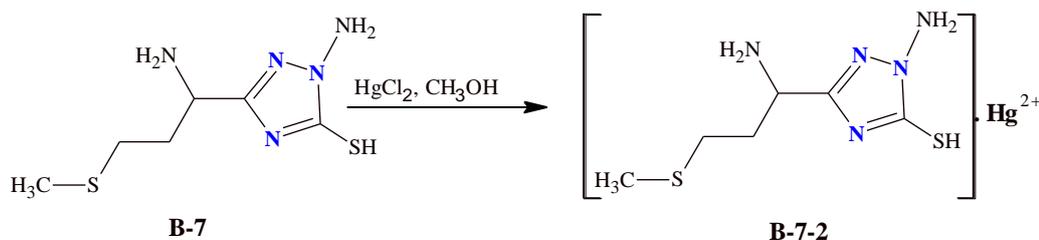


*Schéma B.21 : Synthèse du complexe B-7-1*

Après évaporation du solvant, le solide obtenu est purifié par recristallisation avec l'éthanol. On obtient une poudre de couleur jaune et d'un point de fusion  $T_f = 258^\circ C$ . Le rendement de cette réaction est 78%.

### B.1.3.12. Synthèse du complexe **B-7-2** dérivé du ligand **B-7** et de $HgCl_2$

Le complexe **B-7-2** est préparé par une réaction entre 1-Amino-3-[1-amino-3-(methylsulfanyl)propyl]-1H-1,2,4-triazole-5-thiol **B-7** et le chlorure de mercure en présence de méthanol comme solvant. Cette synthèse nécessite un reflux de 4 heures à 80°C (Schéma B-22). La réaction est suivie par CCM (éthanol /éther de pétrole 1:3),  $R_{fB-7} = 0.65$  et  $R_{fB-7-2} = 0.47$



*Schéma B.22 : Synthèse du complexe B-7-2.*

Le précipité apparu est filtré puis recristallisé par éthanol pour donner **B-7-2** sous forme d'un solide marron avec un point de fusion  $T_f = 282^\circ\text{C}$  et un rendement de 71%.

- **Spectroscopie IR des complexes B-7-1 et B-7-2 dérivés du ligand B-7**

Les spectres IR des deux complexes du ligand **B-7** présentent une grande translation du groupe thiol (environ  $150\text{ cm}^{-1}$  vers basse valeur) qui indiquent la formation des liaisons entre S et Fe(III), S et Hg(II). La même observation a été faite pour le groupement coordinant C-S-C, dont la fréquence se déplace d'environ  $110\text{-}120\text{ cm}^{-1}$  vers les grandes fréquences.

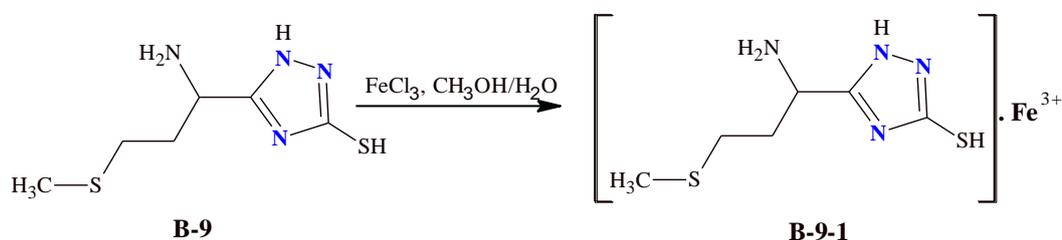
Les bandes amines ( $\text{NH}_2$ ) dans ces complexes apparaissent d'environ de  $3158.82, 3007.44\text{ cm}^{-1}$  pour le complexe du Hg(II) et  $3424,95\text{ cm}^{-1}$  pour celui de Fe(III). Les translations de ces différentes fréquences par rapport à 1-Amino-1,2,4-triazole **B-7** ( $3238.48 - 3192.19$ ) correspondantes ont prouvé de coordination de fonction amine (Annexes, Figures 48, 49).

- **Spectroscopie électronique des complexes B-7-1 et B-7-2 dérivés du ligand B-7**

Les spectres électroniques des deux complexes du ligand **B-7** dans le DMSO sont similaires et présentent une bande à  $240\text{ nm}$  pour **B-7-1**,  $252\text{ nm}$  pour le complexe **B-7-2**, ces bandes attribuées à la transition  $\pi \rightarrow \pi^*$ . Chaque complexe présente une bande  $458\text{ nm}$  pour **B-7-1** et  $469\text{ nm}$  pour **B-7-2**. Les bandes observées sont attribuées à la transition d-d.

### B.1.3.13. Synthèse du complexe B-9-1 dérivé du ligand B-9 et de $\text{FeCl}_3$

La réaction de 5-[1-Amino-3-(methylsulfanyl)propyl]-1H-1,2,4-triazole-3-thiol **B-9** avec le chlorure de fer en présence de méthanol/eau conduit à la formation du complexe désiré après un reflux de 5 heures à  $80^\circ\text{C}$  (Schéma B.23). La réaction est suivie par CCM (éthanol /éther de pétrole 1:3),  $R_{f\text{B-9}} = 0.7$  et  $R_{f\text{B-9-1}} = 0.54$ .



*Schéma B.23 : Synthèse du complexe B-9-1.*

Ce complexe est recristallisé par l'éthanol pour donner **B-9-1** sous forme d'une poudre marron et d'un point de fusion  $T_f > 300^\circ\text{C}$  et un rendement de 69%.

### B.1.3.14. Synthèse du complexe B-9-2 dérivé du ligand B-9 et de HgCl<sub>2</sub>

Le mélange équimolaire de 5-[1-Amino-3-(methylsulfanyl)propyl]-1H-1,2,4-triazole-3-thiol **B-9** avec le chlorure de mercure en présence de méthanol donne le produit **B-9-2** après un reflux de 5 heures à 80°C (Schéma B.24). La réaction est suivie par CCM (éthanol /éther de pétrole 1:3),  $R_{f\text{B-9-2}} = 0.52$

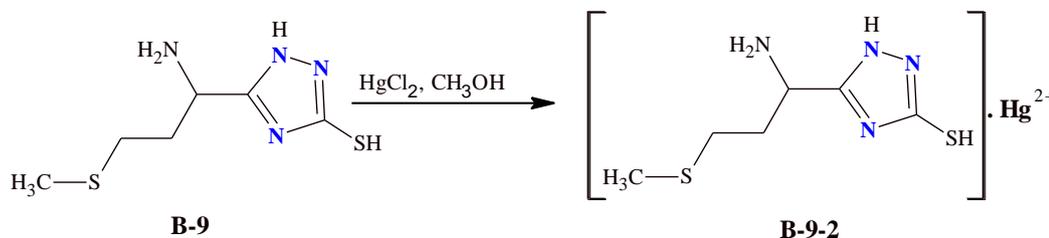


Schéma B.24 : Synthèse du complexe B-9-2.

Le produit obtenu est recristallisé par l'éthanol pour donner une poudre marron et d'un point de fusion  $T_f = 280^\circ\text{C}$ . Le rendement de cette réaction est 69%

- **Spectroscopie IR des complexes B-9-1 et B-9-2 dérivés du ligand B-9**

Les bandes imine dans les deux complexes apparaissent à 1641.12, 1567.84  $\text{cm}^{-1}$  pour le complexe du fer et à 1637.26  $\text{cm}^{-1}$  pour le complexe mercure. L'interférence de ces bandes imines dans cette région rend à la participation de ces groupements dans la coordination du métal de transition Hg(II) et Fe(III). La même observation est faite pour les groupements coordinants SH de **B-9** dont les fréquences sont déplacées d'environ 12  $\text{cm}^{-1}$  pour le complexe **B-9-1** et d'environ 25  $\text{cm}^{-1}$  vers les basses fréquences pour le complexe **B-9-2**.

Les fréquences des bandes des groupements amine apparaissent à 3424.9  $\text{cm}^{-1}$  pour **B-9-1** et 3446,17  $\text{cm}^{-1}$  pour celui **B-9-2**. Le grand décalage de ces bandes vers les grands valeurs par rapport les ligands **B-4** (3197.98  $\text{cm}^{-1}$ ) correspondant indique la participation du ce groupe dans la formation des deux complexes du Fe(III) et Hg(II) (Annexes, Figures 50, 51).

- **Spectroscopie électronique des complexes B-9-1 et B-9-2 dérivés du ligand B-9**

La spectroscopie électronique des deux complexes du ligand **B-9** présentent une bande de transition  $\pi \rightarrow \pi^*$  à 253 nm et une bande de type  $n \rightarrow \pi^*$  à 313 nm pour le complexe de fer.

Les bandes observées à environ de 544 et 513 nm dans les spectres des complexes **B-9-1** et **B-9-2** sont attribuées aux transitions des électrons d.

**Remarque:** Il est cependant à signaler que ce ne sont là que des suggestions sont certes étayées par un raisonnement logique basé sur quelques résultats analytiques découlant des spectroscopies IR, et UV-visible, mais ces simples méthodes sont loin d'être exhaustives. Une

étude plus profonde et plus détaillé s'impose dans l'avenir où on aura à s'appuyer sur des analyses plus complètes et plus adéquates telle que l'analyse élémentaire, la susceptibilité magnétique, spectre de masse.

Le tableau B.5 résume les résultats obtenus des ligands synthétisés et leurs complexes

**Table B.5: Propriétés physiques des ligands dérivés de *L*-méthionine et leurs complexes:**

Comd.	T <sub>r</sub> (°C)	Forme	R (%)	IR: $\nu(\text{cm}^{-1})$	U.V : $\lambda\text{nm}(\text{e.l.cm}^{-1}.\text{mol}^{-1})$	
B-1	278	Solide blanc	-	3142.64-2000 (-NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> ), 2914.52 (CH), 1562.13 (C=O), 542.02 (-NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> ) NH, 680.5, 648.99(CSC).	224(2.097)	$\pi \rightarrow \pi^*$
B-1-1 [B.1].Fe <sup>3</sup>	200.5	Poudre rouge brique	78	3148.75 (NH <sub>2</sub> ), 1721.66 (C=O), 611.07 (CSC).	263(1.038); 286(0.982); 587 (0.048).	$\pi \rightarrow \pi^*$ $n \rightarrow \pi^*$ $d \rightarrow d$
B-1-2 [B.1].Hg <sup>2+</sup>	260	Cristaux jaunes	57	3447.93 (NH <sub>2</sub> ), 1577.33 (C=O), 647.52 (CSC).	264(1.46); 567(0.13); 651(0.134).	$\pi \rightarrow \pi^*$ $d \rightarrow d$
B-2	150,7- 153,3	Poudre jaune foncée	87	3315.63 (NH <sub>2</sub> ), 1670.35 (C=O), 700 (CSC).	271(0.105); 318(0.013)	$\pi \rightarrow \pi^*$ $n \rightarrow \pi^*$
B-2-1 [B.2].Fe <sup>3</sup>	220.2	Poudre orange	63	3386.05, 3158.54 (NH <sub>2</sub> ), 1577 (C=O), 673.04, 611.81 (CSC).	263(0.273); 435(0.02).	$\pi \rightarrow \pi^*$ $d \rightarrow d$
B-2-2 [B.2].Hg <sup>2+</sup>	212	Poudre marron	65	3479.08 (NH <sub>2</sub> ), 1739.78 (C=O), 763.04 (CSC).	263(0.999); 458(0.13).	$\pi \rightarrow \pi^*$ $d \rightarrow d$
B-3	127	Poudre jaune claire	75	3302.75-3052.21 (NH <sub>2</sub> ), 1656.97 (NC=O), 685.04 (CSC).	267(0.343)	$\pi \rightarrow \pi^*$
B-3-1 [B.3].Fe <sup>3</sup>	207.3	Poudre marron	70	3299.05, 3055.55 (NH <sub>2</sub> ), 1590.89 (NC=O), 661.53, 608.15 (CSC).	266(1.702); 354(3.065); 550(0.23).	$n \rightarrow \pi^*$ $\pi \rightarrow \pi^*$ $d \rightarrow d$
B-3-2 [B.3].Hg <sup>2+</sup>	-	Pâte blanche	63	3458.41-3055.55 (NH <sub>2</sub> ), 1676.46, 1604.45 (NC=O), 608.82(CSC).	262(1.042); 461(0.048).	$\pi \rightarrow \pi^*$ $d \rightarrow d$
B-4	197	Cristaux jaune	95	3381.49, 3241.84 (NH <sub>2</sub> ), 1705.49 (C=N), 1261.51 (C=S), 1043.11, 1093.56 (C-O-C), 695.86 (CSC)	288(2.205); 373(2.422).	$n \rightarrow \pi^*$ $\pi \rightarrow \pi^*$
B-4-1 [B.4].Fe <sup>3</sup>	275.3	Poudre marron	61	3322.13, 3033.69 (NH <sub>2</sub> ), 1675.67, 1597.17 (C=N); 1264.37(C=S), 1105.72 (C-O-C), 656.14 (CSC).	264(1.682); 329(2.974); 488(0.58); 575(0.33).	$n \rightarrow \pi^*$ $\pi \rightarrow \pi^*$ $d \rightarrow d$
B-4-2 [B.4].Hg <sup>2+</sup>	243	Poudre jaune	75	3328.69 (NH <sub>2</sub> ), 1614.05 (C=N), 1289.5 (C=S), 1011.28 (C-O-C), 709.72, 673.37 (CSC).	326(3.195); 264(1.749); 510(0.1).	$\pi \rightarrow \pi^*$ $n \rightarrow \pi^*$ $d \rightarrow d$
B-5	188	Cristaux marron	83	3327.21, 3278.99 (NH <sub>2</sub> ), 2370 (SH), 1697.36-1643.35(C=N), 705.95 (CSC).	227(4.286); 234.54(4)	$\pi \rightarrow \pi^*$ $n \rightarrow \pi^*$
B-5-1 [B.5].Fe <sup>3</sup>	232	Solide vert	82	3429.77 (NH <sub>2</sub> ), 2372,97 (SH), 1640,16 (C=N), 620.96, 523.57 (CSC).	290(1.144); 298(1.02); 532.6(0.1).	$\pi \rightarrow \pi^*$ $n \rightarrow \pi^*$ $d \rightarrow d$
B-5-2 [B.5].Hg <sup>2+</sup>	245	Poudre verte	66	3465 (NH <sub>2</sub> ), 2348,87(SH), 1652.69 (C=N), 664.35, 578.54 (CSC).	212(3,53); 226.3(3.41); 461.4(0.27).	$\pi \rightarrow \pi^*$ $n \rightarrow \pi^*$ $d \rightarrow d$
B-7	187	Solide marron	81	3238.48-3192.19 (NH <sub>2</sub> ), 2511.32 (SH), 1629.85-1575.84(C=N), 501.49 (CSC)	245(4,41); 261(3.8).	$\pi \rightarrow \pi^*$ $n \rightarrow \pi^*$
B-7-1 [B.7].Fe <sup>3</sup>	258	Poudre jaune	78	3424,95 (NH <sub>2</sub> ), 2341,15 (SH), 1595.8 (C=N), 616.14 (CSC).	240(4.49); 261.5(4.3); 458.3(0.92).	$\pi \rightarrow \pi^*$ $n \rightarrow \pi^*$ $d \rightarrow d$
B-7-2 [B.7].Hg <sup>2+</sup>	282	Solide marron	71	3158.82, 3007.44 (NH <sub>2</sub> ), 2349.83, 2256,3 (SH), 1616,05 (C=N), 721.64 (CSC).	252(3.9); 287(3.1); 469(0.82).	$\pi \rightarrow \pi^*$ $n \rightarrow \pi^*$ $d \rightarrow d$
B-9	181	Solide marron	87	3197.98 (NH <sub>2</sub> ), 2372.44 (SH), 1676.14 (C=N)	253(4,2); 272(3.15)	$\pi \rightarrow \pi^*$ $n \rightarrow \pi^*$
B-9-1 [B.9].Fe <sup>3</sup>	> 300	Poudre marron	84	3424.95 (NH <sub>2</sub> ), 2361,40 (SH), 1641.12, 1567.84 (C=N), 646.03 (CSC).	291(2.42); 313.6(2.12); 544.2(0,25).	$\pi \rightarrow \pi^*$ $n \rightarrow \pi^*$ $d \rightarrow d$
B-9-2 [B.9].Hg <sup>2+</sup>	280	Poudre marron	69	3446,17 (NH <sub>2</sub> ), 2348,87 (SH), 1637.26 (C=N), 643.14 (CSC).	202 (3,107); 513.4(0,2).	$\pi \rightarrow \pi^*$ $d \rightarrow d$

***CHAPITRE B.2 :***  
***Activité Biologique***

## Chapitre B-2 : Activité Biologique

Dans ce travail, nous avons préparé des composés organiques dérivés de L-méthionine **B-1**, ces dérivés sont : méthyl 2-amino-4-(méthylsulfanyl)butanoate **B-2**, 2-amino-4-(méthylsulfanyl)butanehydrazide **B-3**, 5-[1-amino-3-(méthylsulfanyl)propyl]-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione **B-4**, 4-Amino-5-[1-amino-3-(méthylsulfanyl)propyl]-4H-1,2,4-triazole-3-thiol **B-5**, Potassium 2-(2-amino-3-sulfanylpropanoyl)hydrazinecarbothioate **B-6**, 1-Amino-3-[1-amino-3-(méthylsulfanyl)propyl]-1H-1,2,4-triazole-5-thiol **B-7**, 2-(2-Amino-3-sulfanylpropanoyl)hydrazinecarbothioamide **B-8**, 5-[1-Amino-3-(méthylsulfanyl)propyl]-1H-1,2,4-triazole-3-thiol **B-9**, leurs complexes organométalliques avec Fe(III) et Hg(II), et on veut tester leurs activités biologiques dans le but de découvrir de nouvelles substances bioactives, et la recherche de nouveaux composés biologiquement actifs suscite un intérêt de plus en plus croissant.

Le progrès dans le développement d'antibactérienne a connu un grand essor. On a choisi de travailler deux bactéries de gram positif (*Staphylococcus aureus* 25923, *Staphylococcus aureus* 43300) et sur deux bactéries de gram négatif (*Escherichia coli*, *pseudomonas aeruginosae*) afin de donner une idée sur l'étendue du champ d'activité antibactérienne de nos produits.

### B.2.1. Evaluation de l'effet antibactérien

Pour les ligands **B1-4** et leurs complexes, on a fait le test antibactérien sur toutes espèces bactériennes à concentration 10 et 5µg/ml, mais les ligands **B5-9** et leurs complexes, on l'a testés sur trois types de bactéries (*Escherichia coli*, *pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* 25923) à concentration 10mg/ml à cause de les complexes des ligands **B5-9** ne présentent aucune activité à la concentration 10 µg/ml, une concentration plus élevée (10mg/ml) a été utilisée.

La préparation des boîtes de pétries contient les deux antibiotiques de références Kanamycine et Cephalosporine, sous forme de disques de papier et disque de DMSO (contrôle négatif), ainsi que tris disques de papier imbibés.

Après incubation à 37°C pendant 24 heures, il est possible de voir la croissance bactérienne ainsi que les zones circulaires d'inhibition de la croissance à proximité de chaque disque.

La mesure du diamètre de la zone claire autour du disque permet d'évaluer l'activité inhibitrice du produit vis-à-vis de la bactérie choisie.

Les résultats sont résumés dans les tableaux suivants.

**Table B.6: Test antibactérienne des produits synthétisés B.1-B.4 et leurs complexes avec Fe(III) et Hg(II) à concentration 10, 5µg/ml:**

Micro-organism	<i>S. aureus 25923</i>				<i>S. aureus 43300</i>				<i>E.Coli</i>				<i>P. aeruginosa</i>			
	ZI		IR%		ZI		IR%		ZI		IR%		ZI		IR%	
	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b
B-1-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
[B-1].Fe <sup>3+</sup>																
B-1-2	15	10	55.55	37.03	16	10	69.56	43.47	16	10	48.48	30.30	10	0	47.61	0
[B-1].Hg <sup>2+</sup>																
B-2-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
[B-2].Fe <sup>3+</sup>																
B-2-2	21	12	77.77	44.44	19	12	82.60	52.17	21	0	63.63	0	10	0	47.61	0
[B-2].Hg <sup>2+</sup>																
B-3-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
[B-3].Fe <sup>3+</sup>																
B-3-2	22	8	81.84	29.62	21	8	91.30	34.78	18	8	54.54	24.24	16	8	76.19	38.09
[B-3].Hg <sup>2+</sup>																
B-4-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
[B-4].Fe <sup>3+</sup>																
B-4-2	8	0	29.62	0	9	0	39.13	0	0	0	0	0	0	0	0	0
[B-4].Hg <sup>2+</sup>																
†	14		100		0		100		26		100		0		100	
‡	27		100		23		100		33		100		21		10	
*	-		-		-		-		-		-		-		-	

ZI: Zone d'inhibition, IR: Inhibition Relative. a, b: concentration des composés testé à 10, 5µg/ml

respectivement. †: Kanamycin, ‡: Cephalosporin, \*DMSO: comme contrôle négatif.

**Table B.7: Test antibactérienne des produits synthétisés B-5, B-7, B-9 et leurs complexes avec Fe(III) et Hg(II) à concentration 10mg/ml:**

microorganisme	<i>S. aureus 25923</i>		<i>E.Coli</i>		<i>P. aeruginosa</i>	
	ZI	IR%	ZI	IR%	ZI	IR%
B-5-2=[B-5].Fe <sup>3+</sup>	< 8	< 29.62	< 8	< 24.24	< 8	< 38.09
B-5-2=[B-5].Hg <sup>2+</sup>	11.09	41.07	27.17	82.33	25.66	122.19
B-7-2=[B-7].Fe <sup>3+</sup>	< 8	< 29.62	< 8	< 24.24	< 8	< 38.09
B-7-2=[B-7].Hg <sup>2+</sup>	10.4	38.51	28.14	85.27	26.91	128.14
B-9-2=[B-9].Fe <sup>3+</sup>	< 8	< 29.62	< 8	< 24.24	< 8	< 38.09
B-9-2=[B-9].Hg <sup>2+</sup>	9.39	34.77	26.29	79.66	27.32	130.09

ZI: Zone d'inhibition, IR: Inhibition Relative

### B.2.2. Interprétation des résultats

A l'exception des complexes du mercure qui ont montré une activité antibactérienne, les autres produits sont inactifs.

#### B.2.2.1. Effet des produits testés sur le *S. aureus* 25923

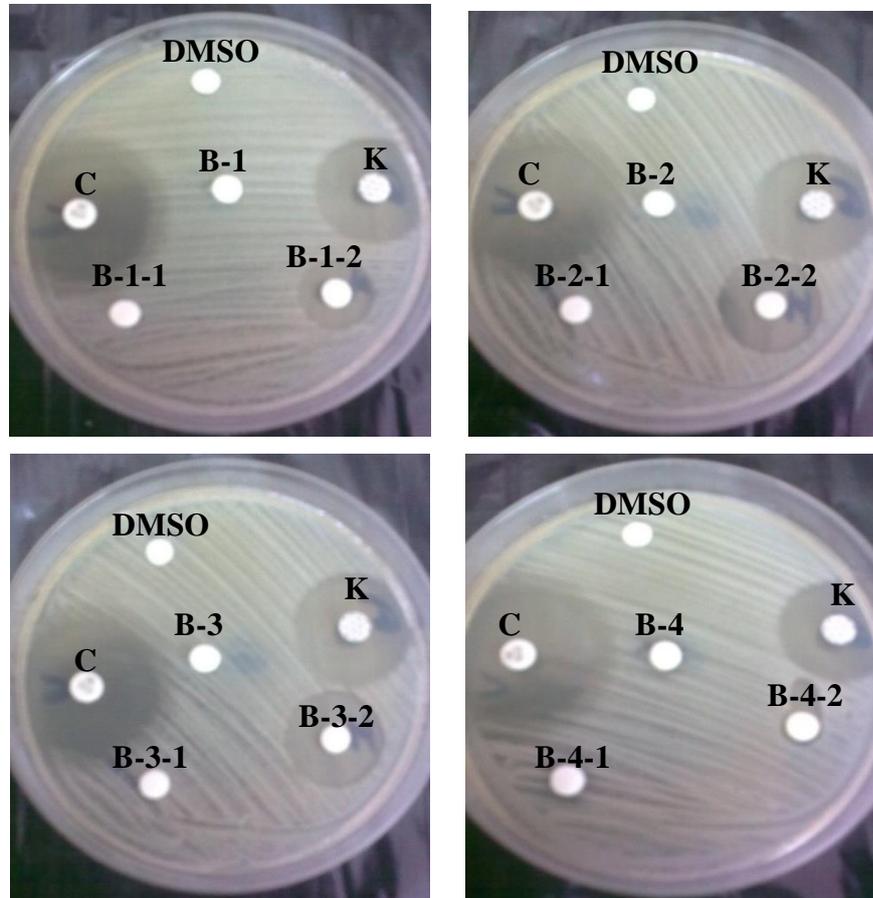


Figure B.1 : Produits testés sur *S. aureus* 25923 à concentration de 10µg/ml

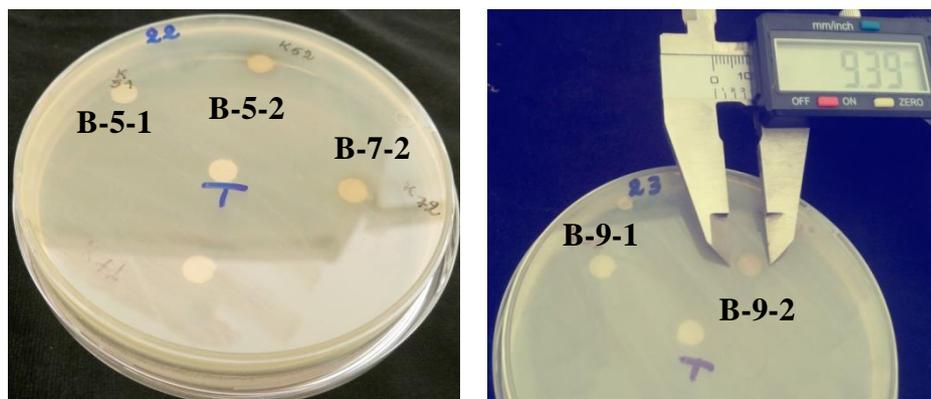
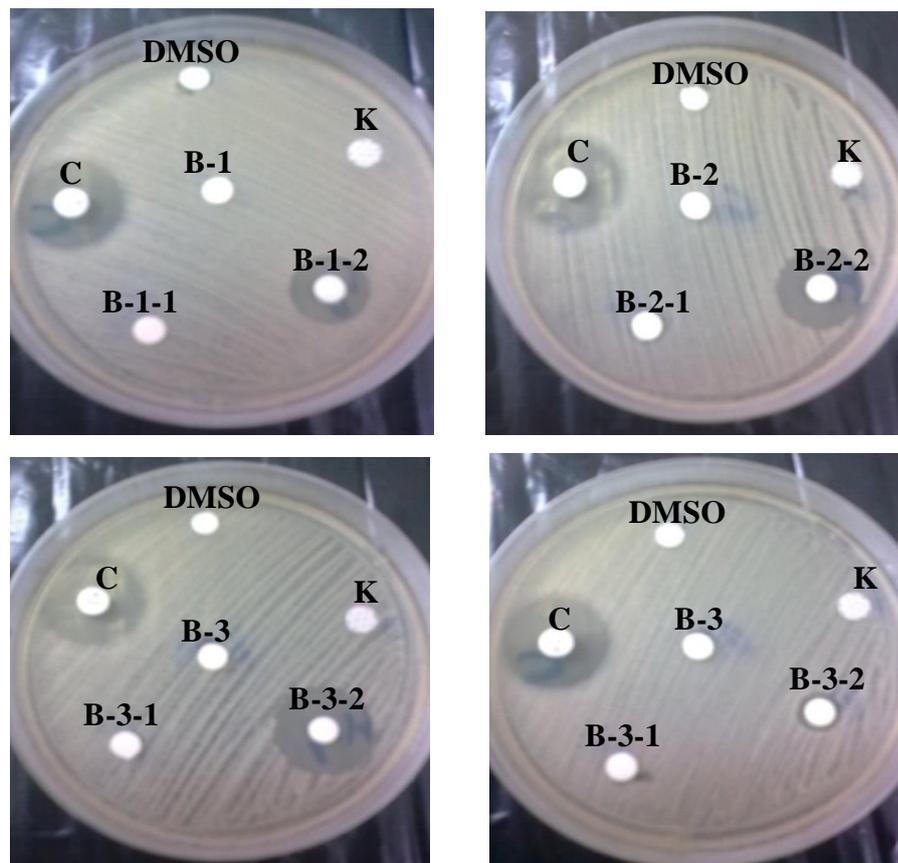


Figure B.2 : Produits testés sur *S. aureus* 25923 à concentration de 10mg/ml

- La Céphalosporine (C) et la Kanamycine (K) sont actifs contre le *S. aureus* 25923, leurs zones d'inhibition sont respectivement de 27 mm et 14 mm.

- Les complexes (B-1-2), (B-2-2), (B-3-2) et (B-4-2) présentent une activité contre cette bactérie tel que :
- Le (B-4-2) présente une activité contre cette bactérie avec un diamètre d'inhibition 8mm.
- Les complexes (B-1-2), (B-2-2), et (B-3-2) présente une bonne activité inhibitrice supérieure à celle de l'antibiotique de référence Kanamycine, il est donc très actif contre cette bactérie.
- Les complexes de diazole B-5-2, B-7-2 et B-9-2 présentent une activité faible.

#### B.2.2.2. Effet des produits testés sur *S. aureus* 43300



**Figure B.3 :** "Produits testés sur *S. aureus* 43300 à concentration de 10µg/ml

- *S. aureus* 43300 est sensible à la Céphalosporine, et résistante à la Kanamycine
- Le complexe (B-4-2) présente une bonne activité contre cette bactérie avec un diamètre d'inhibition de 9 mm.
- Les deux complexes (B-1-2) et (B-2-2) présentent une très bonne activité contre *S. aureus* 43300 avec des zones d'inhibition 16 mm et 19 mm respectivement.
- Le complexe (B-3-2) est également actif, mais possède, par contre, une zone d'inhibition supérieure à celle du (B-1-2) et du (B-2-2).

B.2.2.3. Effet des complexes testés sur *E. coli*

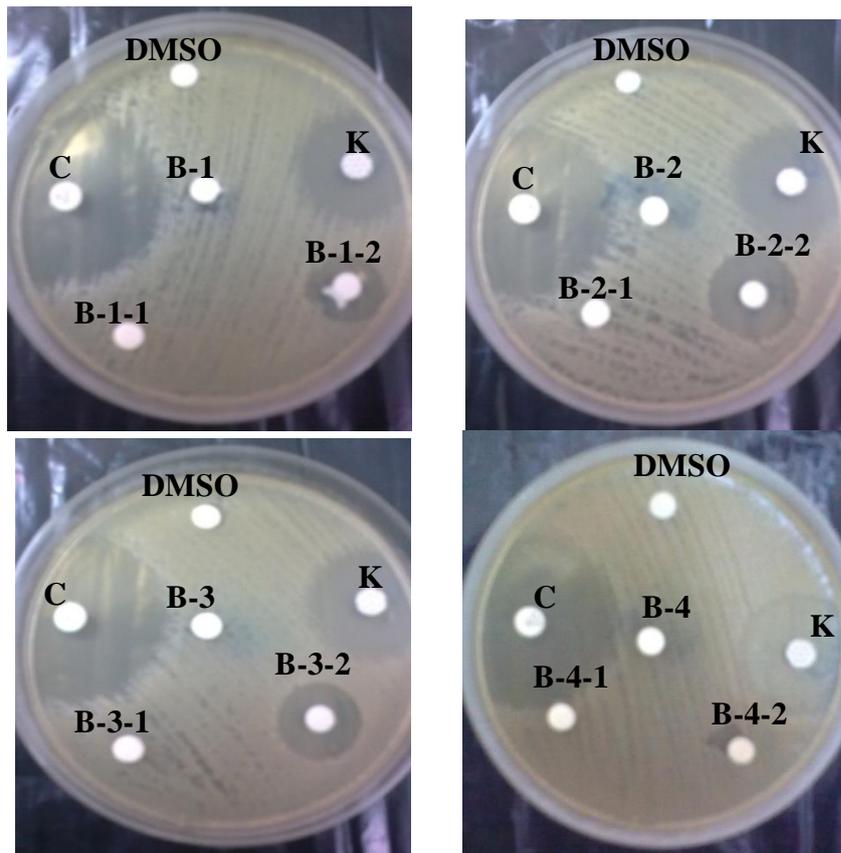


Figure B.4 : Produits testés sur *E. Coli* à concentration de 10µg/ml



Figure B.5 : Produits testés sur *E. Coli* à concentration de 10mg/ml

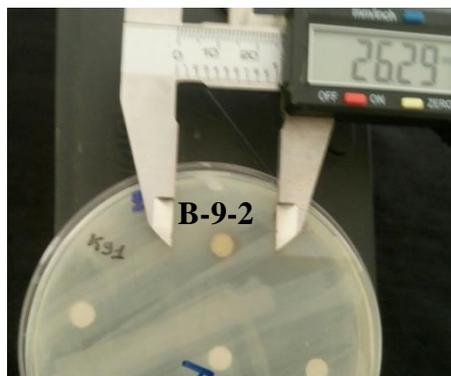


Figure B.6 : Produits testés sur *E. Coli* à concentration de 10mg/ml

- La Céphalosporine et la Kanamycine sont actives contre *E. coli*
- Le complexe (B-4-2) est inactif sur *E. coli*.
- Les deux complexes (B-1-2), (B-3-2) présentent une très bonne activité contre cette bactérie avec des diamètres de 16 mm et de 18 mm respectivement.
- Le (B-2-2) possède également une très bonne activité, mais avec une zone d'inhibition de 21 mm, qui est supérieure à celle de (B-1-2), et (B-3-2).
- Les trois complexes de 1,2,4-triazole B-5-2, B-7-2 et B-9-2 présentent une bonne activité supérieur à celle de l'antibiotique de référence Kanamycine contre la bactérie *E. coli*.

#### B.2.2.4. Effet des complexes testés sur *P. aeruginosae*

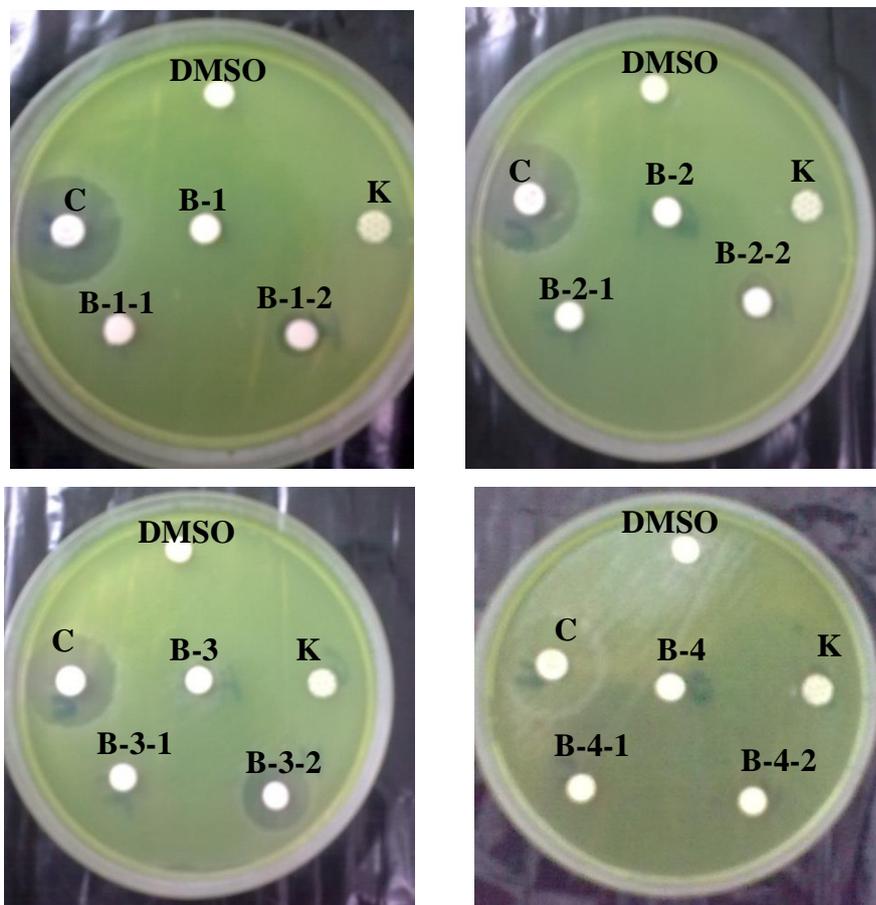
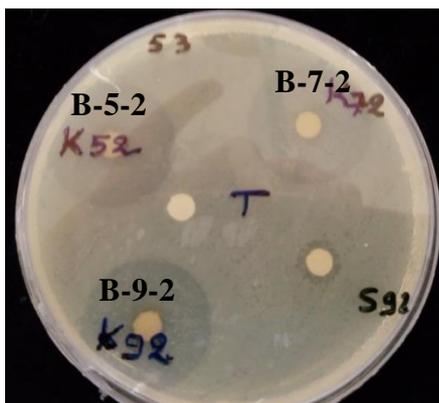


Figure B.7 : Produits testés sur *P. aeruginosae* à concentration de 10µg/ml



**Figure B.8 :** Produits testés sur *P. aeruginosa* à concentration de 10mg/ml

- *Pseudomonas* est sensible à la Céphalosporine, et résistante à la Kanamycine.
- Les deux (**B-1-2**) et (**B-2-2**) montrent bonne activité contre *P. aeruginosa* avec une zone d'inhibition 10 mm pour chacun.
- Le composé (**B-3-2**) est également actif contre cette bactérie mais avec une zone d'inhibition supérieure à celle de (**B-1-2**) et (**B-2-2**).
- Les trois complexes de 1,2,4-triazole **B-5-2**, **B-7-2** et **B-9-2** présentent une zone d'inhibition 25.66, 26.91, 27.32 mm respectivement supérieures à celle du l'antibiotique de référence Kanamycine contre la bactérie *P. aeruginosa*.

### B.2.3. Conclusion de l'interprétation :

À l'exception des complexes organométalliques de mercure, les produits synthétiques **B<sub>1-4</sub>** et les complexes de fer **B-1-1**, **B-2-1**, **B-3-1** et **B-4-1** étaient inactifs sur les bactéries utilisées, tandis que les complexes de Hg(II) **B-1-2** et **B-2-2** ont montré une activité significative contre les bactéries *S aureus* 25923, *S. aureus* 43300 et *P. aeruginosa*, qui sont supérieurs à ceux de référence Kanamycine, Céphalosporine et DMSO comme contrôle négatif.

L'activité du complexe de 1,3,4-oxadiazole **B-4-2** contre *S. aureus* 25923 et *S. aureus* 43300 est relativement plus élevée mais pas active contre *P. aeruginosa* et *E. coli*.

Les complexes des triazoles **B-5-1**, **B-7-1** et **B-9-1** ont montré des faibles inhibitions contre les trois bactéries Gram-positives *S. aureus* 25923 et deux bactéries Gram-négatives *E. coli* et *P. aeruginosa* par rapport à la référence céphalosporine. Alors que les complexes **B-5-2**, **B-7-2** et **B-9-2** ont montré une activité plus élevée contre *S. aureus* 25923 et les bactéries Gram-négatives *E. coli*, et contre *P. aeruginosa*, ces activités sont plus élevées que la Kanamycine.

***PARTIE C :***  
***Expérimentale***

## ***Chapitre C.1 : Synthèse***

## CHAPITRE C.1 : Synthèse

## C.1.1. Généralité

## C.1.1.1. Réactifs et solvants

Un certain nombre de produits chimiques (réactifs et solvants) a été utilisé pour réaliser ce travail.

La liste de ces produits ainsi que quelques une de leurs caractéristiques sont données dans le tableau qui suit :

Tableau C.1 : quelques propriétés physiques des réactifs et solvants utilisés

Réactifs et solvants	Structure	M.m (g/mol)	T <sub>f</sub> (°C)	Densité	T <sub>eb</sub> (°C)
Acétate d'éthyle	CH <sub>3</sub> COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	88.11	-83.6	0.90	77.1
Acétone	CH <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub>	58.08	-94.6	0.79	56
Acide sulfurique	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	98.07	-15	1.84	290
Chloroforme (99.6%)	CHCl <sub>3</sub>	119.38	-63	1.478	61.2
Chlorure de fer	FeCl <sub>3</sub> . 7H <sub>2</sub> O	271.01	56.6	1.4	315
Chlorure de mercure	HgCl <sub>2</sub>	271.5	277	5.43	304
Dichlorométhane	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40	-95.1	1.32	40
DMSO (99%)	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO	78.13	18.4	1.84	189
DMF	HCO-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	73	-61	0.94	153
Ethanol (96%)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	46.07	-117.4	0.81	79
Hexane	C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>	86.17	-95.3	.659	68.73
Hydrazine hydratée (64%)	NH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O (64%)	50.06	2	1.03	114
Méthanol (99.7%)	CH <sub>3</sub> OH	32.04	-98	0.79	65
Thiocyanate de potassium	KSCN	97.18	173.2	1.886	500

### C.1.1.2. Techniques et appareillages utilisés

#### - Appareil de mesure du point de fusion (Type GALLENKAMP)

Les points de fusion sont mesurés en tubes capillaires avec un appareil électrothermal ( $T_{\max} = 300^{\circ}\text{C}$ ) se trouve dans notre Laboratoire de chimie organique bioactive, au département de chimie, USTO-MB.

#### - Une balance électronique

Qui permet d'effectuer des pesés d'une précision de  $10^{-4}\text{g}$ .

#### - Une plaque chauffante avec agitateur magnétique (Type Assistent TMA)

Cette plaque sert de source de chaleur pour chauffer divers récipients et leur contenu. Elle permet également d'assurer une bonne homogénéisation de la solution à l'agitation magnétique.

#### - Spectroscopie infrarouge

Les spectres IR ont été enregistrés dans un spectromètre JASCO FT-IR, entre  $400$  et  $4000\text{ cm}^{-1}$ , et ont été réalisés au laboratoire de chimie de polymère, département de chimie, Université d'Es-Sénia Oran et au laboratoire de S.N.V, Université Ziane Achour, Djelfa.

#### - Spectroscopie électronique

Les spectres électroniques ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin Elmer Lambda 20, en utilisant des cuves de quartz de  $1\text{ cm}$  d'épaisseur, entre  $200$  et  $800\text{ nm}$  sur des solutions de concentrations d'environ  $10^{-4}$  se trouvent dans Laboratoire de chimie pharmaceutique au département de chimie, Université de Yahia Fares de Médéa et à l'Ecole Normale Supérieure de Laghouat, Talib Abdelrahman.

#### - Résonance magnétique nucléaire $^1\text{HRMN}$ et $^{13}\text{CRMN}$

Les spectres  $^1\text{HRMN}$  et  $^{13}\text{CRMN}$  (1D) ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker AC 400 MHz (Université d'AinShamss, Département de Pharmacie, Egypte) dans du DMSO- $d_6$  et référencés à TMS. Symboles  $\delta$ , pour les tamisages chimiques en ppm, s = singulet, d = doublet, ds = doubles singulets, dd = doubles doublets, dt = double triplet et m = multiplets).

#### - Spectroscopie de masse GC-MS

Les spectres de masse ont été obtenus en utilisant un GC-MS Agilent Technologie 7890B (Laboratoire centrale, Université d'AinShamss, Egypte).

### - Test Biologique

Les micro-organismes de cette étude ont été fournis à l'Université de Djelfa, le milieu Mueller Hinton a été fourni par (Difco), Université de Djelfa, Département de biologie.

### - Chromatographie sur couche mince

L'évolution des réactions est contrôlée par la CCM [Gel de Silice (60A° TLC) GMBHD-3440 ESCHWEGE (PROLABO)] sur des plaques en verre [(0,2 × 7 × 4) cm]. Ces derniers sont préparés au niveau de nos laboratoires "laboratoire de Chimie Organique Bioactive-USTOMB, et laboratoire de Chimie Organique et de Substances Naturelles-U. Djelfa" et activés après séchage à 100°C pendant 2 heures à l'étuve.

#### C.1.1.3. Caractérisation du L-méthionine

Nom IUPAC : L-méthionine

Autres nom : 2-amino-4-(méthylsulfanyl) acide butanoïque

Etat physique : solide

Aspect : cristaux blanche

Odeur : inodore

Formule brute : C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>S

Masse molaire : 149.21g/mol

Point de fusion : 278°C

Solubilité dans l'eau : Soluble

N° cas : 63-68-3

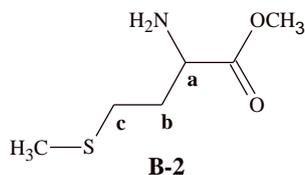
R<sub>f</sub>=0,58 (éluant : méthanol /Chloroforme : 4/1 ; v /v)

IR ν (cm<sup>-1</sup>):3142.64(NH<sub>2</sub>); 2914.52, 2734.14 (OH); 1615(C=O); 684.99 et 680.5(C-S-C).

UV (H<sub>2</sub>O); λ nm (ε. l.cm<sup>-1</sup>.mol<sup>-1</sup>): 224(2.097)

## C.1.2. Synthèse et caractérisation des ligands organiques

### C.1.2.1. Synthèse de méthyl 2-amino-4-(méthylsulfanyl)butanoate (**B-2**)



La L-méthionine (**B-1**) (0.8 g, 5.36 mmole) est dissous dans le méthanol (45 ml) on y ajouter sous agitation magnétique l'acide sulfurique concentré (1.5 ml). Le mélange est porté au reflux pendant 4 heures à 80°C.

L'évolution de la réaction à été suivi par CCM (méthanol /chloroforme ; 2:2 ; v:v) ;  $R_f$  B-1 = 0.47 et  $R_f$  B-2 = 0.73.

Après refroidissement de la solution à température ambiante, La solution obtenue a été neutralisée avec  $\text{NaHCO}_3$  jusqu'au pH atteint 7 et filtré. On a ajouté l'eau distillée au filtrat, après on sépare la phase organique dissoute dans la phase aqueuse par extraction en utilisant le chloroforme puis séchage sur du sulfate de magnésium anhydre  $\text{MgSO}_4$ , le produit est filtré pour donner une poudre de couleur jaune (**B-2**).

#### Caractéristiques du produit :

$R\% = 87$

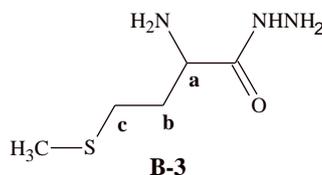
$T_f = 150,7-153,3^\circ\text{C}$ .

**IR**  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3315.63 ( $\text{NH}_2$ ), 1670.35 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 700 (CSC) [138].

**UV (DMSO)**;  $\lambda$  nm ( $\epsilon$ ,  $\text{l}\cdot\text{cm}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$ ): 271(0.105); 318(0.013).

**$^1\text{HNMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$ : 8.25 (3H, s,  $\text{C}_\alpha\text{-NH}_3^+$ ), 3.97 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.72-3.41 (3H, m,  $\text{H}_a$  et  $\text{H}_b$ ), 2.54 (3H, s,  $\text{S-CH}_3$ ), 1.89-1.88 (2H, dt,  $2\text{H}_c$ ).

### C.1.2.2. Synthèse de 2-amino-4-(méthylsulfanyl)butanehydrazide (**B-3**)



Le (**B-2**) (1g,  $6.127 \cdot 10^{-3}$  mole), est dissous dans méthanol (70 ml) à reflux et sous agitation magnétique à 60 ° C pendant 1h. L'hydrazine hydratée 64% (8,0 ml) est ajoutée à la solution précédente.

La réaction est maintenue 6 heures au reflux et sous agitation magnétique à 80°C, et est suivie par CCM (Méthanol /Chloroforme 2:2 ; v : v),  $R_{f,B-2} = 0.76$  et  $R_{f,B-3} = 0.55$ .

Le solvant est évaporé, le produit obtenu est recristallisé avec l'éthanol pour donner une solide de couleur jaune très claire.

#### Caractéristiques du produit:

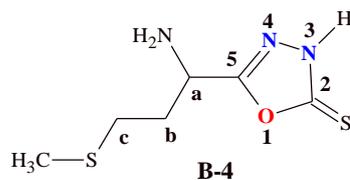
$R\% = 75$

**IR  $\nu(\text{cm}^{-1})$ :** 3302.75-3052.21 (OH, NH,  $\text{NH}_2$ ); 2916.93, 2854.21 ( $\text{NH}_3^+$ ), 1656.97 (CO -N), 685.04 (C-S-C) [138].

**UV (DMSO);  $\lambda$  nm ( $\epsilon$ ,  $\text{l.cm}^{-1}.\text{mol}^{-1}$ ):** 267(0.343).

**$^1\text{HNMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 8.26 (3H, s,  $\text{C}_\alpha\text{-NH}_3^+$ ), 4.19-3.96 (3H, m, O=C-NH-NH $_2$ ), 3.52 (1H, t,  $\text{H}_a$ ), 3.39 (2H, m,  $\text{H}_b$ ), 2.54 (3H, s, S-CH $_3$ ), 2.47-2.44 (3H, m, NH-NH $_2$ ), 1.9-1.85 (2H, dt, 2 $\text{H}_c$ ).

#### C.1.2.3. Synthèse du 5-[1-amino-3-(méthylsulfanyl)propyl]-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione B-4

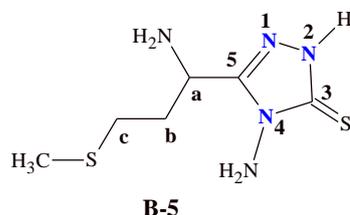


Le **B-3** (1g,  $6,127.10^{-3}$  mole) est dissous dans l'éthanol (100 ml) au reflux sous agitation magnétique à 60°C pendant 1 heure, puis l'addition d'hydroxyde de potassium KOH (0,30g) qui est dissout dans l'éthanol (5ml). Le disulfure de carbone (7 ml) est ajouté goutte à goutte à la réaction.

Le mélange est porté au reflux sous agitation magnétique à 80°C pendant 3 heures.

L'avancement de la réaction est suivi par CCM, (Méthanol /Chloroforme 2:2),  $R_{f(B-3)} = 0.72$  et  $R_{fB-4} = 0.89$ .

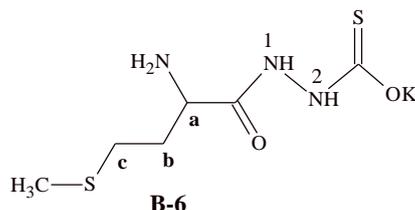
Après refroidissement à température ambiante, la solution est acidifiée avec l'acide chlorhydrique HCl (10%) jusqu'à pH = 5. La solution jaune obtenue est filtrée par l'acétate d'éthyle, cristallisée puis recristallisée avec éthanol pour donner des cristaux jaunes citron (**B-4**).

**Caractéristiques du produit :****R%** = 95**T<sub>f</sub>** = 115.4°C**IR**  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3381.49 (OH); 3241.84 (NH<sub>2</sub>); 2838.84 (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 1705.49 (C=N); 1261.51 (C=S); 1043.11 et 1093.56 (C-O-C); 695.86 (C-S-C) [138].**UV (DMSO);  $\lambda$  nm ( $\epsilon$ . l.cm<sup>-1</sup>.mol<sup>-1</sup>):** 265(1.699); 288(2.205); 373(2.422).**<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ :** 8.25 (3H, s, (NH<sub>3</sub>)<sub>a</sub>), 3.49 (3H, t, H<sub>a</sub>), 3.00 (2H, m, H<sub>b</sub>), 2.89 (3H, s, S-CH<sub>3</sub>), 2.73 (1H, s, SH), 2.51 (2H, m, H<sub>c</sub>)**<sup>13</sup>CNMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ :** 173 (C<sub>2</sub>), 169 (C<sub>5</sub>), 61 (C<sub>a</sub>), 54 (S-CH<sub>3</sub>), 32 (C<sub>b</sub>), 30 (C<sub>c</sub>)**C.1.2.4. Synthèse du 4-Amino-5-[1-amino-3-(méthylsulfanyl)propyl]-4H-1,2,4-triazole-3-thiol B-5**

On a ajouté oxadiazole **B-4** (2,243 mmol, 0,46 g) qui a été dissous dans 60 ml de méthanol au l'hydrazine hydraté 64% (4,5 ml). Le mélange réactionnel a été chauffé au reflux à 80 °C pendant 11 h. L'avancement de la réaction est suivi par CCM, (éthanol / éther diéthylique 1: 3),  $R_f = 0,92$  pour la trace d'oxadiazole **B-4** de départ et  $R_{f,B-5} = 0,78$  pour la nouvelle tache. L'excès de solvant s'est évaporé à presque siccité et le solide restant filtré et lavé avec de l'acétate d'éthyle pour donner le composé **B-5** sous forme cristalline marron qui a recristallisé par méthanol/chloroforme (1/3).

**Caractéristiques du produit :****R%** = 83**T<sub>f</sub>** = 188°C**IR**  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3327.21, 3278.99 (NH<sub>2</sub>), 2370 (SH), 1697.36-1643.35(C=N), 705.95 (C-S-C).**UV (DMSO);  $\lambda$  nm ( $\epsilon$ . l.cm<sup>-1</sup>.mol<sup>-1</sup>):** 227(4.286), 234.54(4).**<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ :** 9.97 (1H, s, N<sup>+</sup>1H), 9.69 (3H, s, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 8.88 (1H, s, N<sup>+</sup>2H), 8.23 (3H, s, N<sub>a</sub>H<sub>3</sub>), 3.59 (1H, m, H<sub>a</sub>), 2.5 (3H, s, S-CH<sub>3</sub>), 2.25 (2H, m, H<sub>b</sub>), 2.01 (2H, t, H<sub>c</sub>).**<sup>13</sup>CNMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ :** 175 (C<sub>3</sub>), 170 (C<sub>5</sub>), 68 (C<sub>a</sub>), 52 (S-CH<sub>3</sub>), 19 (C<sub>c</sub>).

### C.1.2.5. Synthèse du Potassium 2-(2-amino-3-sulfanylpropanoyl)hydrazinecarbothioate **B-6**



2-amino-4- (méthylsulfanyl) butanehydrazide **B-3** (4,785 mmol, 0,78g) et de l'éthanol / eau (100 ml /20 ml) ont été ajoutés à une solution de KOH (8,474 mmol, 1g) dans l'éthanol (50 ml) et CS<sub>2</sub> (10ml). Le mélange réactionnel est chauffé au reflux à 80 °C pendant 6h. La CCM éluee avec de l'acétate d'éthyle/hexane 2:2 a montré R<sub>f</sub> = 0,26 pour la trace d'hydrazide **B-3** de départ et R<sub>f,B-6</sub> = 0,91 pour le nouveau spot. L'éthanol aqueux est évaporé sous pression réduite et le produit recristallisé par méthanol/éther diéthylique 3: 1 pour donner le composé **B-6** sous forme d'un solide marron.

#### Caractéristiques du produit :

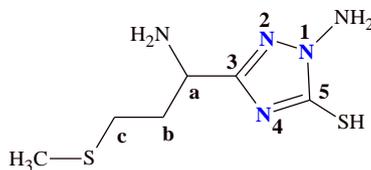
R% = 71.25

T<sub>f</sub> = 295°C

IR v(cm<sup>-1</sup>): 3468,01(NH), 1676.14(CO-N), 1188.15(C=S), 669.30(CSC) [138].

<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8.30 (3H, s, N<sup>+</sup><sub>a</sub>H<sub>3</sub>), 7.50 (2H, s, N<sup>+</sup>1H<sub>2</sub>), 6.00 (2H, s, N<sup>+</sup>2H<sub>2</sub>), 3.46 (1H, t, H<sub>a</sub>), 3.17 (2H, m, H<sub>b</sub>), 2.73 (2H, s, S-CH<sub>3</sub>), 2.66 (2H, m, H<sub>c</sub>).

### C.1.2.6. Synthèse du 1-Amino-3-[1-amino-3-(méthylsulfanyl)propyl]-1H-1,2,4-triazole-5-thiol **B-7**:



**B-7**

Le composé **B-6** (1,532 mmol, 0,4g) qui a été dissous dans du méthanol (25 ml) et hydrazine hydraté 64% (1,6 ml) ont été chauffés au reflux à 80 °C pendant 15h. La CCM éluee avec de l'éthanol / benzène 1: 2 a montré R<sub>f</sub> = 0,41 pour la trace du composé de départ **B-6** et R<sub>f</sub> = 0,69 pour le nouveau spot. Le mélange réactionnel a refroidi à température ambiante et acidifié avec HCl (37%) à pH = 3, un précipité s'est formé et filtré. Quelques ml

d'eau ont été ajoutés au filtrat et encore extraits avec de l'éther diéthylique, séchés et évaporés à siccité pour donner un produit solide marron. Ce solide est recristallisé dans l'acétate d'éthyle pour donner un produit **B-7**.

#### Caractéristiques du produit :

**R%** = 81

**T<sub>f</sub>** = 187°C

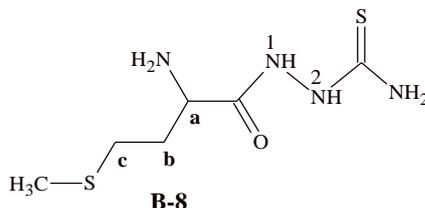
**IR v(cm<sup>-1</sup>):** 3238.48-3192.19 (NH<sub>2</sub>), 2511.32 (SH), 1629.85-1575.84(C=N), 501.49 (C-S-C) [138].

**UV (DMSO); λ nm (ε. l.cm<sup>-1</sup>.mol<sup>-1</sup>):** 245(4,41), 261(3.8)

**<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:** 13.92 (1H, s, N<sup>+</sup>1H), 13.67 (1H, s, N<sup>+</sup>2H), 13.30 (1H, s, N<sup>+</sup>4H), 8.57 (3H, s, N<sup>+</sup><sub>a</sub>H<sub>3</sub>), 8.21 (3H, s, N-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 3.91 (1H, t, H<sub>a</sub>), 3.14 (2H, m, H<sub>b</sub>), 2.57 (2H, m, H<sub>c</sub>), 2.52 (3H, s, S-CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>CNMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:** 180 (C'<sub>5</sub>), 173 (C<sub>3</sub>), 168 (C'<sub>3</sub>), 65 (C<sub>a</sub>), 53 (S-CH<sub>3</sub>), 32 (C<sub>b</sub>), 30 (C<sub>c</sub>). ( N.B. C', pour les isomères tautomères).

#### C.1.2.7. Synthèse du 2-(2-Amino-3- sulfanylpropanoyl)hydrazinecarbothioamide **B-8**:



Le 2-amino-4- (méthylsulfanyl) butanehydrazide **B-3** (4,907 mmol, 0,8 g) a été dissous dans l'éthanol/eau (80 ml/ 10 ml) sous l'agitation. La thiocyanate de potassium KSCN (11,855 mmol, 1,15g) et HCl (1,6 ml, 37%) ont été ajoutés. Le mélange réactionnel a été chauffé au reflux à 80 °C pendant 7 h. La CCM éluee avec de l'éthanol/éther diéthylique 1: 3 a montré R<sub>f</sub> = 0,18 pour la trace d'hydrazide **B-3** de départ et R<sub>f</sub> = 0,81 pour un nouveau spot. L'excès de solvant s'est évaporé à presque siccité et le cristallin brun a été filtré et recristallisé par méthanol/éther diéthylique 1: 1 pour donner le produit **B-8**.

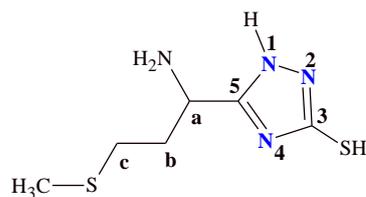
#### Caractéristiques du produit :

**R%** = 95

**T<sub>f</sub>** = 156°C

**IR v(cm<sup>-1</sup>):** 3232.70, 3174.83(NH), 1716.65 (CO-N), 1251.80 (C=S), 621.08 (C-S-C) [138].

**<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:** 9.2 (5H, m, C<sub>a</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>, CON<sub>1</sub>H<sub>2</sub>), 9.05 (2H, m, N<sup>+</sup>2H<sub>2</sub>), 8.54 (CSNH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 4.22 (1H, m, H<sub>a</sub>), 3.64 (2H, m, H<sub>b</sub>), 2.96 (2H, m, H<sub>c</sub>), 2.52 (3H, s, SCH<sub>3</sub>).

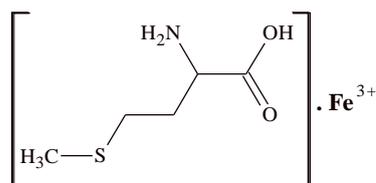
C.1.2.8. Synthèse du 5-[1-Amino-3-(methylsulfanyl)propyl]-1H-1,2,4-triazole-3-thiol **B-9**:**B-9**

Le composé **B-8** (1,801 mmol, 0,4 g) a été dissous dans le méthanol (40 ml) sous l'agitation. Une solution méthanolique de KOH (2,852 mmol, 0,16 g dans 10 ml) a été ajoutée et chauffée au reflux à 80 ° C pendant 16 h. La CCM éluee avec de l'acétate d'éthyle / hexane 1: 1 a montré  $R_f = 0,60$  pour la trace du composé de départ **B-8** et  $R_f = 0,21$  pour un nouveau spot. Le mélange réactionnel a été refroidi dans de l'eau glacée et filtré. Le produit recristallise dans l'acétate d'éthyle / méthanol 3: 1 pour donner **B-9** sous forme du solide marron.

**Caractéristiques du produit :****R%** = 87**T<sub>f</sub>** = 181°C**IR**  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3148.75 (NH<sub>2</sub>), 2372.44 (SH), 1676.14 (C=N), 611.07 (CSC) [138].**UV (DMSO);  $\lambda$  nm ( $\epsilon$ . l.cm<sup>-1</sup>.mol<sup>-1</sup>):** 253(4.2), 272(3.15)

**<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ :** 9.01 (1H, s, N<sup>+</sup>1H), 8.54 (2H, m, N<sup>+</sup>4H<sub>2</sub>), 8.27 (3H, s, N<sup>+</sup><sub>a</sub>H<sub>3</sub>), 4.38 (1H, s, H<sub>a</sub>), 3.91 (1H, t, H<sub>a</sub>), 3.73 (2H, m, H<sub>b</sub>), 2.98 (2H, m, H<sub>c</sub>), 2.50 (3H, s, S-CH<sub>3</sub>), 1.19 (2H, m, H<sub>b</sub>)

**<sup>13</sup>CNMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ :** 173 (C=S), 168 (C<sub>5</sub>), 54 (C<sub>a</sub>), 52 (C<sub>a</sub>), 32 (C<sub>b</sub>), 30 (S-C<sub>b</sub>), 28 (C<sub>c</sub>).

**C.1.3. Synthèse et caractérisation des complexes du Fe(III) et de Hg(II)****C.1.3.1. Synthèse du complexe (B-1-1) dérivés de ligand (B-1) et Fe(III)****B-1-1**

L-méthionine (**B-1**) (0,2g, 1,34 mmole) est dissous dans 10ml d'eau. Le chlorure de fer (III) hexahydraté FeCl<sub>3</sub>. 6H<sub>2</sub>O (0,372 g, 1,34 mmole) est dissout dans 40 ml de méthanol

sous un reflux durant 30 minutes à 60 °C. Ce dernier est ajouté à la solution de L-Méthionine. Le mélange est porté au reflux sous agitation magnétique à 80 °C pendant 7 heures.

La réaction est suivie par la chromatographie sur couche mince CCM dans l'éluant (Méthanol /Chloroforme 4:1 ; v : v),  $R_{fB-1} = 0.5$  et  $R_{fB-1-1} = 0.27$ .

Le précipité est lavé plusieurs fois à l'acétate d'éthyle et séché pour donner une poudre rouge brique **B-1-1**.

#### Caractéristiques du complexe:

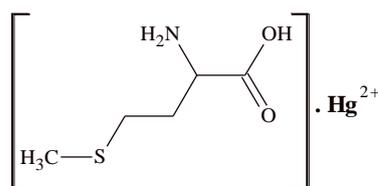
**R%** = 78

**T<sub>f</sub>** = 200,5°C

**IR  $\nu(\text{cm}^{-1})$ :** 3148.75 (OH, NH<sub>2</sub>); 2916.9-2613.82 (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 1721.66(C=O); 611.07(C-S-C).

**UV (DMSO);  $\lambda$  nm ( $\epsilon$ . l.cm<sup>-1</sup>.mol<sup>-1</sup>):** 263(1.038); 286(0.982); 587 (0.048).

#### C.1.3.2. Synthèse du complexe (B-1-2) dérivés de ligand (B-1) et Hg (II)



**B-1-2**

Chlorure de mercure (0,364 g HgCl<sub>2</sub>, 1,34 mmole) et L-méthionine (**B-1**) (0.2g, 1.34 mmole) sont dissous dans 15 ml de méthanol. Le mélange est porté au reflux sous l'agitation magnétique à 80 °C pendant 6 h.

L'évolution de la réaction est suivie par CCM (Méthanol /Chloroforme 4:1 ; v : v),  $R_{fB-1} = 0.5$  et  $R_{fB-1-2} = 0.20$ .

Le précipité est filtré, puis recristallisé par l'éthanol pour donner des cristaux marron clairs du complexe **B-1-2**.

#### Caractéristiques du complexe:

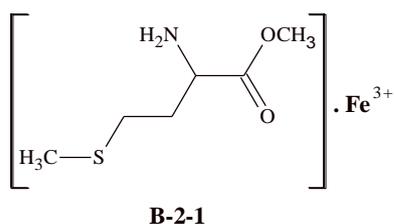
**R%** = 57.

**T<sub>f</sub>** = 260°C.

**IR  $\nu(\text{cm}^{-1})$ :** 3447.93 (OH); 2920.27(NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 1725.73(C=O); 647.52(C-S-C).

**UV (DMSO);  $\lambda$  nm ( $\epsilon$ . l.cm<sup>-1</sup>.mol<sup>-1</sup>):** 264(1.46); 567(0.13); 651 (0.134).

## C.1.3.3. Synthèse du complexe (B-2-1) dérivés de ligand B-2 et Fe (III)



Le composé méthyl 2-amino-4-(méthylsulfanyl)butanoate (**B-2**) (0.17g, 1.04 mmole) est dissous dans 40 ml de méthanol avec un reflux pendant 1 heure. On a ajouté le chlorure de fer hexahydraté ( $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) (0.289 g, 1.04 mmole) qui est dissout sous l'agitation magnétique dans (8 ml) de méthanol à la solution **B-2**. Le mélange dernier est porté au reflux sous l'agitation magnétique à 80 °C pendant 7 heures.

La réaction est suivie par la chromatographie sur couche mince CCM dans l'éluant (Méthanol /Chloroforme 4:1 ; v : v),  $R_{f\text{B-2}} = 0.72$  et  $R_{f\text{B-2-1}} = 0.57$ .

La solution est alors concentrée par évaporation du solvant et le solide résultant est filtré, lavé avec de l'éthanol et l'eau pour obtenu une poudre de couleur orange foncée **B-2-1**.

**Caractéristiques du complexe:**

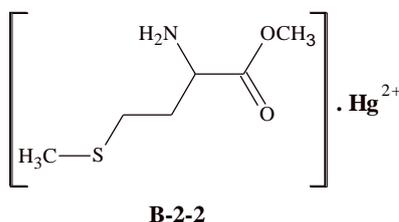
**R%** = 63

**T<sub>f</sub>** = 220.2°C.

**IR**  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3386.05, 3158.54 (OH, NH<sub>2</sub>); 2919.59 (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 1577 (C=O); 673.04, 611.81 (CSC).

**UV (DMSO);  $\lambda$  nm ( $\epsilon$ . l.cm<sup>-1</sup>.mol<sup>-1</sup>):**263(0.273); 435(0.02).

## C.1.3.4. Synthèse du complexe (B-2-2) dérivés de ligand (B-2) et Hg (II)



Le méthyl 2-amino-4-(méthylsulfanyl)butanoate (**B-2**) (0.17g, 1.04 mmole) est dissous dans 40 ml de méthanol avec un reflux pendant 1 heure. À cette solution, on a ajouté le chlorure de mercure (0.282g, 1.04 mmole), qui est dissout dans le méthanol (7 ml). Le tout est porté au reflux sous agitation magnétique pendant 10 heures à 80°C.

La réaction est suivie par CCM (Méthanol /Chloroforme 4:1 ; v : v),  $R_{f\text{ B-2}} = 0.72$  et  $R_{f\text{ B-2-2}} = 0.53$

Le précipité est lavé plusieurs fois à l'eau et l'éthanol puis séché pour donner une poudre marron claire (**B-2-2**).

#### Caractéristiques du complexe:

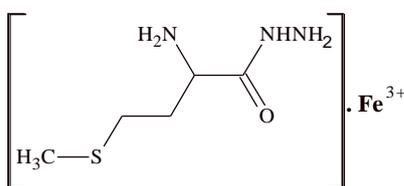
$R\% = 65$

$T_f = 212^\circ\text{C}$ .

**IR**  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3479.08 (OH); 2949.63 ( $\text{NH}_3^+$ ); 1739.78, 1609.84 (C=O); 611.87(C-S-C).

**UV (DMSO);  $\lambda$  nm ( $\epsilon$ .  $\text{l.cm}^{-1}.\text{mol}^{-1}$ ):**263(0.999); 458(0.013).

#### C.1.3.5. Synthèse du complexe (**B-3-1**) dérivés de ligand (**B-3**) et Fe(III)



**B-3-1**

2-amino-4-(méthylsulfanyl)butanehydrazide (**B-3**) (0.25 g, 1.53 mmole) est dissous dans le méthanol (50 ml). À cette solution, on a ajouté une solution de chlorure de fer(III) ( $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) (0.41 g, 1.53 mmole) dissout dans méthanol (10 ml).

La réaction du mélange est maintenue au reflux sous agitation magnétique à  $80^\circ\text{C}$  pendant 10 heures, et est suivie par CCM (Méthanol /Chloroforme 4:1; v : v),  $R_{f\text{ B-3}} = 0.64$  et  $R_{f\text{ B-3-1}} = 0.53$ .

Le précipité apparu est filtré, recristallisé avec le méthanol pour donner (**B-3-1**) sous forme de poudre de couleur marron claire.

#### Caractéristique du complexe:

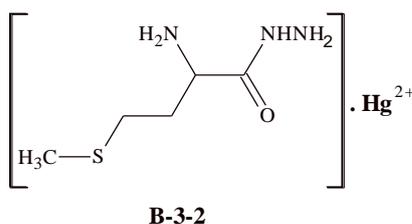
$R\% = 70$

$T_f = 207.3^\circ\text{C}$ .

**IR**  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3299.05, 3055.55(NH,  $\text{NH}_2$ ); 2918.27( $\text{NH}_3^+$ ); 1675.67 (CO -N),

661.53, 608.15 (C-S-C)

**UV (DMSO);  $\lambda$  nm ( $\epsilon$ .  $\text{l.cm}^{-1}.\text{mol}^{-1}$ ):** 266(1.702); 354(3.065)

C.1.3.6. Synthèse du complexe **B-3-2** ) dérivés de ligand **B-3** et Hg (II)

2-amino-4-(méthylsulfanyl)butanehydrazide **B-3** (0.3g, 1.83 mmole) est dissous dans le minimum de méthanol (60ml). La solution de chlorure de mercure (0.6g, 2.21 .mmole) avec le méthanol (10 ml) est ajoutée à la solution **B-3**. Le mélange est porté au reflux pendant 6 heures à 70°C.

La réaction est suivie par CCM (Méthanol /Chloroforme 4:1; v : v),  $R_{fB-3-2} = 0.52$   
Le précipité est filtré, lavé plusieurs fois avec le méthanol et l'eau pour donner une pâte blanche (**B-3-2**) (63%).

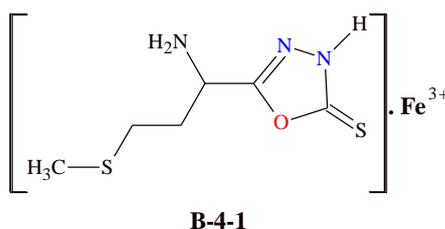
**Caractéristiques du complexe:**

**R%** = 63

**IR  $\nu(\text{cm}^{-1})$ :** 3458.41(OH); 3277.77, 3055.55 (NH, NH<sub>2</sub>, OH); 2920.03 (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>)

1676.46, 1604.45 (CO-N); 608.82 (C-S-C)

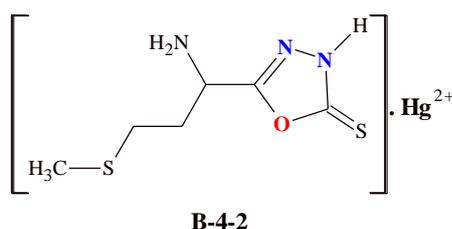
**UV (DMSO);  $\lambda$  nm ( $\epsilon$ . l.cm<sup>-1</sup>.mol<sup>-1</sup>):** 262(1.042); 461 (0.048).

C.1.3.7. Synthèse du complexe (**B-4-1**) ) dérivés de ligand (**B-4**) et Fe(III)

5-[1-amino-3-(méthylsulfanyl)propyl]-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione (**B-4**) (0.3, 1.461 mmole) est dissous dans le méthanol (10 ml). Le chlorure de fer (0,395g, 1.461 mmole) est dissout dans le méthanol (10 ml). Ce dernier est ajouté à la solution précédente.

Le mélange est maintenu au reflux sous agitation magnétique à 80°C pendant 10 heures. La réaction est suivie par CCM (Méthanol /Chloroforme ; 4:1 ; v : v),  $R_{fB-4} = 0.87$  et  $R_{fB-4-1} = 0.53$

Le précipité apparu est filtré, lavé avec de l'éthanol et l'eau puis recristalliser avec l'éthanol pour donner une poudre marron claire (**B-4-1**).

**Caractéristiques du complexe:****R%** = 61**T<sub>f</sub>** = 275.3°C.**IR**  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3416.66, 3322.13, 3033.69 (NH<sub>2</sub>, OH); 2900.16(NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 1675.67, 1597.17 (C=N); 1264.37 (C=S); 1044.76, 1105.72 (C-O-C); 656.14 (C-S-C).**UV (DMSO);  $\lambda$  nm ( $\epsilon$ . l.cm<sup>-1</sup>.mol<sup>-1</sup>):** 264 (1.682); 329 (2.974); 488 (0.058); 575 (0.033).**C.1.3.8. Synthèse du complexe (B-4-2) dérivés de ligand (B-4) et Hg (II)**

Le 5-[1-amino-3-(méthylsulfanyl) propyl]-1, 3,4-oxadiazole-2(3H)-thione (**B-4**) (0.3, 1.461 mmole) est dissous dans le méthanol (10 ml). Une quantité de chlorure de mercure HgCl<sub>2</sub> (0.396g) dissoute dans le minimum de méthanol (9.5 ml) est additionnée à la solution **B-4**.

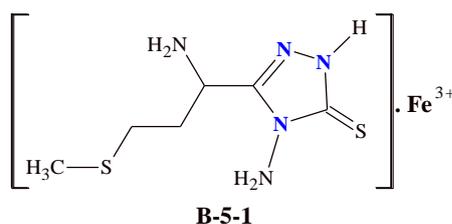
Le tout est porté à reflux sous agitation magnétique à 80°C pendant 6heures. L'avancement de la réaction est suivi par CCM. (Méthanol /Chloroforme ; 4:1 ; v : v),

**R<sub>f</sub>B-4-2** = 0.73.

L'excès de solvant est évaporé, le produit est lavé plusieurs fois avec l'éthanol chaud pour donner une poudre de couleur jaune claire (**B-4-2**).

**Caractéristiques du complexe:****R%** = 75**T<sub>f</sub>** = 243°C.**IR**  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3328.69(NH<sub>2</sub>, OH); 2991.41, 2862.9(NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 1614.05 (C=N); 1289.5 (C=S); 1011.28 (C-O-C); 709.72, 673.37 (C-S-C),**UV (DMSO);  $\lambda$  nm ( $\epsilon$ . l.cm<sup>-1</sup>.mol<sup>-1</sup>):** 326(3.195); 264(1.749); 510(0.1).

### C.1.3.9. Synthèse du complexe (B-5-1) dérivés de ligand (B-5) et Fer(III)



1,2,4-triazole-3-thiol (**B-5**) (1mmole) est dissous dans 10ml de méthanol. Le chlorure de fer (III) hexahydraté  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (1mmole) est dissout dans 10 ml de méthanol sous un reflux pendant 20 minutes à 60 °C. Ce dernier est ajouté à la solution **B-5**. Le mélange est porté au reflux sous agitation magnétique à 80 °C pendant 7 heures.

La réaction est suivie par la chromatographie sur couche mince CCM dans l'éluant (Méthanol /Chloroforme 4:1 ; v : v),  $R_{f\text{ B-5}} = 0.55$  et  $R_{f\text{ B-5-1}} = 0.72$ .

Le précipité est lavé plusieurs fois par l'acétate d'éthyle et séché puis recristallisé par l'éthanol pour donner un solide vert **B-5-1**.

#### Caractéristiques du complexe:

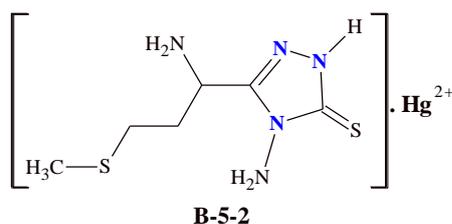
$R\% = 82$

$T_f = 232^\circ\text{C}$

**IR**  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3429.77 ( $\text{NH}_2$ ), 2372,97 (SH), 1640,16 (C=N), 620.96, 523.57 (CSC).

**UV (DMSO);  $\lambda$  nm ( $\epsilon$ .  $\text{l.cm}^{-1}.\text{mol}^{-1}$ ):** 290(1.144); 298(1.02); 532.6(0.1).

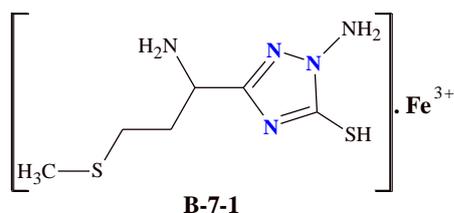
### C.1.3.10. Synthèse du complexe (B-5-2) dérivés de ligand (B-5) et Hg (II)



Chlorure de mercure (1mmole) et 1,2,4-triazole-3-thiol (**B-5**) (1mmole) sont dissous dans 18 ml de méthanol. Le mélange est porté au reflux sous agitation magnétique à 80 °C pendant 4 h.

L'évolution de la réaction est suivie par CCM (éthanol /éther de pétrole 1:3 ; v : v),  $R_{f\text{ B-5}} = 0.7$  et  $R_{f\text{ B-5-2}} = 0.55$ .

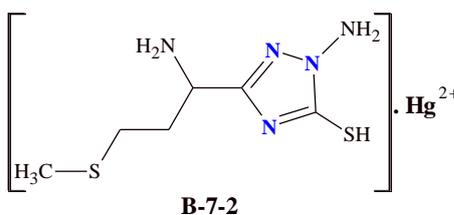
Le précipité est filtré puis recristallisé par l'éthanol pour donner une poudre verte du complexe **B-5-2**.

**Caractéristiques du complexe:****R%** = 66**T<sub>f</sub>** = 245°C.**IR**  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3465 (NH<sub>2</sub>), 2348,87(SH), 1652.69 (C=N), 664.35, 578.54 (CSC).**UV (DMSO);  $\lambda$  nm ( $\epsilon$ . l.cm<sup>-1</sup>.mol<sup>-1</sup>):** 212(3,53), 226.3(3.41), 461.4(0.27)**C.1.3.11. Synthèse du complexe (B-7-1) ) dérivés de ligand B-7 et Fe (III)**

Le composé 1,2,4-triazole-5-thiol (**B-7**) (1 mmole) est dissous dans 15 ml de méthanol. On a ajouté le chlorure de fer hexahydraté (FeCl<sub>3</sub>, 6H<sub>2</sub>O) (1 mmole) dissous sous l'agitation magnétique dans (10 ml) d'eau à la solution **B-7**. Ce dernier est porté au reflux sous agitation magnétique à 80 °C pendant 7 heures.

La réaction est suivie par la chromatographie sur couche mince CCM dans l'éluant (éthanol /éther de pétrole 1:3 ; v : v),  $R_{fB-7} = 0.65$  et  $R_{fB-2-1} = 0.50$ .

La solution est alors concentré par évaporation du solvant et le solide résultant est filtré puis recristallisé par l'éthanol pour obtenir une poudre jaune **B-7-1**.

**Caractéristiques du complexe:****R%** = 78**T<sub>f</sub>** = 258°C.**IR**  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3424.95 (NH<sub>2</sub>), 2341,15 (SH), 1595.8 (C=N), 616.14 (CSC).**UV (DMSO);  $\lambda$  nm ( $\epsilon$ . l.cm<sup>-1</sup>.mol<sup>-1</sup>):** 240(4.49), 261.5(4.3), 458.3(0.92)**C.1.3.12. Synthèse du complexe (B-7-2) ) dérivés de ligand (B-7) et Hg (II)**

Le composé 1,2,4-triazole-5-thiol (**B-7**) (1 mmole) est dissous dans 15 ml de méthanol. À cette solution, on a ajouté le chlorure de mercure (1mmole), qui est dissous dans

le méthanol (8 ml). Le tout est porté au reflux sous agitation magnétique pendant 4 heures à 80°C.

La réaction est suivie par CCM (éthanol /éther de pétrole 1:3 ; v : v),  $R_{f\ B-7} = 0.65$  et  $R_{f\ B-7-2} = 0.47$

Le précipité est filtré puis recristallisé par l'éthanol pour donner un solide marron (**B-7-2**).

#### Caractéristiques du complexe:

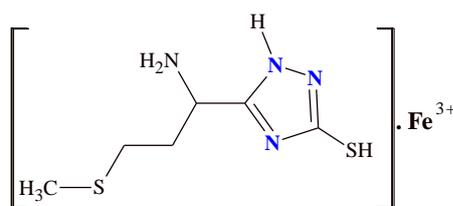
$R\% = 71$

$T_f = 282^\circ\text{C}$ .

**IR**  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3158.82, 3007.44 ( $\text{NH}_2$ ), 2349.83, 2256.3 ( $\text{SH}$ ), 1616,05 ( $\text{C}=\text{N}$ ), 721.64 ( $\text{CSC}$ ).

**UV (DMSO);  $\lambda$  nm ( $\epsilon$ .  $\text{l.cm}^{-1}.\text{mol}^{-1}$ ):** 252(3.9), 287(3.1), 469(0.82)

#### C.1.3.13. Synthèse du complexe (**B-9-1**) dérivés de ligand (**B-9**) et Fe(III)



**B-9-1**

1,2,4-Triazole-3-thiol (**B-9**) (1 mmole) est dissous dans le méthanol (20 ml). À cette solution, on a ajouté une solution de chlorure de fer(III) ( $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) (1 mmole) dissous dans le méthanol (8 ml).

La réaction du mélange est maintenue au reflux sous agitation magnétique à 80°C pendant 5 heures, et est suivie par CCM (éthanol /éther de pétrole 1:3 ; v : v),  $R_{f\ B-9} = 0.7$  et

$R_{f\ B-9-1} = 0.54$ .

Le précipité apparu est filtré, recristallisé par l'éthanol pour donner le complexe (**B-9-1**) sous forme de poudre marron.

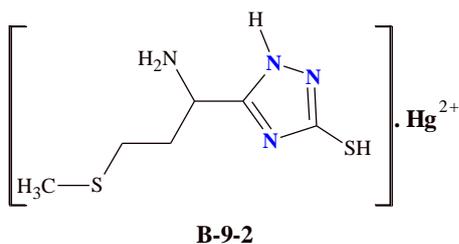
#### Caractéristiques du complexe:

$R\% = 69$

$T_f > 300^\circ\text{C}$ .

**IR**  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3424.95 ( $\text{NH}_2$ ), 2361,40 ( $\text{SH}$ ), 1641.12, 1567.84 ( $\text{C}=\text{N}$ ), 646.03 ( $\text{CSC}$ ).

**UV (DMSO);  $\lambda$  nm ( $\epsilon$ .  $\text{l.cm}^{-1}.\text{mol}^{-1}$ ):** 291(2.42), 313.6(2.12), 544.2(0.25)

C.1.3.14. Synthèse du complexe **B-9-2** ) dérivés de ligand **B-9** et Hg (II)

1,2,4-Triazole-3-thiol (**B-9**) (1 mmole) est dissous dans le minimum de méthanol (60ml). La solution de chlorure de mercure (1 mmole) avec le méthanol (8 ml) est ajoutée à la solution précédente. Le mélange est porté au reflux pendant 5 heures à 80°C.

La réaction est suivie par CCM (éthanol /éther de pétrole 1:3 ; v : v),  $R_{f\text{B-9-2}} = 0.52$   
Le précipité est filtré et recristallisé par l'éthanol pour donner une poudre marron (**B-9-2**).

**Caractéristiques du complexe:**

**R%** = 69

**T<sub>f</sub>** = 280°C.

**IR  $\nu(\text{cm}^{-1})$ :** 3416-3446,17 (NH<sub>2</sub>), 2348,87 (SH), 1637.26 (C=N), 643.14 (CSC).

**UV (DMSO);  $\lambda$  nm ( $\epsilon$ .  $\text{l.cm}^{-1}.\text{mol}^{-1}$ ):** 202 (3.107), 513.4(0.2).

## ***Chapitre C.2 : Activité biologique***

## CHAPITRE C.2 : Activité biologique

Le test biologique constitue le meilleur précurseur permettant de découvrir les substances bioactives. Pour cela, un examen bactériologique a été réalisé afin d'apprécier la sensibilité ou la résistance de différentes bactéries vis-à-vis de chaque produit organique et organométallique à tester, à savoir : le (B-1) à (B-9) les produits organiques et (B-1-1) à (B-9-2) les produits organométalliques.

### C.2.1. Principe

Le principe de cet examen consiste à disposer, dans une boîte à pétrie contenant une gélose Mueller Hinton (MH) et incubée par une souche bactérienne, des disques de papier imprégnés du produit chimique « à tester » à une concentration donnée.

Après incubation, il est possible de voir la croissance bactérienne ainsi que des zones circulaires d'inhibition. Une grande zone d'inhibition est la sensibilité de la souche bactérienne vis-à-vis du produit testé.

### C.2.2. Modes Opératoires

Dans un premier temps, une solution mère de chaque produit synthétisé est préparée à une concentration de 10 µg/ml. La dilution sera effectuée avec le DMSO, pour arriver à la concentration 5 µg/ml.

Le 0 µg/ml, comme étant le témoin, ne contient que le solvant utilisé pour la solubilité de chaque produit (DMSO). Après la stérilisation, les tubes sont introduits dans une étuve pour l'évaporation du solvant, et on n'obtiendra que les disques en papier séchés stériles.

### Test sur le milieu solide

Le milieu utilisé pour le test de l'activité antibactérienne, de chaque produit synthétisé, est le milieu Muller Hinton (MH), ayant la composition suivante :

Milieu MH.....34g  
Eau distillé.....1000ml

### Les micro-organismes utilisés

Les micro-organismes utilisés pour cette étude : 4 souches bactériennes sont utilisées pour ce test

Bactérie Gram+	Bactérie Gram <sup>-</sup>
<i>Staphylococcus aureus</i> 25923	<i>Escherichia coli</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> 43300	<i>Pseudomonas aeruginosae</i>

Ces bactéries sontensemencées sur une gélose (GNO), puis incubées à 37°C pendant 48 heures. Une colonie de chaque souche bactérienne est introduite dans un tube à essai contenant 9ml d'eau distillée stérile. Quelques gouttes de cette suspension bactérienne sont déposées puis étalées, avec une pipette Pasteur stérile, sur la surface de la boîte de pétrie contenant le milieu MH.

Des disques de papier, préalablement stérilisés à 170°C pendant 30 min, sont introduits dans chaque concentration préparée de chaque produit à tester.

Les disques de papier saturés sont déposés à la surface du milieu gélose MH à l'aide d'une pince stérile.

L'incubation des boîtes est à 37°C pendant 24 heures. Les bactéries croissent sur toute la surface de la gélose sauf là où elles rencontrent une concentration d'antibiotique suffisante pour inhiber leur croissance.

La mesure du diamètre de la zone claire autour du disque permet d'évaluer l'activité inhibitrice du produit vis-à-vis de la bactérie utilisée.

Les zones d'inhibition sont définies comme suit :

Le produit est actif pour un diamètre  $\geq 15$ mm

Le produit est modérément actif pour un diamètre compris entre 8 et 15mm

Le produit est inactif pour un diamètre

Le produit est de très bonne activité

### **C.2.3. Les témoins**

Des Tests antibactériens des antibiogrammes ont été réalisés pour des disques de **Kanamycine K** et **Céphalosporine C**: Les diamètres d'inhibition ont été mesurés par les deux antibiotiques de références.

## *Conclusion générale*

## Conclusion générale

Les études réalisées dans ce travail concernant la synthèse, l'étude structurale des nouveaux hétérocycliques diazoles 1,3,4-oxadiazole, 1,2,4-triazole dérivés de *L*-méthionine, ainsi l'étude de leurs modes de coordination vis-à-vis du fer(III) et du mercure (II). En ce qui concerne les trois triazoles, ils ont été préparés de trois manières différentes, en passant par l'hydrazide qui est la base de la diversité des ces méthodes, on a synthétisé 4-Amino-1,2,4-triazole **B-5** au moyen de 1,2,4-oxadiazole **B-4**, puis le 1- Amino-1,2,4-triazole **B-7** a été préparé par hydrazinecarbothioate **B-6**, et enfin le dernier 1,2,4-triazole a été synthétisé par hydrazinecarbothioamide **B-8**.

Le ligand organique de *L*-méthionine et ses dérivés ont d'abord été élaborés et leurs structures confirmés à l'aide de méthodes d'analyse diverses: IR et UV, <sup>1</sup>HRMN, <sup>13</sup>CRMN et GC-MS. On a observé qu'il y avait un isomère régional de 4-Amino-1,2,4- triazole a été détecté par <sup>1</sup>HRMN et <sup>13</sup>CRMN et par fragmentation de masse.

Les intermédiaires de synthèse et les quatre diazoles finaux ont été testés contre les bactéries de Gram-négatives: *E. coli*, *P. aeruginosae* et des bactéries de Gram-positives: *S. aureus* 25923, *S. aureus* 43300 n'ont montré aucune activité biologique. L'évaluation de l'activité antibactérienne des complexes de chlorure de mercure ont montré une bonne activité inhibitrice sur certaines souches bactériennes que les complexes de Fe(III). Une observation intéressante est que le ligand a donné une faible activité biologique et une fois que le complexe s'est formé avec le mercure métallique, il a donné une activité significative qui sont supérieurs à ceux de référence Kanamycine, Céphalosporine, mais la coordination de ligand avec le fer(III), il n'a montré aucune activité biologique. L'activité du complexe de 1,3,4-oxadiazole **B-4-2** contre *S. aureus* 25923 et *S. aureus* 43300 est relativement plus élevée mais pas active contre *P. aeruginosa* et *E. coli* à concentration 10µg/ml.

Les complexes des triazoles avec Fe(III) **B-5-1**, **B-7-1** et **B-9-1** ont montré des faibles inhibitions contre les trois bactéries Gram-positives *S. aureus* 25923 et deux bactéries Gram-négatives *E. coli* et *P. aeruginosa* par rapport à la référence céphalosporine. Alors que les complexes de 1,2,4-triazole avec Hg(II) **B-5-2**, **B-7-2** et **B-9-2** ont montré une activité plus élevée contre *S. aureus* 25923 et les bactéries Gram-négatives *E. coli*, et contre *P. aeruginosa*, ces activités sont plus élevées que la Kanamycine.

En nouvelles perspectives, la synthèse des autres dérivés comme la famille de thiazoles dérivés de L-méthionine et leurs complexes avec autres métaux de transitions comme le cobalt, nickel, cuivre...etc., faire ses analyses par RMN, Spectre de masse..etc., pour préciser exactement les composés synthétisés, et leurs applications sur nouveau souches bactériennes comme les champignons.

## *Références bibliographiques*

## Références bibliographiques

1. A. Ebrahiminezhad, Y. Ghasemi, S. Rasoul-Amini, *J Bull Korean Chem Soc*, 33(12) (2012) 3957-3962.
2. Y. Martínez, X. Li, G. Liu, P. Bin, W. Yan, D. Más, M. Valdivié, C-An. Andy Hu, W. Ren, Y. Yin, *Amino Acids*, 49(12) (2017) 1-8.
3. H. Yano, J. Shinoda, T. Iwama, *Neurol Med Chir*, 57(7) (2017) 312-320.
4. B.R. Stevens, J.P. Coud, L.S. Long, US Patent US7181884B2, 2007.
5. P. Yanping, H. Liu, Y. Yang, Y. Yang, Y. Jiao, F.R. Tay, J. Chen, 2018 (2018) 1-14.
6. M. Joncquel-Chevalier Curt, P.M. Voicu, M. Fontaine, A.F. Dessein, N. Porchet, K. Mention-Mulliez, D. Dobbelaere, G. Soto-Ares, D. Cheillan, J. Vamecq, *Biochimie*, 119 (2015) 146-165.
7. N.A Osna, *World J. Gastroenterol*, 16(11) (2010)1366-1376.
8. J. Chu, J. Qian, Y. Zhuang, S. Zhang, Y. Li, *Appl Microbiol Biotechnol*, 97(1) (2013) 41-49.
9. S.C. Lu, J.M. Mato, *Physiol. Rev*, 92 (4) (2012) 1515-1542.
10. W. Zhao, F. Shi, B. Hang, L. Huang, J. Cai, Z. Xu, *Appl. Biochem. Biotechnol*, 178 (6) (2016) 1263-1272.
11. B.M. Cohen, A. Satlin, G.S. Zubenko, *J Clin Psychopharmacol*, 8(1) (1988) 43-47.
12. S. Georgeta, S. Oana, S. Eugenia, B. Sanda, *Development and Therapy*, 12 (2018) 1545-1566.
13. P. Otilia, P. Lenuta, S. Valeriu, P. Marcel, P. Aurel, *Molecules*, 12 (2007) 103-113.
14. S. Bajaj, P.P. Roy, J. Singh, *Comp Bio and Chem*, 76 (2018) 151-160.
15. X. Wang, H. Hu, X. Zhao, M. Chen, T. Zhang, C. Geng, Y. Mei, A. Lu , C. Yang, *J. Saudi .Chem. Soc*, 23 (2019) 1144-1156.
16. S.A. Khan, S.M. Imam, A.Ahmad, S.H. Basha, A. Husain, *J. Saudi .Chem. Soc*. 22 (2018) 469-484.
17. P. Renata, W. Malgorzata, E. Andrzej, H-B. Anna, G. Andrzej, M-B. Bozena, M. Jacek, *Bioorg & Med Chem Lett*, 25(13) (2015) 2664-2667.
18. K.S. Jawad, H.A. Yusra, *Int J. Sci and Res*. 5(3) (2016) 1411-1423.
19. I. Daryaei, K. Sandoval, K. Witt, M. Kontoyiannia, A.M. Crider, *Med. Chem. Commun*, 9 (2018) 2083-2090.

20. K.P. Barot, K S. Manna, M.D. Ghate, Design, *J. Saudi .Chem. Soc*, 21 (2017) S35-S43.
21. N. Seelam, S.P. Shrivastava, S. Prasanthi, S. Gupta, *J. Saudi .Chem. Soc*, 20(4) (2016) 411-418.
22. T. Ni, L. Pang, Z. Cai, F. Xie, Z. Ding, Y. Hao, R. Li, S. Yu, X. Chai, T. Wang, Y. Jin, D. Zhang, Y. Jiang, *J. Saudi .Chem. Soc*, 23(5) (2019) 576-585.
23. O.A. Ali, *Spectrochim. Acta, A: Mol. Biomol. Spectrosc*, 121 (2014) 188-195.
24. C. Anitha, C.D. Sheela, P. Tharmaraj, S. Sumathi, *Spectrochim. Acta, A: Mol. Biomol. Spectrosc*, 96 (2012) 493-500.
25. S.A. Amolegbe, S. Adewuyi, C.A. Akinremi, J.F. Adediji, A. Lawal, A.O. Atayese, J. A. Obaleye, *Arabian Journal of Chemistry*, 8 (2015) 742-747.
26. V. Maheswara Rao, M. Padma Latha, T. Siva Rao, G. Nageswara Rao, *Chemical Speciation & Bioavailability*, 18(4) (2006) 143-151.
27. R. Aziz-ur, F. Ambreen , A.A. Muhammad, R. Shahid, M. Abdul, A. Muhammad, A. Irshad, A.E. Syeda, *J. Saudi .Chem. Soc*, 20 (2016) S488-S494.
28. H.R.T. Ivan, H.T. Jumbad, H.R. A. Ali, H.A. Ammar, *J. Saudi .Chem. Soc*, 19 (2015) 392-398.
29. J. D. Finkelstein, J. J. Martin, *J. Biol. Chem.* 261(1986)1582.
30. J. Multzer, C.J. Moody, "*Comprehensive Organic Functional Group Transformations Carboxylic Esters and Lactones*", Pergamon, Oxford, 6 (1995) 121.
31. J. Multzer, B.M. Trost, I. Flemin, "*Comprehensive Organic Synthesis, Pergamon, Oxford*", 6 (1991) 323.
32. K. Ishihara, S. Ohhara, H. Yamamoto, *Sciences*, 290 (2000) 1140.
33. A. Hassner, V. Alexanian, *Tetrahedron Lett*, 46 (1978) 4475.
34. P. Garner, *Tetrahedron Lett*, 25 (1984) 5855.
35. F. Leyendecker, F. Jesser, D. Laucher, *Tetrahedron Lett*, 24 (1983) 3513.
36. S. Kim, J. Lee, Y.C. Kim, *J. Org. Chem*, 50 (1985) 560.
37. H. Firouzabadi, N. Iranpoor, H. Hazarkhani, B. Karimi, *J. Org. Chem*, 67 (2002) 2572-2576.
38. H. Firouzabadi, N. Iranpoor, H. Hazarkhani, *J. Org. Chem*, 174 (2002) 165.
39. M.P. Kaushik, M. Sathe, *Catalysis Communications*, 7 (2006) 644.
40. R. Cao, W. Peng, Z. Wang, A. Xu, *Curr. Med. Chem*, 14 (2007) 479.

41. C. Ma, R. Cao, B. Shi, S. Li, Z. Chen, W. Yi, W. Peng, Z. Ren, H. Song, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45 (2010) 1515.
42. R. Li, R. Sirawaraporn, P. Chitnumsub, et al, *J. Mol. Biol*, 295(2) (2000) 307.
43. G. L. Rusinov, N. I. Latosh, R. I. Ishmetova, M. A. Kravchenko, I. N. Ganebnykh, V. A. Sokolov, and O. N. Chupakhin, *J. Chem. Phar*, 39(1) (2005).
44. S. Mallakpour, H. Seyedjamali, *Polymer* 34 (2008) 531.
45. F. Bohme, H. Komber, S.H. Jafari, *Polymer*, 47(2006)1892.
46. A. Sahana, S. Das, A. Banerjee, S. Lohar, D. Karak, D. Das, *J. Hazardous Materials*, 185 (2011) 1448.
47. D.H Baker, G. L. Czarnecki-Maulden, *J. Nutr*, 117 (1987) 1003.
48. K. Nakamoto, Y. Morimoto, and A. E. Martell, *J. Am. Chem. Soc*, 20(1961) 4528.
49. R. H Holm, P. Kennepohl, E. I. Solomon, *Chem. Rev*, 96 (1996) 2239.
50. J. Rangarajan, B. L. Nemade and R. Sundaresan, *Proc. Indian Acad. Sci*, 85(6) (1997) 454.
51. R. Pogni, M.C. Baratto, A. Diaz and R. Basasi, *J. Inorg. Biochem*, 79 (2000) 333.
52. M.B. Ferrari, F. Bisceglie, G. Pelosi, M. Sassi, P. Tarasconi, M. Cornia, S. Capacchi, R. Albertini and S. Pinelli, *J. Inorg, Biochem*, 90 (2002)113.
53. Y. Kang, N. Yang, S.O. Kang and J. Ko, *Organometallics*, 16 (1997) 5522.
54. L.J. Ackerman, P.E. Frawick, M.A. Green, E. John, W.E. Running, J.K. Swearingen, J.W. Webb and D.X. West, *Polyhedron*, 18 (1999)2759.
55. S. Ch. Gagieva, M. A. Tautieva, A. T. Tsaloev, Yu. B. Galimov, L. Ch. Gagieva, and T. N. Belyaeva, *Russ. J. Inorg. Chem*, 52 (11) (2007) 1726.
56. F.P. Dwyer, D.P. Mellor, "Chelating Agents and Metal Chelates", Academic Press, New York and London, (1964) 343
57. G. Berthon, *Pure and Appl. Chem*, 67 (7) (1995)1142.
58. A.V. Vujacic, J.Z. Savic, S.P. Sovilj, K. Mészáros Szécsényi, N. Todorovic, M.Z. Petkovic, V.M. Vasic, *Polyhedron* 28 (2009) 593.
59. A. Syami, M. Maurya, *transition metal*, 11 (1986) 172.
60. D. Alev, I. Sakıyan, and K. Esmâ, *J. Sol. Chem*, 33(12) (2004) 1540.
61. H. Sugiyama, F. Yokokawa, T. Shioiri, *Org. Lett*, 2 (2000) 2149.
62. W. Li-Kuan, L. Liang, L. Xin-Ming, S. Yong-Hui, H. Liang, L. Guo-Wei, *Food Chem*, 106 (2008) 315.
63. V.N. Olga, L.G. Michael, *J. Am. Soc. Mass Spectrom*, 9 (1998) 1285.
64. D. Banerjee, *Everyman's Sci*, 29 (1995) 176.

65. V. P. Tikhonov and N. A. Kostromina, *inorg. Chem*, 17(3) 329.
66. T. I. Ahmed, *Trans. Met. Chem*, 32 (2007) 674.
67. A. Moester, *Biochem*, 2(1) (1960) 19.
68. B. Kurzak , A. Kamecka , K. Bogusz , J. Jezierska , A. Wozna, *Polyhedron*, 28 (2009) 2403.
69. B. Onoa and V. Moreno, *Transition Met. Chem*, 23 (1998) 485.
70. G. Predieri ,D. Beltrami, R. Pattacini, M. L. Parisi, A. Sinicropi, D. Valensin, R. Basosi, *Inorg. Chimica. Acta* 362 (2009) 1115.
71. J.J. Dibner, R.C. Durley, J.G. Kostelc, F.J. Ivey, *J. Nutri*, 120 (1990) 553.
72. Agristudio S.a.l, Italian Pat. 01310947, *Int. Pat. WO* 2000053032.
73. F. Cotton, R. Walton, "*Multiple Bonds Between Metal Atoms*", Claredon Press? Oxford, 2 (1993) 431.
74. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, "*Organic Chemistry*", Oxford, (2001)1057.
75. J. Frelek, A. Klimek, P. Rus'kowska, *Curr. Org. Chem*, 7 (2003) 1081.
76. R. Głaszczka , J. J. W. Ski , B. Kamien, M. Kamin, *Tetrahedron*, 21 (2010) 2346.
77. A.F. Mabrouk, *J. Agric. Food Chem*, 21 (1973) 205.
78. J. Kuon, R.A. Bernhard, *J. Food Sci*, 28 (1963) 298.
79. P. P. Corbi, F. Cagnin, L.P.B. Sabeh, A. C. Massabni, M. Claudio, *Spectrochimica*, 66 (2007) 1171.
80. A.G. Quiroga, C.N. Ranninger, *Coord. Chem. Rev*, 248 (2004) 119.
81. S. Rajkovic , B. D. Glisic , D. Z. Marija, M. I. Djuran, *Bioorg. Chem*, 37 (2009) 173.
82. S.Ch. Gagieva, M.A. Tautieva, A.T. Tsaloev, Yu.B. Galimov, L.Ch. Gagieva, T.N. Belyaeva, *Russ. J. inorg. Chem*, 52(11)( 2007) 1726.
83. S. Jurisson, D. Berning, *J. Wei, and D. Ma, Chem. Rev*, 93 (1993)1137.
84. J. R. Dilworth and S. Parrott, *J. Chem. Soc. Rev*, 27 (1998) 43.
85. Q. Liu, X. Wang , X. Yang , X. Liang , Z. Guo, *J. Inorg. Biochem*, 104 (2010) 1178.
86. M. Kvasnica, M. Budesinsky, J. Swaczynova, V. Pouzara and L. Kohout, *Bioorg. Med. Chem*, 16 (2008) 3704.
87. G. Gimpl, F. Fahrenholz, *Physiol. Rev*, 81 (2001) 629.
88. J.T. Winslow, N. Hastings, C.S. Carter, C.R. Harbaugh, T.R. Insel, *Nature*, 365 (1993) 545.
89. H. Shojo, Y. Kaneko, *Mol. Genet. Metab*, 71 (2000) 552.
90. T. Chen, X. Wang, J. Maa, H. Wei, Z. Guo, *Inorg. Chem. Comm*, 11 (2008) 935.

91. X.Y. Wang, Z.J. Guo, *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* 7 (2007) 19.
92. C. Gabbiani, A. Casini, L. Messori, *Gold. Bull.* 40 (2007) 73.
93. P. Grandjean, P. Weihe, R.F. White, F. Debes, *Environ. Res.* 77 (1998) 165.
94. M. Harada, *Crit. Rev. Toxicol.*, 25 (1995) 1.
95. D.F. Pyreu et al, *Inorg. Chim. Acta*, (2011).
96. A. Banerjee, D. Karak, A. Sahana, S. Guha, S. Lohar, D. Das, *J. Hazardous Materials*, 186 (2011) 738.
97. S. M. Masoud, F. Mohamed. A. M. Ahmed. M. R. Ghada, *Spectrochimica Acta*, 69 (2008) 230.
98. G.A. Apgar, E.T. Komegay, *J. Anim. Sci.*, 72 (1994) 273.
99. G.R. Lenz, A.E. Martell, *Biochemistry*, 3 (1964) 745.
100. S. S. Ankit Siwach, K. V. Prabhakar, *BMC Chemistry*, 14(70) (2020) 1-40.
101. M. A. Salahuddin, M. S. Yar, R. Mazumder, G. S. Chakraborty, M. J. Ahsan, *Synth Commun* 47(20) (2017)1805-1847.
102. L. Maryan Lelyukh, M. Marta, K. Myroslava, D. Iryna, H. Stefan, C. Taras, C. Ihor, M. Vasyly, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 10(10) (2020) 151-165.
103. Y.T. Wang, G. M. Tang, Z. W. Qiang, *Polyhedron*, 26 (2007) 4542-4550.
104. J. Hill. In: Katritzky, A.R., Rees, C.W. (Eds 6), "In: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*", Pergamon Press, Oxford, (1984) 428.
105. W. D. Ollis, C. A. Ramsden, *Chem. Commun.*, (1971) 1223-1224.
106. G. Gaetano, M. Maria, C. Bianca, P. Aldo, L. R. Carmelo, *J. Heterocycl. Chem.* 28 (1991) 325-327.
107. F. Aydogan, Z. Turgut, N. Ocal, *Turk. J. Chem.*, 26 (2) (2002) 1-11.
108. V.S. Palekar, A.M. Damle, S.R. Shukla, *Eur. J. Med. Chem.*, 44 (2009) 5112.
109. I. Küçükgülzel, S. Rollas, A. Çevikbas, *Drug Interact.*, 12 (1995) 151-160.
110. J. J. Feld, J.H. Hoofnagle, *Nature*, 436(7053) (2005) 967-72.
111. M.R. Aouad, M.M. Mayaba, A. Naqvi, S.K. Bardaweel, F.F. Al-blewi, M. Messali, N. Rezki, *Chem. Cent. J.*, 11 (2017) 117-123.
112. A. Cansiz, S. Servi, M. Koparir, M. Altintas, M. Digrak, *J. Chem. Soc. Pak*, 23 (2001) 237.
113. F. Kurtzer, A.R. Katritzky, A.J. Boulton, "Advances in Heterocyclic Chemistry", Academic Press, New York, 5 (1965) 165.
114. V. Zaharia, L. Vlase, N. Palibroda, *Farmacia*, 49 (4) (2001) 54.
115. H. Gehlen, G. Blankenstein, *Leibigs Ann. Chem.*, 638 (1960) 136.

116. L. Zhang, A. Zhang, X. Chen, X. Lei, X. Nan, D. Chen, Z. Zhang, *Molecules*, 7 (2002) 681.
117. M. Belkadi, A. A. Othman, *Trends Appl. Sci. Res*, 6 (1) (2011) 19-33.
118. Z. Khiati, A. A. Othman, B. Guessas, B. S. Afr. J. Chem, 60 (2007) 20-24.
119. Y. Datoussaid, A.A. Othman, G. Kirsch, S. Afr. J. Chem. 65 (2012) 30-35.
120. S. P. Gavarkar, R. R. Somani, *Int J Chem Sci*, 13(1) (2015) 432-440.
121. Z. Yan et al. *Chinese Chemical Letters*, 29 (2018) 441-446.
122. M. Abida Munir et al., *Bioorganic Chemistry*, 104 (2020) 104168.
123. M.S. Mukhlif et al., *Journal of Molecular Structure*, 1196 (2019) 78-87.
124. L. Amarouche, T.B. F, Taieb Brahim A. A. Othman, *J. Chem. Pharm. Res*, 8(4) (2016) 896-900.
125. S. N. F. Anelise et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16 (2008) 9660–9667.
126. S. Sampark et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 25 (2017) 4064-4075.
127. K. Sato et al., *Agents Chemother*, 23 (1982) 548-553.
- 128.S. Jubie et al., *Med Chem Res*, 21 (2012) 1403-1410.
129. H. Guo-qiang et al, *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 1(3) (2011)172–177.
130. R. Gudipati, R. N. Anreddy, S. Manda, *Saudi Pharm J*,19(3) (2011) 153-158.
131. R. Das, G. S. Asthana, K. A. Suri, D. K. Mehta, A. Asthana, *J Pharm Sci Res*, 7(10) (2015) 806.
132. S. Benhamadi, A. A. Othman, A. Derdour, A. Mami, *Asian J. Chem*, 22 (7) (2010) 5535-5542.
133. X. Gan, D. Hu, P. Li, J. Wu, X. Chen, W. Xue, B. Song, *P Manag Sci* 72(3) (2016) 534–543.
134. K. H. Chikhalia, D. B. Vashi, M. J. Patel, *J. Enzyme Inhib Med Chem* 24(3) (2009) 617-622.
135. R. Martínez, G. J. Zamudio, G. Pretelin-Castillo, R. O. Torres-Ochoa, J. L. Medina-Franco, C. I. Pinzón, M. S. Miranda, E. Hernández , B. Alanís-Garza, *Heterocycl. Commun*, 25(1) (2019) 52-59.
136. M. Malhotra, R. K. Rawal, D. Malhotra, R. Dhingra, A. Deep, P. C. Sharma, *Arab J Chem*, 1(10) (2017) S1022-1031.
- 137.P. Y. Wang, W. B. Shao, H. T. Xue, H. S. Fang, J. Zhou, Z. B. Wu, B. A. Song, S. Yang, *Res Chem Intermed*, 43(11) (2017) 6115–6130.
138. E. Pretsh, P. Buhlmann et C. Affolter, "*Structure of Organic Coumpound, Table of Spectral Data*", Springer. Verlag, Berlin, (2000) 269.

# *Annexes*

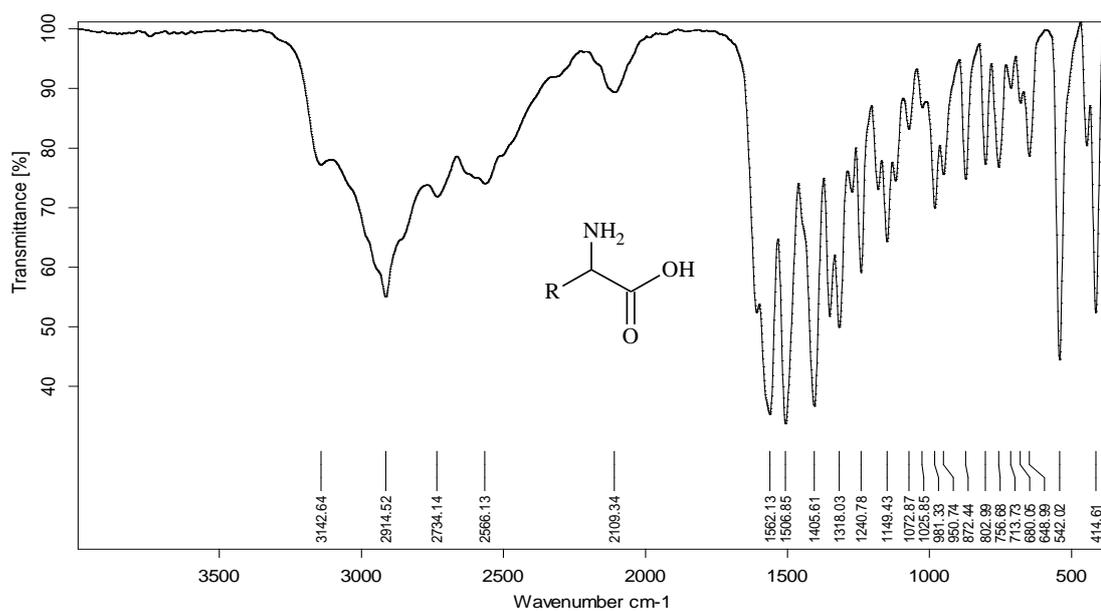


Figure 1: Spectre IR de L-méthionine (B-1); R=  $\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2-$

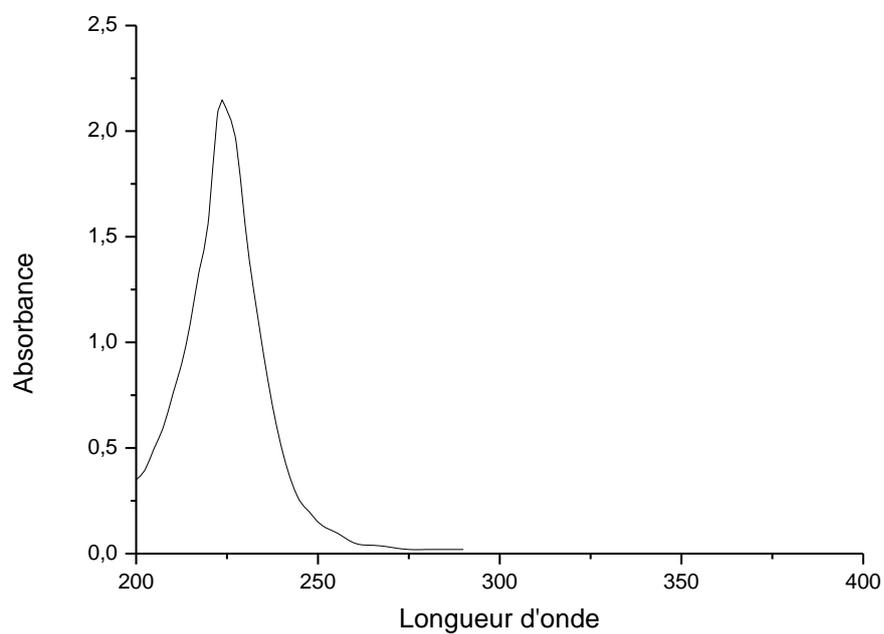


Figure 2: Spectre UV de L-méthionine B-1.

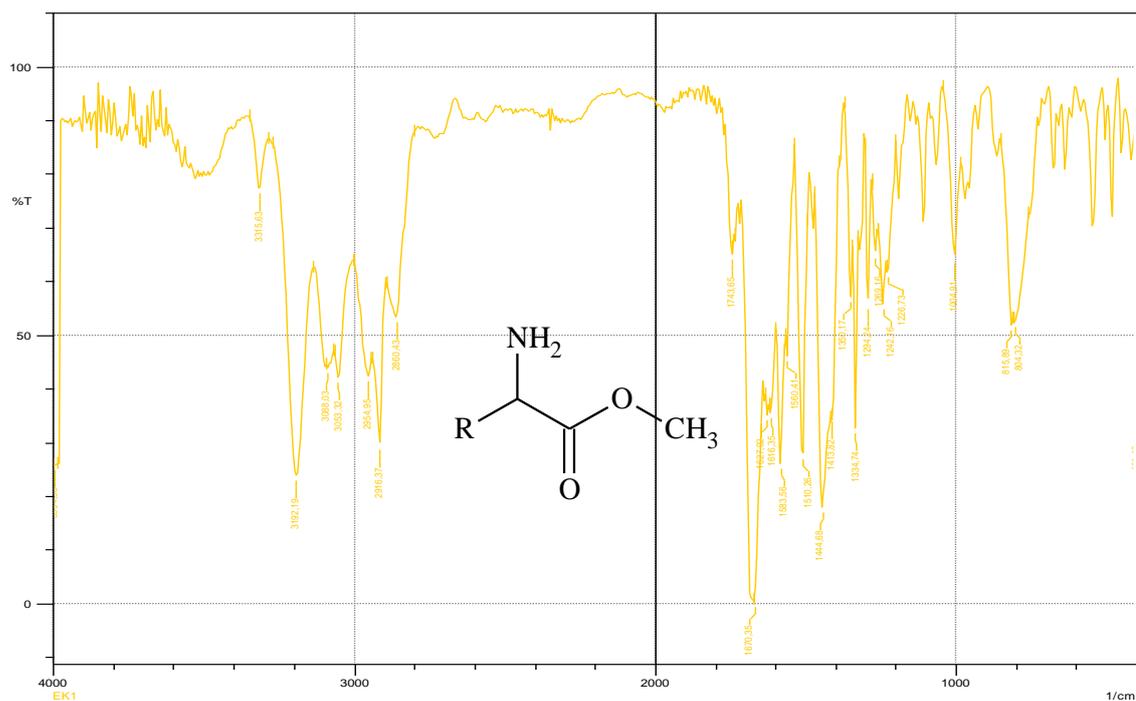


Figure 3: Spectre IR de méthyl 2-amino-3-sulfanylpropanoate (*L*-Méthionine méthyl ester) (B-2);  
 $\text{R} = \text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2-$

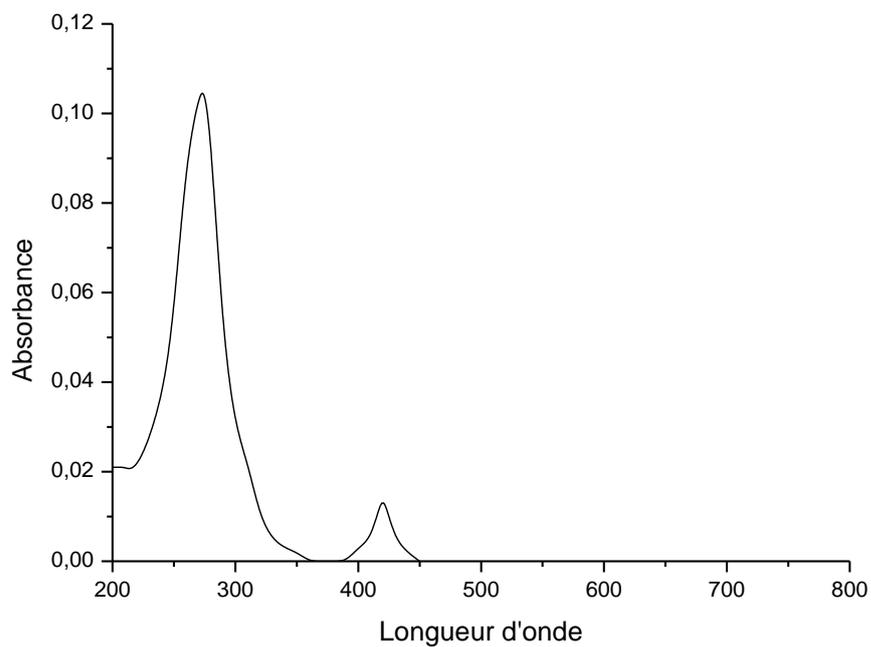


Figure 4: Spectre UV de méthyl 2-amino-4-(méthylsulfanyl)butanoate B-2

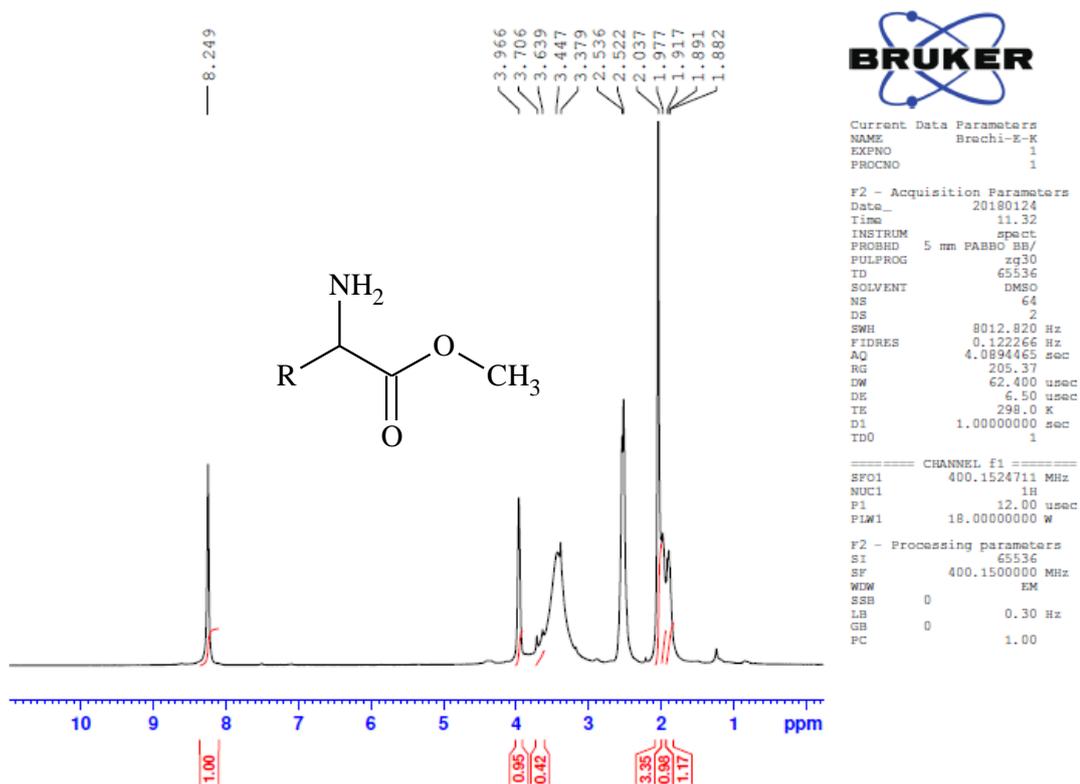


Figure 5a: Spectre  $^1\text{H}$ NMR de methyl 2-amino-3-sulfanylpropanoate (*L*-Methionine methyl ester) (B-2) ; R=  $\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2$ -

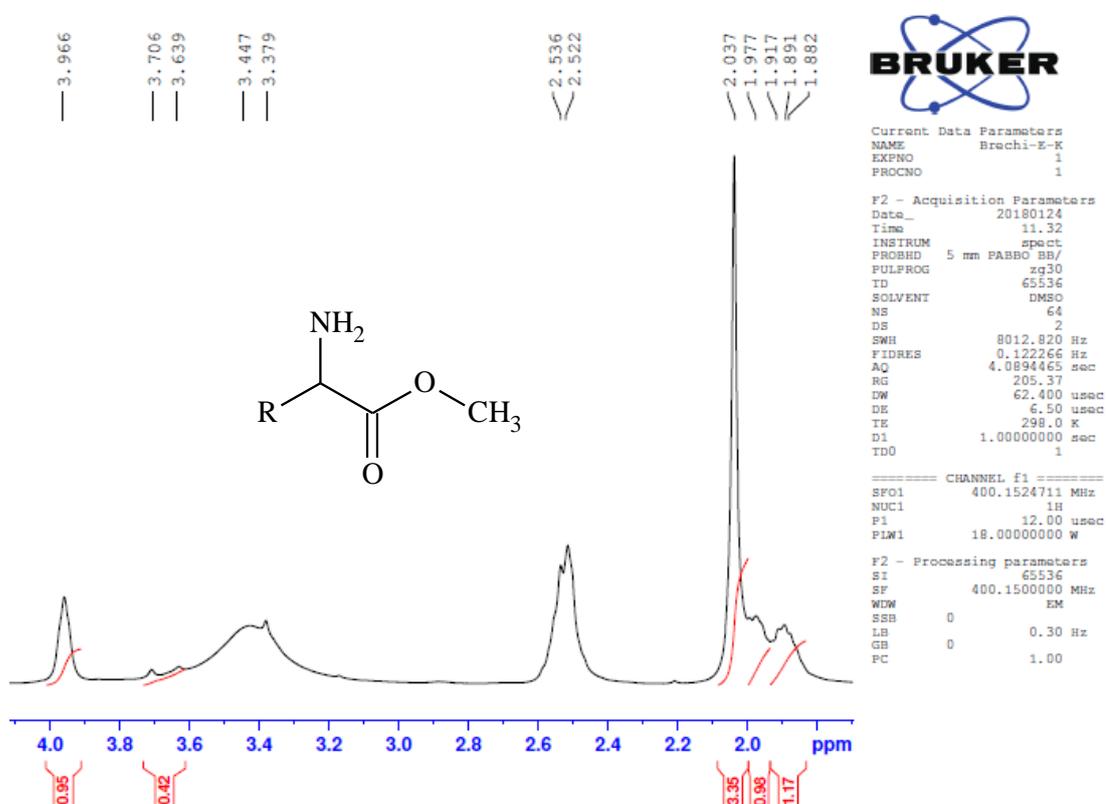


Figure 5b: Spectre  $^1\text{H}$ NMR de methyl 2-amino-3-sulfanylpropanoate (*L*-Methionine methyl ester) (B-2); R=  $\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2$ -

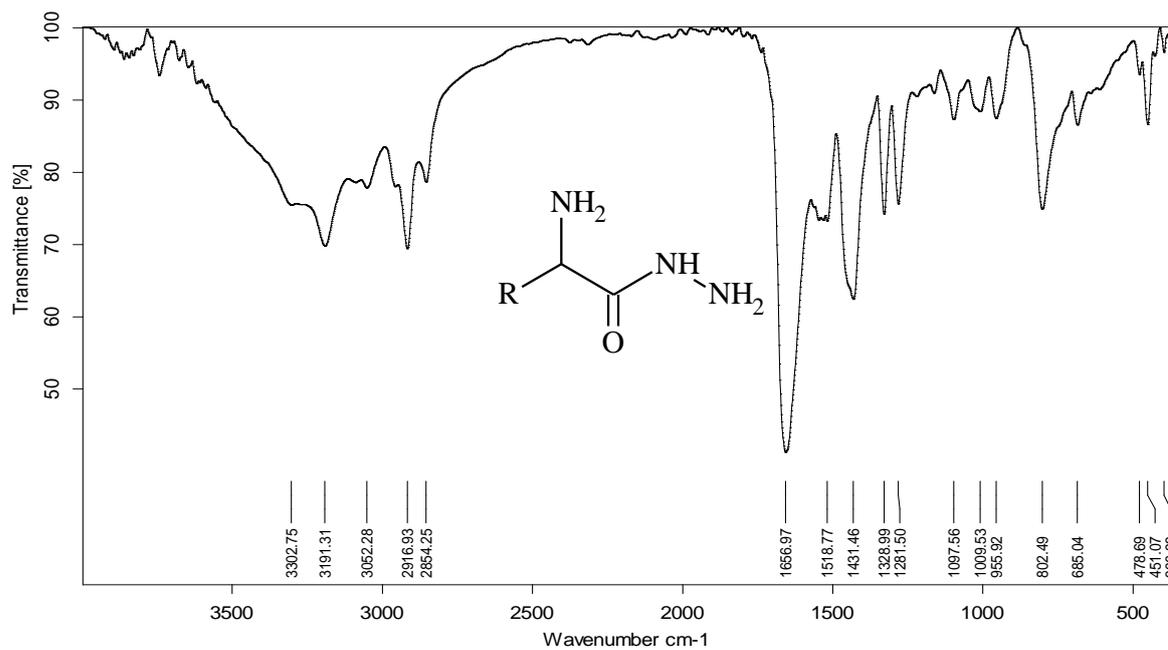


Figure 6: Spectre IR de 2-amino-4-(methylsulfanyl)butanehydrazide (B-3); R= CH<sub>3</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-

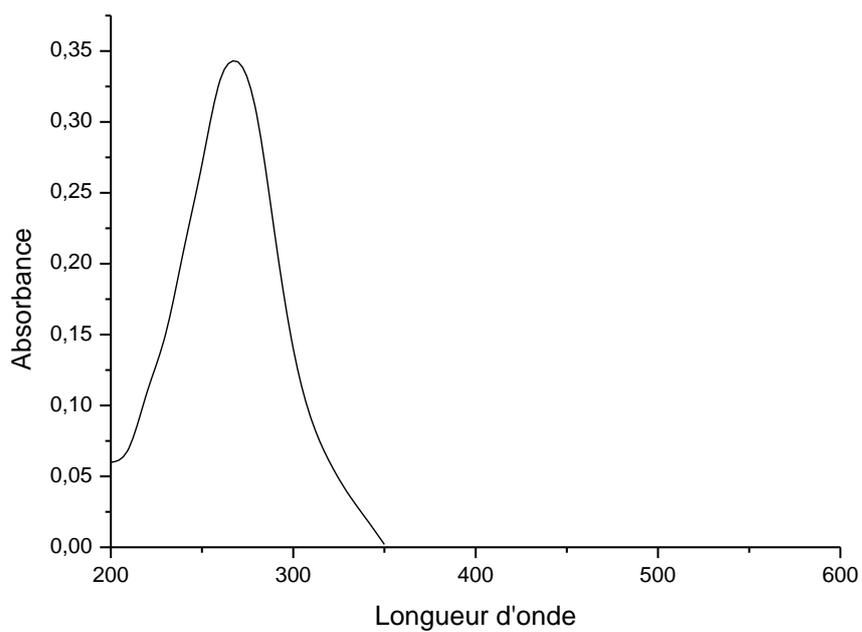


Figure 7: Spectre UV de 2-amino-4-(methylsulfanyl)butanehydrazide B-3

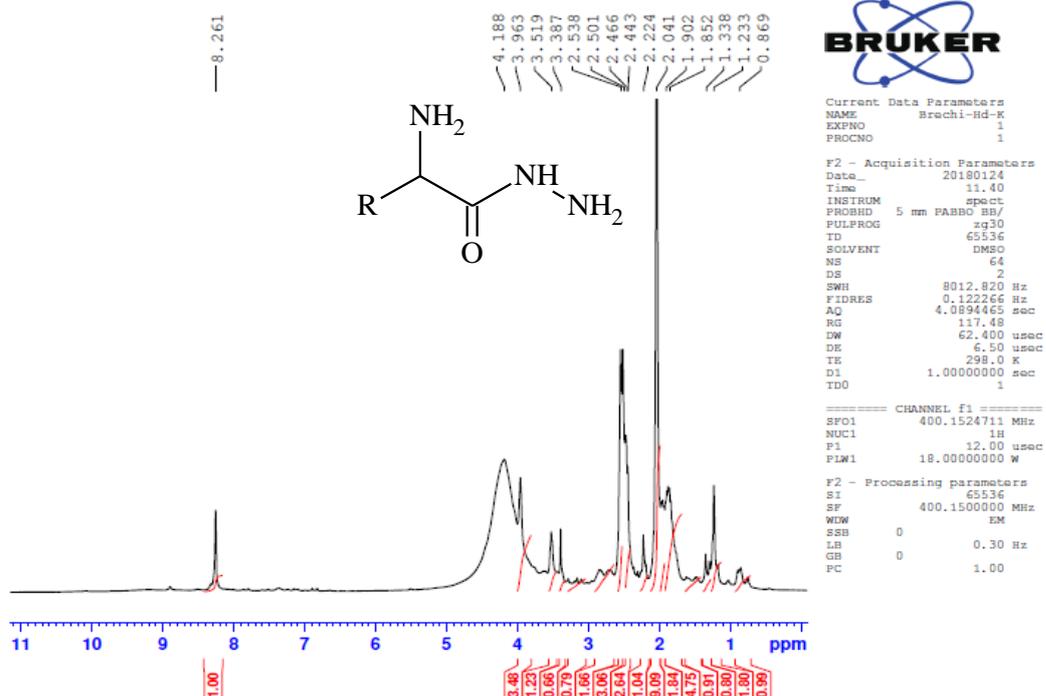


Figure 8a: Spectre  $^1\text{H}$ NMR de 2-amino-4-(methylsulfonyl)butanehydrazide (B-3); R=  $\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2$

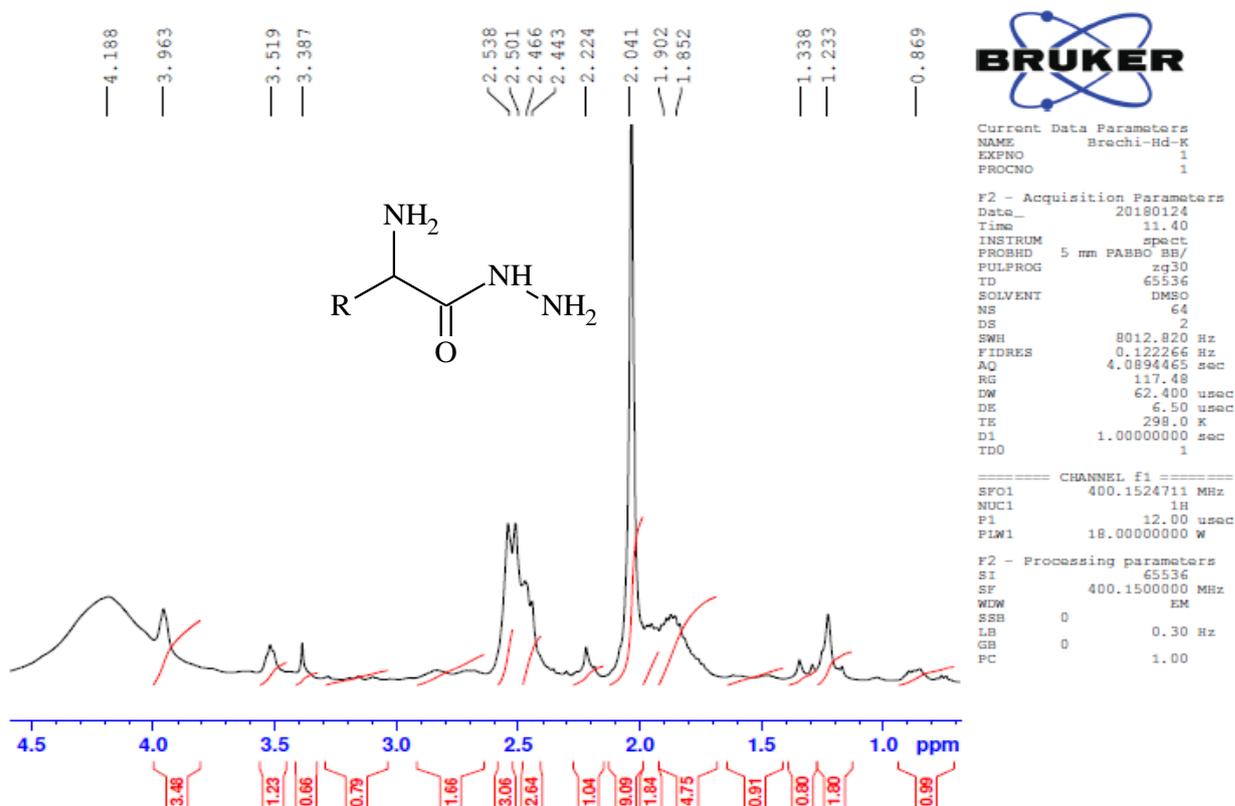


Figure 8b: Spectre  $^1\text{H}$ NMR de 2-amino-4-(methylsulfonyl)butanehydrazide (B-3); R=  $\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2$

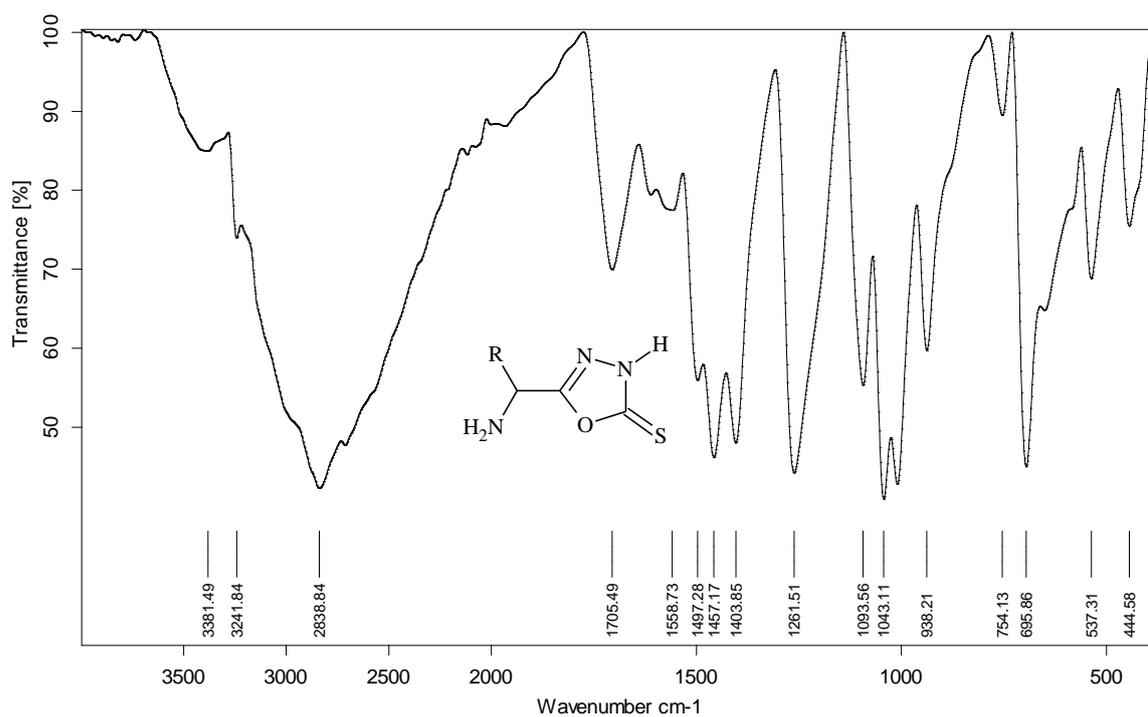


Figure 9: Spectre IR de 5-[1-amino-3-(méthylsulfanyl)propyl]-1,3,4 oxadiazole-2(3H)-thione (B-4);  
 $R = \text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2-$

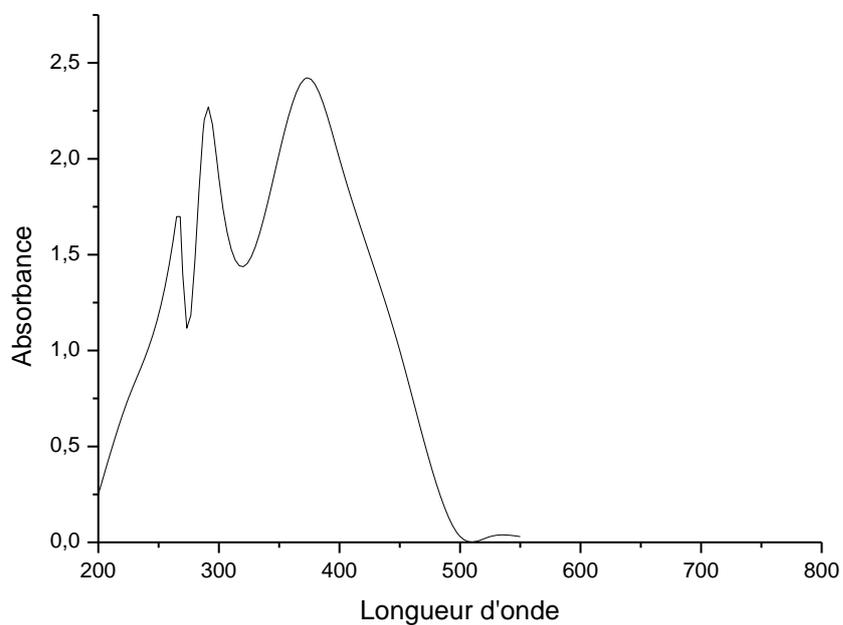


Figure 10: Spectre UV du complexe B-4

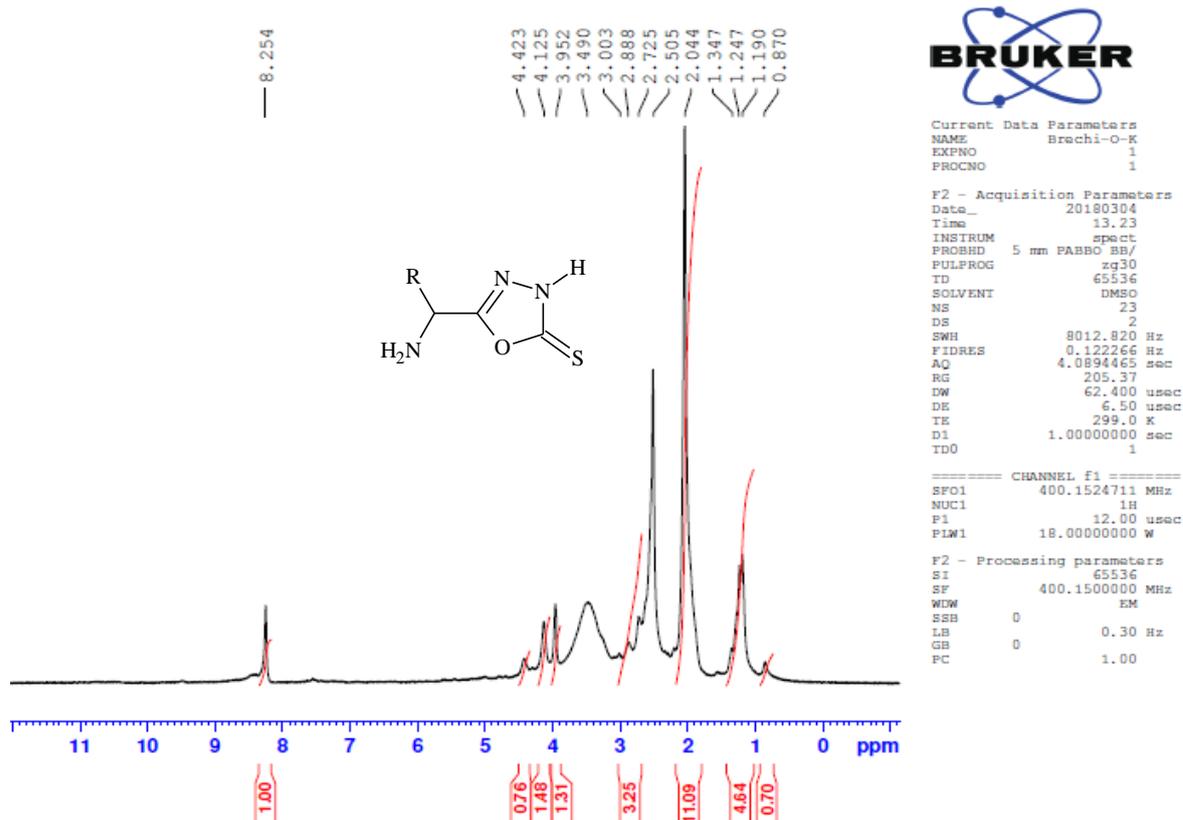


Figure 11: Spectre  $^1\text{H}$ NMR de 5-[1-amino-3-(méthylsulfanyl)propyl]-1,3,4 oxadiazole2(3H)-thione (B-4);  $R = \text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2-$

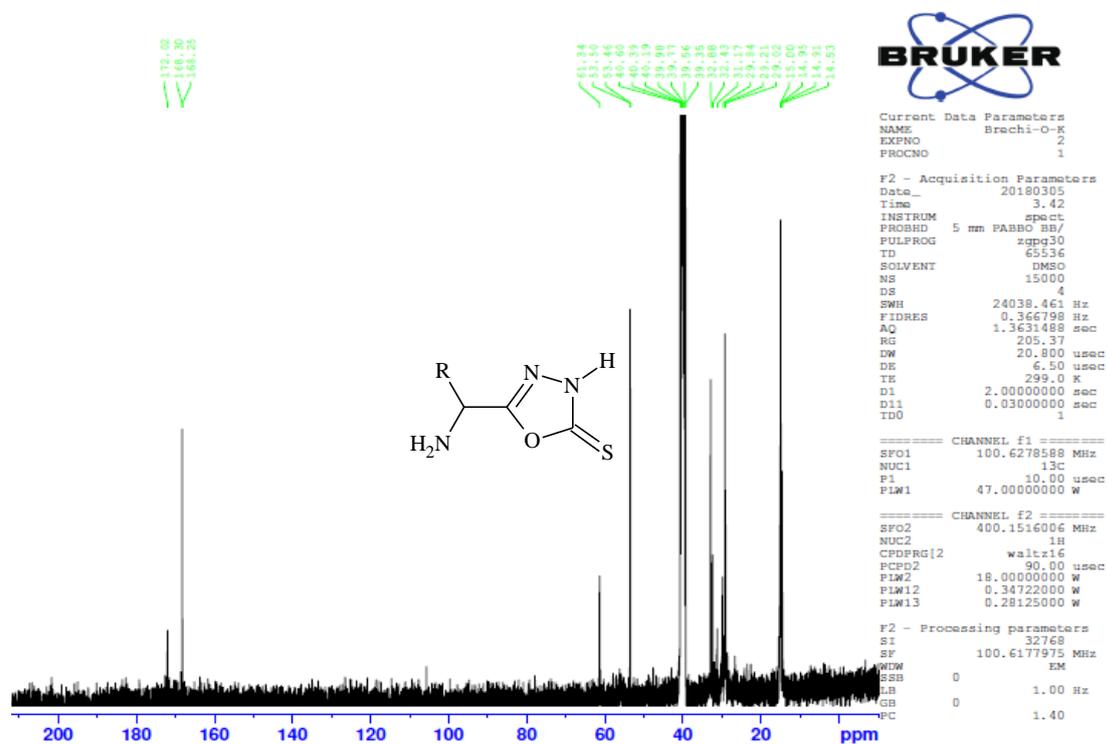


Figure 12: Spectre  $^{13}\text{C}$ NMR de 5-[1-amino-3-(méthylsulfanyl)propyl]-1,3,4 oxadiazole2(3H)-thione (B-4);  $R = \text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2-$

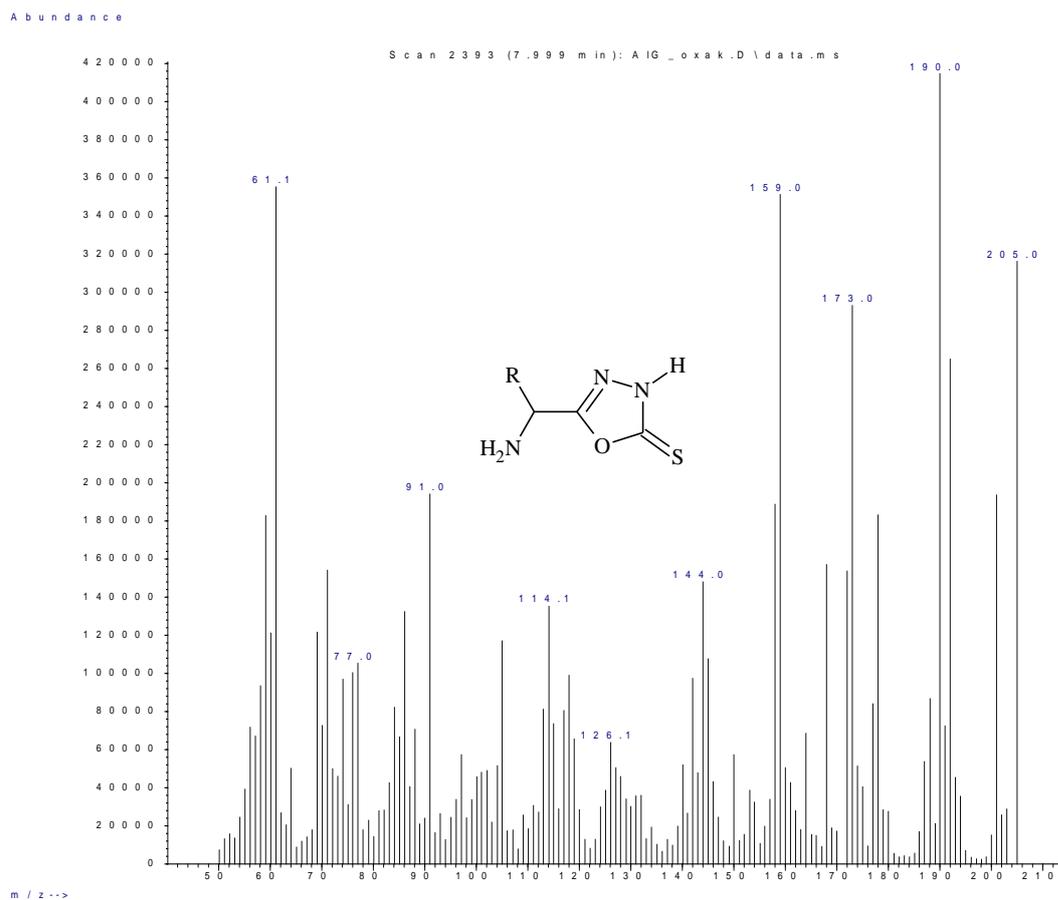


Figure 13: Spectre GC-MS de 5-[1-amino-3-(méthylsulfonyl)propyl]-1,3,4 oxadiazole2(3H)-thione (B-4); R =  $\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2$ -

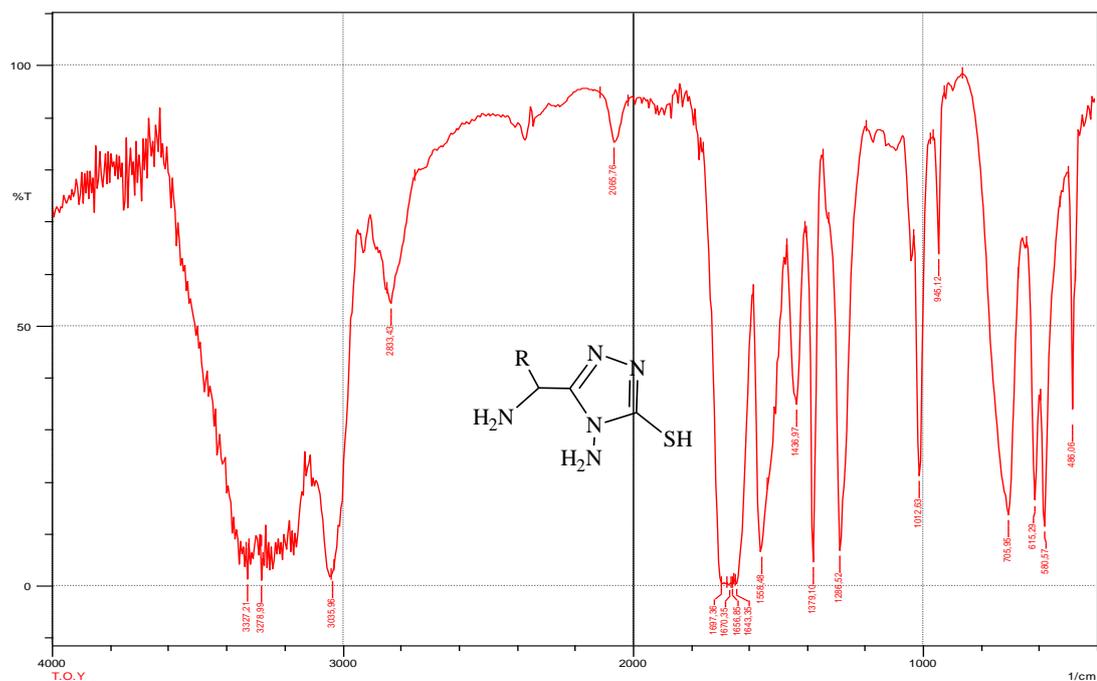


Figure 14: Spectre IR de 4-amino-5-[1-amino-3-(méthylsulfonyl)propyl]-4H-1,2,4-triazole-3-thiol (B-5); R =  $\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2$ -

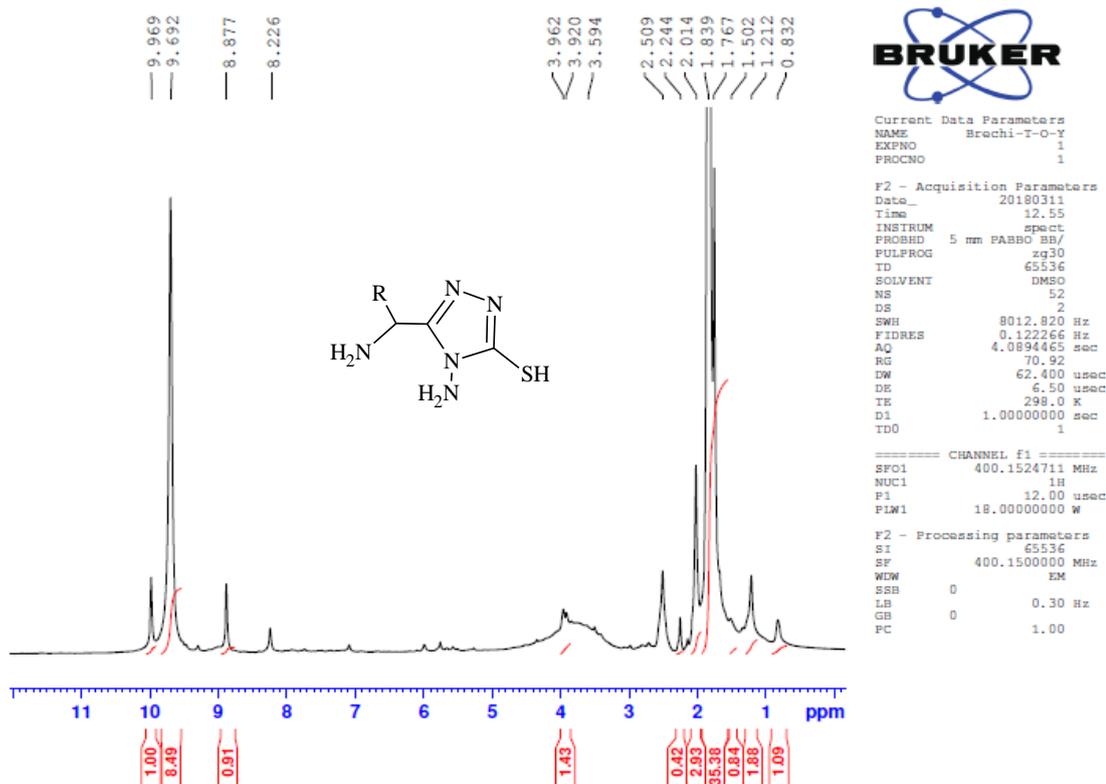


Figure 15: Spectre  $^1\text{H}$ NMR de 4-amino-5-[1-amino-3-(methylsulfanyl)propyl]-4H-1,2,4-triazole-3-thiol (B-5);  $R = \text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2$

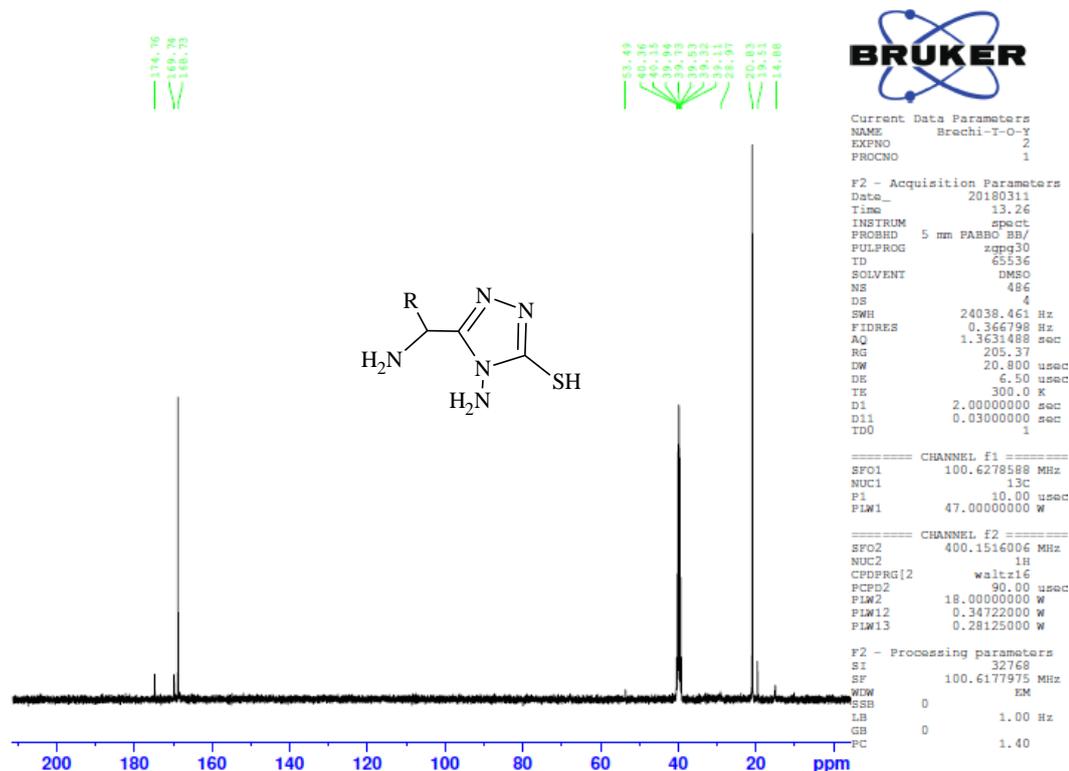


Figure 16: Spectre  $^{13}\text{C}$ NMR de 4-amino-5-[1-amino-3-(methylsulfanyl)propyl]-4H-1,2,4-triazole-3-thiol (B-5);  $R = \text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2$

Abundance

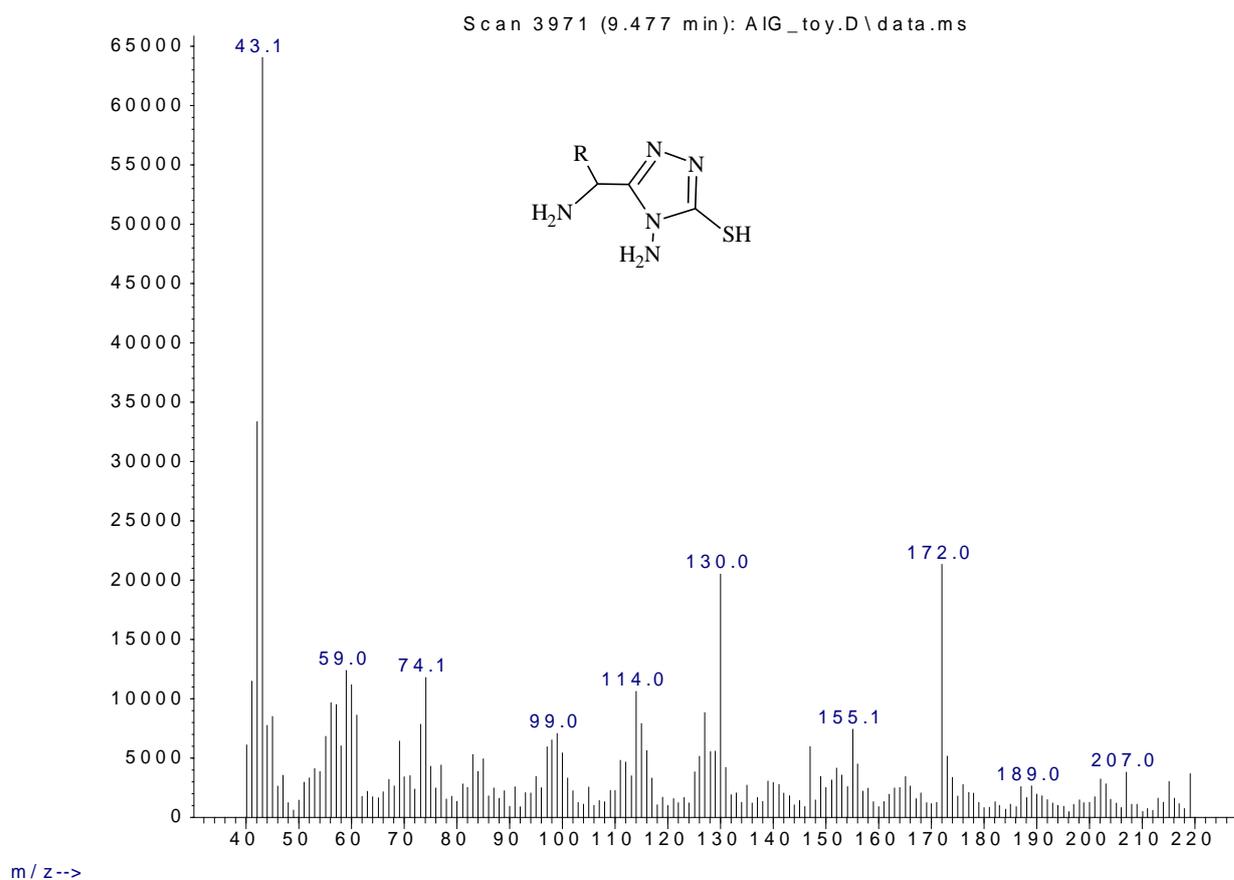


Figure 17: Spectre GC-MS de 4-amino-5-[1-amino-3-(methylsulfonyl)propyl]-4H-1,2,4-triazole-3-thiol (B-5); R= CH<sub>3</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-

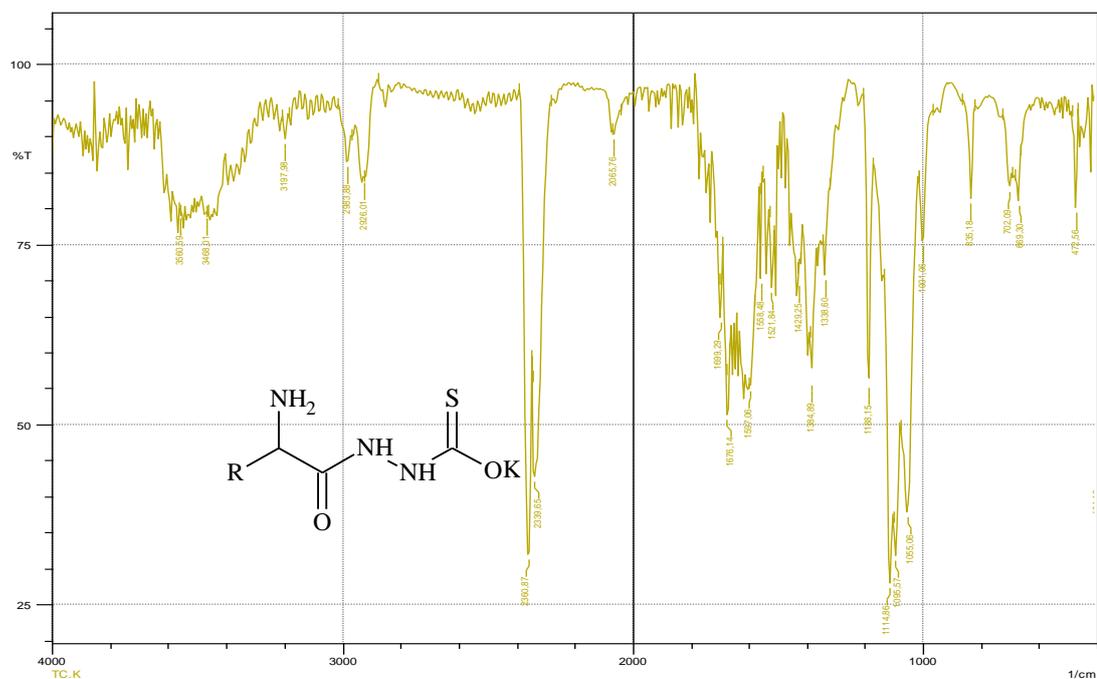


Figure 18: Spectre IR de Potassium 2-(2-amino-3-sulfanypropanoyl)hydrazinecarbothioate (B-6); R= CH<sub>3</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-

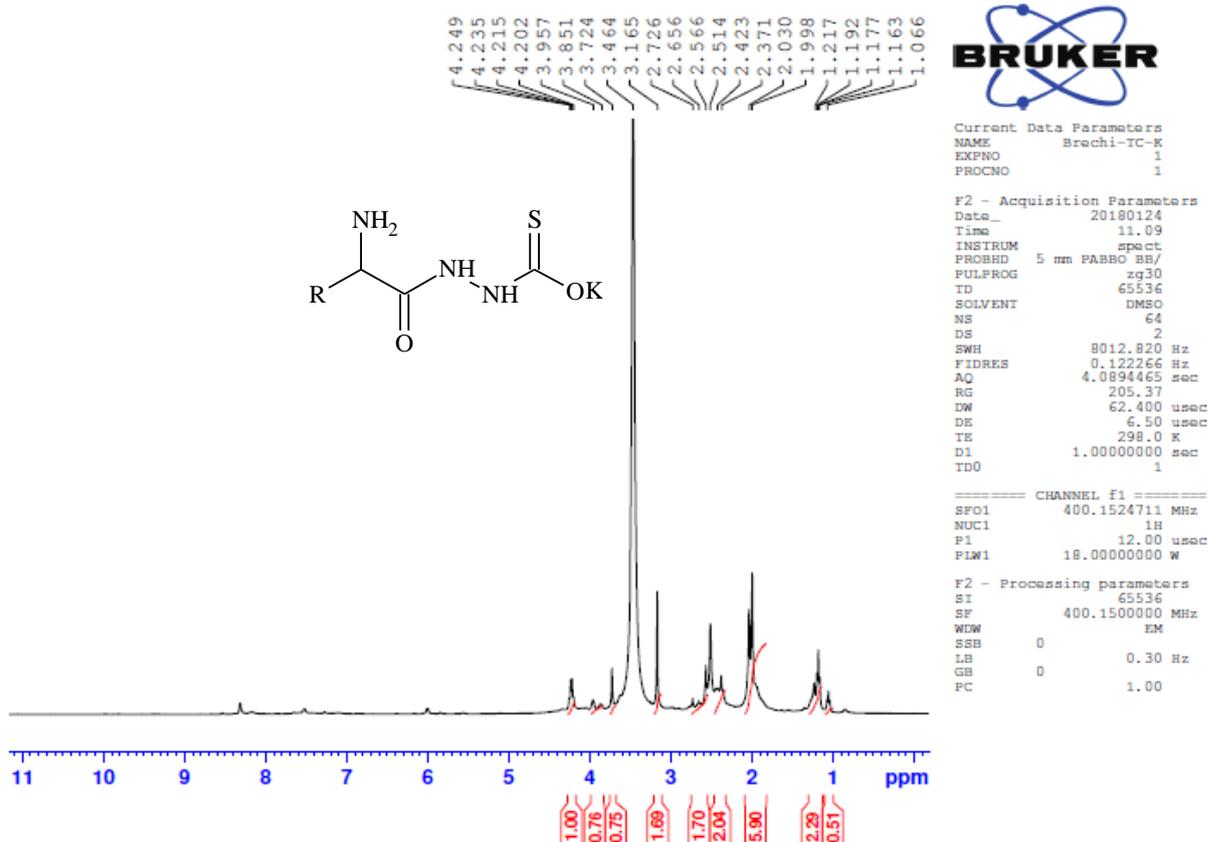


Figure 19a: Spectre  $^1\text{H}$ NMR de Potassium 2-(2-amino-3-sulfanylpropanoyl)hydrazinecarbothioate (B-6);  $R = \text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2-$

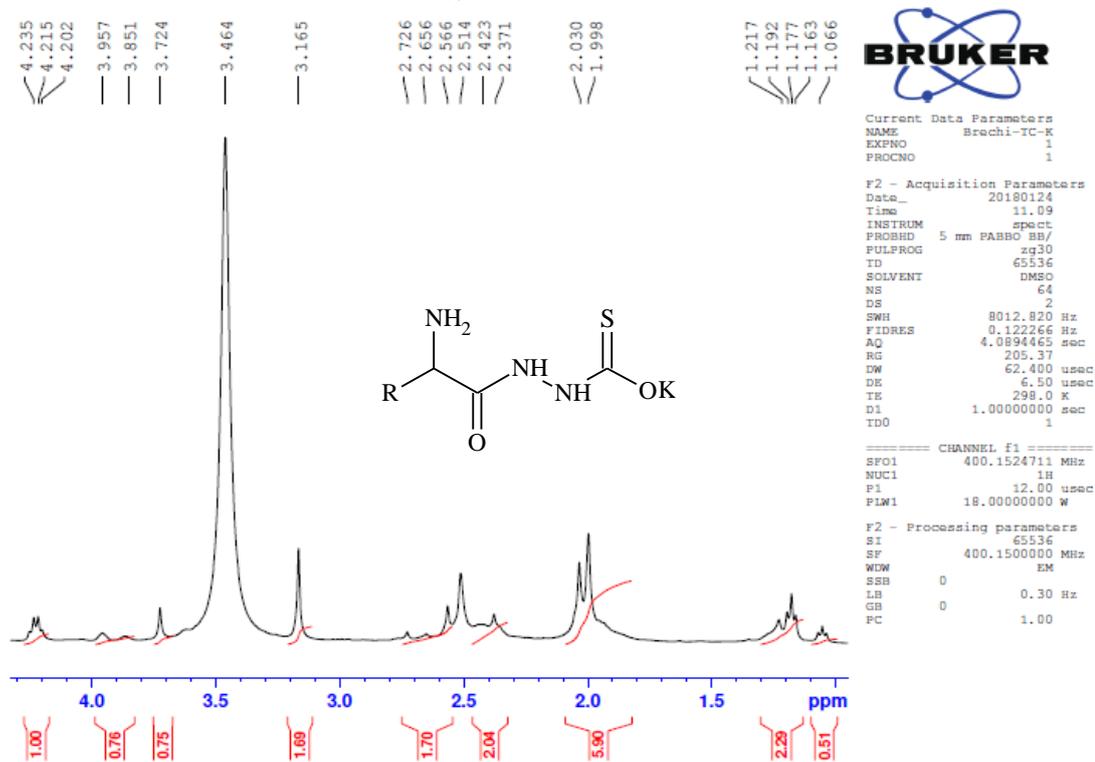


Figure 19b: Spectre  $^1\text{H}$ NMR de Potassium 2-(2-amino-3-sulfanylpropanoyl)hydrazinecarbothioate (B-6);  $R = \text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2-$

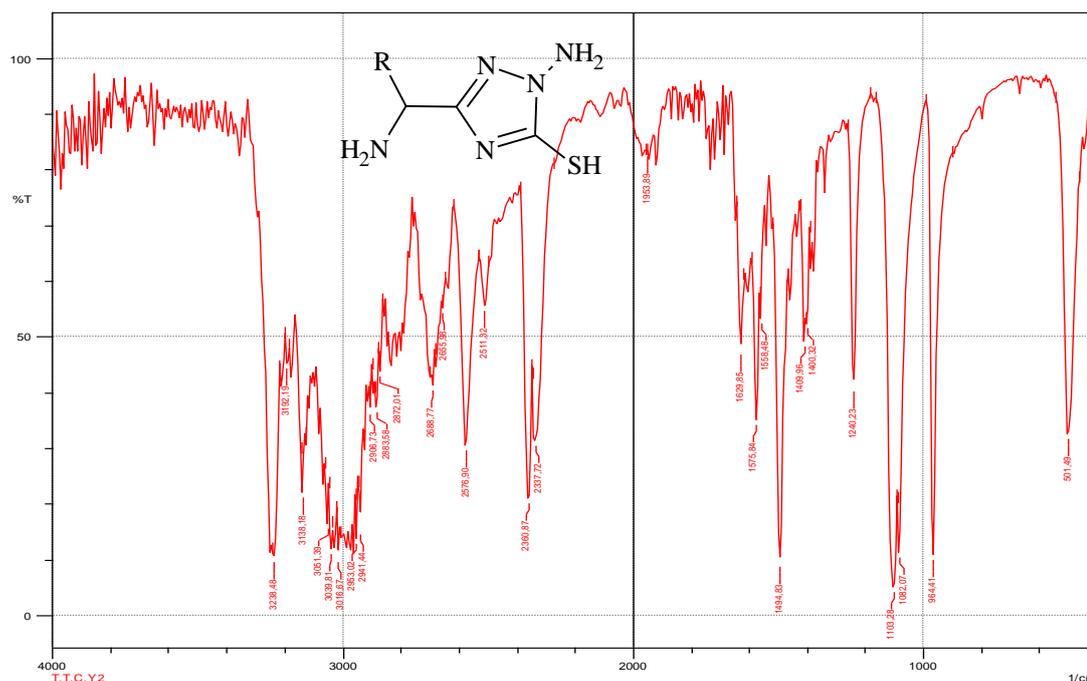


Figure 20: Spectre IR de 1-amino-3-[1-amino-3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-1,2,4-triazole-5-thiol (B-7); R = CH<sub>3</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-

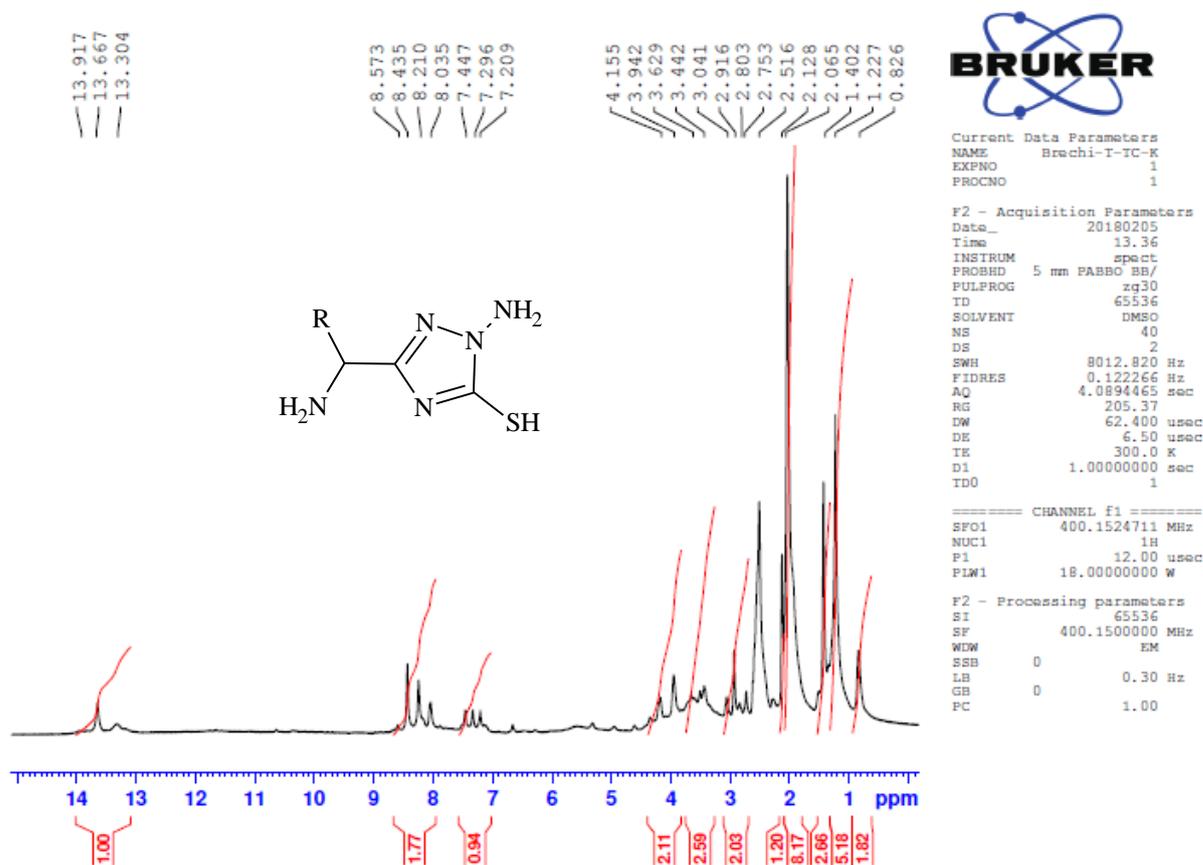


Figure 21: Spectre <sup>1</sup>H NMR de 1-amino-3-[1-amino-3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-1,2,4-triazole-5-thiol (B-7); R = CH<sub>3</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-

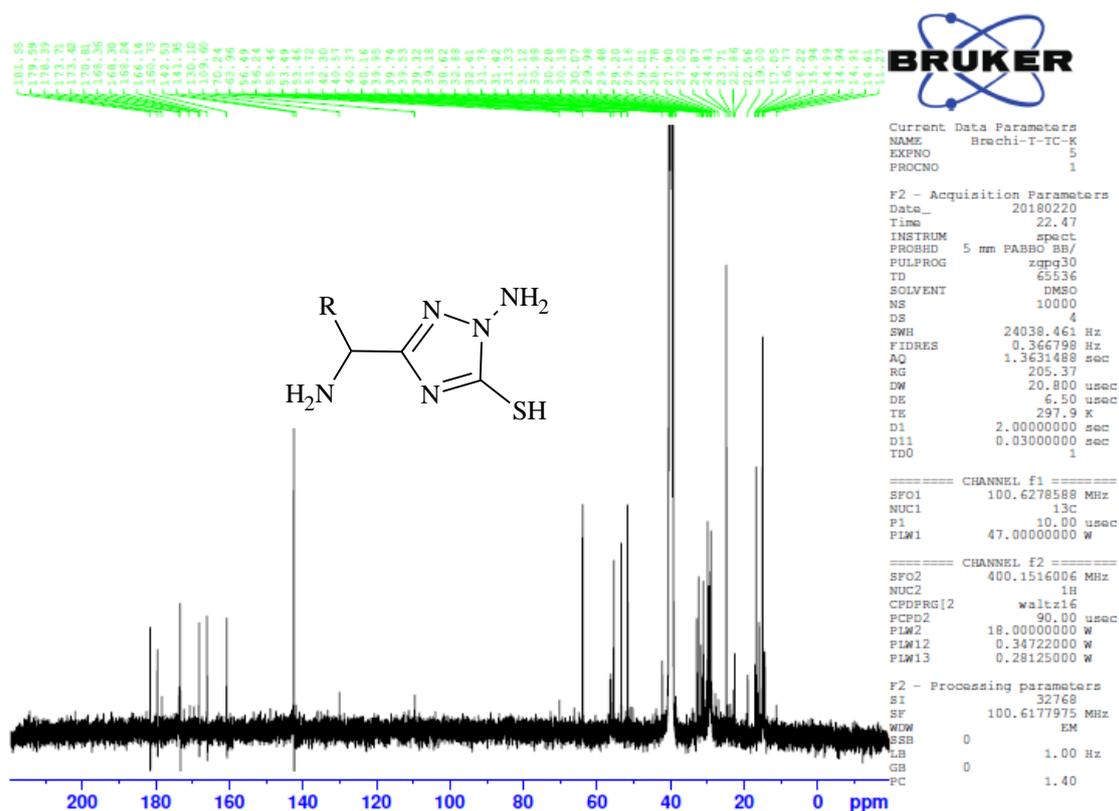
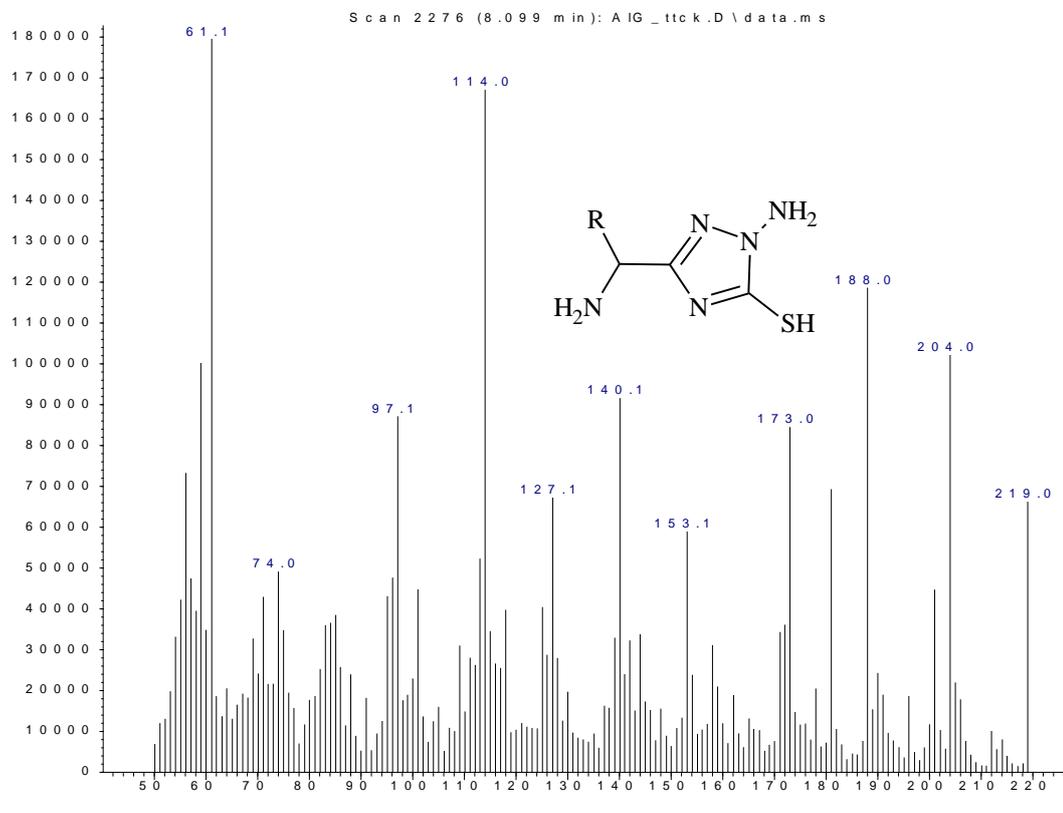


Figure 22: Spectre  $^{13}\text{C}$ NMR de 1-amino-3-[1-amino-3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-1,2,4-triazole-5-thiol (B-7); R =  $\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2$ -

Abundance



m / z-->

Figure 23: Spectre GC-MS de 1-amino-3-[1-amino-3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-1,2,4-triazole-5-thiol (B-7); R =  $\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2$ -

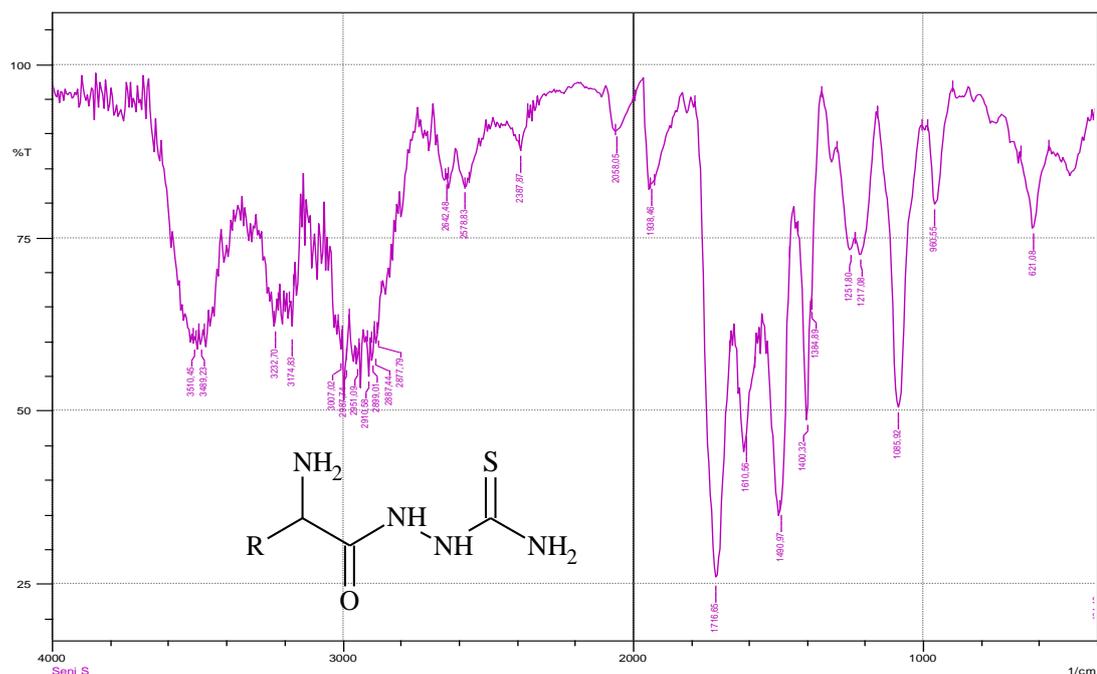


Figure 24: Spectre IR de 2-(2-amino-3 sulfanylpropanoyl)hydrazinecarbothioamide (B-8); R=  $\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2$ -

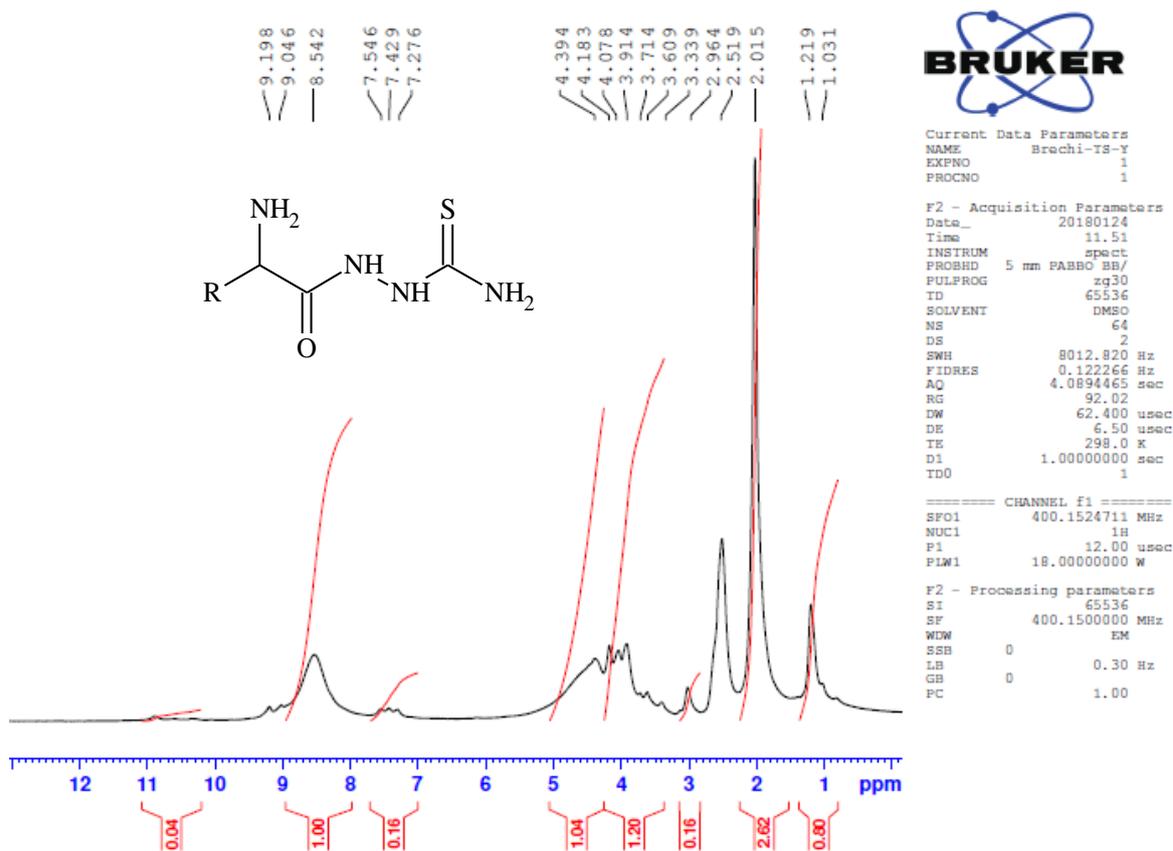


Figure 25: Spectre  $^1\text{H}$ NMR de 2-(2-amino-3 sulfanylpropanoyl)hydrazinecarbothioamide (B-8); R=  $\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2$ -



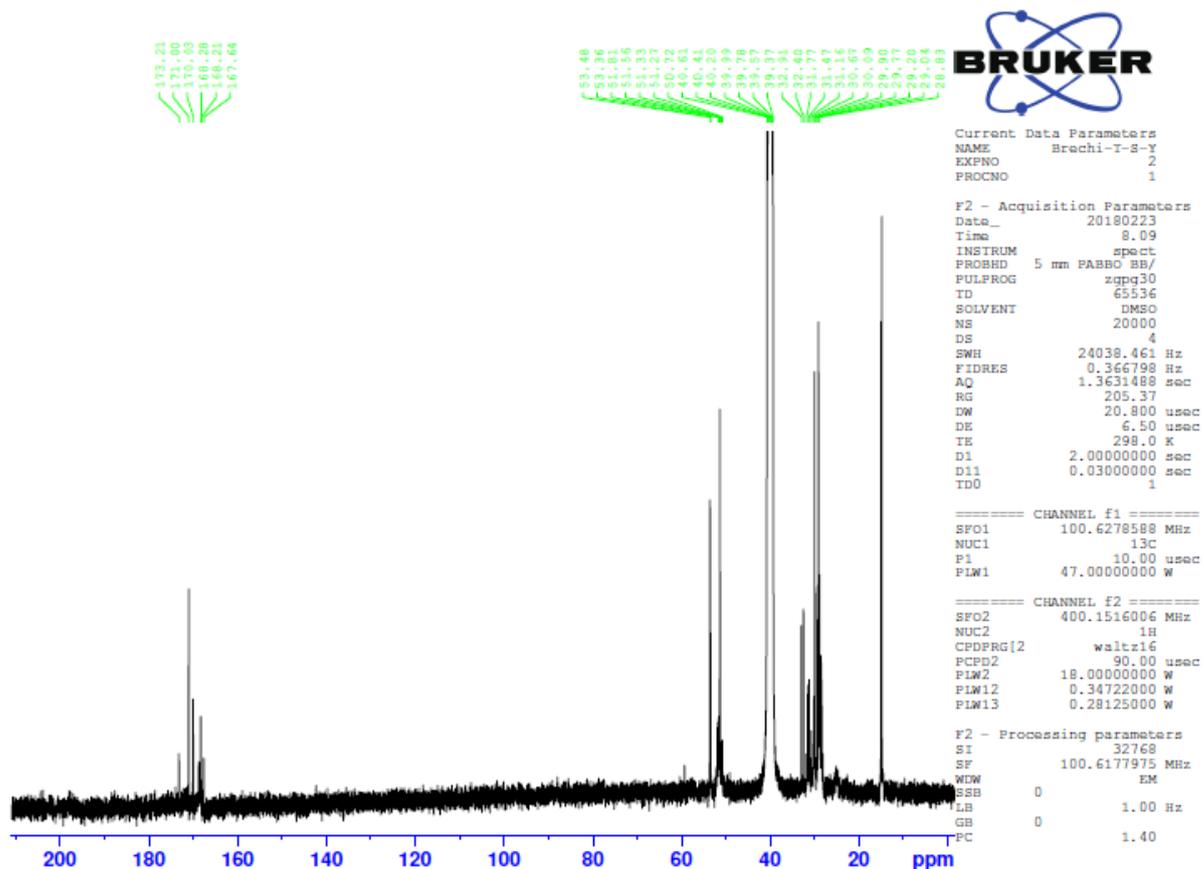


Figure 28: Spectre  $^{13}\text{C}$ NMR de 5-[1-amino-3-(methylsulfanyl)propyl]-1H-1,2,4-triazole-3-thiol (B-9); R =  $\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2$ -

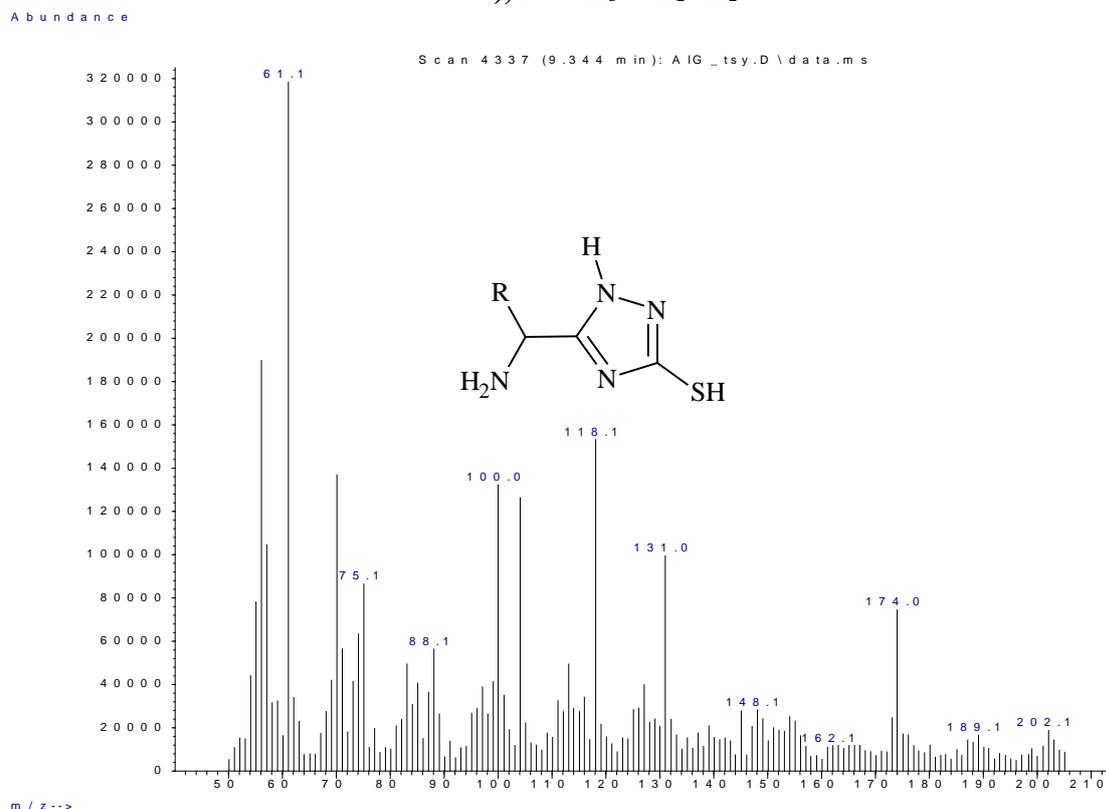


Figure 29: Spectre GC-MS de 5-[1-amino-3-(methylsulfanyl)propyl]-1H-1,2,4-triazole-3-thiol (B-9); R =  $\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2$ -

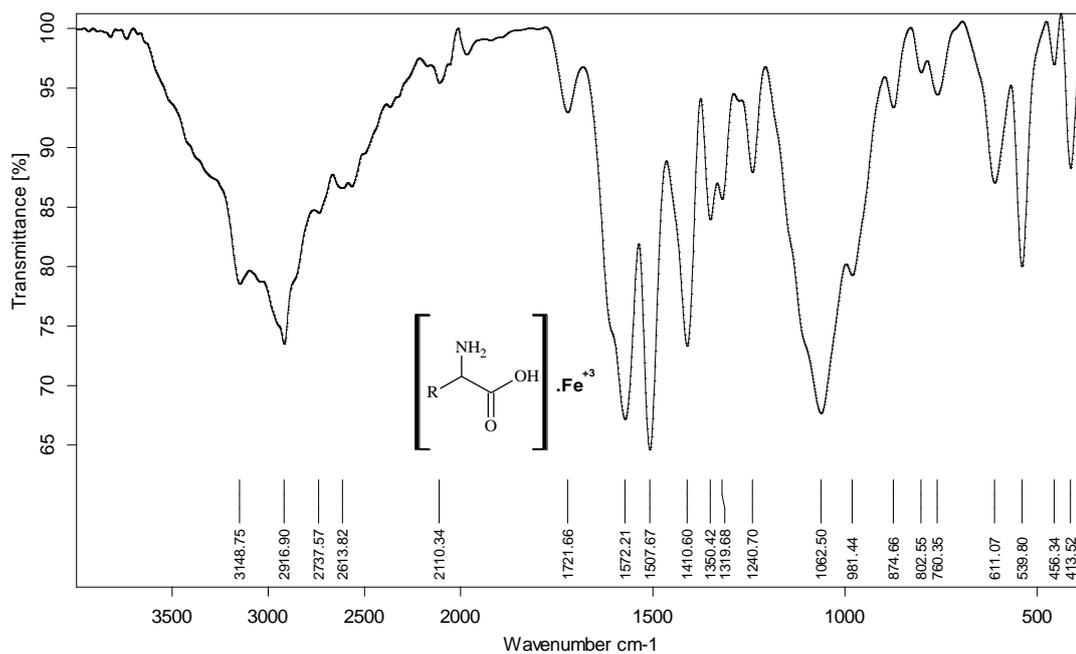


Figure 30: Spectre IR de complexe (B-1-1) = [L-methionine].Fe<sup>+3</sup>; R = CH<sub>3</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-

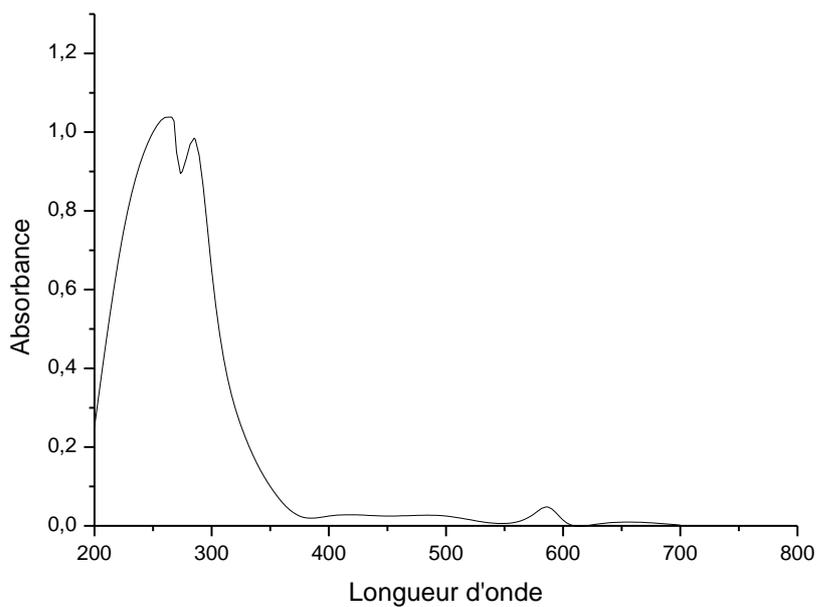
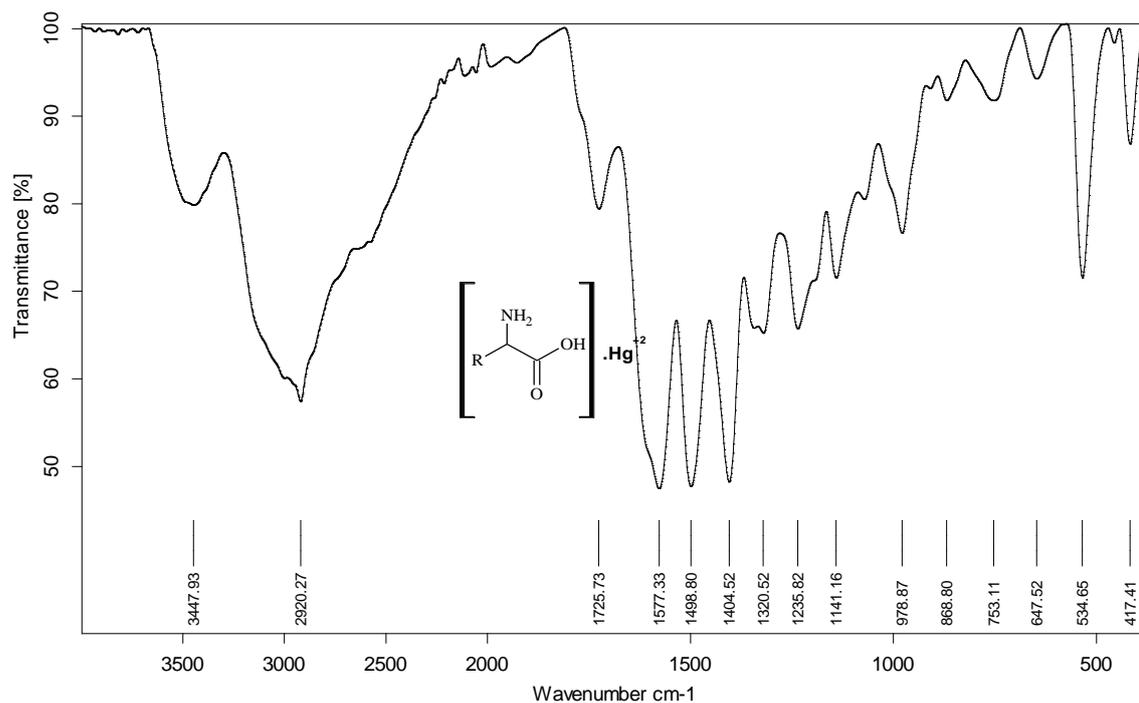
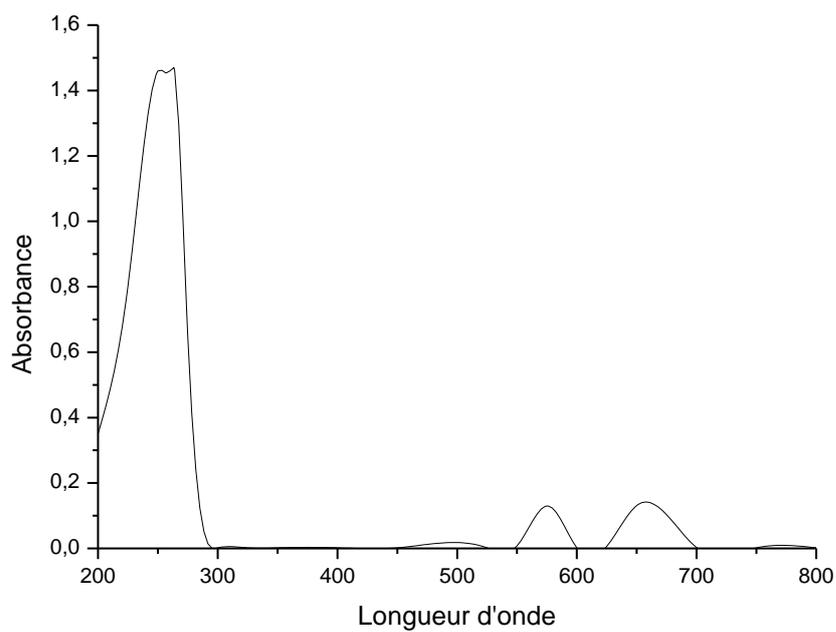


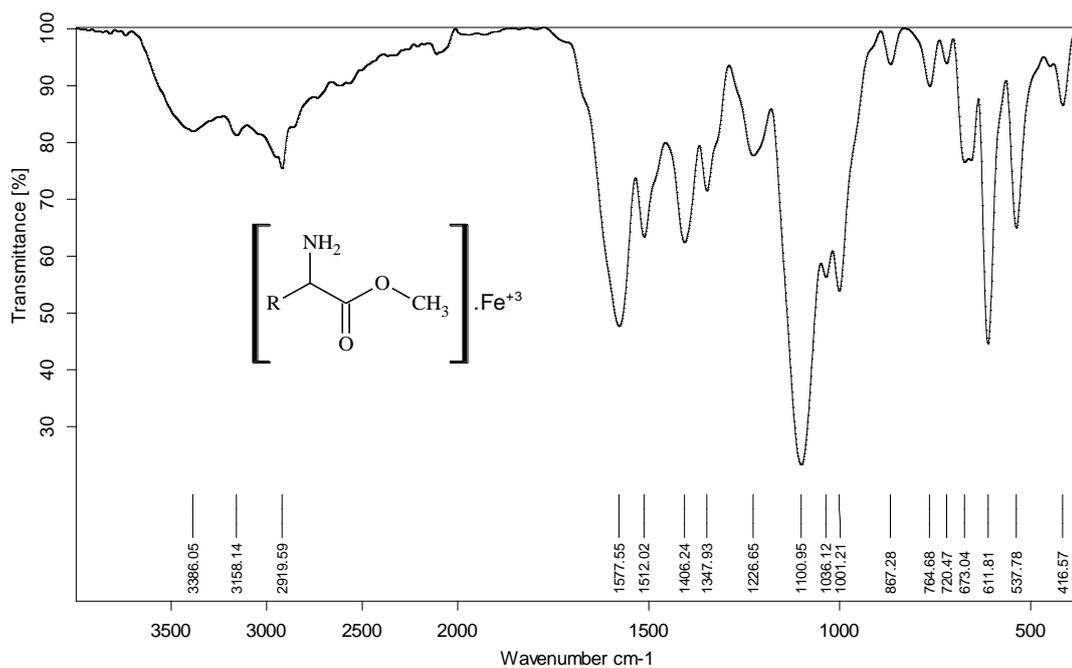
Figure 31: Spectre UV du complexe B-1-1



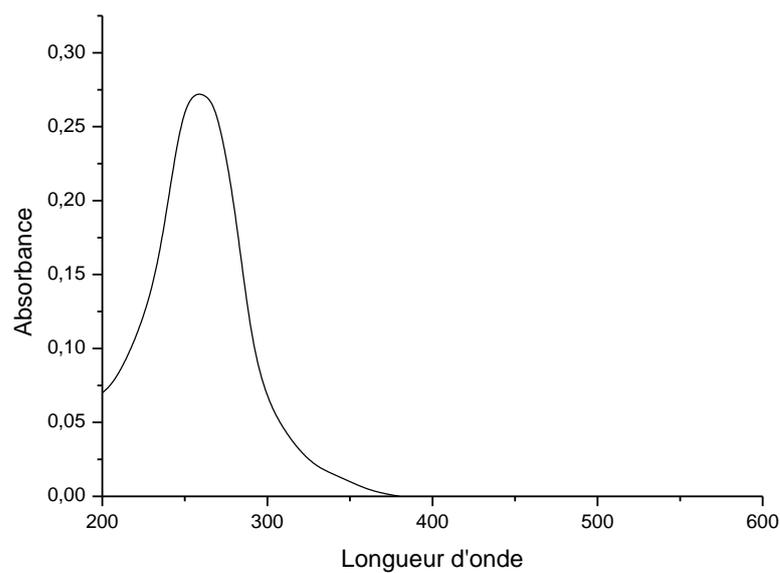
**Figure 32: Spectre IR de complexe (B-1-2) = [L-methionine].Hg<sup>+2</sup>; R= CH<sub>3</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-**



**Figure 33 : Spectre UV du complexe B-1-2**



**Figure 34: Spectre IR de complexe (B-2-1) = [methyl 2-amino-3-sulfanylpropanoate].Fe<sup>+3</sup>; R=CH<sub>3</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>**



**Figure 35 : Spectre UV du complexe B-2-1**

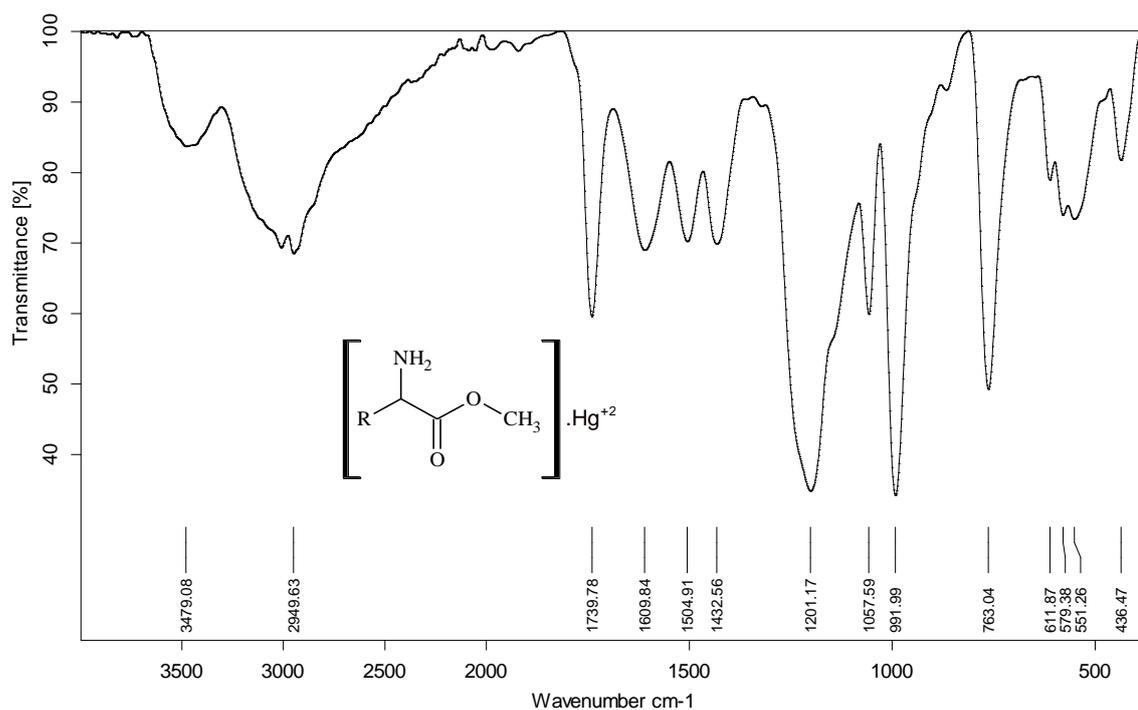


Figure 36: Spectre IR de complexe (B-2-2) = [methyl 2-amino-3-sulfanylpropanoate].Hg<sup>+2</sup>; R = CH<sub>3</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>

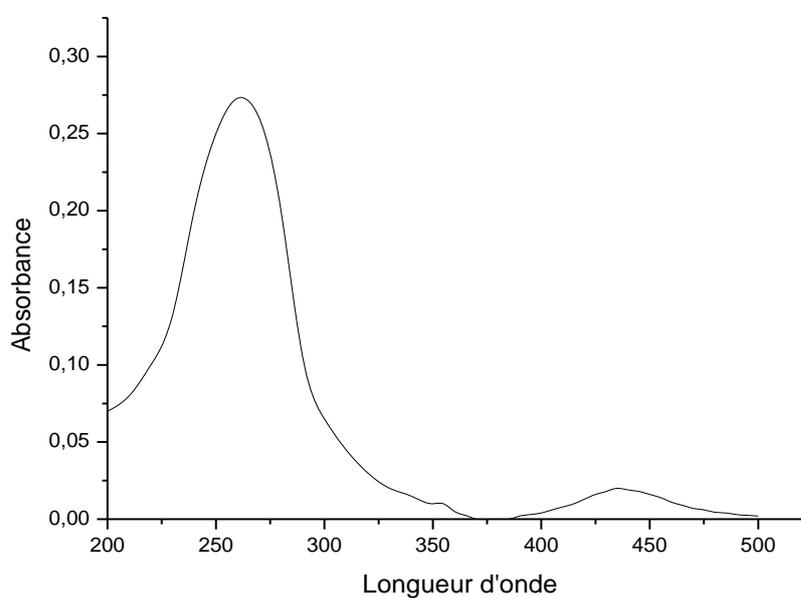
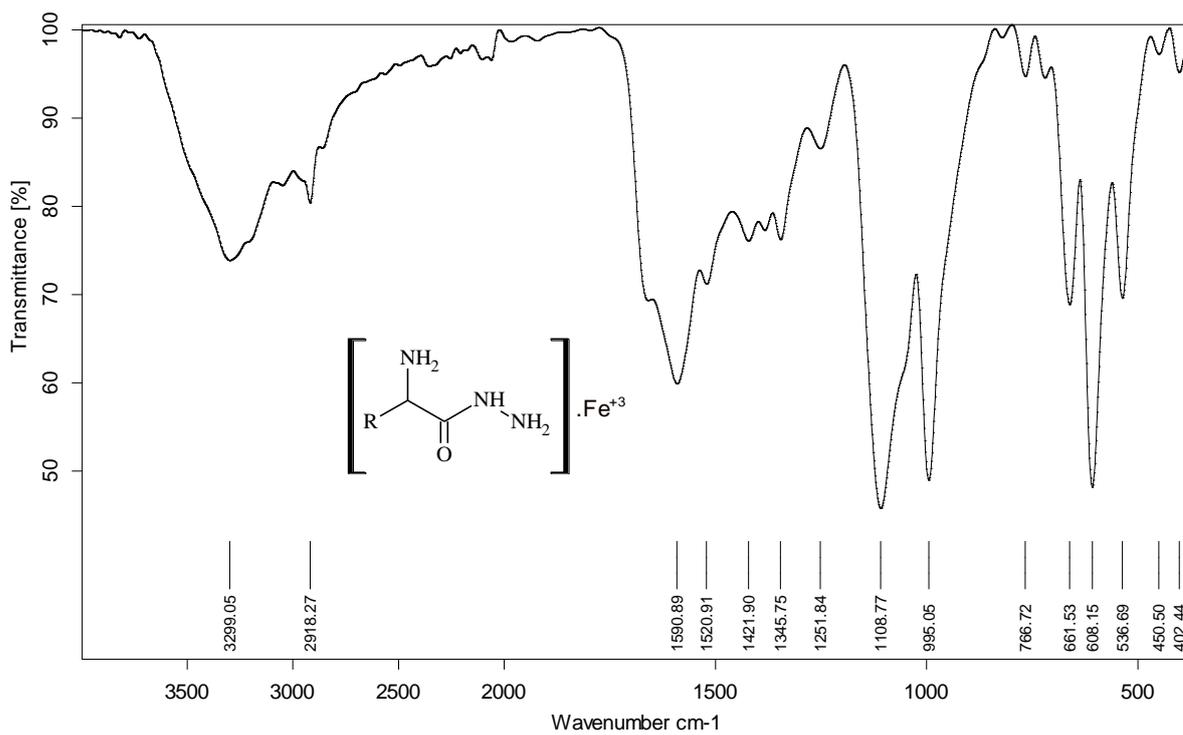
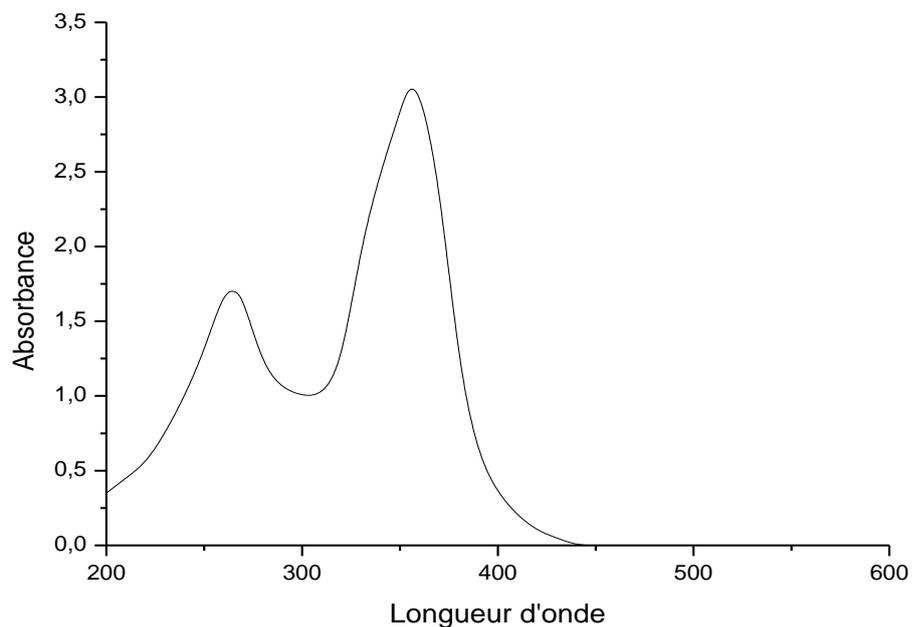


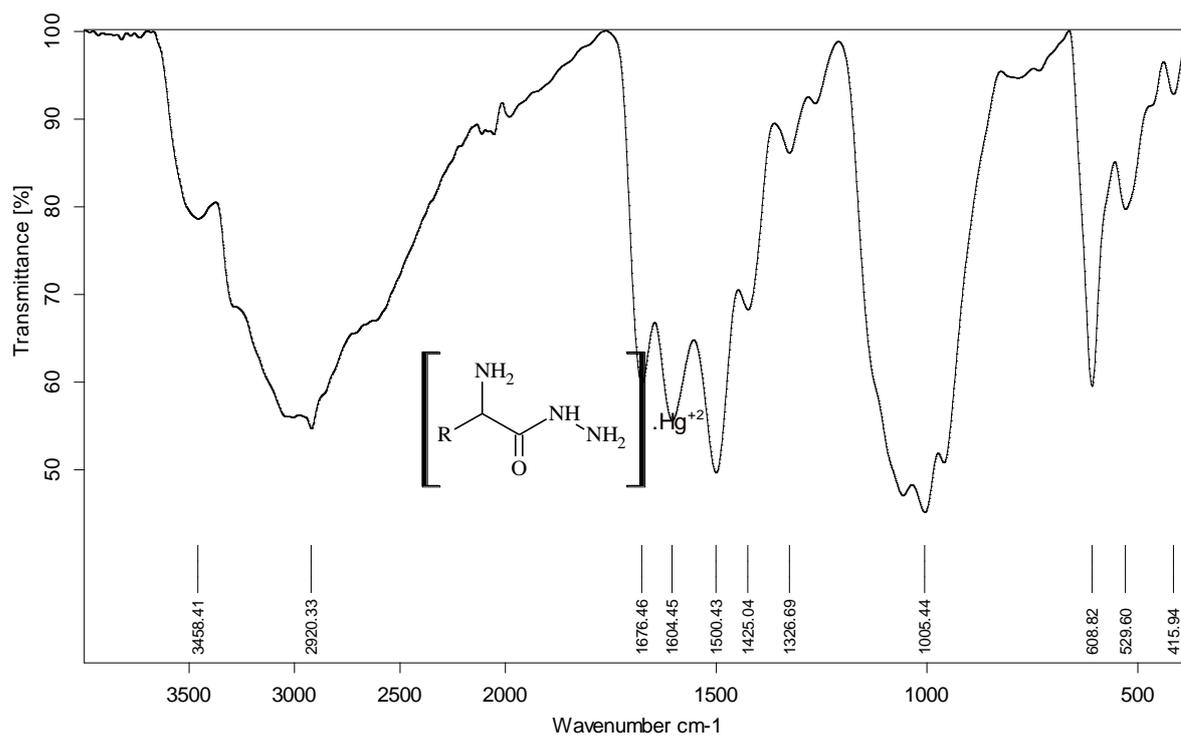
Figure 37 : Spectre UV du complexe B-2-2



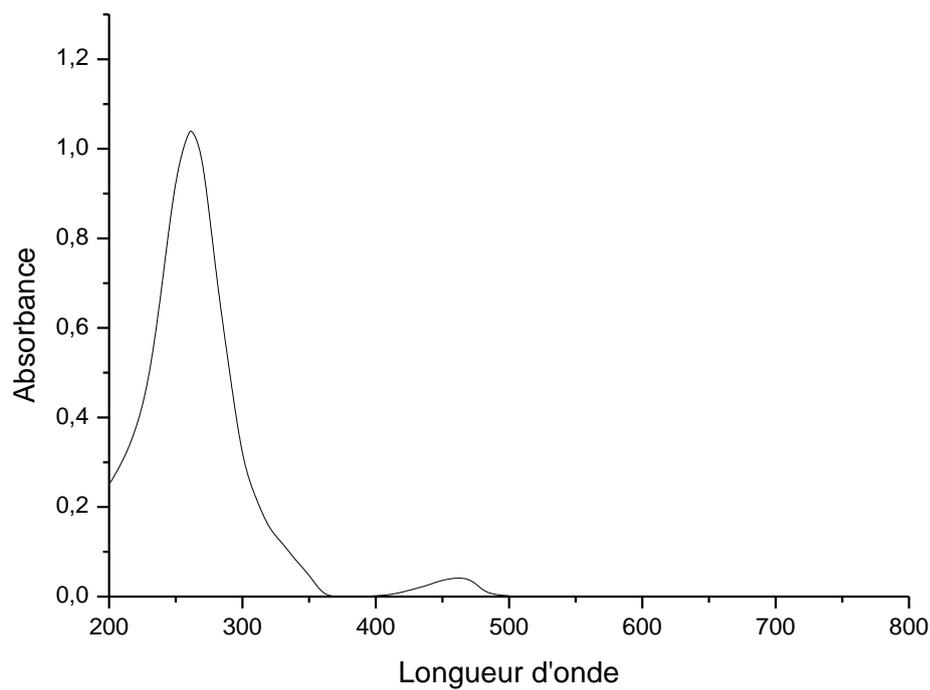
**Figure 38: Spectre IR de complexe (B-3-1) = [2-amino-4-(méthylsulfanyl)butanehydrazide].Fe<sup>+3</sup>;**  
**R= CH<sub>3</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>**



**Figure 39: Spectre UV du complexe B-3-1**



**Figure 40: Spectre IR de complexe (B-3-2) = [2-amino-4-(méthylsulfanyl)butanehydrazide].Hg<sup>+2</sup>;  
R= CH<sub>3</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-**



**Figure 41: Spectre UV du complexe B-3-2**

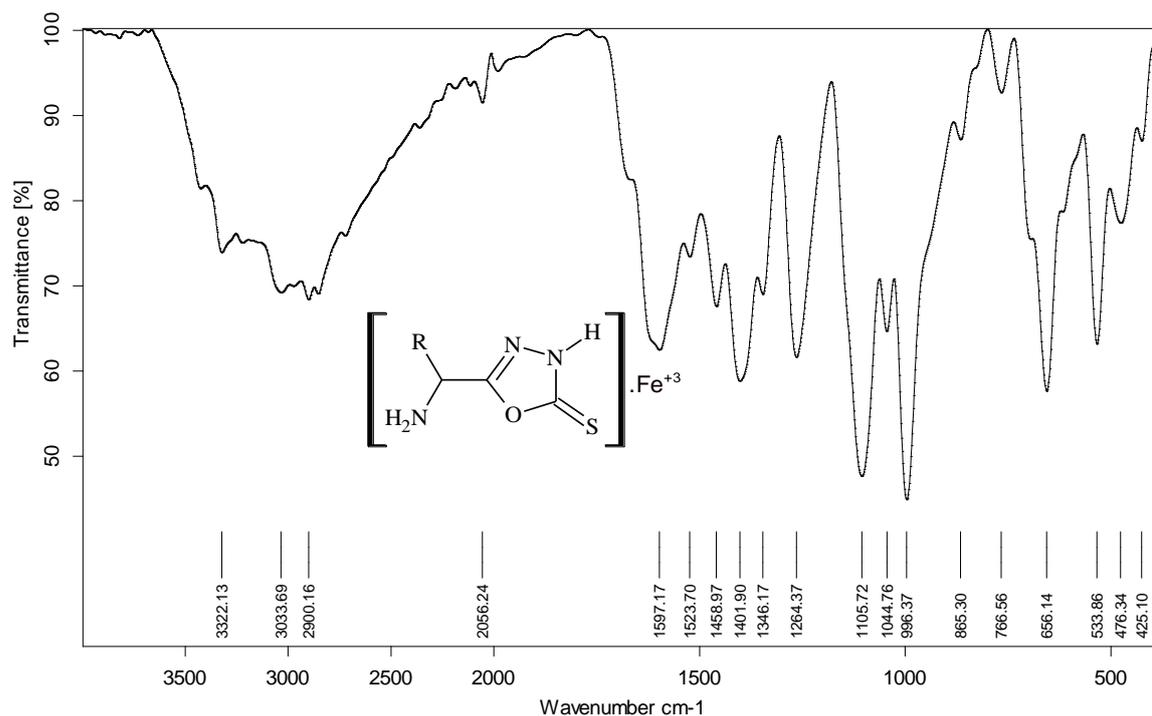


Figure 42: Spectre IR de complexe (B-4-1) = [5-[1-amino-3-(méthylsulfanyl)propyl]-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione].Fe<sup>+3</sup>; R=CH<sub>3</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-

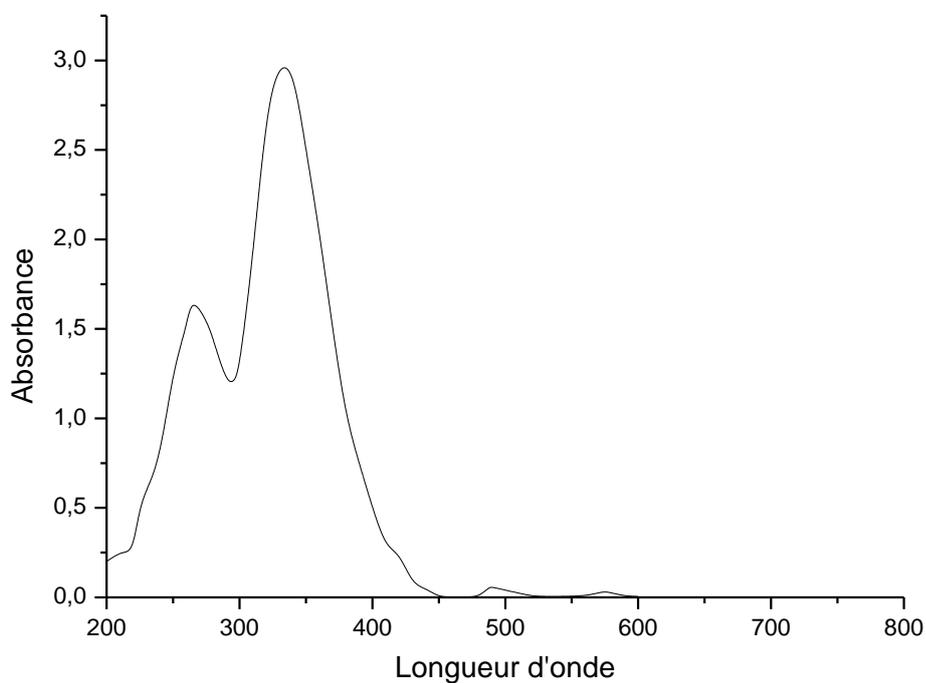


Figure 43: Spectre UV du complexe B-4-1

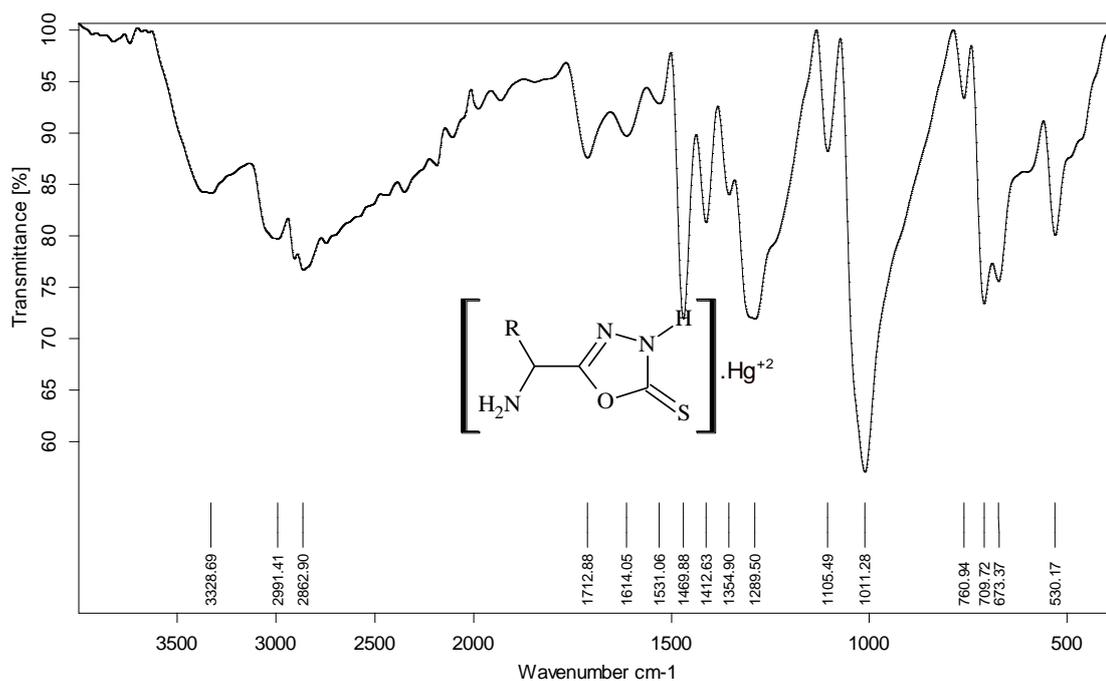


Figure 44: Spectre IR de complexe (B-4-2) = [5-[1-amino-3-(méthylsulfanyl)propyl]-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione].Hg<sup>+2</sup>; R=CH<sub>3</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-

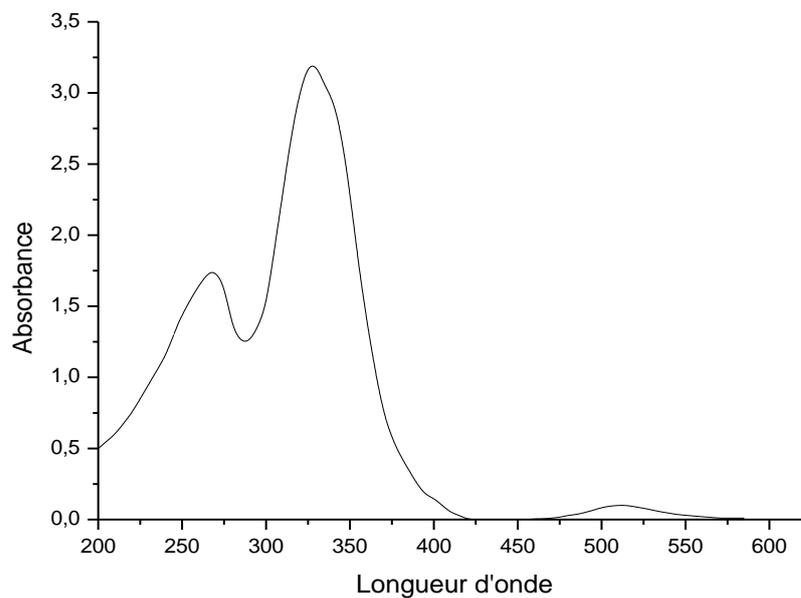


Figure 45: Spectre UV du complexe B-4-2

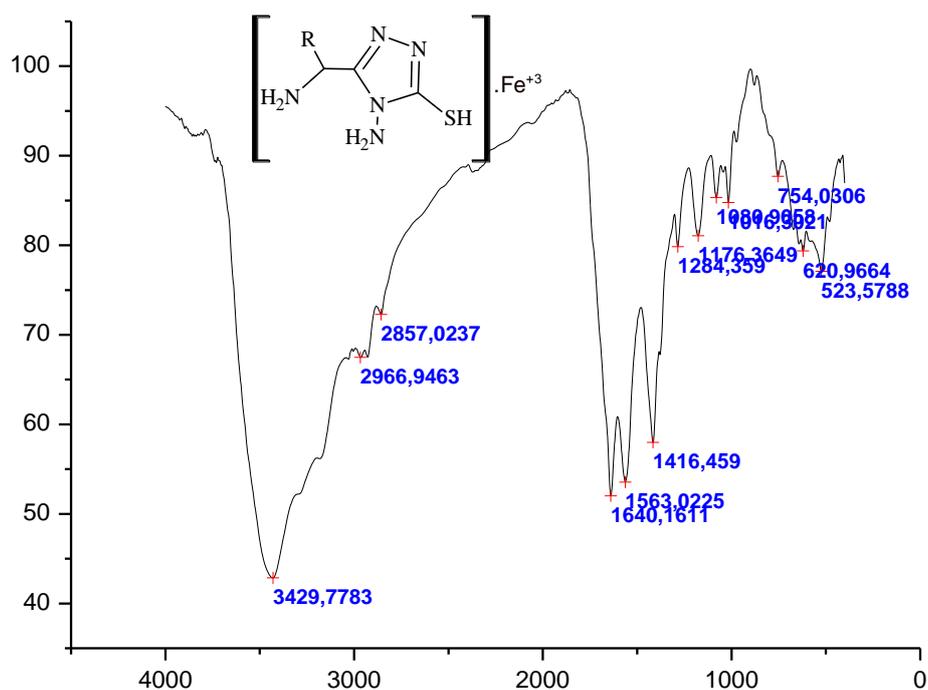


Figure 46: Spectre IR de (B-5-1) = [4-amino-5-[1-amino-3-(methylsulfanyl)propyl]-4H-1,2,4-triazole-3-thiol]. $\text{Fe}^{+3}$ ;  $\text{R}=\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2$ -

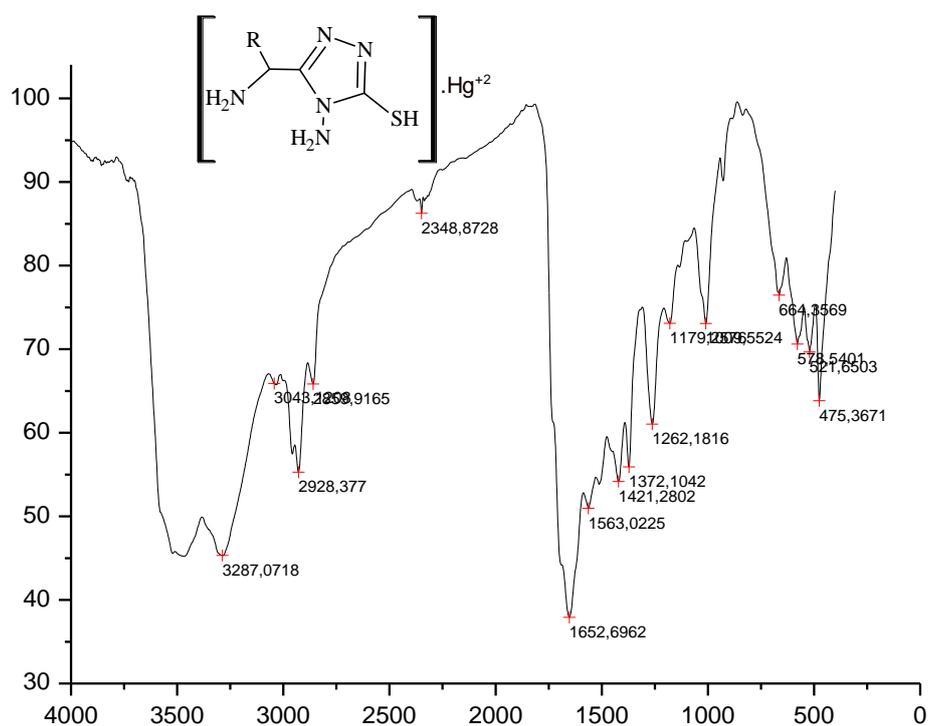


Figure 47: Spectre IR de (B-5-2) = [4-amino-5-[1-amino-3-(methylsulfanyl)propyl]-4H-1,2,4-triazole-3-thiol]. $\text{Hg}^{+2}$ ;  $\text{R}=\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2$ -

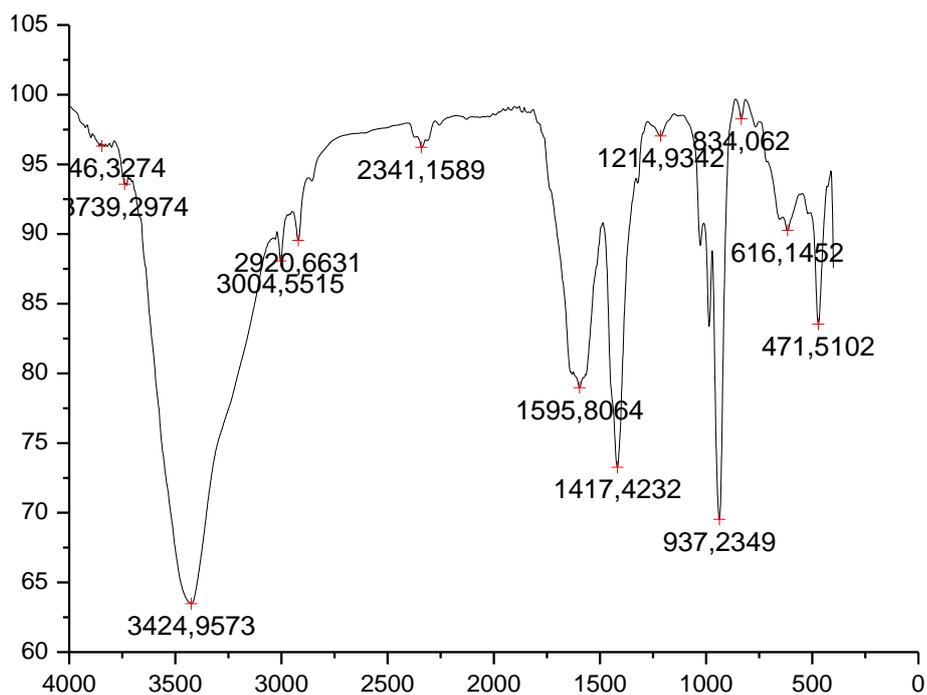


Figure 48: Spectre IR de (B-7-1) = [1-amino-3-[1-amino-3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-1,2,4-triazole-5-thiol].Fe<sup>+3</sup>; R=CH<sub>3</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-

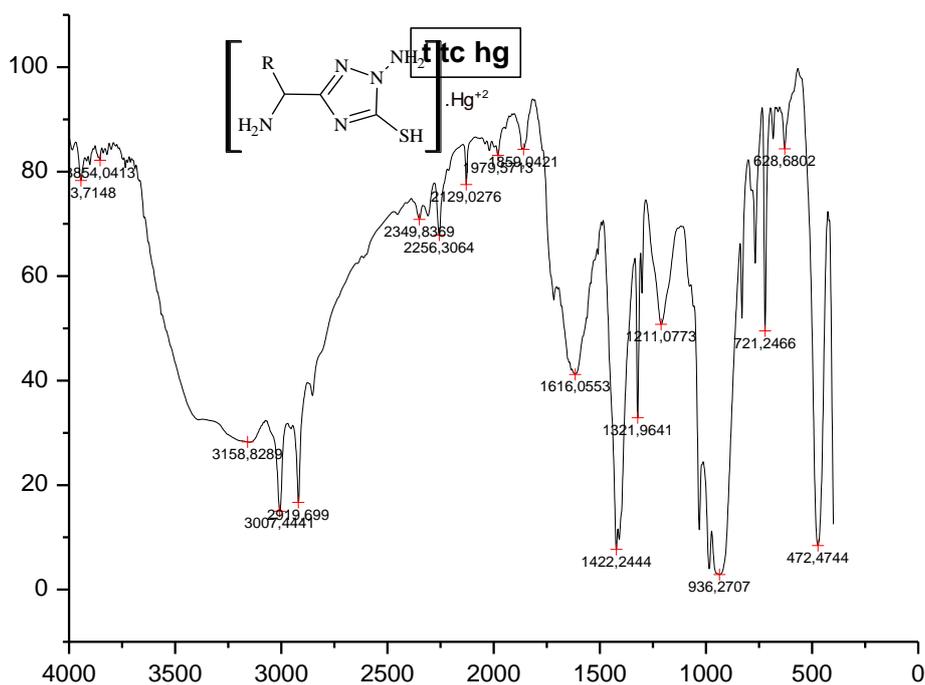
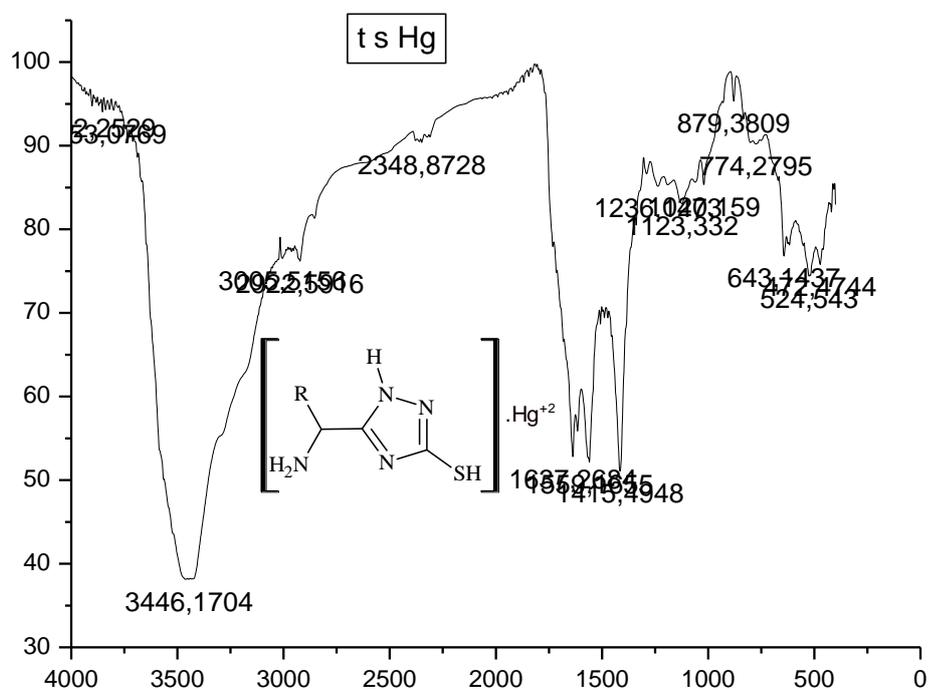
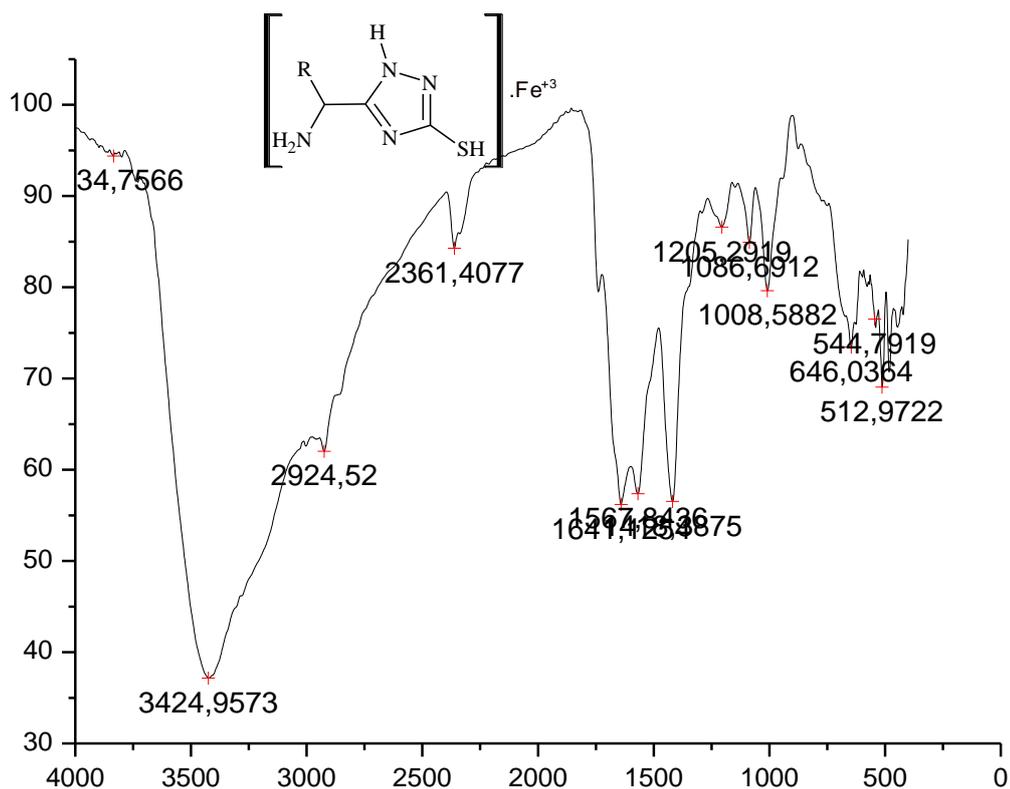


Figure 49: Spectre IR de (B-7-2) = [1-amino-3-[1-amino-3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-1,2,4-triazole-5-thiol].Hg<sup>+2</sup>; R= CH<sub>3</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-



## *Résumé*

## الملخص

أربعة مشتقات حلقيّة غير متجانسة جديدة 1,3,4-أوكساديازول ، 1,2,4-تريازول: 5-[1-أمينو-3- (ميثيل سلفانيل) بروبيل]-1,3,4-أوكساديازول-2-(3H)-ثيون (4)، 4-أمينو-5-[1-أمينو-3- (ميثيل سلفانيل) بروبيل]-4H-1,2,4-تريازول-3-ثيول (5)، 1-أمينو-3-[1-أمينو-3- (ميثيل سلفانيل) بروبيل]-1H-1,2,4-تريازول-5-ثيول (7)، و 5-[1-أمينو-3- (ميثيل سلفانيل) بروبيل]-1H-1,2,4-تريازول-3-ثيول (9) من ل-ميثيونين وتم معرفة بنيتها بتقنيات طيفية مختلفة: الأشعة تحت الحمراء، الأشعة فوق البنفسجية، الرنين النووي المغناطيسي للبروتون والكربون ومطيافية الكتلة. تم تكوين التكوين المعقدات مع أيونات الحديد الثلاثي والزنك الثنائي من الحلقات غير المتجانسة الأربعة 4، 5، 7 و 9. تمت مساعدة الأنشطة المضادة للميكروبات للوسائط الاصطناعية والمنتجات النهائية الأربعة باستخدام طريقة نشر القرص الورقي ضد سالبة الجرام. البكتيريا: *Escherichia coli* و *Pseudomonas aeruginosa* والبكتيريا موجبة الجرام: *Staphylococcus aureus* 25923 و *Staphylococcus aureus* 43300 وأظهرت نشاطاً متغيراً ضد بعض الكائنات الحية الدقيقة المختبرة.

**الكلمات المفتاحية:** ل-ميثيونين ، ديازول-ثيول، مخالف، مركب عضوي معدني، نشاط مضاد للجراثيم.

## Résumé

Quatre nouveaux dérivés hétérocycliques 1,3,4-oxadiazole, 1,2,4-triazole: 5-[1-amino-3-(methylsulfanyl)propyl]-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione (4), 4-amino-5-[1-amino-3-(methylsulfanyl)propyl]-4H-1,2,4-triazole-3-thiol (5), 1-amino-3-[1-amino-3-(methylsulfanyl)propyl]-1H-1,2,4-triazole-5-thiol (7), and 5-[1-amino-3-(methylsulfanyl)propyl]-1H-1,2,4-triazole-3-thiol (9) a été synthétisé à partir de la L-méthionine et caractérisé par différentes techniques spectroscopiques (FT-IR, UV-Vis, <sup>1</sup>H-RMN, <sup>13</sup>C-RMN et MS). La formation de complexes avec les ions Fe(III) et Hg(II) a été formée à partir des quatre hétérocycliques 4, 5, 7 et 9. Les activités antimicrobiennes pour les intermédiaires synthétiques et les quatre produits finaux ont été assistées en utilisant la méthode de diffusion sur disque de papier contre les bactéries Gram-négatives: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* et bactéries à Gram positif: *Staphylococcus aureus* 25923, *Staphylococcus aureus* 43300 et ont montré une activité variable contre certains des micro-organismes testés.

**Mots clés:** L-méthionine, thiols diazole, ligands, complexe organométallique, activité antibactérienne.

## Abstract

Four novel heterocyclic 1,3,4-oxadiazole, 1,2,4-triazole derivatives, namely : 5-[1-amino-3-(methylsulfanyl)propyl]-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione (4), 4-amino-5-[1-amino-3-(methylsulfanyl)propyl]-4H-1,2,4-triazole-3-thiol (5), 1-amino-3-[1-amino-3-(methylsulfanyl)propyl]-1H-1,2,4-triazole-5-thiol (7), and 5-[1-amino-3-(methylsulfanyl)propyl]-1H-1,2,4-triazole-3-thiol (9) have been synthesized from L-methionine and characterized by different spectroscopic techniques (FT-IR, UV-Vis, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR and MS). Complex formation with Fe(III) and Hg(II) and ions were formed from the four heterocyclic 4, 5, 7 and 9. The antimicrobial activities for synthetic intermediates and final four products were assisted using paper disk diffusion method against Gram-negative bacteria: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* and Gram-positive bacteria: *Staphylococcus aureus* 25923, *Staphylococcus aureus* 43300 and showed variant activity against some of the microorganisms tested.

**Keywords:** L-methionine, diazole thiols, ligands, organometallic complex, antibacterial activity.