

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université Mohamed Boudiaf- M'sila

Faculté des sciences  
Département de Chimie  
N°:



Domaine : Sciences de la Matière (SM)  
Filière : Chimie  
Option : Chimie Organique

Mémoire présenté pour l'obtention du diplôme  
De  
Master Académique en Chimie Organique  
Par :

M<sup>elle</sup>. GARECHE Fatima

## Thème

# Synthèse, Caractérisation et Étude de l'Activité Biologique de l'Azométhine *D*-Glucopyranose et de ses Complexes Métalliques

Devant le jury composé de :

M <sup>r</sup> . REFFAS Abdelbaki	Président	Université Mohamed Boudiaf -M'sila
M <sup>r</sup> . BOULEGHLEM Hocine	Encadreur	Université Mohamed Boudiaf- M'sila
M <sup>me</sup> . ZIDANE Salima	Examinatrice	Université Mohamed Boudiaf- M'sila
M <sup>me</sup> . Bakri Sara	Examinatrice	Université Mohamed El Bachir El Ibrahimi-BBA
M <sup>elle</sup> . CHERDOUD Firouz	Invité	Université Mohamed Boudiaf- M'sila

Année universitaire : 2022/2023

# Remerciement

**J**e tiens à remercier avant tout **DIEU** tout puissant qui ma à combler de ses bienfaits et ma a donné assez de force pour achever ce travail et de venir au bout de cette formation.

**J**e voudrais dans un premier temps remercier sincèrement mon encadreur **Dr. BOULEGHLEM Hocine**, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter ma réflexion.

**M**es vifs remerciements vont également aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à mon recherche en acceptant d'examiner mon travail et de l'enrichir par leurs propositions.

**M**es remerciements les plus vifs au **Dr. REFFAS Abdelbaki** pour avoir accepté d'être le président de jury, je tiens à exprimer mes remerciements au **Dr. ZIDANE Salima** d'avoir accepté d'examiner et juger ce travail.

**E**n fin, je remercie également toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

# Dédicace

*Je dédie ce modeste travail à :*

*A ma très chère mère, la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse.*

*A mon cher père, mon précieux offre du dieu, qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect.*

*A mes chères sœurs et mes chers frères qui m'avez toujours soutenu et encouragé durant ces années d'études.  
Que Dieu les protège et leurs offre la chance et le bonheur.*

*A mes chères amies, Promotion Master 2 chimie organique 2023.  
Mon professeur monsieur **BOULEGHLEM Hocine** qui m'a toujours encouragé Et il été le meilleur exemple pour moi.*

**G. Fatima...**

## Liste des Abréviations

GlcN	Glucosamine
Ac	Groupement acétyle
GPs	Groupements protecteurs
DMAP	Diméthylaminopyridine
CCM	Chromatographie sur couche mince
R <sub>f</sub>	Rapport frontal
Ni	Nickel
Mn	Manganese
Zn	Zinc
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
FTIR	Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier
UV	Ultra-Violette
DRX	Diffraction des Rayons X
HCl	Acide Chlorhydrique
MeOH	Méthanol
KOH	Hydroxyde potassium
Pdt	Produit départ
EtOH	Ethanol
DMF	Diméthyle formamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Dichlorométhane
<i>E. Coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
Rdt	Rendement
Pf	Point de fusion
Ma	Masse Moléculaire
R <sub>f</sub>	Rapport frontal

## Liste des Figures

Figure. I.1. Structure générale d'un groupement imine .....	8 -
Figure.I.2. Mécanisme réactionnel de formation d'une imine.....	8 -
Figure.I.3. Mécanisme réactionnel de formation d'imine dans un milieu .....	9 -
Figure.I.4. Isomérisation des imines.....	9 -
Figure.I.5. Réaction de déshydratation d'une d'azométhine catalysé par un acide.....	10 -
Figure.I.6 .Structure chimique de la glucosamine et du glucose. ....	13 -
Figure.I.7. Différentes sources d'invertébrés marins pour l'extraction de la chitine.....	13 -
Figure.I.8. Structure de chitine et de chitosane [36] .....	14 -
Figure.I.9.Présentation de la structure d'imine dérivé de la <i>D</i> -glucosamine .....	15 -
Figure.I.10. Synthèse de différents $\beta$ - <i>D</i> -glucosamin-azométhines à partir de différents aldéhydes....	15 -
Figure.I.11. Synthèse d'azométhin- $\beta$ - <i>D</i> -glucosamine à partir de <i>p</i> -méthoxybenzaldehyde .....	16 -
Figure.II.1. Réaction de complexation entre un ion métallique $M^{n+}$ et un ligand L .....	25 -
Figure.II.2. Exemple des sites de coordination.....	27 -
Figure.II.3.Tableau périodique des éléments chimiques.....	27 -
Figure.II.4. Métaux de transition de la première série présentant différents états d'oxydation .....	30 -
Figure.II.5. Couleurs des complexes de métaux de transition de la première série .....	31 -
Figure.II.6. Orbitales 3d dans un métal de transition.....	32 -
Figure.II.7. Champ exercé par les ligands dans une symétrie octaédrique .....	33 -
Figure.III.1. Spectrophotomètre Shimadzu™ UV 1800 .....	47 -
Figure.III.2. Structure chimique de 1,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -acétyl- $\beta$ - <i>D</i> -glucosamine hydrochloride (Pdt)....	48 -
Figure.III.2.1 : Synthèse de <i>N</i> -[(pyridin-2-ylimino) méthyl]-tétra- <i>O</i> -acétyl - $\beta$ - <i>D</i> -glucosamine (2-Imine) et <i>N</i> -[(pyridin-4-ylimino) méthyl]-tétra- <i>O</i> -acétyl- $\beta$ - <i>D</i> -glucosamine (4-Imine).....	50 -
Figure.III.3: Montage de chauffage à reflux avec réfrigérant à eau.....	51 -
Figure.III.3.1.Montage de chauffage à reflux (A) : Complexe de Zn ; (B) : Complexe de Ni (C) : Complexe de Mn .....	52 -
Figure.III.3.2.Synthèse de complexe Zinc, Nickel, et Manganese par <i>N</i> -[(pyridin-2-ylimino) méthyl]-tétra- <i>O</i> -acétyl- $\beta$ - <i>D</i> -glucosamine .....	52 -
Figure. III.3.3.Synthèse de complexe Zinc, Nickel, et Manganese par <i>N</i> -[(pyridin-4-ylimino) méthyl]-tétra- <i>O</i> -acétyl- $\beta$ - <i>D</i> -glucosamine .....	53 -
Figure.III.4.Structure de DPPH durant l'oxydation.....	54 -
Figure.IV.1 : Mécanisme réactionnel de de ligand <i>N</i> -[(pyridin-2-ylimino) méthyl]-tétra- <i>O</i> -acétyl- $\beta$ - <i>D</i> -glucosamine .....	58 -
Figure.IV.2 : Mécanisme réactionnel de ligand <i>N</i> -[(pyridin-4-ylimino) méthyl]-tétra- <i>O</i> -acétyl- $\beta$ - <i>D</i> -glucosamine .....	59 -

Figure.IV.3. Spectre d'absorption UV des deux l'imine-2 et de l'imine-4 dans l'éthanol pH = 7, C = 10 <sup>-3</sup> mol/L, T =25°C.....	61 -
Figure.IV.4 : Spectre d'absorption UV-visible de la comparaison entre imine-2 et ses complexes métalliques dans l'éthanol pH = 7, C = 10 <sup>-3</sup> mol/L, T =25°C .....	63 -
Figure.IV.5 : Spectre d'absorption UV-visible de la comparaison entre imine-4 et ses complexes métalliques dans l'éthanol pH = 7, C = 10 <sup>-3</sup> mol/L, T =25°C .....	64 -
Figure. IV.6. Activité de piégeage du DPPH du l'imine-2 et ses complexes .....	66 -
Figure.IV.7. Activité de piégeage du DPPH du l'imine-4 et ses complexes métalliques .....	66 -
Figure. IV.8. Effet de l'imine-2 libre et ses complexes métalliques sur <i>Staphylococcus aureus</i> et <i>Escherichia coli</i> .....	69 -
Figure. IV.9. Effet de l'imine-4 libre et ses complexes métalliques sur <i>Staphylococcus aureus</i> et <i>Escherichia coli</i> .....	70 -

### Liste des tableaux

Tableau.I.1. Représente les différents types des azométhines. ....	11 -
Tableau.II.1. Propriétés Physico-chimiques du manganèse, du Nickel et du Zinc .....	30 -
Tableau.II.2. La géométrie du complexe et type d'hybridation et le nombre de coordination.....	32 -
Tableau.IV.1 .Caractrisation des quelques propriétés physicochimiques des imines (imine-2 et imine-4) .....	60 -
Tableau.IV.2 : Données du spectre électronique d'imine-2 et d'imine-4 .....	60 -
Tableau .IV.3 : Tests de solubilité des complexes synthétisés dans les solvants à température ambiante (25°C).....	62 -
Tableau. IV. 4.Caractéristiques et propriétés physiques de Complexes métallique (Mn, Ni et Zn) ....	62 -
Tableau.IV.5 : Données du spectre électronique du 2-imine et ses complexes métallique .....	64 -
Tableau.IV.6: Données du spectre électronique du 4-imine et ses complexes métallique .....	65 -
Tableau.IV.7 :Activité antioxydante (activité de piégeage des radicaux libres DPPH d'imine-2 et ses complexes métalliques avec des valeurs IC <sub>50</sub> ) .....	67 -
Tableau.IV.8 :Activité antioxydante (activité de piégeage des radicaux libres DPPH d'imine-4 et ses complexes métalliques avec des valeurs IC <sub>50</sub> ) .....	67 -
Tableau. IV.9 : Diamètres des zones d'inhibition de la croissance bactérienne induite par l'imine-2 et ses complexes métalliques .....	68 -
Tableau IV.10 : Diamètres des zones d'inhibition de la croissance bactérienne induite par l'imine-4 et ses Complexes métalliques .....	69 -

## Summaries

Remerciement .....	I
Dédicace .....	II
Liste des Abréviations : .....	III
Liste des Figures .....	IV
Liste des tableaux.....	V
Summaries.....	VI
Introduction générale .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
Références Bibliographiques .....	- 3 -
Chapiter I: Étude Bibliographique Sur Les Azométhines & Glucosamine.....	- 6 -
I.1.Introduction : .....	- 7 -
I.2.1.Généralités sur les azométhines :.....	- 7 -
I.2.2. Définition d'azométhine : .....	- 7 -
I.2.3. Synthèse des azométhines : .....	- 8 -
I.2.4. Classification des azométhines:.....	- 10 -
I.2.5. Propriétés des azométhines.....	- 11 -
I.2.6. Utilisation des azométhines .....	- 11 -
I.2.6.1. Dans le domaine catalyse.....	- 12 -
I.2.6.2.Dans le domaine magnétisme .....	- 12 -
I.2.6.3. Dans le domaine biologie .....	- 12 -
I.3. Chimie de la Glucosamine (Osamine).....	- 12 -
I.3.1.Historique de la découverte du glucosamine .....	- 12 -
I.3.2.Généralité sur les osamines (oses aminés) : .....	- 13 -
I.3.3 .Activité pharmacologique et biologique des D-Glucosamine .....	- 13 -
I.4.Domains d'application de la <i>D</i> -glucosamine.....	- 14 -
I.5. Synthèse et la réactivité chimique d'azométhin-Glucosamine .....	- 14 -
I.5.1.Synthèse de <i>D</i> -glucosamin-azométhine.....	- 15 -
I.5.1.1.Synthèse d'azométhine- $\beta$ - <i>D</i> -glucosamine à partir du benzaldéhyde.....	- 15 -
I.5.1.2. Synthèse d'azométhine- $\beta$ - <i>D</i> -glucosamine à partir de <i>p</i> -anisaldehyde.....	- 15 -
I.6. Caractérisation des Glucosamin-azométhines .....	- 16 -
I.7.Différentes applications des dérivés à base de Glucosamine .....	- 16 -
I.8. Conclusion .....	- 17 -
Références Bibliographiques .....	- 18 -
Chapiter II: Chimie de Coordination et les Métaux de Transition.....	- 24 -
II.1. Introduction .....	- 25 -

II.2.1. Définition d'un complexe.....	- 25 -
II.2.2. Liaison de coordination.....	- 25 -
II.2.3. Structure d'un complexe.....	- 26 -
II.2.4. Classification des complexes.....	- 26 -
II.3. Métaux de transition :.....	- 27 -
II.3.1. Propriétés des métaux de transition :.....	- 28 -
II.3.2. Degrés d'oxydation.....	- 30 -
II.4. Formation des complexes de coordination :.....	- 31 -
II.4.1. Étude de la liaison chimique dans les complexes :.....	- 31 -
II.4.1.1. Théorie de la liaison de valence (théorie de Pauling).....	- 31 -
II.4.1.2. Théorie du champ cristallin.....	- 32 -
II.5. Stabilité des complexes à base d'azométhine :.....	- 33 -
II.6. Facteurs influençant la stabilité d'un complexe :.....	- 34 -
II.7. Caractérisation des complexes à base d'azométhine.....	- 34 -
II.8. Domaines d'applications des complexes à base d'azométhine.....	- 34 -
II.9. Conclusion :.....	- 36 -
Références bibliographiques.....	- 37 -
Chapitre III : Techniques générales et protocoles expérimentaux.....	- 44 -
1. Techniques générales et partie pratique :.....	- 45 -
III.1. Techniques générales :.....	- 45 -
III.1.1. Chromatographie:.....	- 45 -
III.1.1.a. Chromatographie sur couche mince (C.C.M).....	- 45 -
III.1.1.b. Chromatographie sur colonne.....	- 46 -
III.1.2. Spectroscopie.....	- 46 -
III.1.2.a. Spectrophotomètre Ultra violette (UV-visible).....	- 46 -
III.1.3. Point de fusion (PF).....	- 47 -
III.1.4. Conductimètre :.....	- 47 -
2. Partie Pratique.....	- 48 -
III.2.1.1. Réactifs et produits utilisés et leurs propriétés.....	- 48 -
III.2.1.2. Solvants utilisés :.....	- 49 -
III.3. Synthèse d'imine (Azométhine).....	- 49 -
III.3.1. Précautions pour la manipulation.....	- 49 -
III.3.1.1. Synthèse et caractérisation des ligands et les complexes.....	- 49 -
III.3.1.1.a. Synthèse des ligands.....	- 49 -
III.3.1.1.b. Synthèse des complexes à base du Zn(II), Ni(II) et Mn(II).....	- 51 -
III.4. Activité Biologique.....	- 53 -
III.4.1. Évaluation de l'activité antibactérienne.....	- 53 -

III.4.1. Évaluation de l'activité antioxydante .....	- 54 -
III.5. Analyse statistique .....	- 55 -
Références Bibliographiques .....	- 56 -
Chapitre IV : Résultats et discussions.....	- 57 -
IV. Résultats et Discussions.....	- 58 -
IV.1.1. Mécanisme Réactionnel.....	- 58 -
IV.1.2. Caractérisation physicochimique.....	- 59 -
IV.1.3. Chromatographie sur Couche Mince (CCM).....	- 60 -
IV.1.4. Spectroscopiques UV-Visible.....	- 60 -
IV.2. Synthèse des complexes à base du métal (II) .....	- 61 -
II.2.1. Caractérisation chimique des complexes obtenus .....	- 61 -
II.2.1.a. Teste la solubilité des complexes obtenus .....	- 61 -
IV. 2. 1. Chromatographie sur Couche mince des Complexes .....	- 62 -
IV. 2. 2. Caractérisation physicochimique des Complexes.....	- 62 -
IV. 2. 3. Caractérisations spectrales des complexes obtenus .....	- 63 -
IV.3. Activité biologique .....	- 65 -
IV.3.1. Activité antioxydante.....	- 65 -
IV.3.2. Activité Antibactérienne .....	- 68 -
Conclusion .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
Résumé.....	- 74 -

# Introduction Générale

Les azométhine (imines) sont une classe importante qui aide à élucider les mécanismes de diverses réactions dans les systèmes biologiques et chimiques en raison de la double liaison carbone-azote (C=N) [1], ils présentent une structure intéressante sur laquelle se construit une grande variété de molécules naturelle ou synthétique ayant des propriétés qui les rendent intéressants dans de nombreux domaines d'application [2]. Parmi ces substances naturelles nous nous sommes intéressés à la glucosamine [3].

La glucosamine est composée de glutamine (un acide aminé) [4]. Elle est présente chez un nombre d'organismes vivants, comme dans les carapaces d'insectes et de crustacés (crevettes, écrevisses, crabes .etc.) où elle a une fonction protectrice [5]. La *D*-glucosamine est produite naturellement dans le corps [6], elle est présente dans presque tous les tissus et est un composant fondamental de nos cartilages [7].

Les azométhine à base de glucosamine native et/ou modifiée, ont eu de nombreux rapports sur leurs applications en biologie et en médecine. De plus, l'utilisation dans l'industrie alimentaire et l'agricole. En revanche le potentiel probable de ces dérivés en tant que futures molécules bioactives, mais le problème de la stabilité de la fonction imine dans les milieux aqueux pose un problème dans certains composés [8], ce qui rend leurs utilités difficiles et limitée, pour cette raison, nous avons procédé à une formation d'un complexe métallique pour but d'améliorer la stabilité de ces dérivés [9].

Les complexes de coordination gagnent une importance ces dernières années, en particulier dans la conception de médicaments à action prolongée dans le métabolisme. Les complexes métalliques de ligand monodenté ont souvent été étudiés récemment en raison de leurs différences applications et dans l'amélioration de l'activités biologique.

Les métaux de transition sont essentiels au fonctionnement normal de l'organisme vivant et présentent donc un grand intérêt en tant que médicaments potentiels [10]. La chimie de coordination des ligands donneurs d'azote est un domaine de recherche actif [11]. Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés à la synthèse, à la caractérisation et à l'étude de l'activité biologique d'une imine à base de la *D*-glucosamine modifiée, dérivée de la condensation du pyridinecarboxaldehyde (2- et 4- pyridinecarboxaldehyde) avec le 1,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-2-déoxy-2-amino- $\beta$ -*D*-glucosamine et de ses complexes métalliques (Zn, Mn, et Ni). Les structures des ligands et de ces complexes ont été caractérisées par l'UV-visible, l'IR, le point de fusion et les mesures de la conductivité. De plus, l'activité biologique des ligands et leurs complexes a été examiné. Pour ce faire, nous avons reparti le mémoire en deux parties :

La première partie se divise en deux chapitres : étant la partie théorique est une synthèse bibliographique donnant un aperçu sur la glucosamine, l'azométhine et leurs différents

domaines d'application (chapitre I), et un aperçu général sur la chimie de coordination et sur les métaux de transition (chapitre II), ainsi qu'un aperçu sur leurs applications.

La deuxième partie : la partie expérimentale qui est consacrée à la description des méthodes suivies pour la synthèse des ligands et de leurs complexes (chapitre III), et le quatrième chapitre est consacré à l'interprétation des résultats obtenus.

On termine ce mémoire par une conclusion qui résume les principaux points étudiés avec les résultats et les perspectives attendues de ce travail.

## Références Bibliographiques

- [1]. M. Mikhailova, A. Kukushkin, V. Nazarov, A. Garnovskii, D. Pombeiro, L. Haukka, M. Keppler, B. Galanski. Amidines Derived from Pt (IV)-Mediated Nitrile–Amino Alcohol Coupling and Their Zn (II)-Catalyzed Conversion into Oxazolines". *Inorganic Chemistry*. **42** (8): 2805–13.
- [2]. W. Yang, H. Liu, D. Da-Ming. Efficient in situ Three-component Formation of Chiral Oxazoline-Schiff Base Copper(II) Complexes: Towards Combinatorial Library of Chiral Catalysts for Asymmetric Henry Reaction. *Org. Biomol. Chem.* **2010**; **8**: 2956-2960.
- [3]. J. Banoub, P. Boullanger, D. Lafont. Synthesis of oligosaccharides of 2-amino-2-deoxy sugars. *Chemical Reviews*, **1992**; 92(6): 1167–1195.
- [4]. M. Noguchi, T. Tanaka, H. Gyakushi, A. Kobayashi, S. Shoda. Efficient Synthesis of Sugar Oxazolines from Unprotected N-Acetyl-2-amino Sugars by Using Chloroformamidinium Reagent in Water. *The Journal of Organic Chemistry*. **2009**. 74(5): 2210–2212.
- [5]. H. Christensen, M. Christiansen, J. Petersen, H. Jensen. Direct formation of  $\beta$ -glycosides of N-acetyl glucosamine mediated by rare earth metal triflates. *Organic & Biomolecular Chemistry*. **2008**; 6(18):3276.
- [6]. S. Shoda, J. Kadokawa, M. Mito, S. Takahashi, M. Noguchi. Direct Conversion of 2-Acetamido-2-deoxysugars to 1,2-Oxazoline Derivatives by Dehydrative Cyclization in Water. *Heterocycles*. **2004**; 63(7): 1531-1542.
- [7]. A. Sherman, O. Yudina, Y. Mironov, E. Sukhova, A. Shashkov, V. Menshov, N. Nifantiev. Study of glycosylation with N-trichloroacetyl-d-glucosamine derivatives in the syntheses of the spacer-armed pentasaccharides sialyl lacto-N-neotetraose and sialyl lacto-N-tetraose, their fragments, and analogues. *Carbohydrate Research*. **2001**; 336(1): 13–46.
- [8]. T. Rising, T. Claridge, N. Davies, D. Gamblin, J. Moir, A. Fairbanks. Synthesis of N-glycan oxazolines: donors for endohexosaminidase catalysed glycosylation. *Carbohydrate Research*. **2006**; 341(10): 1574–1596.
- [9]. L. Kafi-Ahmadi, A. Marjani, M. Pakdaman-Azari. Synthesis characterization and antibacterial properties of N, N'-bis (4-dimethylaminobenzylidene) benzene-1, 3-diamine as new Schiff base ligand and its binuclear Zn (II), Cd (II) complexes, South African *Journal of Chemistry*. **2018** ;71: 155–159 .

[10]. J.Kadokawa, S.Kasai, Y.Watanabe, M.Karasu, H.Tagaya, K.Chiba.Synthesis of Natural- and Non-natural-type Aminopolysaccharides: 2-Acetamido-2-deoxy- $\beta$ -d-glucopyranan Derivatives by Acid-Catalyzed Polymerization of 2-Methyl (3, 6- and 3,4-di-O-benzyl-1,2-dideoxy- $\alpha$ -d-glucopyrano)-[2,1-d]-2-oxazolines Involving Stereoregular Glycosylation. *Macromolecules*.**1997**; 30(26): 8212–8217.

*Partie I*  
*Étude Bibliographique*

# Chapitre I: Étude Bibliographique Sur Les Azométhines & Glucosamine

**I.1.Introduction :**

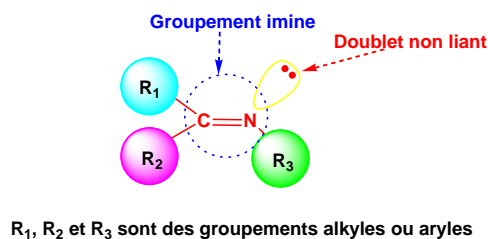
Les dérivés de l'azométhine (une imine) sont très importants et constituent le composé initiateur de la plupart des produits chimiques de synthèse composés dans tous leurs domaines. Le premier à le préparer et à l'isoler était le scientifique allemand **Hugo Schiff** en 1864 de la condensation du groupe carbonyle (aldéhyde, cétone) avec un composé aminé primaire (aliphatique, aromatique) [1]. Les molécules renfermant un atome d'azote constituent une catégorie de composés d'une importance capitale en pharmacologie [2]. Elles sont devenues plus significatives dans les domaines de la médecine et de la pharmacologie en raison de leur large gamme d'activités biologiques [3] telles que les anti-inflammatoires [4], les analgésiques [5], les antimicrobiens,... etc. [6].

**I.2.1.Généralités sur les azométhines :**

Les dérivés de l'azométhine sont généralement des solides cristallins et se caractérisent par leur instabilité dans des solutions aqueuses [7]. L'azométhine dérivées d'aldéhyde ou de cétones aromatiques avec amine aromatique sont plus stables que ceux dérivés d'aldéhydes ou de cétones aliphatiques en raison de l'apparition de résonance [8]. Les différentes des dérivées a bases d'azométhine jouent un rôle essentiel dans les activités biologiques et pharmacologiques et entrent également dans la fabrication de anti-inflammatoire, analgésique, antipyrétique, antiviral et dans la lutte contre les rhumatismes [9]. De plus elles sont devenues couramment utilisées comme ligandes en chimie de coordination à travers leurs symétries avec des éléments de transition [10].

**I.2.2. Définition d'azométhine :**

L'azométhine est une substance organique qui se distingue par la présence d'une liaison double entre le carbone et l'azote, ainsi qu'un couple électronique. En outre, l'azote est connecté à un autre groupe alkyle ou à un atome d'hydrogène grâce à son troisième électron de valence. Elle est définie comme étant le produit résultant de la condensation d'une amine primaire avec une cétone ou aldéhyde, comportant une double liaison carbone-azote avec l'atome d'azote lié à un groupe aryle ou alkyle. Elle au sens large a une formule générale de type  $R_1R_2C=NR_3$ , où **R** est une chaîne organique (**Figure.I.1**).

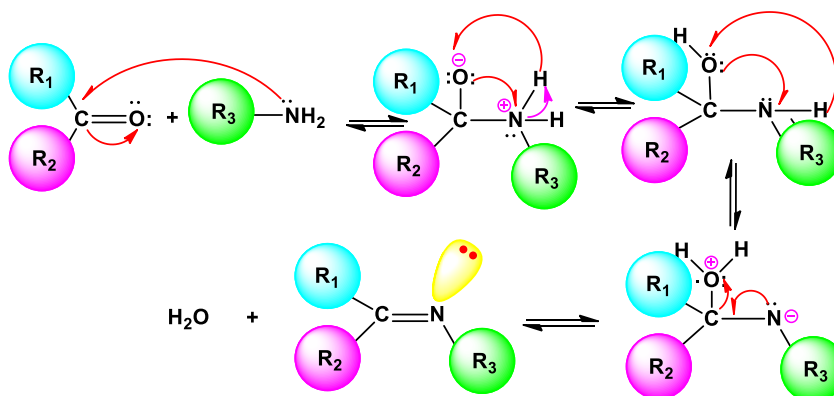


**Figure. I.1. Structure générale d'un groupement imine**

Certains limitent la définition aux aldimines secondaires (azométhines ou le carbone n'est lié qu'à un seul hydrogène), et ont donc pour formule générale  $(C=N)$ . La chaîne carbonée sur l'atome d'azote fait des azométhines stable [11].

### I.2.3. Synthèse des azométhines :

Une imine est définie comme étant le résultat de la réaction d'une amine primaire avec une cétone ou un aldéhyde. Le composé issu de la séquence réactionnelle ci-dessous contient une fonction iminique (**Figure.I.2**).

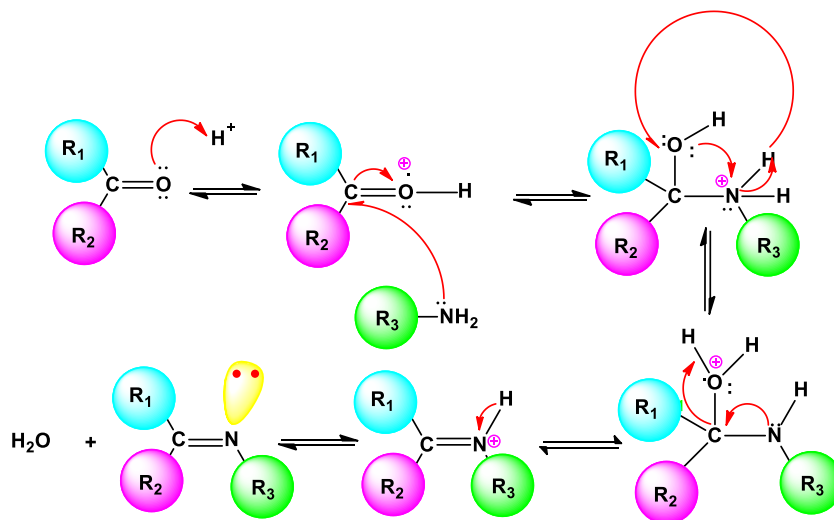


**Figure.I.2. Mécanisme réactionnel de formation d'une imine**

En général, la réversibilité de cette réaction impose souvent l'élimination de l'eau du milieu réactionnel afin de déplacer l'équilibre vers la droite ou vers la formation de l'azométhine.

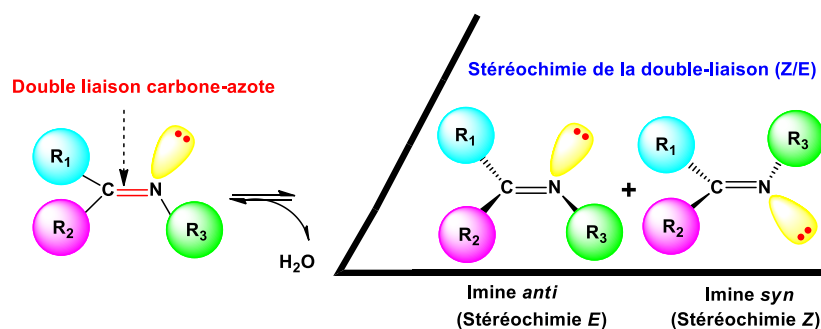
La première étape dans cette réaction c'est l'attaque nucléophile de l'atome d'azote de l'amine sur le carbone de carbonyle, qui conduit à un intermédiaire instable dont un atome de carbone est porteur de deux fonctions électro attractrices ; la fonction hydroxyle et la fonction amine ( $-NH_2$ ). Enfin, lorsque le groupe hydroxyle se trouve éliminé, la fonction imine ( $C=N$ ) est aussitôt formée et l'azométhine est alors obtenue. Il est à noter que beaucoup de facteurs peuvent affecter au cours de cette réaction de condensation tel que le pH de solution, l'effet

stérique ainsi que les effets électroniques. Comme l'amine est basique, elle est rapidement protonnée dans le milieu acide faisant en sorte qu'elle ne peut plus fonctionner comme agent nucléophile et par conséquent la réaction ne peut pas avoir lieu. En outre, dans un milieu fortement basique, la réaction est empêchée à cause de l'absence de protons dans le milieu réactionnel qui provoquent l'attaque de l'hydroxyle du carbinolamine conduisant à la formation de l'azométhine (produit désiré) et de l'eau. Le mécanisme réactionnel une imine est résumé en deux réactions essentielles l'une est la réaction d'addition suivie par une deuxième réaction d'élimination selon la **Figure.I.3**.



**Figure. I.3. Mécanisme réactionnel de formation d'imine dans un milieu**

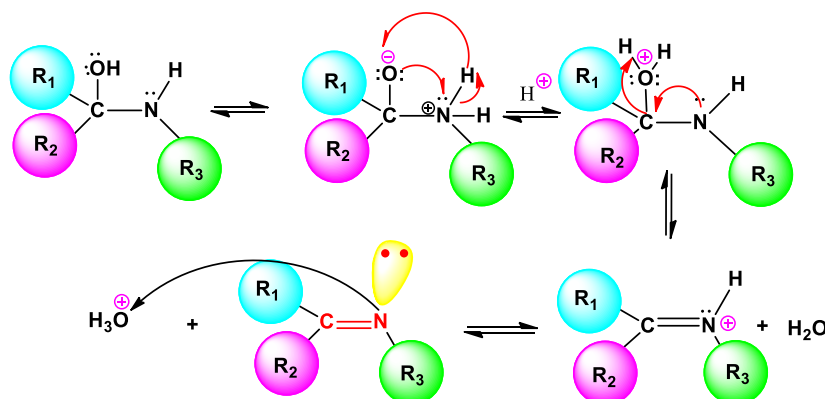
L'élimination d'eau est relativement facile dans ce cas. Pour ces réactions, les imines présentent une isomérisation *Z/E* (**Figure.I.4**).



**Figure.I.4. Isomérisation des imines**

Généralement les aldéhydes réagissent plus vite que les cétones dans cette réaction de condensation puisque l'azométhine résultante de l'aldéhyde présente moins de gênes stériques

que ceux d'une cétone. De plus, la densité électronique sur l'atome de carbone du groupe carbonyle est plus faible dans le cas de la cétone que dans le cas de l'aldéhyde. La réaction de condensation peut adopter le chemin inverse conduisant à la formation des produits de départ, c'est effectivement le cas ici et afin d'assurer l'attaque nucléophile de l'amine il faut employer des quantités infimes de catalyseur soit un acide ou une base dans un solvant organique sinon l'azométhine ne serait jamais formée (**Figure.I.5**).



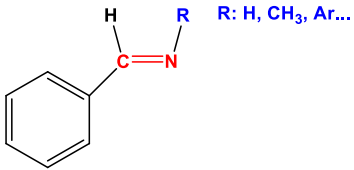
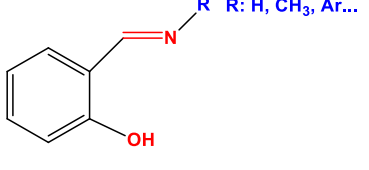
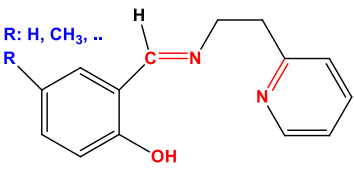
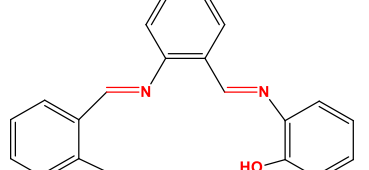
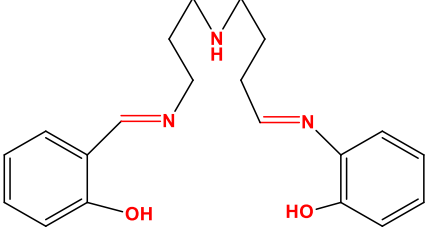
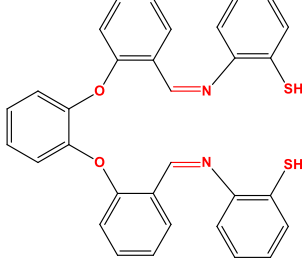
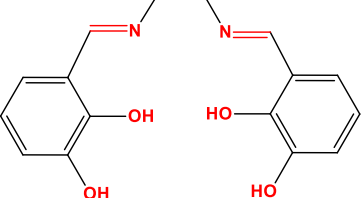
**Figure.I.5. Réaction déshydratation d'une d'azométhine catalysé par un acide**

Les azométhines sont généralement des solides qui précipitent au fur et à mesure de leur formation dans le milieu réactionnel facilitant ainsi leur éventuelle séparation qui peut être aisément réalisée par filtration.

#### I.2.4. Classification des azométhines:

Les azométhines occupent une place importante dans les produits organiques. À la base de nombreux sites de coordination, on peut classer les ligands, selon plusieurs structures: mono, bi, tri, tétra, penta, hexa et heptadenté. Le **Tableau.I.1** ci-dessous représente les principaux types des azométhines.

Tableau.I.1. Représente les différents types des azométhines.

Azométhine monodentate [12,13]	Azométhine bidentate [14]
	
Azométhine tridentate [15,16]	Azométhine tétradentate [17]
	
Azométhine pentadentée [18]	Azométhine hexadentate [19]
	
Azométhine hexadentate [20]	
	

### I.2.5. Propriétés des azométhines

Les azométhines sont facilement caractérisées par infrarouge du fait de la fréquence de vibration du groupe imine ( $C=N$ ) comprise entre  $1603 - 1680 \text{ cm}^{-1}$  [21] Selon la nature, des différents substituants sur les atomes de carbone et d'azote, la coordination avec les ions métalliques conduit souvent à un léger déplacement de la bande ( $C=N$ ) allant de  $10$  à  $15 \text{ cm}^{-1}$  vers les basses fréquences par rapport à l'état libre [22]. La RMN du proton  $H^1$  est aussi un moyen puissant pour l'élucidation des caractéristiques structurales des azométhines en solution, particulièrement pour l'étude des tautomérismes céto-énolique et thione-thiolique [23].

### I.2.6. Utilisation des azométhines

L'importance des azométhines réside dans leurs utilisation comme antibactérienne, antifongique, anti tuberculose, anticancéreuses et anti-tumeurs, ainsi que leurs capacités de capturer des ions métalliques. Les imines jouent un rôle important dans la chimie analytique et industrielle, comme elles ont l'habitude de résister à la corrosion des métaux [24].

### I.2.6.1. Dans le domaine catalyse

Les azométhines ou leurs complexes avec des métaux sont employées dans plusieurs types de réactions, on cite par exemple : des réactions d'époxydation, d'hydrolyse et des réactions de décomposition. Des complexes de Co(II) avec les azométhines sont utilisés dans l'époxydation d'oléfines. Certains complexes de cuivre, attaches à des acides aminés, augmentent le taux d'hydrolyse (de 10 à 50 fois) plus que l'ion de cuivre (II) seul [25].

### I.2.6.2. Dans le domaine magnétisme

Les azométhines employés comme aimants de taille moléculaire étendue ou comme molécules à spin élevé de taille nanométrique [26]. G. Leniec et coll et ses collaborateurs ont identifié des interactions antiferromagnétiques puissantes entre les composés de Gd(III) et une réduction du moment magnétique avec la diminution de la température [27].

### I.2.6.3. Dans le domaine biologie

Les azométhines ont diverses utilisations, notamment comme agent antimicrobien applications biologiques incluent : antifongique, antiviral, insecticide, anti-inflammatoire, anti-tumoral et cytotoxique [28].

## I.3. Chimie de la Glucosamine (Osamine)

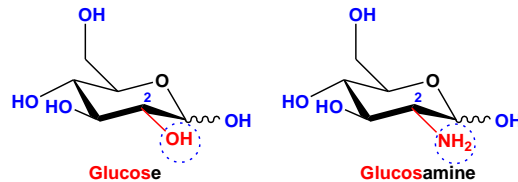
### I.3.1. Historique de la découverte du glucosamine

La glucosamine (GlcN), 2-amino-2-désoxy-D-glucose, a été découverte pour la première fois en 1876 par Georg Ledderhose par l'hydrolyse de la chitine avec de l'acide chlorhydrique concentré [29]. Mais la stéréochimie de ce composé n'a été pleinement définie qu'en 1939 par les travaux de Walter Haworth [30]. En 1969, des médecins allemands faisaient état pour la première fois de l'utilisation clinique de la glucosamine pour traiter des patients souffrant d'arthrose [29]. La substance thérapeutique était alors injectée directement dans les articulations atteintes ou administrée par voie intraveineuse ou intramusculaire. À la fin des années 1970, une firme italienne (*Rotta Research Laboratorium*) a mis au point des comprimés de sulfate de glucosamine, ce qui facilitait l'administration de cette substance. D'abord très populaire en Europe, la glucosamine a gagné les faveurs du public nord-américain, si bien que, en 1998, plus d'un milliard de capsules ont été vendues aux États-Unis. En 2006, une étude clinique réalisée sur 1583 personnes par une équipe de chercheurs américains a porté sur l'efficacité de la prise de glucosamine et/ou de chondroïtine seul ou en association contre un placebo [31]. Une étude

européenne menée sur **318** sujets, revendique également les effets bénéfiques de la glucosamine sur les douleurs articulaires [32].

### I.3.2. Généralité sur les osamines (oses aminés) :

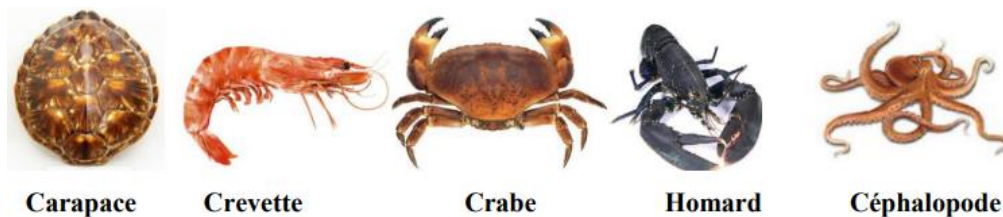
La D-glucosamine appartenant à la famille des osamines [33], dans les quel l'oxhydryle alcoolique porté par le carbone-2 (2C) est remplacé par un groupement aminé  $\text{NH}_2$  orienté de la même façon sur le carbone asymétrique (**Figure.I.6**).



**Figure.I.6 .Structure chimique de la glucosamine et du glucose.**

### I.3.3 .Activité pharmacologique et biologique des D-Glucosamine

La glucosamine peut être obtenue de façon naturelle par extraction de la chitine [34], qui provient surtout d'invertébrés marins [34,35] (carapaces, crevettes, crabes, homards et céphalopodes...etc.) (**Figure.I.7**).



**Figure.I.7. Différentes sources d'invertébrés marins pour l'extraction de la chitine [35]**

La glucosamine peut être synthétisée à partir de chitine et du chitosane [36] (**Figure.I.8**) par hydrolyse enzymatique [37,38] ou par hydrolyse chimique [39]. L'hydrolyse enzymatique présente des limites majeures du coût élevé de l'enzyme, de l'instabilité enzymatique et de l'hydrolyse incomplète de la glucosamine monomère [40].

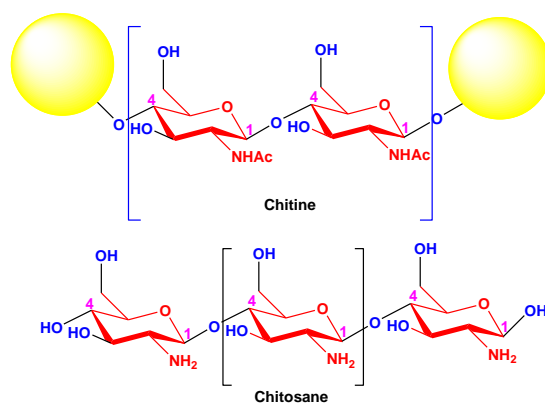


Figure.I.8. Structure de chitine et de chitosane [36]

#### I.4. Domaines d'application de la *D*-glucosamine

Les principaux domaines explorés sont l'agriculture [41], l'alimentation [42], la médecine et la chirurgie [43], les biotechnologies et les textiles, la cosmétique, le traitement des eaux [44], les polymères tel que : peptidoglycane [45,46] ou muréine ou mucocomplexe [47,48]. La glucosamine est utilisée pour lutter contre les symptômes de l'arthrose [49] lorsque celle-ci est légère ou modérée. La glucosamine permet en effet de soulager les douleurs et de rendre une partie de la mobilité aux articulations touchées. Elle est surtout employée en cas d'arthrose du genou mais également en cas d'arthrose de hanche (elle se révèle peut efficace en cas d'arthrose vertébrale). De plus, la glucosamine est utilisée pour ralentir l'évolution de l'arthrose. Dans certains cas, elle permet d'éviter une intervention chirurgicale visant à mettre en place une prothèse. On l'utilise pour accélérer la guérison chez les athlètes ayant été victimes d'une blessure articulaire (notamment au niveau du genou). Ces mécanismes expliqueraient également que la glucosamine puisse faire régresser la maladie [50].

La biodisponibilité de la glucosamine n'est que de **26%** lorsqu'elle est administrée par voie orale [51-53]. En tant que complément alimentaire, la glucosamine peut être employée en toute tranquillité car elle est réputée sans danger (*elle présente moins d'effets indésirables que les anti-inflammatoires non stéroïdiens AINS*) [54].

#### I.5. Synthèse et la réactivité chimique d'azométhin-Glucosamine

L'importance et la réactivité des azométhin-*D*-glucosamine nous a encourager pour à la réalisation de ce travail. Nous avons fait une recherche dans la littérature sur les différentes méthodes de synthèse des imines afin de choisir une, pour la synthèse d'une série de dérivés d'azométhin-*D*-glucosamine [55-57] (Figure.I.9).

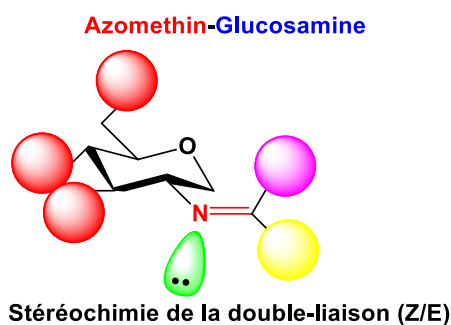


Figure.I.9.Présentation de la structure d'imine dérivé de la *D*-glucosamine

### I.5.1.Synthèse de *D*-glucosamin-azométhine

La littérature fait mentionner de nombreux travaux concernant la réaction de condensation des aldéhydes ou des acétones avec  $\beta$ -*D*-glucosamine natif et/ou greffé par les groupements protecteurs (GPs).

#### I.5.1.1.Synthèse d'azométhine- $\beta$ -*D*-glucosamine à partir du benzaldéhyde

Dans la littérature, une synthèse chimique des  $\beta$ -*D*-glucosamin-azométhines est effectuée par une réaction de condensation de différents benzaldéhydes substitués ou non substitués, avec de la  $\beta$ -*D*-glucosamine protégée en présence de pyridine, cette condensation a permis d'obtenir les produits désirés avec la formation d'une molécule d'eau [58]. (Figure.I .10).

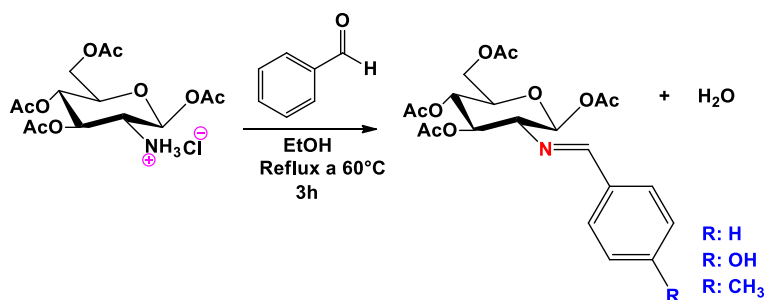


Figure.I.10. Synthèse de différents  $\beta$ -*D*-glucosamin-azométhines à partir de différents aldéhydes

#### I.5.1.2. Synthèse d'azométhine- $\beta$ -*D*-glucosamine à partir de *p*-anisaldehyde

**G. Blatter** et *coll* [59] ont décrits la protection de fonction amine de la *D*-glucosamine par *p*-méthoxybenzaldehyde suivie de l'acétylation de la position anomérique **C-1** sélectivement en présence de l'acétate de sodium et **DMAP** pour fournir l'azométhine- $\beta$ -*D*-glucosamine avec un rendement de **97%**. (Figure.I.11).

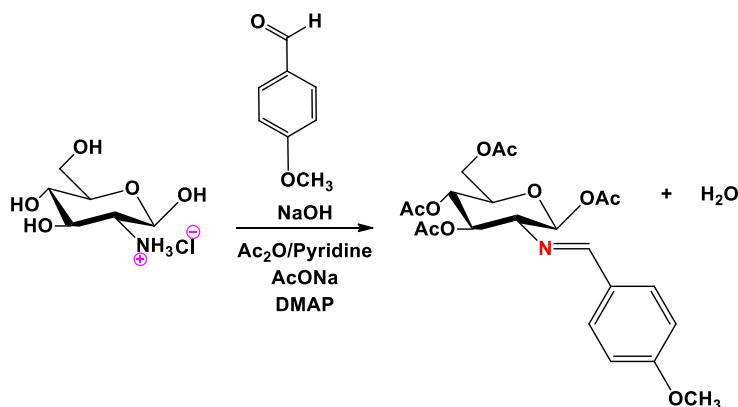


Figure.I.11. Synthèse d'azométhin- $\beta$ -D-glucosamine à partir de *p*-méthoxybenzaldehyde

### I.6. Caractérisation des Glucosamin-azométhines

Les bandes de vibration du groupement imine des Glucosamin-Azométhine sont comprises entre  $1603 - 1680 \text{ cm}^{-1}$  selon la nature des différents substitutions sur les atomes du carbone et d'azote. Cette propriété fait de la spectroscopie infrarouge une technique de choix pour l'identification de ce groupement fonctionnel. En UV-Visible, les composés contenant un chromophore non-conjugué sont caractérisés par des spectres de transition de type ( $n - \pi^*$ ) dans l'intervalle (235- 272) nm [60].

### I.7. Différentes applications des dérivés à base de Glucosamine

Les dérivés à base de la Glucosamine modifiée chimiquement par des groupements protecteurs se trouvent dans de nombreux agents commercialisés pour un large éventail de thérapies. L'incorporation structuro-fonctionnelle du motif tel que l'acétate, carbamate ou l'imine...etc. dont la Glucosamine permet d'améliorer leur activité biologiques et thérapeutiques. Au cours des dernières années, l'activité des molécules contenant ces dérivés a également, été étudiée comme l'activité antibactérienne, antifongique, antioxydante, anticancéreuse, antivirale et anti-inflammatoire, ainsi leurs capacités de capturer des ions ont aussi été étudiées. Par exemple les imines à base de Glucosamine jouent un rôle important dans la chimie analytique et industrielle, comme elles ont l'habitude de résister à la corrosion des métaux [61]...ect. Ces dérivés sont des molécules biocompatibles [62], biodégradables [63] et non toxiques [64] permettant ainsi leurs utilisations dans des domaines allant de la pharmaceutique [65] à la médecine [66] et à l'agriculture [67]. Ils ont l'exceptionnelle particularité d'être chargé positivement (en milieu acide), ce qui lui permet de réagir avec tous les composés biologiques chargés négativement (membranes des muqueuses, parois des

bactéries, lipides ...ect.) [68] et de les fixer solidement par liaison ionique. Cette particularité leur confère de très nombreuses propriétés chimiques et physiques [69-71].

### **I.8. Conclusion**

Au cours de ce chapitre nous avons présenté une généralité sur les azométhines et la glucosamine. Ils sont couramment employés comme vecteurs de substances actives et ont été l'objet de nombreuses recherches dans le domaine de la production de médicaments. Elles présentent une vaste gamme d'activités biologiques, notamment des propriétés, antioxydantes, antibactériennes et antifongiques.

En effet, il a été montré dans la littérature que toute modification sur les groupements imines s'accompagne d'un changement de ses propriétés physiques, chimiques, biologiques et/ou pharmacologiques. Nous avons rapporté également une explication sur l'activité biologique et chimique des dérivés de azométhines à base *D*-glucosamine, qu'elle semble être très importante.

**Références Bibliographiques**

- [1]. N. Mahmood, D. Alasady, H. Sabah Hassen. Review on Azomethine-Compounds with Their Applications. *Chemical Synthesis and Chemical Reactions*. **2021** ; 7 (2) :2582-59
- [2]. K. Torssell, Natural Product Chemistry, Mechanistic and biosynthetic approach to secondary metabolism, *Wiley and Sons, Bath, UK.*, **1983**, P. 401- 402.
- [3]. I. Sakiyan, R. Özdemir, H. Ögütçü .Complexes of 2-Amino-3-methylpyridine and 2-Amino-4-methylbenzothiazole with Ag(I) and Cu(II): Structure and Biological Applications. *Synth.React. Inorg.* **2014** ; 44 :417-423
- [4]. K. Mokhnache, A. Karbab, N. Charef. Classification And Applications Les Bases De Schiff. *Marocain de Chimie Hétérocyclique*. **2020** ; 19 (4):16-22
- [5]. F. SEBTI. Synthèse Caractérisation et activités biologiques d'un ligand chélateur des ions métalliques. *These Doctorat En Sciences*. **2018**
- [6]. A. Gaballa, M. Asker, A. Barakat. Synthesis, characterization and biological activity of some platinum(II) complexes with Schiff bases derived from salicylaldehyde, 2-furaldehyde and phenylenediamine. *Teleb Spectrochim. Acta part* .**2006**; 67 : 114-121
- [7]. N. Mahmood. Synthesis and Investigation of Formazane compounds (Azo– Imine) and their complexes. *Asian J. Research Chem.* **2014**; 7 (2): 225-231.
- [8]. N. Fei, S. Basilius, G. Dennis. The pK a of Brønsted acids controls their reactivity with diazo compounds . *Chemical Communications*. **2016**; 52(47): 7501–7504.
- [9]. N. Mahmood, A. Intisar . Synthesis of Sulfur Heterocyclic Compounds and Study of Expected Biological Activity. *Research J. Pharm. and Tech.* **2015**; 8(9):1225-1242.
- [10]. N. Mahmood, A. Imad Kareem , A. Alsabri. Development of Trimethoprim Drug and Innovation of Sulfazane-Trimethoprim Derivatives as Anticancer Agents. *Biomedical Pharmacology Journal*. **2020**;13(2): 613-625.
- [11]. K. Mokhnache .les basse de schiff. *Marocain de Chimie Hétérocyclique* . **2020** ; 19 :1-88
- [12]. A. Burlov, V. Vlasenko, Y. Koshchienko, N. Makarova, A. Zubenko. Synthesis characterization, luminescent properties and biological activities of zinc complexes with bidentate azomethine Schiff-base ligands. *Polyhedron* .**2018** ; 1-39
- [13]. K. Mokhnache, A. Karbab, les basse de schiff: classification et application . *Journal Marocain de Chimie Hétérocyclique*. **2020** ; 19 : 16-22
- [14]. S. Dutta , A. Chakratvorty. WATER SOLUBLE MANGANESE(III) AND MANGANESE(IV) COMPLEXES OF TRIDENTATE ONO LIGANDS *Polyhedron*, **1994** ; 13 :1811-1816

- [15]. S.borodokine, M.kiskin, A.pavlov. Synthesis and Crystal Structure of Cobalt(III) Chelate with Tridentate Azomethine Ligand Containing a Benzimidazole Moiety. *Russiane journal coordination chemistry*. **2022** ; 48 :9-15
- [16]. R. Jayarajan, G. Vasuki, P.Sambasiva Rao. Synthesis and Antimicrobial Studies of Tridentate Schiff Base Ligands with Pyrazolone Moiety and Their Metal Complexes. *Hindawi Publishing Corporation Organic Chemistry International*. **2010** ;2010 :1-7
- [17]. G.Masayuki, K. Tanaka, Y. Chujo. Azomethine/Azobenzene Complexes with O,N,O-Type Tridentate Ligands. *The Chemical Society of Japan Wiley-VCH GmbH*. **2021** ; 1-17
- [18]. R .Hacharya, S.Chaudhuri, L.Rigi, G.Bocelli, G.Mukhopadhyay, A.Ghsosh. Etude la physico-chimique et activité antioxydant de base de schiff . *Polyhedron* . **2003** : 22-617
- [19]. Z. Khouba, T. Benabdallah, U. Maschke. Dispersion of Pentadentate Schiff Bases and Their Transition Metal Complexes in Liquid Crystals. *Molecular Crystals and Liquid Crystals*. **2009** ; 502(1) : 121-129.
- [20]. L.salmon. Synthèse, structure et propriétés magnétiques de complexes hétéropolynucléaires de type  $Cu^{II}U^{IV}$  et  $Cu^{II}_2U^{IV}$ . *Chem, Com, J*. **2003**: 762-763
- [21]. S.Dutta , A. Chakravorty. Water soluble manganese(III) and manganese(IV) complexes of tridentate ono ligands. *Polyhedron* . **1994**; 13 (12): 1811-1816
- [22]. A.Nishinaga, T. Yamada, H.Fujisawa, K. Ishizaki. Synthesis of two cobalt (III) Schiff base complexes with chelating pyridyltetrazolate and exploration of their bio-relevant catalytic activities *J.molcatal*. **1988**; 48:249-264.
- [23]. S. Hadjer. synthèse et caractérisation des complexes bases de Schiff d'étain et du nickel MÉMOIRE DE MASTER. **2019**
- [24]. G.Leniec, S.Kaczmarek, J.Typek, B.Kolodziej, E.Grech, W.Schilf. Magnetic and spectroscopic properties of gadolinium tripodal Schiff base complex. *Solid State Sciences*. **2007** ; 9 :267-273
- [25]. F. Chiboub Fellah, Synthèse et détermination structurale de complexes de métaux de transition et d'entités 3d-4f. thèse de doctorat, Algerie ; **2008**.
- [26]. G. Ledderhose. Optimization of Chitosan Properties with the Aim of a Water Resistant Adhesive Development. *Ber. Dtsch. Chem*. **1876** ; 9 :1200–1201
- [27]. W. Haworth, S. Peat. The configuration of glucosamine (chitosamine). *J. Chem. Soc*. **1939** ; 271–274
- [28]. R.Hughes, A. Carr. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of glucosamine sulphate as an analgesic in osteoarthritis of the knee *J. Rheumatol*. **2002** ; 41(3) : 279 – 284.

- [29]. J. Couture. L'utilisation de la glucosamine pour traiter l'arthrose. *Le Médecin du Québec*. **2001** ;36(9) :1-5
- [30]. D. Lafont , J. D'Attoma, R.Gomez, P. Goekjian. Epoxidation of glycals with oxone–acetone–tetrabutylammonium hydrogen sulfate: a convenient access to simple  $\beta$ -d-glycosides and to  $\alpha$ -d-mannosamine and d-talosamine donors. *Tetrahedron .Asymmetry*. **2011** ; 22(11) : 1197 – 1204
- [31]. H. Braconnot, The Chemical Nature of the Cyst Membrane of *Pelomyxa illinoisensis*. *Ann. Chim. Paris*. **1811** ; 79 : 265–304
- [32].R.Braham, B. Dawson, C. Goodman. The effect of glucosamine supplementation on people experiencing regular knee pain. *Br J Sports Med*. **2003**;37(1):45-49.
- [33]. D. Singh. Biomedical applications of chitin, chitosan and their derivatives. *Macromol. J. Sci. Part* .**2007** ; 40 : 69–83
- [34].H.BOULEGHLEM. Synthèse, Structure, Réactivité de Dérivés Phosphorylés Hétérocycliques Contenant la D-Glucosamine. Etude du Complexe d'Inclusion et Évaluation Biologique.**2021**
- [35]. K. Glegola, A.Johannesen, L.Thim, C.Goux-Henry, T.Skrydstrup. D-glucosamine as green substrate in synthesis of ligands for asymmetric catalysis. *E.Framery. Tetrahedron Lett*. **2008** ; 49:6635- 6638
- [36].C.Vignon, D.Mousain ,L. Salsac .Assay of fungal chitin and estimation of mycorrhizal infection. *Physiologie végétale*. **1986** ; 24(2) : 201-207
- [37]. A. Simion, C.Simion, T.Kanda, S. Nagashima, Y.Mitoma, T.Yamada, K.Mimura, M .Tashiro, Synthesis of imines, diimines and macrocyclic diimines as possible ligands, in aqueous solution .*Synthesis Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions* .**2001** ; 17 : 2071-2078.
- [38]. P. Mcnamara, S. Johnston, R. Todhunter. Treatment Methods for Pain in the Osteoarthritic Patient. *J.Small.Anim Pract*.**1997**; 27(4): 863 – 881.
- [39]. J. Couture. L'utilisation de la glucosamine pour traiter l'arthrose. *Québec Pharmacie*. **2001** ; 36(9) : 75 – 79.
- [40]. G. Crini, É.Guibal, M.Morcellet, G.Torri, P. Badot. Chitine et Chitosane: du biopolymère à l'application. *Presses universitaires de franche-comté*. **2009** ; 19 – 54.
- [41]. P. Dutta, S. Tripathi, G. Mehrotra. Perspectives for chitosan based antimicrobial films in food applications. *J. Dutta. Food Chem*. **2009**; 114: 1173 – 1182

- [42]. P. Fernandez, C.Soler, J. Lagaron, M. Ocio. Effects of chitosan films on the growth of *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus* and *Salmonella* spp. in laboratory media and in fish soup. *Int. J. Food Microbiol.* **2010**; 137(3): 287 – 294
- [43]. J.Zhang, W.Xia, P.Liu, Q.Cheng, T.Tahirou. Chitosan modification and pharmaceutical/biomedical applications. *Marine drugs.* **2010**; 8(7): 1962 – 1987
- [44]. Y. Hrynets, D. Martinez, H. Ndagijimana. Inhibitory activity of a Concanavalin-isolated fraction from a glucosamine-peptides reaction system against heat resistant E.coli. *Heliyon.***2017**; 3(7): 348.
- [45]. E. Martinez, A. Boer, H. Koivula, A. Samain, E. Driguez, H. Armand, S. Cottaz. Engineering chitinases for the synthesis of chitin oligosaccharides: Catalytic amino acid mutations convert the GH-18 family glycoside hydrolases into transglycosylases, *J. Mol. Catal. B Enzym.***2012**; 74: 89.
- [46]. J. Stepper, S. Shastri, T. Loo, J. Preston, P.Novak, P.Man, C. Moore, V. Havlíček, M. Patchett. Cysteine S-glycosylation, a new post-translational modification found in glycopeptide bacteriocins. *Wiley on behalf of FEBS.***2011**; 585(4): 645 – 650.
- [47]. L. Prescott, J. Harley, D. Klein, Microbiology. *Edition. Mcgraw-Hill Publishing Company, UK New York.* **2005**, 652-668.
- [48].G. Tortora, B. Funke, C. Case. Microbiology: An Introduction with My Microbiology Place Website, *Pearson Education, Inc, San Francisco, Calif.* 9th ed. **2007** : 2013 - 818
- [49]. R. Dworkin, S. Peirce-Sandner, D. Turk. Outcome measures in placebo-controlled trials of osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage.***2011**;19 :483-492
- [50]. J. Couture, L'utilisation de la glucosamine pour traiter l'arthrose, *Québec Pharmacie.* **2001** ; 36(9):75 – 79.
- [51]. M. Piperno, P. Reboul, M. Hellio, M. Peschard, M. Annefeld, M. Richard, E. Vignon. Glucosamine sulfate modulates dysregulated activities of human osteoarthritic chondrocytes *in vitro*. *Osteoarthr. Cartil.* **2000** ; 8(3) : 207 – 212.
- [52]. J. Pujalte, E. lavore, F. Ylescupidez. Double-blind clinical evaluation of oral glucosamine sulphate in the basic treatment of osteoarthrosis. *Curr Med Res Opin.***1980** ; 7(2) : 110 – 114.
- [53]. P. Chevalier. Glucosamine et/ou chondroïtine pour la gonarthrose. *Minerva*, **2006**; 5(10): 156 – 158.
- [54]. S .Weimer, S. Priebs, J. Kuhlow, D. Groth, M. Priebe, S. Mansfeld, J. Ristow. D-Glucosamine supplementation extends life span of nematodes and of ageing mice. *Nature Communications.***2014**; 5(1):3563-3575.

- [55]. J. Costamagna, J. Lillo, E. Matsuhiro, B. Nosedá, M. Villagrán, Ni (II) complexes with Schiff bases derived from amino sugars. *Carbohydr. Res.* **2003**; 338: 1535–1542.
- [56]. P. Liu. Synthesis of novel D-glucosamine Schiff bases. *Chinese J. Synthetic Chem.* **2006**; 14: 523–525.
- [57]. S.Tadesse, S.Alpaslan, M.Yildiz, H.Unver, K.Aslan. Synthesis characterization and applications (E)-3-((5-bromo-2-hydroxy-3-methoxy-cyclohexa-1,3-dienyl)methyleneamino)-6-(hydroxymethyl)-tetrahydro-2H-pyran-2,4,5- triol. *Nano Biomed. Eng.* **2016**; 8: 72–81.
- [58]. F. Safoura. Novel Synthesis of Schiff bases Bearing Glucosamine Moiety. *J. Chem. Res.* **2014**; 4(2): 25 – 28.
- [59]. G. Blatter, J. Beau, J. Jacquinet. The use of 2-deoxy-2-trichloroacetamido-D-glucopyranose derivatives in syntheses of oligosaccharides. *Carbohydr. Res.* **1994**: 189-202.
- [60]. M. Adam, J. Hall. Synthesis of metal-chelates of amino sugars: Schiff's base complexes. *Canadian Journal of Chemistry* **1989**; 60(17): 2229–2237.
- [61]. S. Dutta, A. Chakravorty. Water soluble manganese(III) and manganese(IV) complexes of tridentate ono ligands. *Polyhedron.* **1994**; 13(12): 1811 – 1816.
- [62]. M. Da Silva, H. Da Silva, C. Alves Leal Cruz, S-K. Sagoe Amoah, S-M, D. Lima Silva, M. Lia Fook. N-Acetyl-D-Glucosamine-Loaded Chitosan Filaments Biodegradable and Biocompatible for Use as Absorbable Surgical Suture Materials . *Materials.* **2019**; 12(11): 1807 – 1827.
- [63]. X.Chen, J. Ahn. Biodegradable and bioabsorbable sensors based on two-dimensional materials. *J. Mater. Chem. B.* **2020**; 8 :1082 – 1092.
- [64]. J. Anderson, R. Nicolosi, J. Borzelleca. Glucosamine effects in humans: a review of effects on glucose metabolism, side effects, safety considerations and efficacy . *Food Chem. Toxicol.* **2005**; 43(2): 187 – 201.
- [65]. A. Agiba. Nutraceutical formulations containing glucosamine and chondroitin Sulphate in the treatment of osteoarthritis: emphasis on clinical efficacy and formulation challenges. *Int J Curr Pharm Res.* **2017**; 9(2): 1 – 7.
- [66]. J.Zhang, W.Xia, P.Liu, Q.Cheng, T.Tahirou. Chitosan modification and pharmaceutical/biomedical applications. *Marine drugs.* **2010**; 8:1962 – 1987
- [67]. L. Balogh, A. Polyak, D. Mathe. Absorption, uptake and tissue affinity of high-molecular-weight hyaluronan after oral administration in rats and dogs. *J. Agric. Food Chem.* **2008**; 56 (22): 10582 – 10593.

- [68]. T. Monauni, M. Zenti, A. Cretti, M. Daniels, G. Targher, B. Caruso, M. Caputo, D. Clain, S. Del Prato, A. Giaccari. Effects of glucosamine infusion on insulin secretion and insulin action in humans. *Diabetes*. **2000**, 49(6), 926 – 935
- [69]. M. Song, T. Hang, C. Wang, L. Yang, A. Wen. Precolumn derivatization method for the determination and pharmacokinetic study of glucosamine in human plasma and urine. *J. Pharm. Anal.* **2012**; 2(1): 19 – 28.
- [70]. V. Coma. Polímeros. Polysaccharide-based Biomaterials with Antimicrobial and Antioxidant Properties. *Polímeros*. **2013**; 23(3): 287 – 297.
- [71]. A. Virkamäki, A. Daniels, M. Hämaläinen, S. Utriainen, T. McClain, D. Yki-Järvinen. Activation of the hexosamine pathway by glucosamine in vivo induces insulin resistance in multiple insulin sensitive tissues. *Endocrinology*. **1997**; 138(6):2501-2507.

## Chapitre II: Chimie de Coordination et les Métaux de Transition

## II.1. Introduction

Les dérivés de l'azométhine étaient peu réactifs et n'ont trouvé que des applications limitées [1,3]. De plus, le problème de la stabilité de la fonction imine dans milieu aqueux pose un problème dans tous les dérivés, ce qui rend leur utilisation difficile et limitée. Pour ça but, un complexe métallique est formé pour améliorer la stabilité de ces dérivés de l'azométhine [4-6].

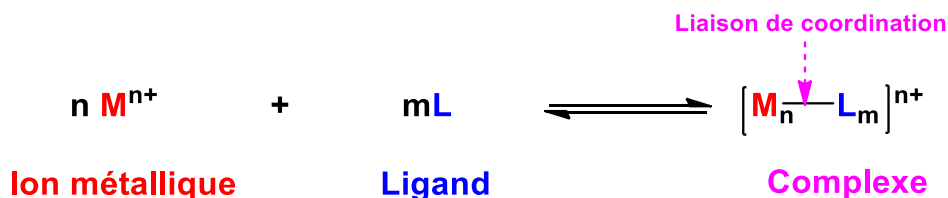
Les complexes de coordination utilisés en biologie ou en pharmacologie sont souvent à base des métaux de transition [7-9]. Elles sont souvent utilisées comme catalyseurs en chimie organique fine ainsi qu'en synthèse de polymères [10]. Les propriétés chimiques de l'assemblage qui en résulte dépendent de sa structure et de l'arrangement géométrique de ceux-ci autour de l'ion central, lui-même contrôlé par les propriétés électroniques de l'ion et des ligands. Lorsqu'un ion est entouré de ligands pour former un complexe, on parle de réaction de complexation. Ces réactions provoquent souvent des changements de couleur démontrant que les propriétés électroniques des complexes sont différentes de celles des réactifs de départ [11].

### II.2.1. Définition d'un complexe

Un complexe est un édifice constitué d'un ion ou d'un atome central, entouré d'atomes, d'ion ou de molécules appelées ligands. La chimie des complexes est la chimie de coordination [12]. Les complexes sont habituellement divisés en deux groupes : les labiles et les inertes. Dans le premier, qui contient la plupart des complexes des métaux des groupes principaux est ceux des métaux de transition les plus usuels, les ligands s'échangent facilement. Dans le second groupe, l'échange des ligands est très lent sauf si l'on force les conditions [13].

### II.2.2. Liaison de coordination

Un complexe est un édifice constitué en général, par un centre cationique (M) entouré d'ions ou de molécules, appelés ligands (L) (**Figure .II.1.**). La réaction de complexation peut être schématisée comme suit :



**Figure .II.1. Réaction de complexation entre un ion métallique  $M^{n+}$  et un ligand L**

Les liaisons entre les ligands et l'ion central d'un complexe sont dites liaisons de coordinations, différentes des autres liaisons classiques, ioniques, covalentes...etc. En général, les ligands sont des donneurs d'électrons (base de Lewis), ils présentent aux moins un doublet

électronique libre, ce qui leur permet de transférer des électrons vers le métal, on obtient alors une liaison beaucoup plus forte que les liaisons classiques, il s'agit d'une liaison de coordination [14,15].

Un chélate est un complexe dans lequel un des ligands échange plusieurs liaisons avec l'élément central. Par exemple, si le ligand échange deux liaisons avec le centre coordinateur, on dit de ce ligand qu'il est bidenté. Le rapport métal/ligand est noté 1 : X avec X le nombre de ligand autre que le solvant engagé dans la formation du complexe [16,17].

La coordinence ou indice de coordination est le nombre de liaisons échangées entre l'élément central et les ligands. Il existe un rapport entre la coordinence et la structure géométrique de l'édifice prévisible grâce aux théories de liaison [18].

### II.2.3. Structure d'un complexe

La structure d'un complexe dépend de son nombre de coordination, qui correspond au nombre de liaisons entre les ligands et l'atome central [19]. Le nombre de coordination d'un ligand est compris entre 2 et 9. Les nombres de coordination les plus fréquents sont 4 et 6. Le nombre dépend de :

- ✚ La taille de l'atome ou de l'ion central ;
- ✚ Les interactions stériques entre les ligands ;
- ✚ Les interactions électroniques ;

La plupart des ions peuvent accepter plusieurs nombres de coordination, adoptant alors des géométries différentes. Pour les métaux de transition de la série 3d, qui incluent les métaux d'intérêt biologique (*et qui sont les plus abondants sur terre*) tels que le fer, le manganèse, le zinc, le cuivre... le nombre de coordination est habituellement compris entre 4 et 6. De par leur grande taille, les lanthanides, les actinides et les métaux de transition des séries 4d et 5d pourront avoir des nombres de coordination plus grands (> 6) [20,21].

### II.2.4. Classification des complexes

La classification des complexes se base sur le nombre d'ions (ou d'atomes) centraux qu'ils comportent [22] (Figure .II.2).

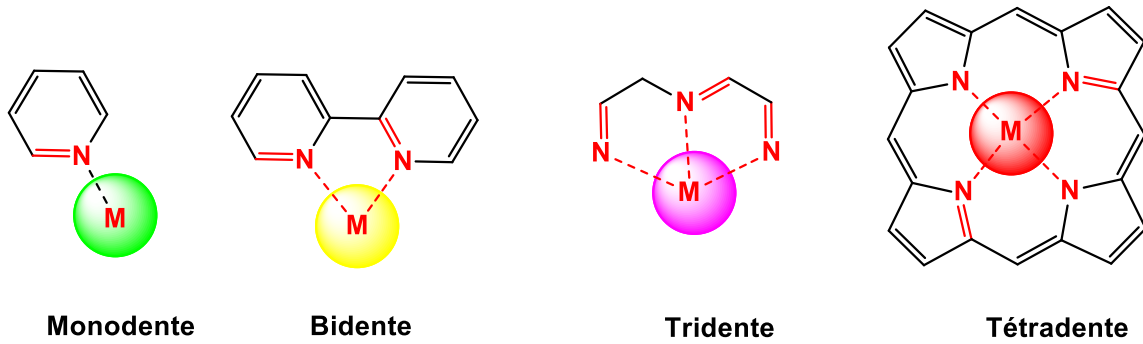


Figure .II.2. Exemple des sites de coordination

**II.3.Métaux de transition :**

Les métaux de transition jouent un rôle très important dans la vie de tous les jours. Ces éléments occupent 90 % de la classification périodique [23]. Leur particularité est leurs orbitales d qui leur confèrent certaines propriétés particulières : couleur, magnétisme, conductivité...etc. [24]. Elles sont définis comme les éléments qui ont (ou forment facilement) des orbitales d partiellement remplies. Comme le montre la (Figure.II.3), les éléments du bloc d des groupes IIIB à VIII B sont des éléments de transition. Les métaux de transition ont été ainsi appelés parce qu'ils semblaient assumer la transition entre les éléments à caractères métalliques très prononcés et les non-métaux (anciennement métalloïdes)[25,26]. Les métaux de transitions ont des propriétés qui leurs sont spécifiques.

La caractéristique principale des métaux de transition est de présenter une couche d'orbitales d incomplètement saturée en électrons. Les 5 orbitales d se remplissent progressivement par acquisition de 1 à 10 électrons.

Figure .II.3. Tableau périodique des éléments chimiques

Les métaux de transition apparaissent généralement dans les centres actifs des enzymes, bien que certains d'entre eux soient présents seulement sous forme de traces, un très grand nombre de métallo-enzymes a pu être identifié chez les êtres vivants, dont plus de 200 enzymes pour le seul atome de zinc [27].

Le rôle des ions métalliques dans les systèmes biologiques a fait l'objet de discussions dans de nombreux travaux [28, 29]. Il est montré que la majeure partie des fonctions biologiques de ces ions s'exerce par l'intermédiaire des complexes formés avec des ligands présents dans le milieu étudié. L'interaction entre les protéines et les ions métalliques a été amplement étudiée durant les deux dernières décennies. Les résultats montrent que les complexes interviennent souvent dans le mécanisme de séquestration et de transport de métaux présents à l'état de traces dans le corps humain.

### II.3.1. Propriétés des métaux de transition :

Les métaux de transition ont plusieurs propriétés [30] :

- ⊕ Faible électronégativité.
- ⊕ Températures de fusion élevées  $>1000^{\circ}\text{C}$  (sauf Zn).
- ⊕ Métaux durs et conducteurs (Cu).
- ⊕ Plusieurs degrés d'oxydation possibles.
- ⊕ Composés paramagnétiques, colorés.

Le choix des ions métalliques se fait sur la base de leurs propriétés chimiques et biologiques :

#### Nickel

Le nickel est un oligoélément essentiel ; il est le cofacteur de quelques enzymes et intervient entre autre dans la formation de la structure membranaire. En outre, le nickel est un métal fortement allergisant, responsable de nombreuses dermatoses [30-32]. Il est moins abondant chez l'homme et les mammifères que le cobalt: il n'y en a en effet que de l'ordre de 0,03 mg au kg sec. Les os en sont un peu plus riches jusqu'à 0,12 mg au kg et comme pour le cuivre et le cobalt, certains mollusques sont très riches en nickel (jusqu'à 0,4 mg au kg) [31,32]. Divers complexes à base de nickel ont été utilisés en biologie comme agent antiépileptiques, anticonvulsifs et présentent une activité antibactérienne, antimicrobienne et anti-cancéreuse [33]. L'activité antifongique des complexes de nickel a été démontrée par des études préliminaires avec les complexes cristallographiques caractérisés des ligands glycoside contenant de triamine, qui empêchent la croissance du candida pathogène albicans de levure [34].

### Zinc

Les nombres de coordination de zinc sont généralement compris entre quatre et six, bien que trois ne soient pas très courants, tandis que deux, sept et huit sont observés moins fréquemment et dépendent davantage des donneurs ou des types de ligands [32-35]. Les géométries tordues tétraédriques, cinq-coordinats et octaédriques sont souvent observées. La base de données structurale de Cambridge contient un grand nombre de complexes planaires carrés en raison de la vaste sélection de porphyrines et de systèmes de ligands structurellement caractérisés avec le zinc [29],[36]. Un nombre de coordination de deux est principalement observé avec des donneurs amides, silyles et allyliques. La géométrie planaire trigonale est plus courante pour le zinc, en particulier avec des ligands alkyles, amides et encombrants tels que les phénolates et les thiophénolates [36]. Des espèces dimères ou plus grandes peuvent être formées et la géométrie trigonale dépend fortement de la partie stérique des ligands. Des nombres de coordination plus élevés, sept et huit, sont rares pour le zinc [36- 38].

### Manganèse

Le manganèse existe sous de nombreux états d'oxydation, dont  $Mn^{2+}$  est la forme prédominante dans les systèmes biologiques, ses principales fonctions concernent les métabolismes glucidique (synthèse et sécrétion de l'insuline) et lipidique ainsi que la détoxification des radicaux libres de l'oxygène [39]. C'est un métal actif dans de nombreuses enzymes en faisant partie intégrante de la structure de l'enzyme pour former les métallo-enzymes tels que : la SOD (*superoxyde dismutase*) à manganèse qui intervient dans le mécanisme de protection contre les radicaux libres oxygénés en convertissant les superoxydes en hydrogène peroxydes [40]. Le manganèse joue un rôle structural et catalytique essentiel dans la plupart des protéines. Les sites actifs des différentes enzymes hydrolytique glutamine synthétase, et arginase et les enzymes redox actives (Mn catalase et Mn-Ribonucleotide réductase) ont montré l'implication du manganèse bi nucléaire à l'état  $Mn^{2+}$  pour au moins une partie des sites catalytiques [41]. Propriétés physico-chimiques du manganèse, du nickel et du zinc sont résumées dans le **Tableau.II.1**.

Tableau.II.1. Propriétés Physico-chimiques du manganèse, du Nickel et du Zinc

Propriétés	Mn	Ni	Zn
Z	25	28	30
Configuration électronique	3d <sup>5</sup> 4s <sup>2</sup>	3d <sup>8</sup> 4s <sup>2</sup>	3d <sup>10</sup> 4s <sup>2</sup>
Taille atomique (Å)	1.29	1.25	1.33
Couleur (M <sup>2+</sup> )	Rose pâle	Vert	Incolore
R (M <sup>2+</sup> ) (O)	0.83	0.69	0.74
1 <sup>er</sup> Ionisation (Énergie/mol)	717	736	906
Électronégativité	1.5	1.8	1.6
R (M <sup>3+</sup> ) (O)	0.645	0.60	/
Couleur (M <sup>3+</sup> )	Brun	Bleu	/
Densité (gm/mL)	7.6	8.9	7.1
Point de fusion (°C)	1245	1453	419

### II.3.2. Degrés d'oxydation

Les métaux de transition possèdent de nombreux états d'oxydation, contrairement aux métaux. Le nombre de degrés d'oxydation augmente avec le nombre d'électrons de valence. Lorsqu'ils commencent à former des doublets d'électrons, le nombre de degrés d'oxydation diminue. On observe que plus la série est élevée, plus le nombre de degrés d'oxydation et la valeur possible d'un degré d'oxydation sont élevés **figure.II.4** et les couleurs des complexes de métaux de transition de la première série présentés dans la **Figure.II.5**.

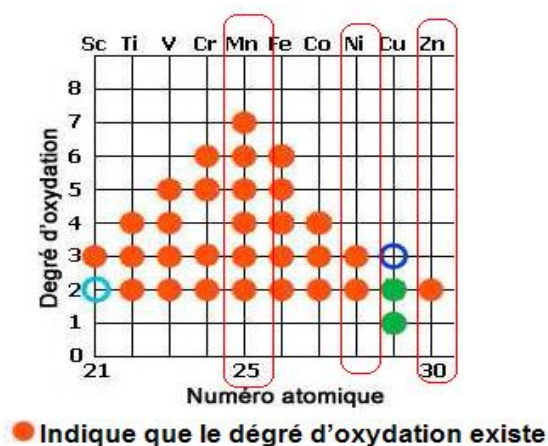


Figure.II.4. Métaux de transition de la première série présentant différents états d'oxydation



Figure.II.5. Couleurs des complexes de métaux de transition de la première série

#### II.4. Formation des complexes de coordination :

Les éléments de transition ont la propriété unique de former des sels complexes en raison de présence d'orbitale d vacante pour accepter l'électron des bases de Lewis, groupes qui sont capables de donner une paire d'électrons. Ces groupes sont appelés ligands. Le nombre de ligands coordonnés au métal est appelé le nombre de coordination de ion métallique.  $[\text{Ni}(\text{CN})_4]^{2-}$  et  $[\text{Ni}(\text{Cl})_4]^{2-}$  les composés complexes sont formés par le gain de quatre paires d'électrons de  $\text{CN}^-$  et  $\text{Cl}^-$  ions. Divers autres métaux de transition se forment également composés complexes avec des atomes N, O, F et S comme donneur [42,43].

##### II.4.1. Étude de la liaison chimique dans les complexes :

L'étude est basée sur trois théories qui sont :

##### II.4.1.1. Théorie de la liaison de valence (théorie de Pauling)

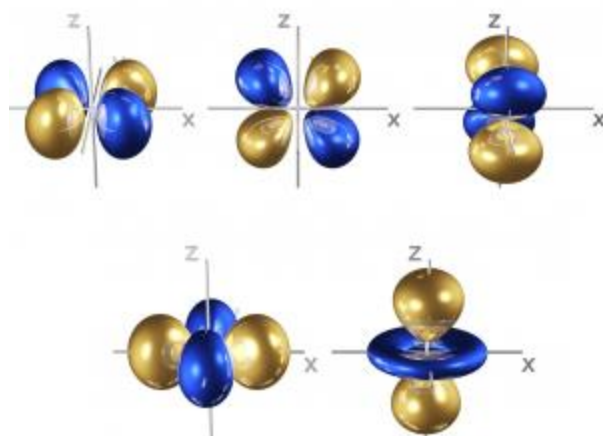
Les composés et complexes de coordination présentent des couleurs, des géométries et un comportement magnétique différents, selon l'atome/ion métallique et les ligands à partir desquels ils sont composés. Dans une tentative permettant d'expliquer la liaison et la structure des complexes de coordination, Linus Pauling a proposé la théorie de la liaison de valence, ou TLV, en utilisant les concepts d'hybridation et de recouvrement des orbitales atomiques. Selon la TLV, l'atome ou l'ion métallique central (acide de Lewis) s'hybride pour fournir des orbitales vides d'énergie appropriée. Ces orbitales acceptent des doublets d'électrons provenant d'orbitales de ligand remplies (bases de Lewis) pour former des liaisons métal-ligand covalentes par coordinence. Le type d'hybridation et le nombre d'orbitales hybrides déterminent la géométrie du complexe [44]. **Tableau.II.2.**

**Tableau.II.2. La géométrie du complexe et type d'hybridation et le nombre de coordination**

Nombre de coordination	hybridation	Géométrie
2	sp	Linéaire
3	sp <sup>2</sup>	Trigonal plan
	sp <sup>3</sup>	Tétraédrique
4	dsp <sup>2</sup>	Plan-carré
5	dsp <sup>3</sup> , d <sup>3</sup> sp	Bipyramide- trigonal
	d <sup>2</sup> sp <sup>2</sup> , d <sup>4</sup> s	Pyramide base carré
6	d <sup>2</sup> sp <sup>3</sup> , sp <sup>3</sup> d <sup>2</sup>	Octaédrique

#### II.4.1.2. Théorie du champ cristallin

On considère les orbitales 3d dans la première série des métaux de transition (Sc-Zn). Dans l'atome il y a 5 orbitales énergétiquement dégénérées [39].



**Figure II.6. Orbitales 3d dans un métal de transition**

Une fois l'atome métallique se met en contact avec des ligands, ces derniers se comportent comme des petites charges ponctuelles négatives qui vont répulser les électrons potentiels dans les orbitales 3d. Donc les orbitales seront déstabilisées d'une quantité d'énergie  $\Delta E$  [40].

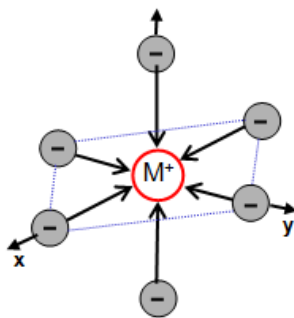


Figure II.7. Champ exercé par les ligands dans une symétrie octaédrique

### II.5. Stabilité des complexes à base d'azométhine :

La plupart des complexes à base d'azométhine stables ou isolables possèdent, dans la couche de valence, 18 électrons apportés par le métal et les ligands, ce qui correspond à la structure électronique d'un gaz rare. Toutefois de nombreux complexes ou intermédiaires réactionnels à 16 et même 14 électrons ont été observés ou caractérisés. Les orbitales 3d sont d'énergie plus élevée que celles des orbitales 4s et 4p, et pour les éléments à l'autre extrémité de la période : Ni, Cu et Zn, les orbitales 3d sont d'énergie trop faible pour que leurs électrons soient des électrons de valence [39].

La contribution des orbitales 3d à la liaison métal-ligand (M-L) sera peut importante pour ces deux groupes d'éléments et le maximum de recouvrement pour les liaisons métal-ligand ne correspondra pas nécessairement à un environnement à 18 électrons. Aussi sont privilégiés les complexes du Ti(IV), ou du Co(I) et du Ni(II) à 16 électrons et du cuivre (I) à 14 électrons. Les études des spectres électroniques des complexes des métaux de transition ont montré que pour des complexes analogues, la différence d'énergie  $\Delta$  augmente de 30 % environ de la première à la seconde série de transition et de la même quantité de la seconde à la troisième [4][38][41]. Des mesures qualitatives de stabilité, par exemple les températures de décomposition, semblent en accord, dans certains cas du moins, avec l'hypothèse selon laquelle les composés organométalliques de la troisième série de transition seraient plus stables que les complexes correspondants de la première ou de la seconde série [5].

La stabilité thermodynamique des complexes formés par de différents métaux suit des modes réguliers, comme ceux impliquant les effets du volume et la charge, des facteurs qui déterminent la puissance de l'acidité de Lewis d'un ion métallique. Ce pendant les métaux montrent des différences prononcées dans leurs tendances à former les complexes avec les différents atomes des ligands [42,43].

### II.6. Facteurs influençant la stabilité d'un complexe :

La stabilité d'un complexe est un paramètre très intéressant, mais il est très difficile de prévoir à priori cette stabilité, car elle dépend de plusieurs facteurs :


- ✘ Les liaisons ion-ligand étant fortement électrostatiques ;
- ✘ La charge des particules (plus précisément la densité de charge pour les ions métalliques) ainsi que leur polarisabilité, vont jouer un rôle central ;
- ✘ La structure électronique de l'ion et des ligands déterminera les propriétés magnétiques et optiques, ainsi que la contribution « covalente » à la liaison ;
- ✘ Finalement, la structure des ligands sera également très importante car elle déterminera l'effet stérique et l'effet entropique [44].


### II.7. Caractérisation des complexes à base d'azométhine

Les complexes à base d'azométhine sont caractérisés généralement par analyse élémentaire, conductance molaire, FTIR et UV-Vis, spectres de masse, DRX et analyse thermique (TG/DTA) [45]. L'analyse élémentaire pour confirmer la stoechiométrie (Métal : Ligand), et les données spectrales FT-IR et UV-Vis a pour but de la détermination que le ligand ça coordonne a l'atome métallique et en même temps identifier le type de la complexation, par contre les données spectrales de masse (SM) confirme la masse moléculaire de complexe désiré [45]. La diffraction des rayons X (XRD) indiqué l'état cristallin et la morphologie des complexes métalliques. Les comportements thermiques des complexes prouver la présence de réseaux ainsi que des molécules d'eau coordonnées dans les complexes et le point de fusion indiquer la stabilité thermique de tous les composés [45].

### II.8. Domaines d'applications des complexes à base d'azométhine

Les complexes à base d'azométhine sont utilisés dans plusieurs domaines d'application et de ce fait un grand nombre de recherches ont été consacrées à l'étude de ces composés [45-47].

 **EnBiologie:** Une activité antibactérienne [45],[48,49], antifongique [50], anticancéreux[51], anti-tumeur[52], antioxydant [53], activité anti-inflammatoire [54], Antiamaril [55], antiviral [56], antituberculeux [57] et antibiotique [58,59]....ect.

 **En médecine :** Chimie anti-tumorale (cancer) : Utilisation du complexe Cis-[Pt

( $\text{NH}_3$ )<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (Le Trans est inactif). Son activité est liée à un échange possible des ligands Cl<sup>-</sup> (labiles) avec des atomes d'azote de l'ADN responsable de la reproduction cellulaire. Des complexes de platine sont utilisés dans le traitement de certains cancers (cis-platine, carboplatine, oxaliplatine...etc.) [60,61].

🌱 **En industrie** : Les biofilms servent au traitement des déchets par un mécanisme appelé bioremédiation. Les microorganismes composant les biofilms peuvent en effet utiliser des matériaux polluants comme source de carbone et d'énergie. Ainsi, les biofilms sont employés pour traiter les eaux usées et les décharges, pour dépolluer des sites contaminés et enfin, pour mobiliser les métaux lourds d'un sol ou d'un déchet par le procédé de biolixiviation [62,63].

🌱 **En polymère** : Ils sont utilisés notamment dans la dégradation de résines (gomme) naturelle, comme initiateur d'émulsion polymérique et la copolymérisation des monomères de diényle et vinyle [64].

🌱 **En chimie des solutions** : Les complexes en chimie des solutions ont des utilités multiples :

- ✘ De nombreux chélates métalliques sont insolubles, ce qui permet de caractériser et de doser des ions métalliques ;
- ✘ Lorsque deux ions sont susceptibles de réagir avec le même réactif, on peut entraîner l'un des deux dans la formation d'un complexe dans lequel il est dissimulé à l'action des réactifs et à dissoudre certains précipités si l'on peut former avec le cation métallique un complexe soluble [65].

🌱 **En catalyse** : Les complexes azométhines sont surtout utilisés en chimie comme catalyseur dans la transformation de divers composés [66], et notamment :

- ✘ L'électroréduction d'O<sub>2</sub> en H<sub>2</sub>O [67,68] ;
- ✘ L'époxydation des oléfines [69] ;
- ✘ L'oxydation énantiosélective de sulfure en sulfoxyde [70,71] ;
- ✘ L'addition asymétrique de cyanure de triméthylesilyle sur des aldéhydes [72].

🌱 **Autre utilisations** : Le complexe à température ambiante permet d'obtenir par distillation du fer très pur. Les composés azole comme les triazoles et oxadiazoles peuvent former des complexes avec des cations divalents tels que Cu<sup>+2</sup>, Zn<sup>+2</sup>, Ni<sup>+2</sup>, Cd<sup>+2</sup>...dont les complexes 1,3,4-oxadiazoles dérivés des acides aminés sont intéressants non seulement pour leurs

structures fascinantes, mais aussi pour leurs applications optiques, électriques, catalytiques, magnétiques et matériaux microporeux [72].

**II.9. Conclusion :**

Ce chapitre est consacré aux quelques définitions fondamentales sur la chimie de coordination et les métaux de transition et ceci, après avoir rappelé les règles de stabilité des métaux de transition. L'intérêt de ce chapitre est de préparer le lecteur à comprendre les chapitres qui contiennent les résultats de nos travaux de recherche. Ce deuxième chapitre est donc introductif aux différentes notions que nous allons rencontrer par la suite. De plus, une partie de ce travail expose la variété de leurs utilisations, notamment en biologie, en catalyse, en biotechnologie, en médecine et en pharmacologie.

**Références bibliographiques**

- [1]. A. Cavallaro, Macgregor, R. Vasilev. Antibiofouling properties of plasma deposited oxazoline-based thin films. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2016**, 8, 6354–6362.
- [2]. N. Wang, N. Seko, A. Daikoku, S. Kanie, O. Takeda, Y. Ito. Non-enzymatic reaction of glycosyl oxazoline with peptides. *Carbohydr. Res.* **2016**; 436, 31–35.
- [3]. M. Fujita, S. Shoda, K. Haneda, K. TInazu, K. Takegawa, K. Yamamoto. A novel disaccharide substrate having 1, 2-oxazoline moiety for detection of transglycosylating activity of end oglycosidases. *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.*, **2001**, 1528, 9–14.
- [4]. M .Umekawa, T. Higashiyama, T. WHuang, H. Ashida, K. Yamamoto, L. Wang, Efficient glycosynthase mutant derived from mucor hiemalisendo-  $\beta$ -*N*-acetyl glucosaminidase capable of transferring oligosaccharide from both sugar oxazoline and Natural *N*-glycan. *J. Biol. Chem.*, **2010**, 285,511–521.
- [5]. T.Rising, T. Claridge, N. Davies, N. PGamblin, W. Moir, J. Fairbanks. Synthesis of N-glycan oxazolines: Donors for endohexosaminidase catalysed glycosylation .*Carbohydr. Res.*, **2006**, 341, 1574–1596.
- [6]. B. Naureen, G. Miana, K. Shahid, M. Asghar, S. Tanveer, A. Sarwar. Iron (III) and zinc (II) monodentate schiff base metal complexes: Synthesis, characterisation and biological Activities. *J. Mol. Struct.*, **2021**, 1231, 129946–129958.
- [7]. S. Kumar, D. Dhar, P.Saxena. Applications of Metal Complexes of Schiff Bases-A Review. *Journal of Scientific and Industrial Research*.**2009**; 68: 181-187.
- [8]. M. Suresh, V. Prakash. Preparation characterization and antibacterial studies of chelates of schiffs base derived from 4-aminoantipyryne vanillin and o-phenylene diamine. *J. Chem.* **2011**; 8 (3): 1408-1416
- [9]. G. Nizami, R. Sayyed Iosr. Antimicrobial, electrochemical and thermodynamic studies of Schiff base complexes and their potential as anticarcinogenic and antitumor agents: A review *J. Appl. Chem.***2017**; 10 : 40-51
- [10] .J, Tranchemontagne. L, Mendoza-Cortes, M. O'Keeffe, O. M Yaghi. *Chemical Society Reviews*. **2009**; 38:1257-1283
- [11]. A. Geoffrey. Lawrance, *Introduction to Coordination Chemistry*. Wiley, 2010:1-229
- [12]. B. Tremllion, électrochimies analytique et réaction en solution, tome 1, Masson **1993** :1-518
- [13]. F. Sidney, A. Kettle, une approche basée sur la chimie de coordination, De Boek.**1999**:1-504

- [14]. M. Gerloch, E. Constable. Transition metal chemistry. *Editions VCH, Weinheim, New York, Tokyo*, **2000**:1-211
- [15]. X. Wang, L. Andrews, S. Riedel .Martin Kaupp. Mercury Is a Transition Metal: The First Experimental Evidence for HgF<sub>4</sub>. *Angewandte Chemie International Edition*. **2007**; 46(44):8371-8375
- [16]. V. Zelewsky. Stereochemistry of Coordination Compounds. *John Wiley: Chichester*, **1995**:874-987
- [17]. P. Beer. Stereoselectivity in ion-pair formation. 5. The contribution of the rotamers to the interaction of mono- and disubstituted succinate dianions with tris (ethylenediamine) cobalt (III). *Accounts of chemical research*. **1998**; 31(2): 71-80.
- [18]. A. Kumar. Transition Elements. *Inorganic Chemistry Paper-I Unit-I*. **2023** :1-32
- [19]. R. Hoffmann, F. Barbara, E. Beier, L. Muetterties, R. Angelo, R. Rossi, *Seven-coordination. A molecular orbital exploration of structure, stereochemistry, and reaction dynamics* , *Inorganic Chemistry*. **1977**; 16(3): 511–522
- [20]. K. Jeremy, K. Burdett, R. Hoffmann, C. Robert. *Eight-Coordination* . *Inorganic Chemistry*. **1978**; 17(9):2553–2568
- [21]. R. Wilkins. Kinetics and Mechanism of Reactions of Transition Metal Complexes, *2nd Edition, VCH, Weinheim*, **1991**:541-879
- [22]. M. Boukebbous. Étude de complexes métalliques des ligands soufrés, Azotés et d'autres molécules Halogénés. Mémoire de Magister en Chimie. *Université Mentouri Constantine*. **2009** :117-210
- [23]. C. Zhang, S. Lippard, New metal complexes as potential therapeutics. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2003**; **7**: 1-9
- [24]. W. Criddle, P. Eilis. Spectral and Chemical Characterization of organic Compounds. *Third Edition Great Britain*. **1994**:112-665
- [25]. M. Gerloch, E. Constable. Transition metal chemistry Editions VCH. *Weinheim, New York, Tokyo*. **2000**:211
- [26]. L. Linford, H. Raubenheimer. A Framework for the Classification of Organosulfur Transition Metal Complexes. *Comments Inorg. Chem.* **1991**; **12**: 113–138
- [27]. N. Bader. Applications of Schiff's bases chelates in quantitative analysis: a review. *Rasayan j chem* **2010**; 3(4): 660-670
- [28]. R. Angelo, R. Roald. *Transition metal pentacoordination*, *Inorganic Chemistry*. **1975**; **14** (2): 365–374

- [29]. K. Skyrianou, V. Psycharis, C. Raptopoulou, D. Kessissoglou, G. Psomas,. *Nickel–quinolones interaction*. Part 4. Structure and biological evaluation of nickel(II)–enrofloxacin complexes compared to zinc(II) analogues. *Journal of Inorganic Biochemistry*.**2011**; 105(1): 63–74.
- [30]. F. Cotton, A. Wilkinson, G. Murillo, A. Carlos, B. Manfred. *Advanced Inorganic Chemistry 6<sup>th</sup> ed.* **1999**:1135-1456
- [31]. H. Wu, J. Yuan, Y. Bai, G. Pan, H. Wang, X. Shu, Synthesis, structure, DNA-binding properties and antioxidant activity of a Nickel(II) complex with bis(N-allylbenzimidazol-2-ylmethyl)benzylamine, *J. Photoch. Photobio.* **2012** ; 107: 65–72.
- [32]. H. Wang, Z. Yang, B. Wang, Synthesis, characterization and the antioxidative activity of copper(II), zinc(II) and nickel(II) complexes with naringenin, *Transit. Metal Chem.***2006**; 31 :470–474.
- [33].S. Nalson, C. Knox. Dicopper(II) complexes of an N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> macrocycle and seven-coordinate manganese(II), iron(II), cobalt(II), nickel (II), copper(II), and zinc(II) complexes of its N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> open-chain precursor, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1983** :2525–2528.
- [34]. P. Pradyot; Handbook of inorganic chemicals, *McGraw-Hill.* **2003**:12-154
- [35].A.Tarushi, C. Raptopoulou, V. Psycharis, A. Terzis, G. Psomas, D. Kessissoglou. Zinc (II) complexes of the second-generation quinolone antibacterial drug enrofloxacin: Structure and DNA or albumin interaction. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*.**2010**; 18(7): 2678–2685.
- [36]. A.Tarushi, C. Raptopoulou, V. Psycharis, A. Terzis, G. Psomas, D. Kessissoglou .Zinc(II) complexes of the second-generation quinolone antibacterial drug enrofloxacin: Structure and DNA or albumin interaction. *Bioorg Med Chem* .**2010**; 18:2678–2685
- [37]. R .Thomas, A. Dulski . manual for the chemical analysis of metals. ASTM International. **1996**; 25: 251 – 71
- [38]. S. Nalson, C. Knox, Dicopper(II) complexes of an N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> macrocycle and seven-coordinate manganese(II), iron(II), cobalt(II), nickel (II), copper(II), and zinc(II) complexes of its N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> open-chain precursor, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1983**: 525–2528.
- [39]. H. Schiff. Synthesis, characterization, antimicrobial, analgesic and CNS studies of Schiff base cu(II) complex derived from 4-choro-o-phenylene Diamine *Chem. Pharm.***1869** :150 186
- [40]. P. Pfeiffer. Synthesis, Electrochemical and Heterogeneous Electrocatalytic Behaviors of a Novel Non Symmetrical Copper (II) Complex .*Ann. Chem. Pharm.* **1933**; 84-503-
- [41]. F.Basolo. Coordination chemistry. *Chemistry of Metal complexes.* **1964** :114-133

- [42]. A. Maier, B. Tieke. Coordinative Layer-by-Layer Assembly of Electrochromic Thin Films based on Metal Ion Complexes of Terpyridine-Substituted Polyaniline Derivatives. *The journal of Physical chemistry B*. **2012** ;116: 925–934
- [43]. M. Refat, Synthesis and characterization of enrofloxacin-transition metal complexes (group 11, IB): spectroscopic, thermal, kinetic measurements and biological activity. *Spectrochim Acta Part A* **2007**; 68:1393–1405
- [44]. M. More, S. Joshi, P. Mishra, K. Khanna. *Metal complexes* driven from Schiff bases and semicarbazones for biomedical and allied applications: a review. *Materials Today Chemistry*. **2019**; 14: 100195-10195
- [45]. Y. Tokura, N. Nagaosa. Orbital Physics in Transition-Metal Oxides. *sciencemag.org this information is current* **2012**; 288: 462
- [40]. D. Shriver, P. Atkins, Chimie inorganique, *Traduction française, De Boeck Université, Paris*, **2001** :115-445
- [41]. H. Hamrit. Complexes de bases de Schiff avec Mn(II), Co(II), Ni(II) et Cu(II) : Synthèse Caractérisation et Activité Antibactérienne. *Mémoire de Magister, USTHB*, **1999** :778-987
- [42]. C. Lukehart, Fundamental Transition Metal Organometallic, Chemistry, Brook/cole, Monterey **1985**: 123-897
- [43]. B. Douglas, D.Daniel, J. Alexander. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. *Wiley and sons, Inc.* **1994**:1-1117
- [44]. J. Claude Bünzli, Chimie de coordination, *Chapitre 1*.**2008** :23-24
- [45]. H. Bouleghlem, S. Zidane, S. Boukhalat, H. Cherifi, A. Guelil. Synthesis, Characterization, and Biological Investigation of Transition Metal (II) Complexes Based on 2-Alkyl-2-Oxazolin- $\alpha$ -D-glucopyranose Modified Derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*.**2023**; 33(1): 87-100
- [46].G. Schwarzenbach, H. Senn, G.Andergg. The General, Selective, and Specific Formation of Complexes by Metallic Cations. *Chem. Acta*. **1953**: 257-285
- [47].B. Meriem. Etude de l'activité catalytique des complexes Cu(II)-base de schiff en présence de l'acétophénone par voltamétrie cyclique. *Memoire*. **2014**
- [48]. X.Wen, Z. Guan, J. Jingjing, W. Feng, L. Lantao. Synthesis of MeO-PEG2000 supported chiral ferrocenyl oxazoline carbinol ligand and its application in asymmetric catalysis. *Tetrahedron Asymmetry*, **2016**; 27: 1139–1144.
- [49]. S. Zurabyan, T. Antonenko, A. Khorlin, Oxazoline synthesis of 1, 2-trans-2 acetamido-2-deoxyglycosides. Glycosylation of secondary hydroxyl groups in partially protected saccharide. *Carbohydr. Res*. **1970**; 15: 21–27.

- [50]. P.Yadav, R. Beveridge, J. Blay, A. Boyd, M. Chojnacka, A. Decken, R. Gossage. Platinum-oxazoline complexes as anti-cancer agents: Syntheses, characterization and initial biological studies. *Med. Chem. Comm.* **2011**; 2: 274–277.
- [51]. L. Woods, K. Claiborne, A. Gwaltney, S. Barr, K. Liu, G. Gehrke, L. Credo, R. Hui. Y. Lee, J. Warner, R. Kovar, P. Nukkala, M. Zielinski, N. Tahir, S. Fitzgerald, M. Kim, K. Marsh, K. Frost, D. Rosenberg, S. Sham. Synthesis and biological evaluation of 2-indolyloxazolines as a new class of tubulin polymerization inhibitors. Discovery of A-289099 as an orally active antitumor agent. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**; 12: 465–469.
- [52]. A. Padmaja, C. Rajasekhar, A. Muralikrishna, V. Padmavathi . Synthesis and antioxidant activity of oxazolyl/thiazolylsulfonylmethyl pyrazoles and isoxazoles. *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**; 46: 5034–5038.
- [53]. K. Woods, S. Claiborne, S. Gwaltney, K. Barr, G. Liu, L. Gehrke, R. Credo, L. Hui, J. Lee, J. Warner, P. Kovar, M. Nukkala, N. Zielinski, S. Tahir M. Fitzgerald, M. Kim, K. Marsh, K. Frost. Synthesis and biological evaluation of 2-indolyloxazolines as a new class of tubulin polymerization inhibitors. Discovery of A-289099 as an orally active antitumor agent. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, 12: 465–469.
- [54]. A. Padmaja, C. Rajasekhar, A. Muralikrishna, V. Padmavathi. Synthesis and antioxidant activity of oxazolyl/thiazolylsulfonylmethyl pyrazoles and isoxazoles. *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, 46, 5034–5038.
- [55]. S. Khanum, N. Khanum, M. Shashikanth. Synthesis and anti-inflammatory activity of 2-aryloxy methyl oxazoline. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, 18, 4597–4601.
- [56]. A. Pandey, S. Sharma, M. Pandey, M. Alam, M. Shaquiquzzaman, M. Akhter. 4, 5-dihydrooxazole-pyrazoline hybrids: synthesis and their evaluation as potential antimalarial agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**; 123: 476–486.
- [57]. V. Madia, A. Messori, L. Pescatori, F. Saccoliti, V. Tudino, A. De-Leo, L. Scipione, L. Fiore, E. Rhoden, F. Manetti, M. Oberste, R. Santo, R. Costi, *In vitro* antiviral activity of new oxazoline derivatives as potent poliovirus inhibitors. *J. Med. Chem.* **2018**, 62: 798–810.
- [58]. G. Moraski, M. Chang, E. Villegas, S. Franzblau, U. Mollmann, M. Miller. Structure-activity relationship of new anti-tuberculosis agents derived from oxazoline and oxazole benzyl esters. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**; 45: 1703–1716.
- [59]. M. Zhou, W. Jiang, J. Xie, W. Zhang, Z. Zou, J. Cong, Z. Xiao, X. Gu, J. Liu. Peptide-mimicking poly (2-oxazoline)s displaying potent antimicrobial properties. *Chem. Med. Chem.* **2021**; 16: 309–315.
- [60]. M. Boysen, M. Minuth. Carbohydrate-derived bis (oxazoline) ligand in the total synthesis

- of grenadamide. *Synthesis*, **2010**; 6: 2799–2803.
- [61]. M. Andrew, M. Wiesbrock. Strategies for the synthesis of poly (2-oxazoline)-based hydrogels. *Macromol. Rapid. Commun.* **2012**; 33: 1632–1647.
- [63]. A. Abu-Yamin, M. Abduh, S. Saghir, N. Al-Gabri. Synthesis, characterization and biological activities of new Schiff base compound and its lanthanide complexes. *Pharmaceuticals*. **2022**; 15: 454–469.
- [64]. k. Zheng, F. Liu. Synthesis, structure and molecular docking studies of dicopper(II) complexes bridged by *N*-phenolato-*N'*-[2-(dimethylamino)-ethyl] oxamide: The influence of terminal ligands on cytotoxicity and reactivity towards DNA and protein BSA. *New J. Chem.*, **2014** ; 38 : 2964–2978.
- [65]. C. Tran-Minch. les biocapteurs, Principes, construction et applications, Paris, Masson. **1991** : 1987-1993
- [66]. T. HIRAO. Silica sol-gel monolithic materials and their use in a variety of applications. *J. Inorg. Biochem.* **2000**; 80:327-330
- [67]. Y. Belokon, B. Green, N. Ikonnikov, M. North, T. Pansons. *Tetrahedron*. **2001**; 57:771-779
- [68]. Z. LIU, F. Anson. Return to issue prev article next schiff Base Complexes of Vanadium (III, IV, V) as Catalysts for the Electroreduction of O<sub>2</sub> to H<sub>2</sub>O in Acetonitrile. *Inorg. Chem.* **2001** ; 40 :1329-1333
- [69]. K. Nakajima, M. Nojima, Toriumi, K. Fujita, Bull. Development of Conductive Organic Molecular Assemblies: Organic Metals, Superconductors, and Exotic Functional Materials. *Chem. Soc. Jpn.* **1989**; 62:767-769
- [70]. C. Chans, J. Labinger. Base de Schiff. *Inorg. Chem.* **1997**; 36:5827-5930
- [71]. H. Gray. Computational investigations of bioinorganic complexes: The case of calcium, gold and platinum ions. *Proc Natl Acad. Sci., U S A.* **2003**; 100(7): 3563-3568
- [72]. Z. Wang, J. Liu, J. Jiang, S. Akermark, B. Sun. Azadithiolates Cofactor of the Iron-Only Hydrogenase and Its PR<sub>3</sub>- Monosubstituted Derivatives: Synthesis, Structure, Electrochemistry and Protonation. *J. Organomet. Chem.* **2007**. 692. 5501–5507.

# Partie II

## Partie expérimentale

# Chapitre III : Techniques générales et protocoles expérimentaux

### III. Introduction :

Réaliser la synthèse d'un composé chimique, c'est obtenir ce composé à partir d'autres composés grâce à des réactions chimiques. La planification de l'enchaînement des réactions afin de maximiser l'efficacité de la synthèse (nombre d'étapes, rendement, simplicité des réactions, considérations toxicologiques, environnementales...etc.) est la stratégie de synthèse. On utilise des réactifs qui sont les composés de départ nécessaires aux différentes étapes de la synthèse, et on obtient des produits qui sont les composés chimiques synthétisés.

Ce chapitre est consacré à la description des produits chimiques (solvants et réactifs), les techniques expérimentales de synthèse, de séparation et les techniques spectroscopiques utilisées pour la caractérisation de nos produits obtenus.

Suite à une recherche bibliographique concernant les azométhines (diméthylidiazènes) à base de 1,3,4,6-Tetra-*O*-acétyl- $\beta$ -*D*-glucosamine hydrochloride (produit de départ), nous sommes intéressés à la synthèse de deux ligands, à partir de deux isomères de pyridinecarboxaldehyde (2- et 4- pyridinecarboxaldehyde) et leurs complexes avec Zn(II), Mn(II) et Ni (II), les caractérisations par une série de techniques d'analyses physico-chimiques (CCM, UV-Visible), puis nous étudions leurs activité biologique (antibactérienne et antioxydante).

#### 1. Techniques générales et partie pratique :

### III.1. Techniques générales :

#### III.1.1. Chromatographie:

La chromatographie est une technique de séparation très puissante, mais aussi considérablement complexe [1].

Historiquement, l'apparition de ces techniques remonte à 1903, date à laquelle a été réalisée la séparation de pigments végétaux de la chlorophylle [2]. La période d'extension de la chromatographie d'absorption commença en 1931 [3]. Les séparations par chromatographie mettent en œuvre des techniques basées sur des propriétés physiques générales des molécules.

#### III.1.1.a. Chromatographie sur couche mince (C.C.M)

L'apparition de la chromatographie sur couche mince remonte à 1938 [3]. La pureté des produits a été vérifiée sur des plaques de gel de silice (Macherey-Nagel, couche 0,2 mm, gel de silice avec indication de fluorescence UV-254), en utilisant le dichlorométhane comme éluant.

La C.C.M met essentiellement en jeu deux variables : la nature de la phase stationnaire (couche mince) et la nature de la phase mobile. La phase stationnaire est constituée d'une

poudre, il y a quatre substances les plus utilisées: gel de silice (acide silique), alumine (oxyde d'aluminium), kieselguhr (terre d'infusoire) et cellulose. La phase mobile est n'importe quel solvant ou mélange de solvants [1].

### III.1.1.b. Chromatographie sur colonne

La chromatographie sur colonne est le procédé chromatographique le plus utile pour séparer des quantités importantes de composés purs. La séparation des différents solutés résulte, dans un système approprié, de la migration différentielle de bandes dans une colonne de phase stationnaire.

### III.1.2. Spectroscopie

La spectroscopie est basée sur l'étude des interactions entre la matière et un rayonnement électromagnétique. Ces interactions sont nombreuses, les plus intéressantes et les plus étudiées font appel au phénomène d'absorption, celui-ci peut être défini par sa fréquence, sa longueur d'onde et son nombre d'onde [3], les méthodes spectroscopiques utilisées pour l'analyse qualitative et quantitative de composés inorganiques et organiques sont basées sur l'émission et l'absorption des rayonnements UV- Visible et infrarouge par espèces atomique et moléculaire [4].

#### III.1.2.a. Spectrophotomètre Ultra violette (UV-visible)

Le spectrophotomètre UV-visible est un instrument utilisé en chimie et en biologie pour mesurer l'absorption ou la transmission de la lumière par une substance dans la gamme des ultraviolets (UV) et du visible. Il est couramment utilisé pour déterminer la concentration d'une substance en solution ou pour étudier les propriétés d'absorption de composés chimiques. Le fonctionnement d'un spectrophotomètre UV repose sur le principe de base de la spectroscopie UV-visible. L'instrument envoie un faisceau de lumière UV à travers un échantillon, et la quantité de lumière absorbée par l'échantillon est mesurée. Cette absorption de la lumière est due aux transitions électroniques dans les molécules constituant l'échantillon. Différentes substances auront des spectres d'absorption uniques qui permettent d'identifier et de quantifier les composants présents. Les spectres Ultra violette (200-400 nm) ont été enregistrés sur un appareil SHIMADZU série UV-1800.



**Figure.III.1. Spectrophotomètre Shimadzu™ UV 1800**

**Loi de BEER-LAMBERT :** A une longueur d'onde spécifique pour substance donnée, il y a un rapport entre l'absorbance  $A$ , le nombre de molécules (la concentration)  $c$ , la longueur du chemin traversé  $\ell$  appelé aussi le trajet optique (l'épaisseur de l'échantillon) exprimée en cm, et une constante appelée le coefficient d'extinction spécifique qui indique l'intensité de l'absorption. Ce dernier dépend de la manière dont est exprimée la concentration.

- ✓ Si la concentration est exprimée en g/l,  $\epsilon$  est appelé coefficient d'extinction spécifique ;
- ✓ Si la concentration est exprimée en mol /l,  $\epsilon$  est appelé coefficient d'extinction molaire (l'absorptivité molaire) (exprimé en  $L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$ ). Cependant cette loi est définie par l'équation suivante :

**Log ( $I_0/I$ ) =  $\epsilon \cdot l \cdot c$**  Cette loi exprime le fait que la diminution de l'intensité lumineuse est proportionnelle au nombre de particules qui s'absorbent.

### III.1.3. Point de fusion (PF)

Le point de fusion, également appelé température de fusion, est la température à laquelle une substance passe de l'état solide à l'état liquide à une pression donnée. Lorsque la température atteint le point de fusion, les forces d'attraction entre les particules de la substance deviennent suffisamment faibles pour permettre le mouvement des particules, ce qui donne lieu à un changement d'état de solide à liquide. Le point de fusion est mesuré en utilisant un banc de Köfler de type WME.

### III.1.4. Conductimètre :

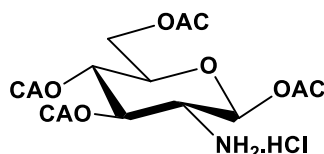
La mesure de la conductivité s'effectue en mesurant la résistance d'une portion de solution. L'appareil utilise, appelé conductimètre, est un générateur de tension alternative, couple à un ampèremètre et à un voltmètre, qui permettent par application de la loi d'Ohm de mesurer la résistance d'une portion de solution, elle est constituée de deux parties : un boîtier électronique qui affiche la valeur de la conductivité et d'une cellule qui mesure cette valeur. La conductance

molaire des complexes (Mn(II), Ni(II) et Zn (II)) a été mesurée à l'aide d'un conductimètre de laboratoire WTW Cond 7110.

## 2. Partie Pratique

### III.2.1.1. Réactifs et produits utilisés et leurs propriétés

Le tétra-*O*-acétyl- $\beta$ -*D*-glucosamine chlorhydrate (Produit de départ) ont été synthétisés et caractérisés dans le Laboratoire de Chimie Organique 2-Glycochimie (CO2-GLCO) à l'Université Claude Bernard, Lyon 1-France. La structure chimique de produit de départ (Pdt) est présentée sur la **figure.III.2**.



**Figure.III.2. Structure chimique de 1,3,4,6-Tetra-*O*-acétyl- $\beta$ -*D*-glucosamine hydrochloride (Pdt)**

- Le produit de départ (Pdt) : 1,3,4,6-Tetra-*O*-acétyl- $\beta$ -*D*-glucosamine hydrochloride;
- Formule brute :  $C_{14}H_{21}NO_9.HCl$  ;
- Masse moléculaire : 383.233 g/mol ;
- Apparence : Poudre blanche ;
- Température de stockage: Température ambiante.



#### 2-Pyridinecarboxaldehyde :

- Autres noms : 2-Pyridine carboxaldehyde (Picolinaldehyde) ;
- Formule chimique :  $C_6H_5NO$  ;
- Masse molaire: 107.112 g/mol ;
- Apparence : liquide huileux incolore ;
- T° fusion : 148-151 °C ;
- T° ébullition : 181 - 182°C.



#### 4-Pyridinecarboxaldehyde :

- Autres noms : 4-pyridinaldehyde (4-Formylpyridine) ;
- Formule chimique :  $C_6H_5NO$  ;
- Masse molaire : 107.112 g/mol ;
- Apparence : liquide huileux incolore;
- T° fusion : 4 - 6°C ;



- T° ébullition : 198 - 200°C.

### III.2.1.2. Solvants utilisés :

Dans notre étude nous avons utilisé les solvants suivants:

Éthanol 98%, méthanol 95% ; Éther de pétrole, diethyl éther et dichlorométhane, chloroforme, hexane, Diméthyleformamide (DMF) d'origine FLUKA>99%, Diméthylsulfoxyde (DMSO) proviennent de chez Prolabo. Les sels métalliques : l'acétate de zinc(II) dihydraté ( $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , ACS reagent  $\geq 98\%$ ), l'acétate de nickel(II) dihydraté, ( $\text{Ni}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , 98%), l'acétate de manganèse (II) tétrahydraté ( $\text{Mn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ , 98%), (DPPH) 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl (free radical), 95% proviennent de chez (Sigma-Aldrich).

### III.3. Synthèse d'imine (Azomethine)

Suite à une recherche bibliographique sur l'azomethine, nous nous sommes intéressés à la synthèse d'azomethine à base de tétra-*O*-acétyl- $\beta$ -*D*-glucosamine, les aldéhydes aromatiques (2-pyridinecarboxaldehyde et 4-pyridinecarboxaldehyde).

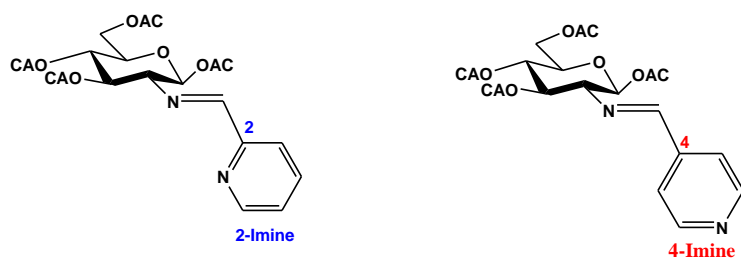
#### III.3.1. Précautions pour la manipulation

Le 1,3,4,6-tetra-*O*-acétyl- $\beta$ -*D*-glucosamine hydrochloride (produit de départ) possède une certaine sensibilité à la condition acide ainsi qu'à la lumière. Sous ces conditions, le produit de départ subit une réaction parasite (réaction secondaire) faite par la forte réactivité du groupement amine primaire ( $\text{NH}_2$ ). Afin d'éviter ces réactions secondaires, la plupart des réactions sont effectuées au milieu anhydre, neutre et à températures ne dépasse pas 80°C. Les solvants sont évaporés sous vide sur un bain d'eau chaude ne dépassant pas une température de 80°C.

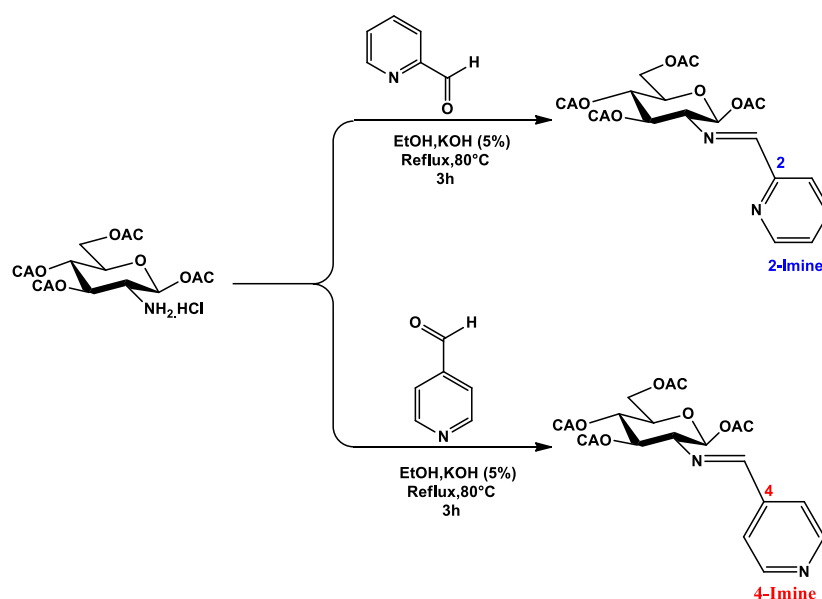
#### III.3.1.1. Synthèse et caractérisation des ligands et les complexes

##### III.3.1.1.a. Synthèse des ligands

**Synthèse de *N*-[(pyridin-2-ylimino) méthyl]-tétra-*O*-acétyl - $\beta$ -*D*-glucosamin (2-Imine) et *N*-[(pyridin-4-ylimino) méthyl]-tétra-*O*-acétyl- $\beta$ -*D*-glucosamine (4-Imine)**



Les deux ligands à base du 1,3,4,6-Tetra-O-acétyl- $\beta$ -D-glucosamine hydrochloride (Pdt) présentés dans cette partie ont été synthétisés selon la procédure décrite dans la littérature, selon la **Figure.III.2.1** réactionnel illustré ci-dessous :



**Figure.III.2.1 : Synthèse de *N*-[(pyridin-2-ylimino) méthyl]-tétra-*O*-acétyl - $\beta$ -*D*-glucosamine (2-Imine) et *N*-[(pyridin-4-ylimino) méthyl]-tétra-*O*-acétyl- $\beta$ -*D*-glucosamine (4-Imine)**

### *Mode opératoire*

Dans un ballon de 100 mL surmonté d'un réfrigérant contenant ( $m = 2000\text{mg}$ ) du composé (Pdt) et 5 % de KOH dissoutes dans 15 mL d'EtOH. Le mélange, sous agitation, est porté au reflux (60-80°C) sous atmosphère d'azote pendant 15min jusqu'à la solubilité totale du KOH. Ensuite, nous avons ajouté (2mL) de (2 et/ou 4)-pyridinecarboxaldehyde et nous avons agité le mélange réactionnel est chauffé à reflux à 80°C pendant 3heures puis refroidi à 20°C (**Figure.III.3**).



**Figure.III.3: Montage de chauffage à reflux avec réfrigérant à eau**

Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est analysé par chromatographie éclair (flash) sur gel de silice, élué initialement avec de le dichlorométhane puis on a augmenté graduellement la polarité par l'ajout de le MeOH jusqu'à l'obtention d'un mélange ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  : 8/2). Le produit obtenu est sous forme d'un liquide très visqueux. Un volume de 1 mL de l'éther de pétrole est ajouté pour dissoudre le résidu, suivi de 25 mL d'hexane afin de faire précipiter l'imine obtenu. La solution est refroidi, un précipité est observé à la fin du traitement puis filtré sous vide, suivie d'une recristallisation dans un mélange  $\text{Et}_2\text{O}/\text{EtOH}$ : 1/1 pour donner le composé imine (2 et/ou 4) pur sous la forme de cristaux jaune avec un rendement de 88% (2-imine) et 92% (4-imine).



**2-Imine (jaune foncé)**



**4-Imine (jaune claire)**

#### III.3.1.1.b. Synthèse des complexes à base du Zn(II), Ni(II) et Mn(II)

Une série de complexe de *N*-[(pyridin-2-ylimino) méthyl]-tétra-*O*-acétyl  $\beta$ -*D*-glucosamine (2-Imine)-Métal(II) et *N*-[(pyridin-2-ylimino) méthyl]-tétra-*O*-acétyl  $\beta$ -*D*-glucosamine (4-Imine)-Métal(II) ont été synthétisés selon la procédure décrite dans la littérature.

##### **Mode opératoire :**

2000 mmole de chaque ligand (2-imine et 4-imine) est dissout dans le minimum d'éthanol. 1000 mmole de sel métallique  $\text{M}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  ( $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ;  $\text{Ni}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  et/ou  $\text{Mn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) a été dissoute dans 10mL d'EtOH puis a été ajouté goutte à goutte à chaque solution. Les mélanges sont portés au reflux pendant 3 heures à  $80^\circ\text{C}$  et à  $\text{pH} = 7$ .

Des précipités sont ensuite observés, de couleur nettement différente du ligand correspondant. Ces derniers sont séparés par filtration et lavés à l'éther diéthylique 2 fois.

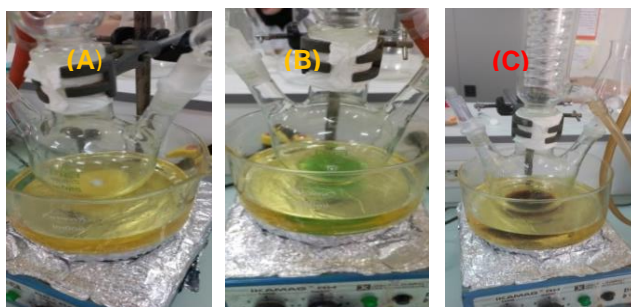


Figure.III.3.1.Montage de chauffage à reflux (A) : Complexe de Zn ; (B) : Complexe de Ni (C) : Complexe de Mn

### I.2.9.Synthèse de différent complexe par N-[(pyridin-2-ylimino) méthyl]-tétra-O-acétyl-β-D-glucosamin et N-[(pyridin-4-ylimino) méthyl]-tétra-O-acétyl-β-D-glucosamin

Après 24 heures de repos dans l'éther diéthylique, les précipités obtenus ont été filtrés, lavés avec un mélange eau-éthanol (1/1) et finalement séchés à 80°C. Aucun changement de couleur n'a été observé à l'air libre et à température ambiante, ce qui explique la stabilité des complexes synthétisés. Les réactions et les structures proposées des complexes à base du métal (II) formés sont schématisées ci-dessous:

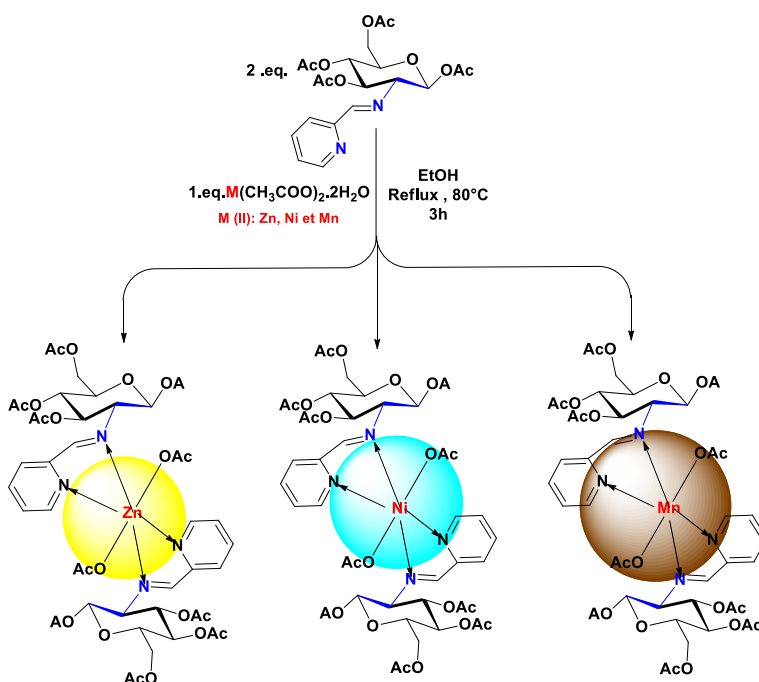


Figure.III.3.2.Synthèse de complexe Zinc, Nickel, et Manganese par N-[(pyridin-2-ylimino) méthyl]-tétra-O-acétyl-β-D-glucosamine

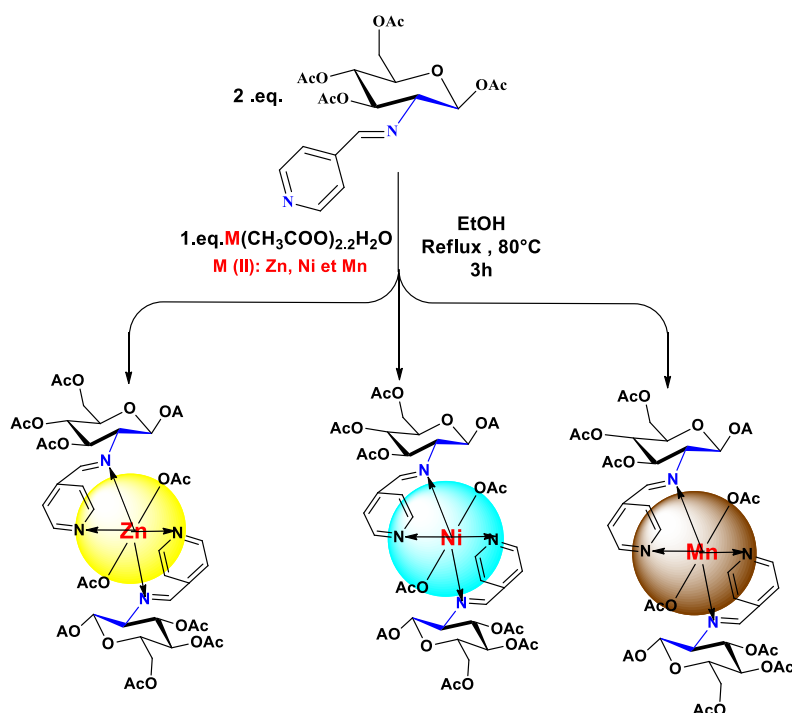


Figure. III.3.3.Synthese de complexe Zinc, Nickel, et Manganese par N-[(pyridin-4-ylimino) méthyl]-tétra-O-acétyl-β-D-glucosamine

### III.4. Activité Biologique

#### III.4.1. Évaluation de l'activité antibactérienne

Les évaluations de l'activité antibactérienne des tous les ligands et ses complexes métalliques *in vitro* a été réalisé à l'aide d'une bactérie gram-positive (*Staphylococcus aureus* (ATCC 29213)) et d'une bactérie gram-négative *Escherichia coli* (ATCC 25922) par la technique de diffusion en disque en milieu gélosé Mueller Hinton (MH) [5,6]. Les ligands et ses complexes ont été dissous dans du DMSO (6%), qui a été préalablement testé pour l'activité antibactérienne contre toutes les bactéries et qui s'est confirmé aucune activité antibactérienne. Ensuite en utilisant 10μL de suspension des microorganismes testés, contenant  $2 \cdot 10^8$  UFC/mL. Les milieux MH ont été distribués dans des boîtes de pétri stériles de 9cm de diamètre (15mL). Les disques de papier filtre (whatman) stériles (6mm de diamètre) ont été individuellement imprégnés avec 5μL de ligands et leurs complexes métalliques (300μg/disque) et ensuite sont placés sur la surface des milieux gélosés déjà inoculés avec les microorganismes testés. Les boîtes de Pétri ont été conservés à 4°C pendant 2h et ont été ensuite incubées à 37°C pendant 24h. Les diamètres des zones d'inhibition (mm) ont été mesurés, y compris le diamètre des disques [7]. Les résultats obtenus sont exprimés en moyenne écart type de trois déterminations.

### III.4.1. Évaluation de l'activité antioxydante

Le DPPH est généralement le substrat le plus utilisé pour l'évaluation rapide et directe de l'activité antioxydante et en raison de sa stabilité en forme radicale libre et la simplicité de l'analyse. Il absorbe dans le visible à la longueur d'onde de 517 nm.

Le protocole expérimental suivi pour étudier l'activité du piégeage du radical libre DPPH est celui qu'a décrit dans le littérature en apportant quelques modifications [8], où 0,3 mL de la solution de chaque ligands (2-imine et 4-imine) et ses complexes à base du Zn(II), Ni(II) et Mn(II) testée à différentes concentrations 0 à 12 mg/mL sont mélangées avec 75µl d'une solution méthanolique de DPPH (1,3mg/mL) après une période d'incubation de 30 minutes à la température ambiante, l'absorbance est mesuré à la longueur d'onde de 517 nm. Tous les essais ont été effectués trois fois afin de vérifier la reproductibilité.

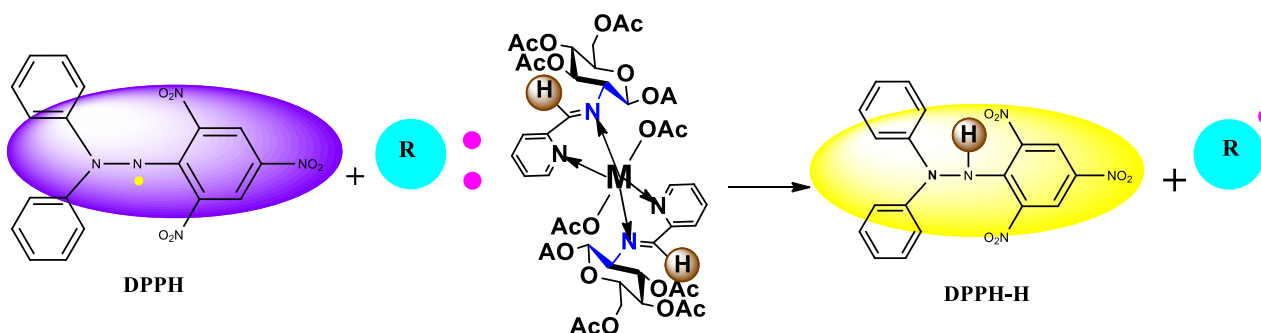


Figure.III.4.Structure de DPPH durant l'oxydation

La capacité de piégeage des radicaux libres DPPH (%) a été déterminée selon la formule suivante.

$$I (\%) = \left| \frac{\text{Abs}_{517 \text{ nm de contrôle}} - \text{Abs d'échantillon}}{\text{Abs}_{517 \text{ nm de contrôle}}} \right| \times 100 \quad [12, 13] \dots \dots \dots (1)$$

Avec :

I % : Le pourcentage d'inhibition (Capacité de piégeage des radicaux libres DPPH) ;

Abs<sub>517nm</sub> : Absorbance du radical (DPPH\*) (t = 0 min) ;

Abs d'échantillon: Absorbance de l'échantillon contenant une dose du dérivé testé (t= 30 min);

La concentration des échantillons synthétisés provoquant 50% d'inhibition (CI<sub>50</sub>) du radical (DPPH\*), est déterminée graphiquement par la régression linéaire à partir du graphe des pourcentages d'inhibition (I %) en fonction de concentrations (C) des échantillons.

**III.5. Analyse statistique**

Les données expérimentales obtenues de l'évaluation des activités biologiques ont été exprimées par une moyenne. Les valeurs  $IC_{50}$  sont calculées par la méthode de régression linéaire à partir de la courbe (inhibition % = f (concentrations)). Le coefficient de corrélation des différentes propriétés a été déterminé en utilisant les programmes Origin 9 et l'Excel 2010.

**Références Bibliographiques**

- [1]. J. Bobbit, E. Schwarting, R. Gritter. Introduction à la chromatographie. *Reinhold Book Corporation*, **1968** :160
- [2].R. Kuhn, E. Lederer, B.Dtsch. Les différentes techniques de chromatographie. *Chem. Ges.* **1931** ; 64 : 1349
- [3]. D. Jacqueline. Application de la Chromatographie sur couche mince a analysé des commes est des bois tropicaux. *Revue bois et foréls des tropiques* .**1974** ; 63-74
- [4]. A. Abdenmour .Préparation et caractérisation physico-chimique des ligands azoté à base d'un composé organique. Mestres académiques. **2018**
- [5]. J. Jorgensen, J.Turnidge, A.Washington. Antibacterial susceptibility tests: Dilution and disk diffusion methods. *Advances in microbiology* **1999**:1526-43.
- [6]. S.Ringertz, M.Rylander, G. Kronvall .Disk diffusion method for susceptibility testing of *Neisseria gonorrhoeae*. *J Clin Microbiol.* **1991**; 29: 1604-9.
- [7]. S. James Lewis. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing.*33rd Edition*.**2023**:402
- [8]. M.Wettasinghe, F.Shahidi. Scavenging of reactive-oxygen species and DPPH free radicals by extracts of borage and evening primrose meals. *Food Chemistry*.**2000** ; 70(1) :17–26.

## Chapitre IV : Résultats et discussions

## IV. Résultats et Discussions

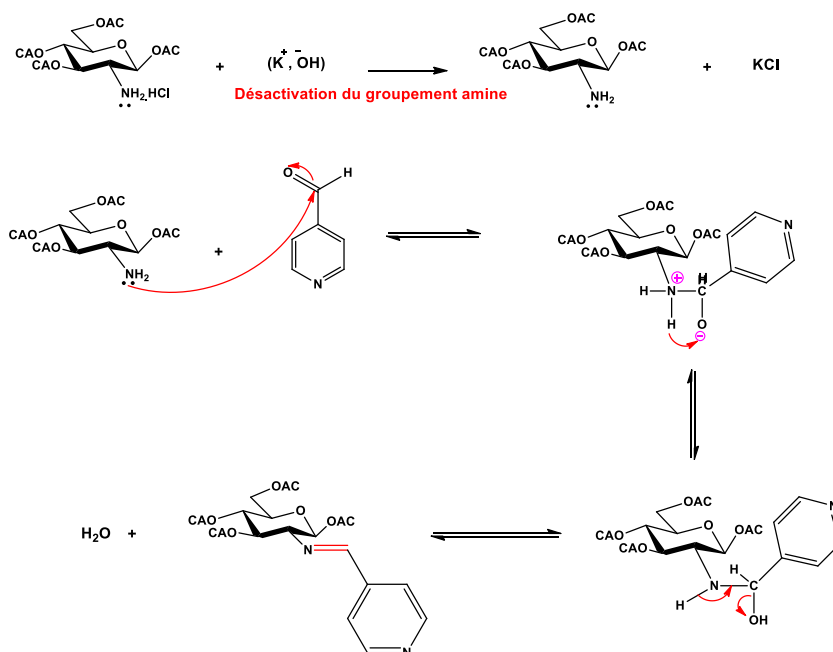
### IV.1 Synthèse de ligand (imine-2 et imine-4) à base de la $\beta$ -D-glucosamine modifiée

Dans notre travail nous nous sommes intéressés plus particulièrement par la synthèse et la caractérisation des ligands monodentés à base de la  $\beta$ -D-glucosamine modifiée et ses complexes métalliques. Ces imines sont obtenus par une simple réaction de condensation de le pyridinecarboxaldehyde (2- et 4- pyridinecarboxaldehyde) sur une 1,3,4,6-tetra-*O*-acétyl- $\beta$ -D-glucosamine.

#### IV.1.1. Mécanisme Réactionnel

Le *N*-[(pyridin-2-ylimino) méthyl]-tétra-*O*-acétyl- $\beta$ -D-glucosamin (Imine-2) et *N*-[(pyridin-4-ylimino) méthyl]-tétra-*O*-acétyl - $\beta$ -D-glucosamin (Imine-4) est synthétisée par une réaction de condensation de le (2- et 4- pyridinecarboxaldehyde) dans un rapport 1/1 en présence de l'éthanol absolu, selon une procédure publiée dans la littérature.

Cette réaction est très efficace due à la présence d'un groupe hautement électrophile (groupe carbonyle) et un groupe amine primaire de caractère nucléophile également élevé. Elle se déroule en deux étapes essentielles, la première est une addition nucléophile sur le carbonyle du (2- et 4- pyridinecarboxaldehyde), et la seconde est une déshydratation pour former une imine (imine-2 et/ou imine-4) par la transposition d'un hydrogène à partir de l'azote, cet intermédiaire formé libère par la suite une molécule d'eau selon les deux mécanismes réactionnels suivants respectivement (imine-2 et imine-4) (**Figure.IV.1 et Figure.IV.2**) :



**Figure.IV.1 : Mécanisme réactionnel de de ligand *N*-[(pyridin-2-ylimino) méthyl]-tétra-*O*-acétyl- $\beta$ -D-glucosamine**

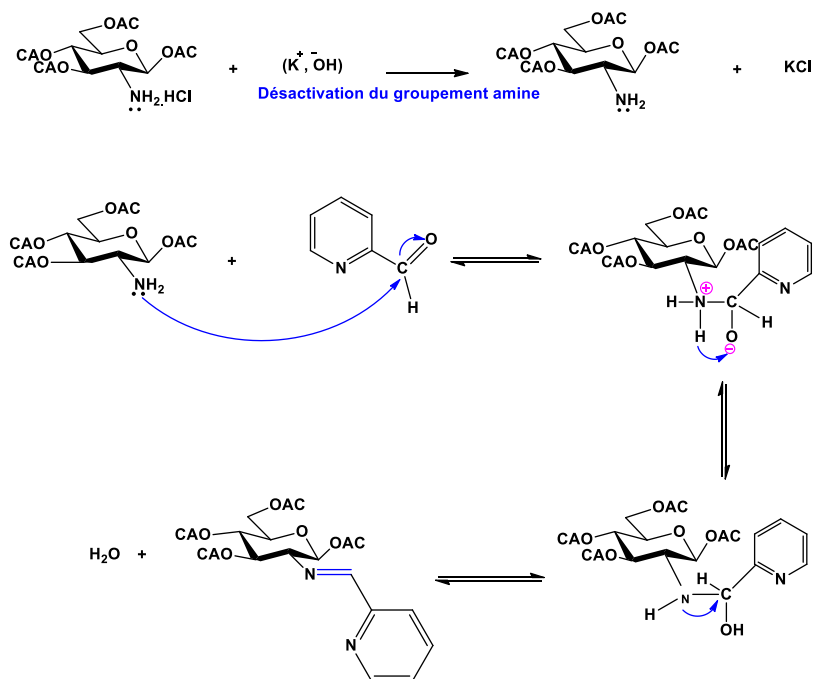
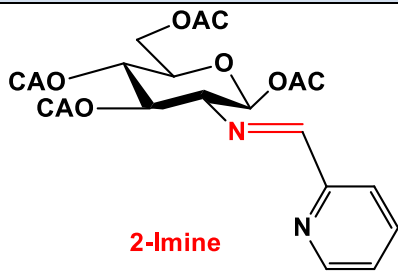
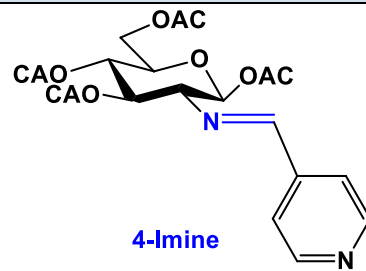


Figure.IV.2 : Mécanisme réactionnel de ligand *N*-[(pyridin-4-ylimino) méthyl]-tétra-*O*-acétyl- $\beta$ -*D*-glucosamine

#### IV.1.2.Caractérisation physicochimique

Les résultats et les formules obtenus dans le **Tableau IV.1** indiquent que l'imine-2 et l'imine-4 ce sont des diastéréoisomères ayant la même structure générale, mais des propriétés physiques et chimiques différentes telles que les points de fusion, la couleur, l'aspect, le rendement, ainsi que diverses activités biologiques. Les rendements de 2-imine et 4-imine sont assez élevés, ce qui suggère que les méthodes utilisées sont efficaces et bien optimisées. En ce qui concerne les valeurs du point de fusion, elles étaient identiques aux valeurs de référence.

**Tableau.IV.1 .Caractrisation des quelques propriétés physicochimiques des imines  
(imine-2 et imine-4)**

Formule brute :	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub>
Formule développée :		
	<b>2-Imine</b>	
<b>Couleur</b>	Jaune foncé	Jaune clair
<b>Ma (g/mol) :</b>	436.15	436.15
<b>Pf (°C) :</b>	210	240
<b>Rdt(%):</b>	88	92
<b>R<sub>f</sub> * :</b>	0.3	0.7
<b>Aspect :</b>	Solide	Solide

\* : (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 9.5 : 0.5)

#### IV.1.3.Chromatographie sur Couche Mince (CCM)

La pureté d'imine-2 et/ou d'imine-4 *N*-[(pyridin-2-ylimino) méthyl]-tétra-*O*-acétyl- $\beta$ -*D*-glucosamine et/ou *N*-[(pyridin-2-ylimino) méthyl]-tétra-*O*-acétyl- $\beta$ -*D*-glucosamine a été contrôlée par chromatographie sur couche mince (CCM) en utilisant des plaques en gel de silice, l'éluant étant un mélange dichlorométhane/méthanol avec un rapport de (9.5/0.5) (v/v), une tache jaune clair et jaune foncé concentrée relative au imine-2 et/ou imine-4 synthétisée est observée avec facteur de rétention de 0,3 et 0.7 respectivement (**voir le tableau.IV.1**).

#### IV.1.4.Spectroscopiques UV-Visible

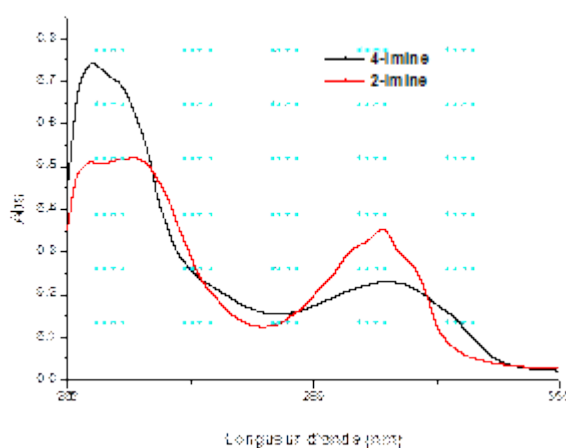
Le spectre d'absorption UV-Vis du imine-2 et imine-4 sont illustrés à la **Figure.IV.3**. Les spectres électroniques ont été tracés dans l'intervalle de 200 à 350 nm. L'essentiel des résultats et des données de spectres sont regroupés dans le **Tableau. IV.2**

$\lambda_{\max}$  1(nm)

**Tableau.IV.2 : Données du spectre électronique d'imine-2 et d'imine-4**

Composé	$\lambda_{\max}$ 1(nm)	$\lambda_{\max}$ 2(nm)	Abs1	Abs2	$\epsilon_{\max}$ 1	$\epsilon_{\max}$ 2
<b>imine-2</b>	205	262	0.50	0.35	500	350
<b>imine-4</b>	204	270	0.75	0.22	750	220

Le spectre du 2-imine présente deux bandes caractéristiques. Une bande à 205 nm est observée, ce qui suggère la présence d'un groupe ( $C=N_{\text{Pyridine}}$ ). De plus, une bande plus large à 262 nm indique la présence d'un double lien entre l'azote et le carbone ( $C=N$ ). Le spectre du 4-imine présente deux bandes distinctes. Une bande étroite à 204 nm est attribuée à la présence d'un groupe ( $C=N_{\text{Pyridine}}$ ), indiquant la présence d'un atome d'azote lié à un anneau de pyridine. Une autre bande plus large à 270 nm suggère la présence d'une liaison double entre l'azote et le carbone ( $C=N$ ) (**Figure.IV.3**).



**Figure.IV.3. Spectre d'absorption UV des deux imine-2 et de l'imine-4 dans l'éthanol  
pH = 7, C =  $10^{-3}$  mol/L, T = 25°C**

## IV.2. Synthèse des complexes à base du métal (II)

Les complexes synthétisés sont obtenus par la complexation d'imine-2 et/ou imine-4 monodentée préparée avec trois métaux de transition M(II) (Mn, Ni et Zn). La complexation est une réaction chimique d'affinité entre deux entités chimiques, elle consiste à offrir des doublets non liants de l'atome d'azote du groupe azométhine aux cases vacantes du métal, pour former des liaisons datives entre les orbitales vides du métal et les doublets non liants ( $C=N :$ ). Les complexes synthétisés ont été obtenus sous forme de solides purs et des poudres stables à l'air libre.

### II.2.1. Caractérisation chimique des complexes obtenus

#### II.2.1.a. Teste la solubilité des complexes obtenus

Pour but de caractériser les complexes obtenus par des méthodes physiques nous devons étudier la solubilité de ces produits dans différents solvants selon leur disponibilité. Le **Tableau.IV.3** présente les résultats des tests de solubilité obtenus.

**Tableau .IV.3 : Tests de solubilité des complexes synthétisés dans les solvants à température ambiante (25°C)**

Solvants	Imine-2	Imine-2-Zn	Imine-2-Ni	Imine-2-Mn	Imine-4	Imine-4-Zn	Imine-4-Ni	Imine-4-Mn
DMF	++	+++	++	++	+++	+++	-	++
DMSO	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	+++	-	++	-	++	-	++	-
Hexane	++	++	++	-	++	-	++	-
Ether	-	-	-	-	-	-	-	-
Toluène	++	-	++	+++	++	-	++	++
Acetone	++	++	++	-	++	++	++	-
MeOH	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
H <sub>2</sub> O (chaud)	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
H <sub>2</sub> O (Froid)	-	-	-	-	-	-	-	-

+++ : Très soluble ; ++ : Soluble ; - : insoluble

Les complexes obtenus sont faiblement solubles dans l'éther de pétrole et le toluène, ils sont peu solubles dans l'acétone et dans l'hexane à température ambiante. Ils précipitent même à chaud. En revanche, tous les complexes sont librement soluble dans le DMSO, le DMF et le méthanol, l'éthanol, tandis que la solubilité des complexes à base d'imine-4 possèdent une solubilité plus importante par rapport au imine-2. Donc ne peut conclure que les deux imines (2 et 4) ce sont des diastéréoisomères avec solubilité différente.

#### IV. 2. 1. Chromatographie sur Couche mince des Complexes

La pureté des complexes obtenus a été contrôlée par chromatographie sur couche mince en utilisant le même éluant que précédemment.

#### IV. 2. 2. Caractérisation physicochimique des Complexes.

Les caractérisations physicochimiques des complexes métalliques synthétisés ont été effectuées après la confirmation de leur pureté en utilisant la chromatographie couche mince CCM mentionnée précédemment. Les caractéristiques physiques de tous les complexes métalliques synthétisés sont rapportées dans le **Tableau.IV.4**:

**Tableau. IV. 4. Caractéristiques et propriétés physiques de Complexes métallique (Mn, Ni et Zn)**

Structure généra	Abréviation	Morphologie		R <sub>f</sub> <sup>a</sup>	Rdt (%)	M (g/mol)	P.F (°C)	Λ <sub>m</sub> <sup>e</sup> (Ω <sup>-1</sup> cm <sup>2</sup> mol <sup>-1</sup> )
		Aspect	Couleur					
C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub>	2-imine	Poudre <sup>b</sup>	Jaune foncé	0.3	88.00	436.15	210 <sup>d</sup>	---
C <sub>44</sub> H <sub>50</sub> N <sub>4</sub> O <sub>12</sub> Zn	2-imine-Zn	Poudre <sup>c</sup>	Jaune claire	0.5	79.04	894.31	215 <sup>d</sup>	4.78
C <sub>44</sub> H <sub>50</sub> N <sub>4</sub> O <sub>12</sub> Mn	2-imine-Mn	Poudre <sup>c</sup>	Marron	0.4	70.33	885.31	235	6.16
C <sub>44</sub> H <sub>50</sub> N <sub>4</sub> O <sub>12</sub> Ni	2-imine-Ni	Poudre <sup>c</sup>	Vert clair	0.6	77.65	888.31	245	9.24
C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub>	4-imine	Poudre <sup>b</sup>	Jaune clair	0.7	92.00	436.15	240	---
C <sub>44</sub> H <sub>54</sub> N <sub>4</sub> O <sub>12</sub> Zn	4-imine-Zn	Poudre <sup>c</sup>	Blanc cendré	0.7	80.00	894.31	250	2.15
C <sub>44</sub> H <sub>54</sub> N <sub>4</sub> O <sub>12</sub> Mn	4-imine-Mn	Poudre <sup>c</sup>	Marron	0.5	88.22	885.31	256	5.24
C <sub>44</sub> H <sub>54</sub> N <sub>4</sub> O <sub>12</sub> Ni	4-imine-Ni	Poudre <sup>c</sup>	Vert foncé	0.6	90.33	888.31	268	7.68

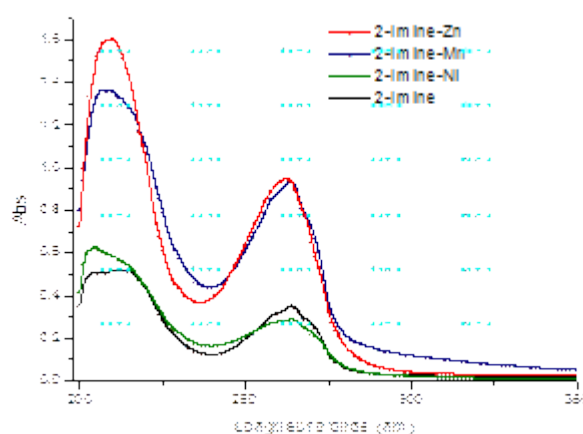
<sup>a</sup>: (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 9.5 : 0.5); <sup>b</sup> : Précipité, <sup>c</sup>flash chromatographie réalisée sur silice (gradient Hexane : EtOH); <sup>d</sup>: Décomposition; <sup>e</sup>Λ<sub>m</sub>: Conductance molaire (solvant DMF à 25°C)

Tous les complexes métalliques synthétisés à base des imines (imine-2 et imine-4) ont été purifiés par recristallisation et par flash chromatographie qui se présente sous forme des cristaux et/ou de poudres colorées. Dans la plupart des cas, les rendements varient entre 70.33% à 90.33%. Les valeurs de rendements pour le les complexes à base d'imine-4 sont remarquables, en revanche les valeurs de rendement pour l'imine-2 est acceptable. Il est à noter que les points de fusions sont inférieurs à 268°C dans tous les complexes, mais nous remarquons une décomposition dans les deux complexes (2-imine-Zn). Ils sont tous stables à l'air et ne nécessitent pas des précautions particulières de conservation et ils peuvent être stockés pendant une longue période. Les complexes métalliques obtenus en générale n'ont pas des odeurs caractéristiques. Nous remarquons aussi que la couleur des complexes est différente de celles des ligands correspondant, ce qui confirme la coordination du ligand avec le métal, ce changement de couleur peut être dû à l'interaction métal-ligand qui prouve que les propriétés électroniques des complexes sont différentes de celles des ligands utilisés.

D'après le tableau.VI... les données de conductance molaire de tous les complexes métalliques mesurées dans le DMF à une concentration de  $10^{-3}$  mol/L à température ambiante sont comprises entre  $2.15-9.24 \Omega^{-1}\text{cm}^2\text{mol}^{-1}$  (voir le **tableau.VI.4.**), ce qui explique le comportement non électrolytique de ces complexes.

#### IV. 2. 3.Caractérisations spectrales des complexes obtenus

Les imines (2 et 4) préparée et ses complexes obtenus ont été caractérisés par la suite à l'aide de spectroscopies UV-Visible (**Figure.IV.4**).

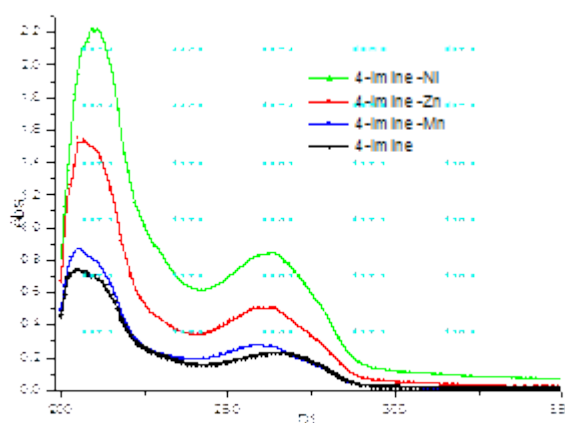


**Figure.IV.4 : Spectre d'absorption UV-visible de la comparaison entre imine-2 et ses complexes métalliques dans l'éthanol pH = 7, C =  $10^{-3}$  mol/L, T = 25°C**

Les spectres électroniques des complexes Zn(II), Mn(II) et Ni(II) ont révélé la présence de deux bandes distinctes. Dans la première bande, le Zn(II) a montré une absorption à 212 nm, le Mn(II) à 210 nm et le Ni(II) à 208 nm. Cette observation s'explique par la transition de doublet d'électron de la pyridine(C=N<sub>Pyridine</sub>) vers l'orbitale vide du métal, formant ainsi la liaison de coordination. Dans la deuxième bande, le Zn(II) a montré une absorption à 262 nm, le Mn(II) à 263 nm et le Ni(II) à 262 nm. Cette absorption est due à la transition de doublet l'électron du groupe (C=N) vers l'orbital vide du métal, formant ainsi la liaison de coordination. Donc les spectres électroniques donnent confirmation supplémentaire de la coordination des métaux de transition avec du 2-imine testé. Les résultats essentiels et le spectre les données sont regroupées dans le **Tableau.IV.5**

**Tableau.IV.5 : Données du spectre électronique du 2-imine et ses complexes métallique**

Composé	2-imine	2-imine-Zn	2-imine-Mn	2-imine-Ni
$\lambda_{\text{max1}}(\text{nm})$	205	212	210	208
$\lambda_{\text{max2}}(\text{nm})$	262	262	263	262
Abs1	0.50	1.60	1.35	0.62
Abs2	0.35	0.92	0.92	0.24
$\epsilon_{\text{max1}}$	500	1600	1350	620
$\epsilon_{\text{max2}}$	350	920	920	240



**Figure.IV.5 : Spectre d'absorption UV-visible de la comparaison entre imine-4 et ses complexes métalliques dans l'éthanol pH = 7, C = 10<sup>-3</sup> mol/L, T = 25°C**

Les spectres électroniques des complexes Zn(II), Mn(II) et Ni(II) révèlent la présence de deux bandes distinctes pour chaque complexe. Dans la première bande, le Zn(II) présente une absorption à 208 nm, le Mn(II) à 210 nm et le Ni(II) à 212 nm. Cette observation suggère une transition de doublet l'électron de la pyridine vers l'orbital vacant du métal, formant ainsi la

liaison de coordination. Dans la douzième bande, le Zn(II) montre une absorption à 262 nm, le Mn(II) à 262 nm et le Ni(II) à 262 nm. Cette bande correspond à une transition de doublet l'électron du groupe C=N vers l'orbital vacant du métal, favorisant la formation de la liaison de coordination. Donc les spectres électroniques donnent confirmation supplémentaire de la coordination des métaux de transition avec du 4-imine testé. Les résultats essentiels et le spectre les données sont regroupées dans le **Tableau.IV.6**

**Tableau.IV.6: Données du spectre électronique du 4-imine et ses complexes métallique**

Composé	4- imine	4-imine-Zn	4-imine-Mn	4-imine-Ni
$\lambda_{\text{max1}}$ (nm)	204	208	210	212
$\lambda_{\text{max2}}$ (nm)	270	262	262	262
Abs1	0.75	1.52	0.90	2.20
Abs2	0.22	0.49	0.29	0.82
$\epsilon_{\text{max1}}$	750	1520	900	2200
$\epsilon_{\text{max2}}$	220	490	290	820

En conclu, que les résultats de l'UV-visible où la transition  $n - \pi^*$  dans la liaison C=N s'est décalée de 262 nm (imine-2) et 270nm (imine-4) vers le champ fort (dans les deux cas) selon le métal lié après la complexation au centre de métal. Le décalage bathochromique est dû au rétro-coordination  $\pi$  ( $\pi$  back-donation) de métal à la liaison (C=N) dans tous les complexes caractérisés et à l'affaiblissement ultérieur de l'énergie de liaison de (C=N).

### IV.3.Activité biologique

#### IV.3.1.Activité antioxydante

L'évaluation de l'activité antioxydante des imines (2 et 4) et ses complexes métalliques est déterminée. Nous avons tracé les courbes représentant le pourcentage d'inhibition en fonction de la concentration. Les résultats du test du piégeage du radical libre DPPH $\cdot$  des ligands est leurs complexes métalliques sont présentés sur la **Figure.IV.6**et la **Figure.IV.7**.suivantes:

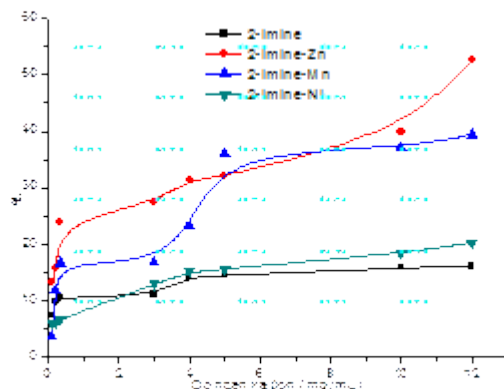


Figure. IV.6. Activité de piégeage du DPPH de l'imine-2 et ses complexes métalliques

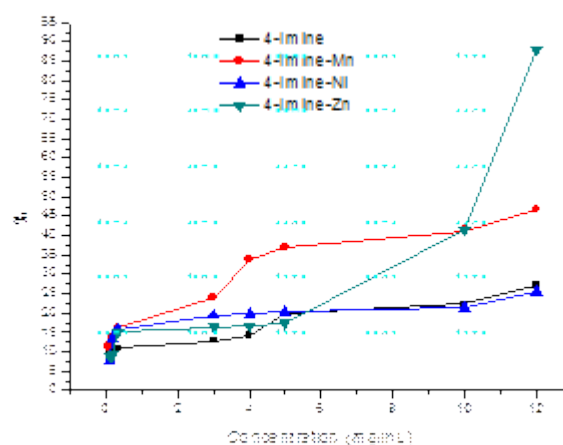
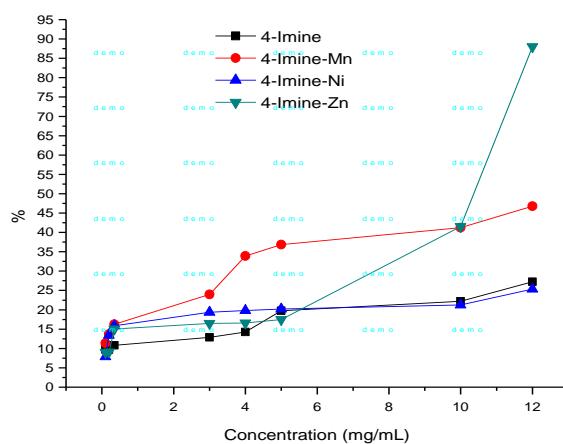


Figure.IV.7. Activité de piégeage du DPPH de l'imine-4 et ses complexes métalliques

Les résultats obtenus révèlent que le pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH augmente avec l'augmentation de la concentration, soit pour les ligands ou les complexes métalliques. On observe que le pourcentage d'inhibition de complexe de Zn (imine-2) et Mn (imine-4) est supérieur dans tous les cas et pour toutes les concentrations, par contre le pourcentage d'inhibition de ce dernier est supérieur à celui des ligands correspondant pour les concentrations 10mg/mL. Cette remarque est conforme à ceux rapportés dans la littérature. Les résultats du pouvoir antioxydant des ligands et leurs complexes métalliques montrent que le pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH de ces composés présentent une activité à piéger le radical libre supérieure à 25 % à partir de la concentration 2.5mg/mL dans les cas des complexes alors que les imines (2 et 4) sont inactifs et une meilleures activités antioxydante. L'action de ces complexes synthétisés est peut-être due à leur capacité de donner des électrons pour neutraliser le radical libre.

Les résultats représentés dans le tableau ci-dessous, montrent la variation  $IC_{50}$  ( $\mu\text{g/mL}$ ) des quatre ligands et leurs complexes (**Tableau.IV.7** et **Tableau.IV.8**). La valeur d' $IC_{50}$  du complexe de Zn (11.94 et 8.76 mg/mL) respectivement aux imines (imine-4 et imine-2) par rapport aux autres composés, tandis que les valeurs d' $IC_{50}$  des imines libres (imine-2 et imine-4) (52.81mg/mL) respectivement restent également faibles, par contre le valeur d' $IC_{50}$  pour imine-2. Pour cela, la présence des ions métalliques coordonnés modifie la structure des ligands correspondants, ce qui affecte l'activité antioxydante.

De plus, il est possible de tirer une conclusion sur la relation entre l'activité antioxydante et les différents groupements fonctionnels présents dans leurs structures.

**Tableau.IV.7 :Activité antioxydante (activité de piégeage des radicaux libres DPPH d'imine-2 et ses complexes métalliques avec des valeurs  $IC_{50}$ )**

	$R^2$	$y = ax + b$	$IC_{50}$ (mg/mL)
2-Imine libre	$R^2 = 0.7689$	$y = 0.747x + 9.39$	52.81
2-Imine-Zn	$R^2 = 0.9164$	$y = 2.698x + 17.776$	11.94
2-Imine-Mn	$R^2 = 0.8055$	$y = 2.6075x + 11.781$	14.65
2-Imine-Ni	$R^2 = 0.8373$	$y = 1.1391x + 5.5026$	39.45

$IC_{50}$ -Concentration inhibitrice ;  $R^2$  : Coefficient de corrélation

**Tableau.IV.8 :Activité antioxydante (activité de piégeage des radicaux libres DPPH d'imine-4 et ses complexes métalliques avec des valeurs  $IC_{50}$ )**

	R <sup>2</sup>	y = ax + b	IC <sub>50</sub> (mg/mL)
4-Imine libre	R <sup>2</sup> = 0.9093	y = 1.3236x + 9.9143	38.85
4-Imine-Zn	R <sup>2</sup> = 0.795	y = 5.2691x + 3.8356	8.76
4-Imine-Mn	R <sup>2</sup> = 0.8901	y = 2.8057x + 15.861	12.13
4-Imine-Ni	R <sup>2</sup> = 0.7127	y = 1.0013x + 13.562	36.39

IC<sub>50</sub>-Concentration inhibitrice ; R<sup>2</sup> : Coefficient de corrélation

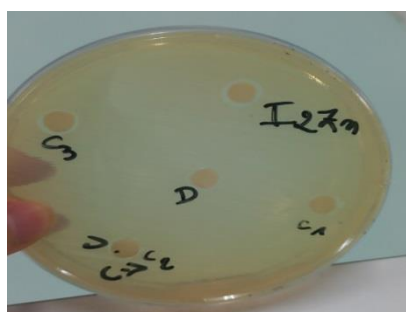
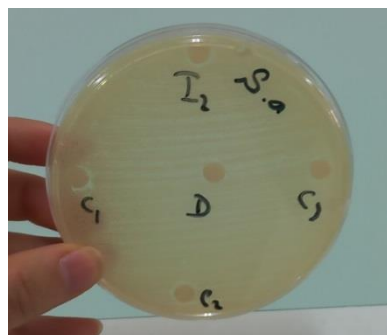
Enfin ces valeurs sont en accord avec les précédentes études de complexes métalliques rapportées en littérature, dans lesquels les complexes métalliques sont plus actifs que les ligands correspondants.

**IV.3.2. Activité Antibactérienne**

L'activité antimicrobienne *in vitro* a été examinée contre d'une bactérie Gram-négative (*E.coli*), une bactérie Gram-positif (*S.aureus*) en utilisant la technique de diffusion en disque; cette méthode est basée sur la présence ou l'absence de zone d'inhibition. Les résultats ont montré que certains composés sont très efficaces sur certains microorganismes. Les résultats obtenus sont représentés dans le **Tableau.IV.9**.

**Tableau. IV.9 : Diamètres des zones d'inhibition de la croissance bactérienne induite par l'imine-2 et ses complexes métalliques**

	Souches Bactérienne	Zone d'inhibition (mm)			
		Concentration (mg/mL)			
		100	50	25	12.5
<b>Imine-2</b>	<i>E. Coli</i>	9	8	8	7
	<i>S. aureus</i>	9	8	9	8
<b>2-Imine-Zn</b>	<i>E. Coli</i>	10	8	7	8
	<i>S. aureus</i>	9	8	7	9
<b>2-Imine-Ni</b>	<i>E. Coli</i>	12	9	8	7
	<i>S. aureus</i>	14	9	9	8
<b>2-Imine-Mn</b>	<i>E. Coli</i>	12	9	9	/
	<i>S. aureus</i>	10	9	9	/



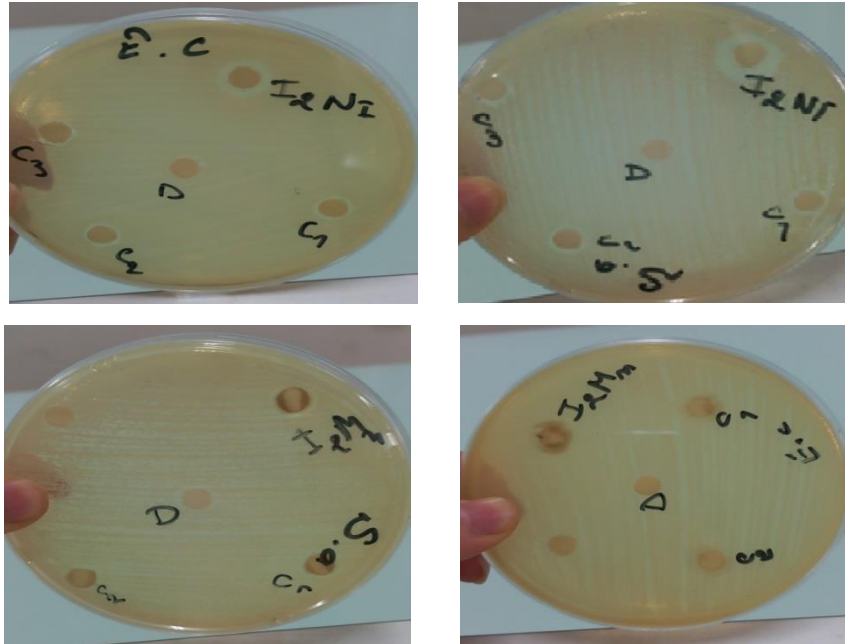
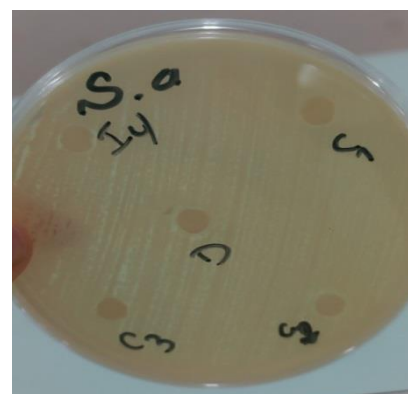
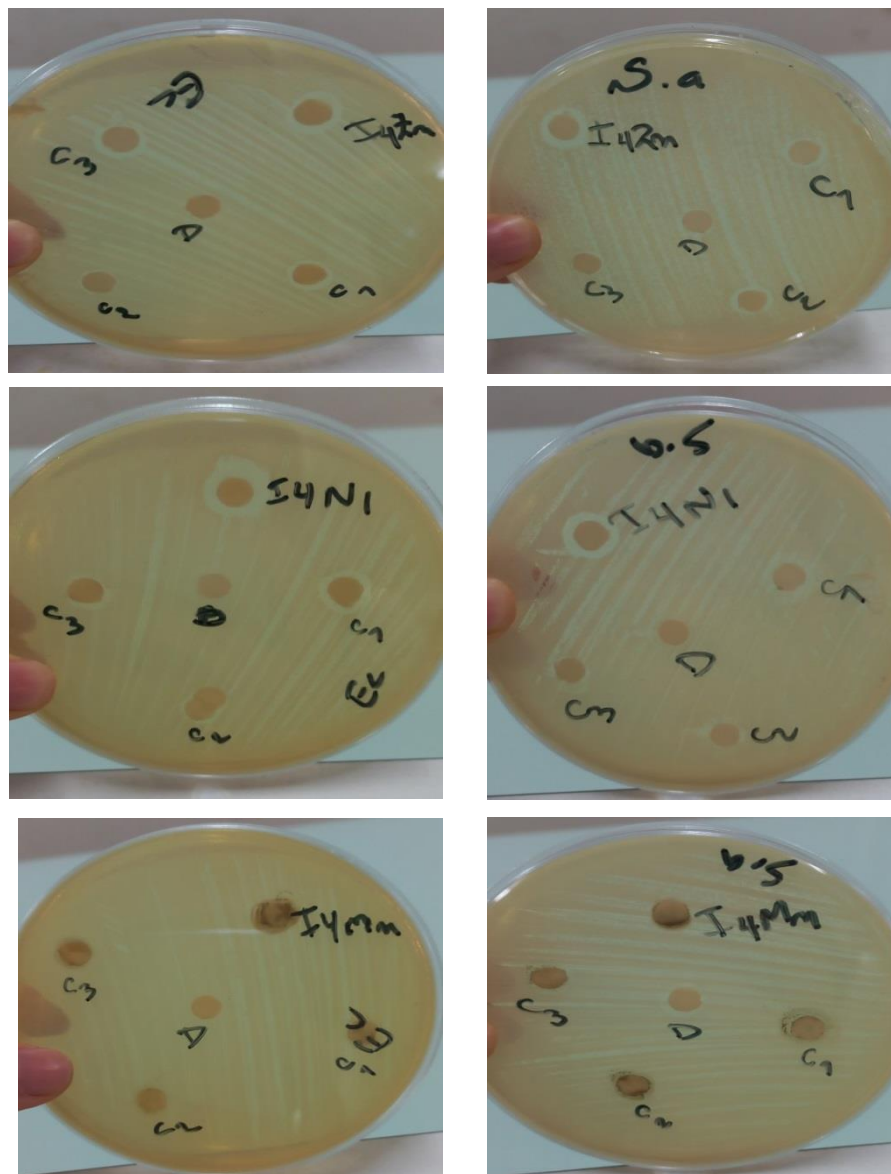


Figure. IV.8. Effet de l'imine-2 libre et ses complexes métalliques sur *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli*

Tableau IV.10 : Diamètres des zones d'inhibition de la croissance bactérienne induite par l'imine-4 et ses Complexes métalliques

	Souches Bactérienne	Zone d'inhibition (mm)			
		Concentration (mg/mL)			
Imine-4		100	50	25	12.5
		<i>E. Coli</i>	9	7	8
	<i>S. aureus</i>	8	6	6	6
4-Imine-Zn	<i>E. Coli</i>	12	10	8	10
	<i>S. aureus</i>	11	9	6	10
4-Imine-Ni	<i>E. Coli</i>	14	11	8	9
	<i>S. aureus</i>	11	10	9	10
4-Imine-Mn	<i>E. Coli</i>	10	7	7	8
	<i>S. aureus</i>	7	12	10	10





**Figure. IV.9. Effet de l'imine-4 libre et ses complexes métalliques sur *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli***

La zone d'inhibition pour le bactérie gram-positive (*S. aureus*) a été trouvée dans la plage de 6 à 11 mm, pour le bactérie gram-négative (*E.coli*) de 6 à 14 mm. Il a été observé que le complexe (4-Imine-Ni à la concentration 100mg/mL) était très efficace contre *E.coli* avec zone d'inhibition de 14 mm, et le complexe (2-Imine-Ni à la concentration 100mg/mL) avec zone d'inhibition de 14 mm était très efficace contre *S.aureus*. Cela peut être dû à la structure complexes à base de nickel qui aide la mobilité bactérienne ou à l'inhibition des sites actifs,

puisque le nickel présentent à la fois des propriétés polaires. Ces propriétés les rendent aptes à la pénétration dans les cellules. La polarité de l'ion métallique est réduite en raison du partage partiel de la charge positive de l'ion métallique avec les groupes donneurs des électrons d'azote. La complexation améliore la pénétration de ce dernier dans les membranes lipidiques en augmentant la délocalisation des électrons  $p$  sur tout l'anneau chélaté. La lipophilie, qui contrôle la vitesse d'entrée des molécules dans la cellule, est modifiée par coordination. Possiblement ces deux complexes (2-Imine-Ni et 4-Imine-Ni) a montré une activité prometteuse contre tous les souches comparativement avec les autres complexes, mais à la concentration 100mg/mL (dans les deux complexes à base de nickel).

Les études réalisées ont permis d'évaluer *in vitro* la capacité des imines (2 et 4) et leurs complexes métalliques à piéger les radicaux libres et inhiber la croissance de certaines espèces bactériennes. Les résultats ont montré que les complexes d'imine-4 exercent un effet antioxydant en neutralisant les radicaux libres ainsi qu'un effet inhibiteur de la croissance et de la germination microbienne.

# Conclusion Générale

## Conclusion Générale

Ce travail s'est concentrée sur les dérivés de *N*-[(pyridin -ylimino ) méthyl ]-tétra-*O*-acétyl - $\beta$ -*D*-glucosamine et *N*-[(pyridin -4-ylimino ) méthyl ]-tétra-*O*-acétyl- $\beta$ -*D*-glucosamine qui ont été pris comme ligands (imine-2 et imine-4), leurs complexes métalliques de Mn (II), Ni (II) et Zn (II) ont été synthétisés par la réaction de coordination avec des sels métalliques, donne la naissance de nouveaux complexes métalliques symétriques avec le rapport molaire 1:2 (M-L). Les complexes obtenus sont des solides stables et de couleurs différentes.

Les structures des complexes métalliques obtenus ont été analysé par UV-visible. Les mesures de la conductivité molaire indiquent que tous les complexes sont des non-électrolytes dans le DMF.

Les tests antimicrobiens ont montré que les complexes (2-imine-Ni et 4-imine-Ni) ont enregistré des efficacités antibactériennes. De manière significative, une étude des propriétés de piégeage des radicaux libres des composés à révéler que les complexes (2-imine-Zn) et 4-imine-Mn) possédaient des activités antioxydantes considérables.

Les résultats obtenus indiquent que les imines (2 et 4) et leurs complexes métalliques ont le potentiel d'être explorés en tant que des molécules bioactives qui pourraient être intéressants dans le domaine pharmaceutique.

Enfin, nos résultats peuvent être utilisés dans un éventuel travail, à savoir des tests biologiques pour étudier leurs activités cytotoxiques et antifongiques.

## ملخص

تكتيف البيريدين كربوكساليدهايد (2 و / أو 4) مع 1,3,4,6-تترا-O-أسيتيل- $\beta$ -D-جلوكوزامين هيدروكلوريد في الإيثانول المطلق بنسبة مولية 1 : 1 إلى تكوين الأيمينات المستتدة إلى-D جلوكوزامين (2 و 4). استُخدمت هذه الأيمينات كأرسدة أحادية المخالب لتنسيق أملاح المعادن (Mn (II) ، Ni (II) و Zn (II) ، مما أدى إلى معقدات معدنية حيث كانت نسبة (المعدن - الأرسدة) 2:1. تم توصيف جميع المركبات المتحصل عليها بواسطة الطيفية الأشعة فوق البنفسجية المرئية وتم تأكيد الطبيعة غير الكهربية للمعقدات المعدنية من خلال دراسات التوصيل المولي. تم اختبار الأيمينات المتشكلة ومعقداتها المعدنية لأنشطتها المضادة للبكتيريا ضد بكتيريا الإشريكية القولونية (بكتيريا سلبية الغرام) والستافيلوكوكس أوريوس (بكتيريا إيجابية الغرام). أظهرت المعقدات-2) Imine-Ni و (4-Imine-Ni) نشاطاً مضاداً للبكتيريا بشكل كبير بالمقارنة مع الأيمينات المقابلة. تم اختبار نشاط مضاد للأكسدة آخر من خلال الجرعات مع الجذري DPPH بتركيزات مختلفة. أظهرت المعقدات (2-Imine-Zn) و (4-Imine-Mn) نشاطاً مضاداً للأكسدة أعلى من الأيمينات المقابلة. أثبتت النتائج المعتمدة الموجودة أن الأيمينات ومعقداتها ذات طبيعة حيوية.

**الكلمات المفتاحية:** جلوكوزامين المعدلة-D ، أيمين، معقدات معدنية، بيولوج

## Résumé

La condensation de pyridinecarboxaldehyde (2 et/ou 4) avec le 1,3,4,6-tetra-O-acétyl- $\beta$ -D-glucosamine chlorhydrate dans EtOH absolu dans un rapport molaire 1 : 1 a donné les imines à base de la D-glucosamine (2 et 4). Ces imines ont été utilisées comme des ligands monodenté pour coordonner les sels métalliques de Mn (II), Ni (II) et le Zn (II) qui mènent aux complexes métalliques où le ratio du (Métal - Ligand) était 2 : 1. Tous les composés obtenus ont été caractérisés par le spectroscopique UV-visible et la nature non électrolytique des complexes métalliques a été confirmée par des études de conductance molaire. Les imines synthétisées et leurs complexes métalliques ont été testés pour leurs activités antibactérienne contre les bactéries *Escherichia coli* (bactérie gram négative) et *Staphylococcus aureus* (bactérie gram positive). Les complexes (2-Imine-Ni et 4-Imine-Ni) ont montré une activité antibactérienne significative par rapport aux imines correspondants. Une autre activité antioxydante a été testée par dosage avec le radical DPPH à différentes concentrations. Les complexes (2-imine-Zn) et 4-imine-Mn) ont donné une activité antioxydante supérieure aux imines correspondants. Les résultats considérables trouvés ont prouvé que les imines et leurs complexes sont de nature bioactive.

**Mots clés :** D-glucosamine modifiée, imine, complexes métalliques, biologique *in vitro*.

## Abstract

The condensation of pyridinecarboxaldehyde (2 and/or 4) with 1,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucosamine hydrochloride in absolute ethanol in a 1:1 molar ratio led to the production of D-glucosamine-based imines (2 and 4). These imines were used as monodentate ligands to coordinate Mn (II), Ni (II), and Zn (II) metal salts, resulting in metallic complexes where the (Metal - Ligand) ratio was 2:1. All the obtained compounds were characterized by UV-visible spectroscopy and the non-electrolytic nature of the metallic complexes was confirmed by molar conductance studies. The synthesized imines and their metallic complexes were tested for their antibacterial activities against *Escherichia coli* (gram-negative bacteria) and *Staphylococcus aureus* (gram-positive bacteria). The complexes (2-Imine-Ni and 4-Imine-Ni) showed significant antibacterial activity compared to the corresponding imines. Another antioxidant activity was tested by dosing with the DPPH radical at different concentrations. The complexes (2-Imine-Zn and 4-Imine-Mn) showed superior antioxidant activity to the corresponding imines. The considerable results found proved that the imines and their complexes are of bioactive nature.

**Keywords:** Modified D-glucosamine, imine, metallic complexes, *in vitro* biological.