



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE



MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABBES LAGHROUR-KHENCHELA

FACULTE DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE

Département des sciences de la matière

Mémoire de fin d'études

Filière : chimie

Spécialité : chimie des matériaux

Intitulé

Synthèse et caractérisation de nouveaux complexes antimicrobiens

Réaliser par:

Zegrar Malak

Lassami Zoulikha

Dirigé par:

Dr .Boughoual Amina

Membres de jury :

Dr. Direm Amani Président

Dr. Athmani Hamza Examineur

Année universitaire : 2020-2021

Remerciement

Tout d'abord nous remercions ALLAH pour nous avoir donné la santé, le courage et la volonté pour achever notre travail.

Nous tenons à remercier :

➤ Dr BOUGHOUAL A. pour avoir acceptée de nous encadrer, ce ne sera pas suffisant de lui exprimer toute notre reconnaissance de lui sa confiance et son grand

Soutien, pour le temps qu'elle nous a consacrée toutes les fois que ce la était nécessaire, pour ses conseils précieux qu'elle nous a prodiguée tout le long de notre travail, et pour son aide.

➤ L'ensemble des enseignants ayant contribué à notre formation durant notre cycle d'étude.

➤ Membres de jury Dr. Direm Amani et Dr. Athmani Hamza

➤ Enfin nos remerciements sont adressés plus particulièrement à nos parents et nos familles et nos amies qui ont su nous soutenir, nous encourager, nous aider tout

Long des années.

Dédicaces

Je dédie ce travail :

A mes très chers parent, En témoignage de ma reconnaissance pour leur patience, leur soutien tout long de mes études. qu' 'ALLAH leurs prêt santé.

A ma sœur ; Miyyada

A mes amies ; Mekersi Mouna, Achika Manel, Boubrima Sabah, Harrath Jahida, Nibili Hakima, Adjroudi Marwa , Khlalfa Karima, Lassami Zoulikha, Seghiri Latifa, Berkani Nourelhouda.

Et à tous les membres de ma famille

Et tous ceux qui aiment

Je dédie ce travail en témoignage de mon profond respect.

Malak

Dédicace

A ma Chère Mère Houria A mon Père Saleh

dont le mérite, les sacrifices et les qualités humaines m'ont permis de
vivre ce jour.

A mon Frères et mes sœurs Firouz, Romaissa, Wafia, Nadhir, Adem

A tous les gens m'aiment.

Zoulikha

Table de matière:

Remerciement	
Dédicaces	
Table de matière	I
Liste des schémas	V
Liste des figures	VI
Liste des tableaux	VII
Liste des abréviations	VIII
Introduction	02
I.1 Les antibiotiques	05
I.1.1 Historique	05
I.1.2 Définition	05
I.1.3 Les types des antibiotiques :	05
I.1.4 La classification des antibiotiques et leur mode d'action	05
I.1.5 Les antibiotiques agissant sur la paroi membranaire interne	06
I.1.6 Antibiotiques agissent sur les membranes (externe et cytoplasmique)	06
I.1.7 Les antibiotiques agissent sur l'appareil nucléaire	06
I.1.8 Les antibiotiques agissent sur les ribosomes	07
I.1.2 Mode d'action :	08
I.1.2.1 Action sur la membrane des cellules	08
I.1.2.2 Inhibition de la synthèse protéique	08
I.1.2.3 Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne	08
I.1.2.4 Inhibition de la synthèse de l'acide nucléique	08
I.2 Généralité sur les sulfamides et les quinolones	09
I.2.1 Les Sulfamides	09
A. Définition :	09
B. Mode d'action	10
I.2.2 Les Quinolones	10
A. Définition	10
B. Structure chimique	10
C. Classification des quinolones	10
D. Les Cibles moléculaire des quinolones : « La topoisomérase »	12

Table de matière

I.3 Les complexes à base d'antibiotiques	13
I.3.1 Les complexes :	13
I.3.2. Les complexes métalliques	14
I.3.3 Types de complexes	15
I.4 Formation des complexes de coordination	15
I.4.1 Nombre de coordination (ou coordinence) & structure des complexes	16
I.4.2 Description de l'interaction métal-ligand	17
I.4.2 .1 Théorie du champ cristallin	17
I.4.2.2 Les étapes de Théorie du champ cristallin	17
I.5 Rappels de bactériologie	18
I.5.1 Définition	18
I.5.2 Structure et composition	18
I.5.3 Classification et morphologie des bactéries	18
I.5.4 Principe de la coloration de Gram	19
I.6 Généralité sur quelques espèces bactériennes	19
I.6.1 Escherichia coli	19
I.6.2 Pseudomonas aeruginosa	20
I.6.3 Staphylococcus aureus	20
I.6.4 Enterococcus faecalis	20
I.7 La résistance bactérienne aux antibiotiques	21
I.7.1 La résistance naturelle	21
I.7.2 La résistance acquise	22
I.8 Mécanisme de résistance	22
I.8.1 Modification enzymatique de l'antibiotique	22
I.8.2 Réduction de la croissance intercellulaire de l'antibiotique	22
I.8.4 Substitution de la cible	22
I.9 Méthodes d'analyse de l'activité antibactérienne	23
I.9.1 Le Calcul De La Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) Et De La Concentration Minimale Bactéricide (CMB)	23
I.9.2 La réalisation d'un antibiogramme	23

Table de matière

I.9.3 Le calcul de l'air sous la courbe (AUG):	23
I.9.4 L'approche pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD)	23
I.9.5 Le recours à l'étude moléculaire par Polymerase Chain Reaction (PCR)	23
I.10 La spectroscopie infrarouge :	24
I.10.1 Introduction	24
I.10.2 Définition	24
I.10.3 Principe	24
I.10.4 Transitions énergétiques dans le rayonnement Infra Rouge	24
I.10.5 Types de vibration	25
a. Vibration d'élongation (Stretching)	25
b. Vibration de déformation (bending)	25
I.10.6. Identification Des Fonctions D'un Composé Organique :	26
I.10.7. Le spectre infrarouge d'une molécule	27
I.11 La diffraction des rayons X monocristal	27
I.11.1 Introduction	29
I.11.2 Définition	28
I.11.3 Principe	28
I.11.4 But	28
I.11.5 Propriétés des rayons X	28
I.11.6 Production des rayons X et appareillage	29
a. Tubes à rayons X	30
a.1. Tube de Coolidge	30
a.2. Tube à anode tournante	30
b. Synchrotron à Rayon X	30
I.11.7 Spectre d'émission d'un tube à Rayon X	30
1. Spectre continu	31
2. Raies caractéristiques	31
I.12 Diffraction des RX sur un mono-cristal	33
I.12.1 Principe	33
I.12.2 Condition de BRAGG	33
I.12.3 Condition de LAUE	33

Table de matière

I.12.4 Direction du faisceau diffracté	34
I.13 Les différentes méthodes de diffraction des rayons X	34
a. La méthode de LAÛE :	34
b. La méthode des poudres ou de DEBYE-SCHERRER:	34
Chapitre II : Partie Expérimentale	37
II.1. Introduction.	37
II.2. synthèse et caractérisation	38
II.3. Synthèse de complexes $[\text{Zn} (\text{L1})_2(\text{H}_2\text{O}) (\text{NH}_3)]$	30
II.4. Synthèse du complexe $[\text{Zn} (\text{Q1H})_2(\text{Q1})](\text{ClO}_4)^- \cdot 1.25\text{H}_2\text{O}$	40
II.5. Synthèse du complexe $[\text{Zn} (\text{Q1})_2(\text{L1H}_2)]^{+1}, \text{ClO}_4^-$	41
II. 6 Caractérisation infrarouge des complexes	43
II.7 Caractérisation DRX poudre des complexes 1.2.3.	44
II.8 Evaluation de l'activité antibactérienne des complexes 1, 2,3	45
II.9.Résultats et discussion	58
Conclusion générale	51
Description de l'appareillage	53
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.	55
Annexes	60

Liste des Schémas

Schéma I.1 : Tube à rayons X	29
Schéma I.2 : Distribution spectrale d'une émission X	31
Schéma I.3 : Raies caractéristiques	32
Schéma I.4 : Le diffractomètre	32
Schéma I.5 : L'ensemble de dispositif	32
Schéma I.6 : Condition de Laue	33
Schéma I.7 : Directions du faisceau diffracté	34
Schéma I.8 : Principe de la chambre de Debye-Scherrer	34
Schéma I.9 : Diagramme de poudre sur film	35
Schéma II.10 : Le mécanisme de synthèse des complexes	38

Liste des Figures

Figure I.1 : Pénicilline, famille des bétalactames	6
Figure I.2 : Structure d'un phénicol	7
Figure I.3 : Structure générale des aminosides	8
Figure I.4 : Structure générales des sulfamides	9
Figure I.5 : Formule développée de la PABA	10
Figure I.6 : Structure commune aux quinolones	10
Figure I.7 : Les quinolones de la première génération	11
Figure I.8 : Les quinolones de la deuxième génération	11
Figure I.9 : Quinolones de troisième génération	12
Figure I.10 : Quinolones de quatrième génération	12
Figure I.11 : Les complexes $\text{CoCl}_3 \cdot x\text{NH}_3$	13
Figure I.12 : Les complexes $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]\text{Cl}_3$.	14
Figure I.13 : Les complexes métalliques	14
Figure I.14 : Les Types de complexes	15
Figure I.15 : Les Types de complexes	15
Figure I.16 : la liaison coordinative	16
Figure I.17 : L'éthylènediamine- tétraacétate (EDTA)	16
Figure I.18 : a. Complexe EDTA-fer. B.Ligand EDTA	16
Figure I.19 : Evolution de la multiplicité d'un métal selon la nature du ligand	18
Figure I. 20 : Différents types de vibration	25
Figure I.21 : Le spectre infrarouge d'une molécule	27
Figure II.22 : Les différents ligands type sulfamides, quinolones utilisés lors de ce travail	37
Figure II.23 : (a) complexe $[\text{Zn} (\text{L1})_2 (\text{H}_2\text{O}) (\text{NH}_3)]$	40
Figure II.23 : (b) projection perpendiculairement à l'axe b de la cellule unitaire.	40
Figure II.24 : Complexe cationique $[\text{Zn} (\text{Q1H})_2 (\text{Q1})] (\text{ClO}_4)^- \cdot 1.25\text{H}_2\text{O}$. Pour plus de clarté, les atomes d'hydrogène ont été éliminés.	41
Figure II.25 : (a) Complexe cationique $[\text{Zn} (\text{Q1})_2 (\text{L1H}_2)]^{+1}, \text{ClO}_4^-$.	42
Figure II.25 : (b) Illustration des interactions F...H (lignes pointillées orange) générant des chaînes de complexes courant le long de l'axe a de la cellule unitaire	42
Figure II.26 : Spectre IR des complexes 2et 3en comparaison avec ligands seul à l'état solide, (A pour le complexe 2, B pour le complexe 3)	43

Figure II.27 : Diagramme de poudre expérimental et simulé du complexe 1	44
Figure II.28 : Diagramme de poudre expérimental et simulé du complexe 2	45
Figure II.29 : Diagramme de poudre expérimental et simulé du complexe 3	45
Figure II.30 : Etapes expérimentales pour évaluer l'activité antibactérienne	48

Liste des Tableaux

Tableau II.01 : Absorptions caractéristiques en cm^{-1} de complexe 1, 2,3	44
Tableau II.02 : Les différents microorganismes pathogène utilisés	46
Tableau II.03 : Valeur de l'évaluation de l'activité antibactérienne	49
Tableau II.04 : Valeur de l'évaluation de l'activité antibactérienne mentionné dans littérature	49
Tableau II.05 : Données Cristallographique $[\text{Zn}(\text{L1})_2(\text{H}_2\text{O})(\text{NH}_3)]$	61
Tableau II.06 : Longueurs [$\text{\AA}$] et angles de liaison [$^\circ$] dans le complexe $[\text{Zn}(\text{L1})_2(\text{H}_2\text{O})(\text{NH}_3)]$	62
Tableau II.07 : Données Cristallographique de complexe de $[\text{Zn}(\text{Q1H})_2(\text{Q1})](\text{ClO}_4)$	63
Tableau II.08 : Longueurs [$\text{\AA}$] et angles de liaison [$^\circ$] dans le complexe $[\text{Zn}(\text{Q1H})_2(\text{Q1})](\text{ClO}_4)^-$	64
Tableau II.03 : Données Cristallographique $[\text{Zn}(\text{Q1})_2(\text{L1H}_2)]^{+1}, \text{ClO}_4^-$	65
Tableau II.10 : Longueurs [$\text{\AA}$] et angles de liaison [$^\circ$], complexe $[\text{Zn}(\text{Q1})_2(\text{L1H}_2)]^{+1}, \text{ClO}_4^-$	66

Liste des abréviations

ATB	Antibiotique
ADN	acide désoxyribonucléique
ARN	acide ribonucléique
RMN	Résonance magnétique nucléaire
CMI	Concentration Minimale Inhibitrice
C MB	Concentration Minimale Bactéricide

Introduction Générale

Introduction

La chimie des complexes a fait l'objet de plusieurs recherches. Parmi lesquelles, celles concernant la complexation des ions métalliques par des molécules bioactives, type antibiotiques, ces ligands peuvent se présenter sous forme de différents type ayant des sites coordonnées de nature variées. Aujourd'hui la diminution des agents antimicrobiens efficaces et l'augmentation des bactéries résistantes aux antibiotique ont créé le retour des maladies infectieuses « maladies nosocomiales » telle que le staphylocoque doré, ces maladies sont devenues jour après jour difficiles à traiter, notre sujet se positionne dans ce contexte de la santé publique et propose d'explorer l'approche de la chimie de coordination pour mettre aux point de nouveaux agents antimicrobiens ayant un mode d'action diminuant le risque de développement d'une résistance.

Notre objectif est de développer de nouveaux composés de coordination antimicrobiens à base d'ions métalliques et de molécules bioactives mixtes telles que les antibiotiques commerciaux (quinolones / sulfonamides ...etc.) en permettant d'obtenir un effet synergique puissant envers les bactéries pathogènes. L'idée est d'utiliser l'ion métallique à la fois comme antiseptique et comme assembleur pour administrer en une seule molécule un ou plusieurs types de molécules bioactives.

Les ions métalliques et leurs sels jouent un rôle clé au service de la médecine pour les traitements de nombreuses maladies infectieuses. Parmi les métaux utilisés, on trouve les dérivés de sels d'or pour le traitement de la tuberculose, les composés à base d'antimoine pour traiter la leishmaniose (maladies parasitaires de la peau) et les composés arsénieux dans le traitement de la syphilis.

Aujourd'hui, il est admis que les sels des ions métalliques de cuivre, d'argent, d'or et de zinc constituent des antiseptiques naturels. D'ailleurs, on maintient le cuivre sous sa forme métallique comme désinfectant dans le mobilier hospitalier contemporain pour lutter contre les maladies nosocomiales. De plus, de nombreux médicaments préventifs à base de sels d'argent, d'or, de cuivre et de zinc sont largement répandus.

Les complexes de métaux de transitions et de lanthanides sont utilisés en médecine tant pour le diagnostic que les soins. Ainsi, les complexes de gadolinium sont utilisés en Imagerie par Résonance Magnétique IRM comme substance de contraste. Le complexe Cis platine est le précurseur d'une large série de composés anticancéreux.¹⁻² L'auranofine,³ complexes de l'or Au(I) est employé dans le traitement de l'arthrite. Certains complexes au ruthénium (II) ou (III) ont des activités anti-tumorales prometteuses.⁴⁻⁵ On pourrait étendre

Introduction Générale

encore cette bibliothèque de molécules aux dérivés du vanadium spécialement proposé comme in sulinomimétique dans le traitement du diabète.

Actuellement, la complexation des ions métalliques par des molécules organiques, telles que les antibiotiques fait l'objet de recherches intensives. En effet, l'ion métallique améliore en général l'effet antimicrobien.⁶ De nombreux antibiotiques commerciaux possèdent déjà des sites de coordination permettant d'insérer un ion métallique

Notre travail est subdivisé en deux parties :

- **Une Partie théorique** : présentant une étude bibliographique sur les antibiotiques, les complexes, les bactéries et les méthodes de caractérisation utilisés lors de ce travail
- **La partie pratique** : incluant le protocole expérimental et les différents résultats obtenus ; ainsi que les mécanismes réactionnels impliqués et l'interprétation des différents résultats.

On a terminé par une conclusion générale, la bibliographie et une annexe.

Partie Théorique

I.1 Les antibiotiques

I.1.1 Historique :

Les antibiotiques ont en particulier fourni des traitements efficaces pour la plupart des grandes maladies infectieuses bactériennes. Le premier antibiotique identifié fut la pénicilline. Si dès la fin du XIXe siècle Ernest Duchesne découvrit les propriétés curatives de *Penicillium glaucum*, la découverte de pénicilline est à mettre au crédit de Sir Alexander Fleming qui s'aperçut en 1928 que certaines de ses cultures bactériennes dans des boîtes oubliées avaient été contaminées par les expériences de son voisin de pailleuse étudiant le champignon *penicillium notatum* et que celui-ci inhibait leur reproduction.

En 1932, Gerhard Domagk met au point chez Bayer AG le Prontosil, un sulfamidé, le premier antibiotique de synthèse. En 1944, S.A. Waksman, A. Schatz et E. Bougie découvrent la streptomycine, le premier antibiotique ayant un effet sur le bacille de Koch, rendant ainsi possible le traitement de la tuberculose.⁷

I.1.2 Définition :

L'origine du mot **antibiotique (ATB)** vient du grec *anti* : « contre », et *bios* : « la vie ». Les antibiotiques sont des substances chimiques exerçant à faible dose une action toxique envers les bactéries pathogènes. Un **ATB** idéal agit sur une fonction vitale de la bactérie sans affecter les cellules de l'hôte. Cette particularité nous fait dire que les antibiotiques possèdent une toxicité sélective. Les antibiotiques naturels sont synthétisés par des microorganismes dont principalement des bactéries comme par exemple les *Streptomyces* et les moisissures du genre *Penicillium* et *Cephalosporium*. Les antibiotiques peuvent également être synthétiques et entièrement produits par voie chimique. Les antibiotiques semi-synthétiques sont des antibiotiques naturels chimiquement modifiés par l'ajout aux molécules de base d'un ou plusieurs groupements chimiques spécifiques.

I.1.3 Les types des antibiotiques :

Les antibiotiques peuvent être soit bactéricides qui arrêtent le développement des micro-organismes par mort cellulaire avec ou sans lyse et à dose plus élevée, soit bactériostatiques qui arrêtent le développement des micro-organismes par inhibition partielle ou totale de leur croissance et à faible dose.⁸

I.1.4 La classification des antibiotiques et leur mode d'action :

Les antibiotiques ont été classés en différentes familles, subdivisées en groupes et sous-groupes. Les critères de classifications sont : l'origine, la nature chimique, la modalité et le spectre d'action. Les cibles bactériennes principales sont la membrane plasmique, l'appareil de la

synthèse des acides nucléiques et certaines enzymes impliquées dans le métabolisme. Au cours de ce travail, nous nous sommes intéressés à deux familles : les Sulfamides ou sulfonamides et les quinolones. La première famille interfère sur l'enzyme dihydroptéroate-synthétase tandis que la deuxième sur les enzymes réglant la duplication de L'ADN.⁹

I.1.5 Les antibiotiques agissant sur la paroi membranaire interne

- Les β -lactamines : elles comprennent les pénicillines, les céphalosporines et les Céphamycines. Les β -lactamines sont naturellement produits par *Penicillium chrysogenum*. Les β -lactamines agissent au niveau de la paroi bactérienne en inhibant la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane entraînant une lyse bactérienne.

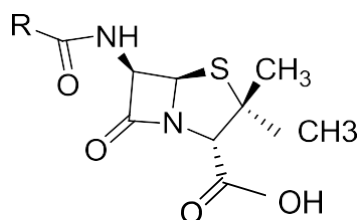


Figure 01 : Pénicilline, famille des bétalactames

-Les glycopeptides : ils ont pour cible l'undécaprényl-phosphate (UDP), qui est un transporteur transmembranaire des précurseurs du peptido-glycane : la chaîne de peptido-glycane en formation.

-Les fosfomycines : elles inhibent une des phases cytoplasmiques de la synthèse de la paroi. Elle est bactéricide.

I.1.6 Antibiotiques agissant sur les membranes (externe et cytoplasmique)

-Les polymyxines : elles se fixent sur les phospholipides membranaires. Les membranes se déforment et deviennent perméables. Elles sont bactéricides mais diffusent mal dans les tissus.

I.1.7 Les antibiotiques agissant sur l'appareil nucléaire

-Les Sulfamides et le triméthoprim : ils agissent sur des enzymes de la voie de synthèse de l'acide folique et des folates, qui sont des cofacteurs de la synthèse des acides nucléique ; les sulfamides agissent sur la dihydroptéroate-synthétase tandis que le triméthoprim agit sur la dihydrofolate réductase. Ils sont bactéricides.

-Les quinolones : elles agissent sur des enzymes réglant la duplication de L'ADN (essentiellement les topo-isomérases II ou ADN gyrases). Elles sont bactéricides.

-**Les Rifamycines** : ce sont des produits inhibant la synthèse des ARN messager par inhibition de l'ARN polymérase. Elles sont bactéricides et surtout utilisées pour le traitement de la tuberculose.

-**Les nitro-imidazolés** : réduits en dérivés actifs en atmosphère strictement anaérobie, ils forment un complexe avec un brin d'ADN provoquant une coupure de ce dernier.

I.1.8 Les antibiotiques agissant sur les ribosomes

-**Phénicolés** : Ils se fixent sur le ribosome au niveau du site amino-acyl et inhibent l'élongation de la chaîne peptidique. Ils sont bactériostatiques. Citons par exemple le chloramphénicol produit par *Streptomyces venezuelae*, antibiotique à large spectre, qui engendre une toxicité pour l'hôte relativement importante qui limite son usage. Actuellement, cette famille est très peu employée car toxique sur la moelle osseuse.

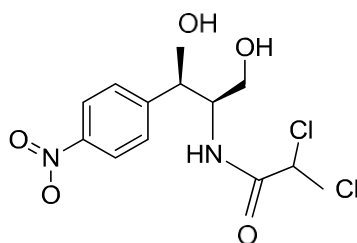


Figure 02 : Structure d'un phénicol

-**Les Tétracyclines** : les tétracyclines regroupent trois antibiotiques d'origine naturelle : la Tétracycline, la Chlorotétracycline et l'Oxytétracycline. Elles se fixent sur le ribosome au niveau du site aminocyl mais aussi au niveau du site peptidyl quand les molécules d'acyl-tARN fixées antérieurement sont nombreuses. Elles sont bactériostatiques.

-**Les macrolides** : leur substance type est l'Erythromycine qui est produite par *Streptomyces erythraeus*. Elle est souvent utilisée comme alternative à la pénicilline et aux β -lactamines chez les patients allergiques à ces antibiotiques.

-**L'acide fusidique** : il se fixe sur le site aminoacyl et bloque la translocation de la chaîne peptidique en formation. Il est bactériostatique.

-**Les Aminosides** : ils sont principalement produits par les *Streptomyces* et comprennent des antibiotiques d'application médicales importantes : Gentamycine, Néomycine. Ils se fixent irréversiblement au niveau des sous-unités 30S du ribosome provoquant des erreurs de lecture du message porté par l'ARN messager. Ils sont de puissants bactéricides.

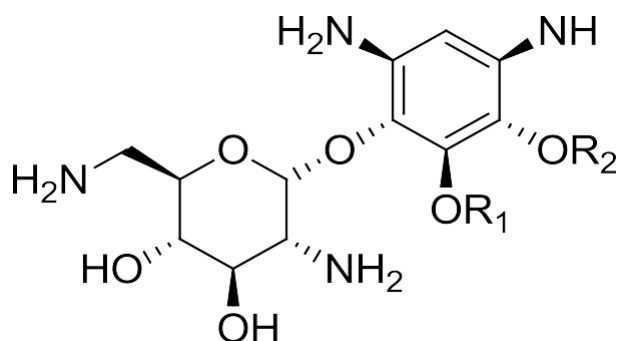


Figure 03 : Structure générale des aminosides

I.1.2 Mode d'action :

Le principe d'action des antibiotiques consiste à bloquer sélectivement une étape d'un mécanisme essentiel à la survie ou à la multiplication des micro-organismes, Il existe ainsi quelques grandes familles de mécanisme d'action pour les antibiotiques.¹⁰

I.1.2.1 Action sur la membrane des cellules :

Il existe un certain nombre de molécules antibiotiques qui agissent sur la membrane des cellules, soit en agissant comme des détergents qui désorganisent les lipides.

I.1.2.2 Inhibition de la synthèse protéique :

La synthèse des protéines est un processus essentiel des cellules vivantes, dans ce cas les molécules antibiotiques sont capables de bloquer sélectivement la traduction des protéines chez les bactéries en inhibant l'action des facteurs de traduction associés au ribosome.

I.1.2.3 Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne :

Certaines bactéries sont protégées de l'environnement extérieur par une paroi. Il existe une machinerie de synthèse qui fabrique les composants de cette paroi et qui est composée d'enzymes et de systèmes de transport acheminant les composants à la surface cellulaire. Il existe un ensemble d'antibiotiques qui bloquent différentes étapes de cette machinerie.

I.1.2.4 Inhibition de la synthèse de l'acide nucléique :

La synthèse des acides nucléiques, ADN et ARN est absolument vitale pour les cellules, sans elle, la division cellulaire et la fabrication des protéines est impossible.

I.2 Généralité sur les sulfamides et les quinolones

I.2.1 Les Sulfamides

A. Définition :

Médicaments chimiques préparés par synthèse et caractérisés par un groupement soufré et aminé (SO_2NH_2), dénommé *groupement sulfonamide*, par analogie avec le groupement amide (CONH_2).

Les sulfonamides fournissent à la thérapeutique trois familles de médicaments : des antiseptiques chlorés comme par exemple le, *chloramine-T*, des hypoglycémiants, utilisés dans le traitement du diabète sucré et enfin, des antimicrobiens. C'est cette dernière propriété que nous allons exploiter. Les sulfamides sont des antibiotiques bactériostatiques. Ils inhibent la croissance et la reproduction des bactéries sans pour autant les tuer. Ils présentent une structure de base avec un groupement R qui les différencient comme le montre la « **Figure 04** »

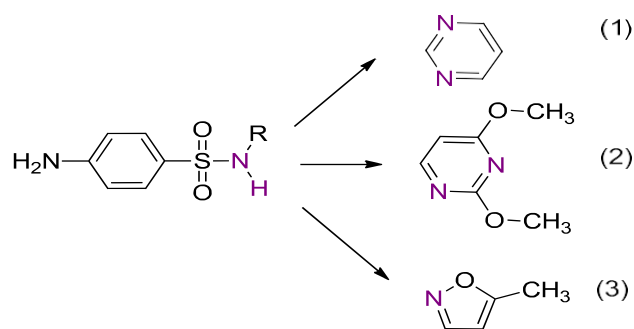


Figure 04 : Structure générale des sulfamides

« (1) : sulfadiazine ;(2) : sulfadimethoxine ; (3) : sulfamethoxazole

B. Mode d'action :

Ces antibiotiques présentent une structure proche de l'acide para-aminobenzoïque PABA « **Figure 05** ». Cet acide est le précurseur de l'acide folique, acide responsable de la synthèse des bases puriques et pyrimidiques, base indispensable à la synthèse de l'ADN des bactéries. Les sulfonamides vont inhiber la dihydroptérase synthétase (DHPS), enzyme responsable de la synthèse de l'acide folique en mimant l'action du PABA, ce qui explique l'arrêt de la croissance bactérienne.¹¹

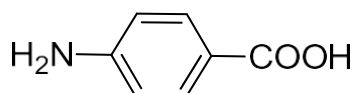


Figure 05 : Formule développée du PABA

I.2.2 Les Quinolones

A. Définition

Les quinolones sont les premiers agents antibactériens de synthèse utilisés chez l'homme. Ils forment une classe d'antibiotiques qui a pris une importante place dans l'arsenal thérapeutique depuis le tout premier agent, l'acide nalidixique, jusqu'au fluoro-quinolones de quatrième génération.¹²

B. Structure chimique

Les quinolones sont des molécules obtenues par synthèse chimique, qui dérivent d'acide carboxylique hétérocycliques diversement substitués. Toutes les quinolones actuelles présentent une structure bicyclique décrite sur **la figure 06** avec un azote en position 1, un carboxylate en position 3 et un carbonyle en position 4. Les fluoroquinolones, dérivés des quinolones, ne diffèrent que par la substitution d'un atome de fluor en position 6.

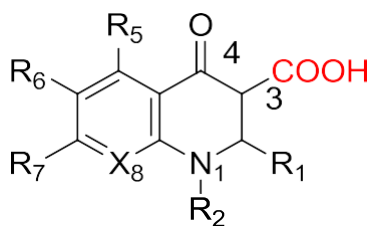


Figure 06 : Structure commune aux quinolones

C. Classification des quinolones

On peut classer les quinolones en fluorées et non fluorées ou en générations selon la chronologie d'apparition, mais cette classification n'a aucun intérêt pour le praticien. En 1997 une classification rend compte en plus de la chronologie, du spectre d'action bactérien, des propriétés pharmacocinétique et des indications communes.¹³

La première génération n'est active que sur quelques bactéries Gram(-) (bactéries enveloppées d'une membrane plasmique, d'une mince paroi de peptidoglycan et d'une membrane externe) et comprend : la cinoxacin, l'acide nalixique, la flumequine, et l'Acide oxolinique « **Figure 07** ». Ils sont utilisés dans les cas d'infections urinaires. Cette génération comprend un seul produit fluoré : la flumequine.¹⁴

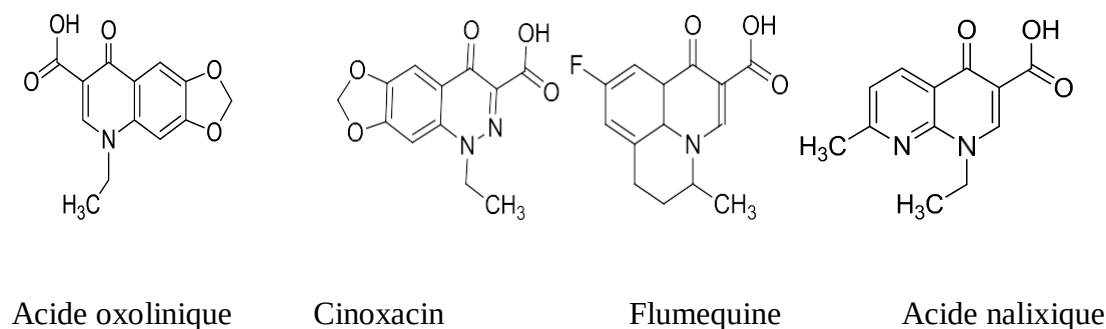


Figure 07 : Les quinolones de la première génération

La deuxième génération contient : L'enrofloxacin, la ciprofloxacin, la norfloxacin, l'ofloxacin « **Figure 08** ». Cette génération est beaucoup plus active sur des bactéries Gram(-) mais peut-être active sur certaines pathologie à Gram(+) (c'est une bactérie enveloppées d'une membrane plasmique doublée d'une épaisse paroi de peptidoglycan et dépourvues d'une membrane externe).¹⁵

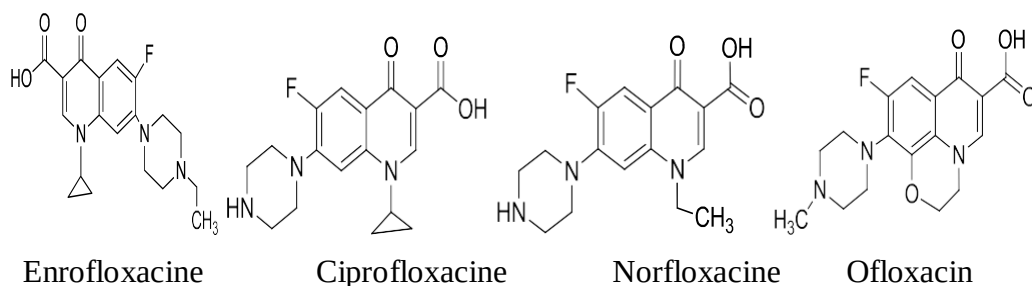


Figure 08 : Les quinolones de la deuxième génération

-La troisième génération, conçue pour couvrir plus de germe Gram(+), contient : sparfloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin « **Figure 09** ».

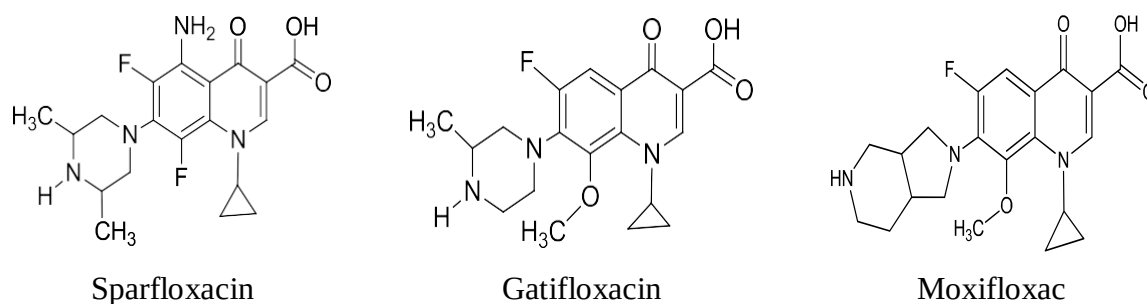


Figure 09 : Quinolones de troisième génération

La quatrième génération contient : levofloxacin, et trofloxacine « **Figure 10** ». Cette classe est la plus récente d'un point de vue commercial mais souffre cependant des retraits successifs des molécules d'où leurs limitations d'usage. A titre d'exemple : la traflaxacine n'est plus commercialisée en Europe en raison de l'apparition de cas graves de toxicité hépatique et aux Etats-Unis, elle est réservée à l'usage hospitalier et seulement en l'absence d'autres alternatives.

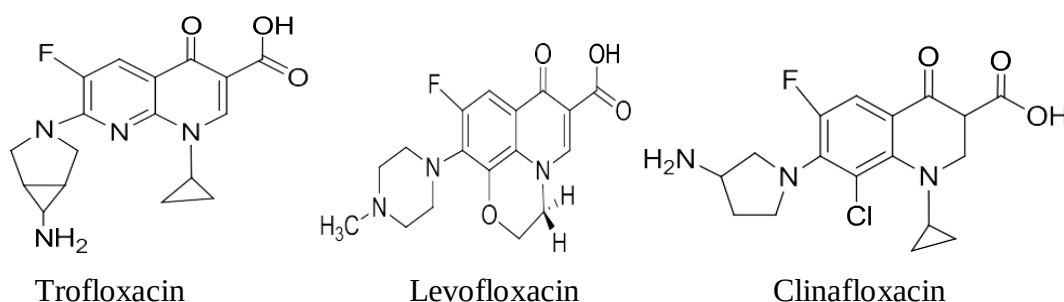


Figure 10 : Quinolones de quatrième génération

D. Les Cibles moléculaire des quinolones : « La topoisomérase »

Les quinolones ciblent deux enzymes liées à la réplication spécifique de l'ADN bactérien.

- L'ADN gyrase est responsable du niveau de super-enroulement dans l'ADN. Pendant les mitoses, elle réalise la linéarisation de la double hélice de l'ADN aboutissant au soulagement des contraintes de torsion lors de la réplication et de la transcription. Elle induit aussi la séparation des deux brins pour permettre la fixation des protéines de transcription
- La topoisomérase IV est responsable de la décaténation des copies d'ADN circulaires après la réplication aboutissant à la ségrégation des chromosomes lors de la division cellulaire.¹⁶

I.3 Les complexes à base d'antibiotiques

I.3.1 Les complexes :

Alfred Werner (1866-1919, prix Nobel en 1913), un chimiste alsacien qui a passé une grande partie de sa vie à Zürich, est considéré comme le fondateur de la chimie de coordination. A la fin du 19^e siècle, on se posait beaucoup de questions sur les composés des métaux de transitions, que l'on savait analyser. Par exemple, les solutions de chlorure de cobalt dans l'ammoniaque, à partir desquelles on isolait des produits correspondant à une analyse élémentaire $\text{CoCl}_3 \cdot x\text{NH}_3$. Des formules telles que celle-ci furent proposées, par analogie avec la chimie organique :

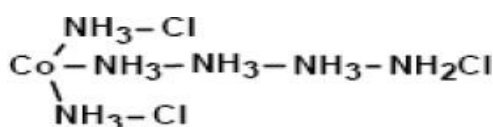


Figure 11 : Le complexe $\text{CoCl}_3 \cdot x\text{NH}_3$

C'est en 1893 que Werner eut l'inspiration que le nombre de groupements fixés sur l'ion métallique n'est pas forcément égal à son nombre d'oxydation. D'où les trois postulats qu'il proposa :

1) Les métaux possèdent deux types de valence, la valence primaire qui correspond à la formation de l'ion et une valence secondaire, qui correspond au nombre de groupements fixés sur l'ion métallique.

La valence primaire correspond au **nombre d'oxydation**

La valeur secondaire correspond au **nombre de coordination**.

2) La valence primaire est satisfaite par des ions. Dans l'exemple ci-dessus, trois ions chlorures Cl^- .

3) La valence secondaire est satisfaite par des ions (positifs ou, le plus souvent, négatifs) ou par des molécules.

Dans l'exemple ci-dessus : les 6 molécules d'ammoniac. On écrira donc la formule du complexe : $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]\text{Cl}_3$. Le cation $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]^{3+}$ est l'entité complexe, raison pour laquelle on l'écrit entre parenthèses carrées.

4) Les valences secondaires sont dirigées vers des positions fixes de l'espace autour de l'atome central.¹⁷

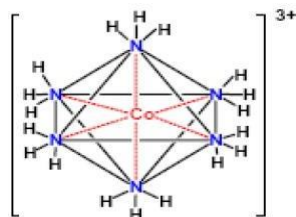


Figure 12 : Le complexe $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]\text{Cl}_3$.

Le polyèdre dont les sommets sont constitués par les atomes directement liés à l'ion métallique s'appelle le **polyèdre de coordination**.

I.3.2 Les complexes métalliques :

Un complexe est constitué d'un ion métallique central sur lequel viennent se fixer un certain nombre de molécules neutres ou d'ions, appelés **ligands**. Les propriétés chimiques de l'assemblage qui en résulte dépendent de la nature de la liaison entre l'ion métallique et les ligands (ion-dipôle, ionique) 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. Deux exemples d'arrangements octaédriques sont présentés ci-dessous, dans lesquels l'assemblage se fait soit par liaisons ion-dipôle (ici entre le cation et le dipôle de l'eau) ou ion-ion (entre le cation et le chlorure). L'arrangement de choix est octaédrique, une géométrie que l'on retrouve souvent dans les complexes des cations métalliques 3d, (c'est-à-dire de la première série de transition).¹⁸

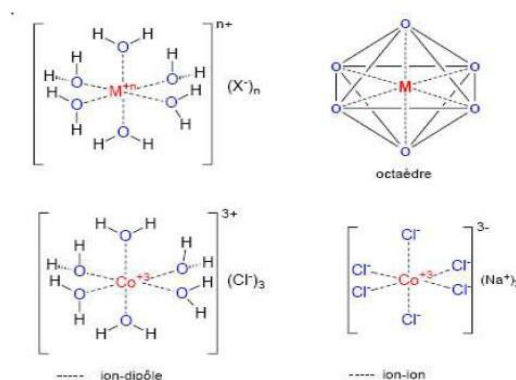


Figure 13 : Les complexes métalliques

Lorsqu'un ion s'entoure 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.

I.3.3 Types de complexes :

La classification des complexes se base sur le nombre d'ions (ou d'atomes) centraux qu'ils comportent. Les complexes dont les formules sont données ci-dessus sont organisés autour d'un seul ion central. Ce sont des complexes **monométalliques** (on dit aussi mononucléaires). Si l'entité complexe comporte deux ou plusieurs ions métalliques on la désigne par les termes **bimétalliques** (binucléaire), **trimétallique** (trinucléaire), **polymétallique** (polynucléaire).

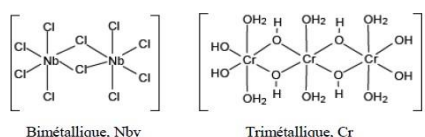


Figure 14 : Les Types de complexes

Dans les exemples ci-dessus, les ions métalliques sont éloignés les uns des autres. Lorsque la distance diminue, il peut se former des liaisons métal-métal. Le complexe résultant est appelé **Agrégat** (cluster en anglais)

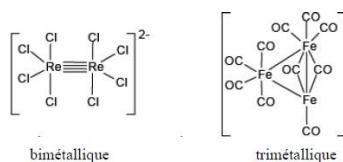


Figure 15 : Les Types de complexes

I.4. Formation des complexes de coordination :

Une autre caractéristique des métaux de transition est la facilité de former des complexes avec des molécules porteuses de *paires d'électrons*, les ligands. Ceux-ci s'unissent aux métaux de transition par un type de liaison particulière, dite de coordination (ou liaison dative), nettement plus faible que la liaison de covalence.¹⁹

La liaison de coordination est une mise en commun d'une ou plusieurs paires d'électrons, en provenance de la couche 2s du ligand, avec des orbitaux vides du métal

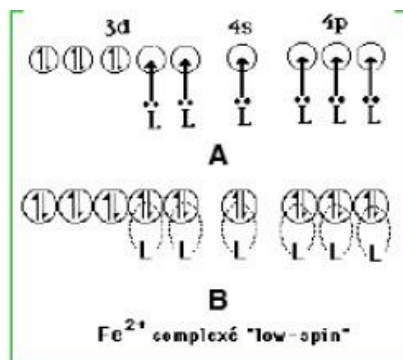


Figure 16 : la liaison coordinative est considérée comme une donation de paires d'électron en provenance de la molécule ligand L (A). On peut aussi la définir comme une mise en commun de ces paires d'é (B).²⁰

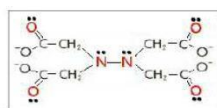


Figure 17 : L'éthylènediamine- tétraacétate (EDTA).En rouge : Les atomes porteurs de paires d'électrons susceptibles d'être mise en commun avec les atomes de fer.

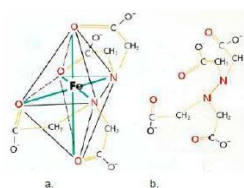


Figure 18 : A. Complexe EDTA-fer. B. Ligand EDTA

A gauche le complexe EDTA-fer. Ou le fer possède 6 sites de coordination (traits verts), tous occupés ici par les atomes « loueurs » de paires d'électron, colorés en rouge. Noter que l'étage d'oxydation du fer n'est pas indiqué, car il peut être 2 ou 3 ; pour être complexé, le métal doit évidemment être ionisé. A droite : la molécule d'EDTA est figurée décolorée.²¹

I.4.1 Nombre de coordination (ou coordinence) et structure des complexes :

Une vaste gamme de coordinence est possible (généralement de 2 à 9), Les valeurs les plus fréquentes sont 4 et 6, Trois facteurs déterminent la coordinence d'un complexe :

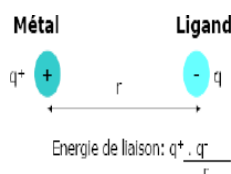
- 1) - La taille de l'atome ou de l'ion central,
- 2) - Les interactions stériques entre les ligands,
- 3) - Les interactions électroniques.²²

La grande variété des géométries de coordination (richesse structurale).

I.4.2. Description de l'interaction métal-ligand : ²³

I.4.2.1 Théorie du champ cristallin :

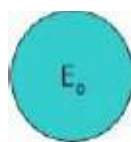
C'est la description de la liaison chimique dans les composés de coordination sur la base d'un modèle **ionique**.



Le « **Champ cristallin** »: champ électrostatique dû à l'interaction entre les ligands et les orbitales **d** du métal de transition.

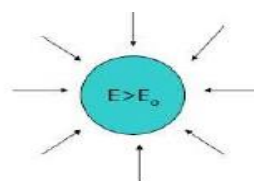
I.4.2 .2. Les étapes de Théorie du champ cristallin :

1) - Dans un ion métallique à l'état gazeux, les 5 orbitales d sont dégénérées (possèdent la même énergie).



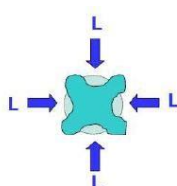
Ion libre

2) - Si un champ magnétique sphérique de charges (–) est placé autour du métal, les orbitales augmentent leur énergie en raison de la répulsion électrostatique entre le champ négatif et les électrons des orbitales. Les orbitales d restent dégénérées.



Distribution sphérique de ligand

3)- S'il y a interaction avec des ligands réels, en nombre fini, localisés suivant certaines directions, certains e- d seront soumis à une répulsion électrostatique plus faible que d'autres.



Complexe métallique réel

I.5 .Rappels de bactériologie:**I.5.1 Définition**

Les bactéries sont des micro-organismes unicellulaires qui ont une taille de quelques micromètres de long (entre 0,5 et 5 μm) et de formes variées : sphères, barres, hélices. Ce sont des organismes capables de se multiplier dans un milieu adapté.²⁴

I.5.2 Structure et composition :

D'une façon générale une bactérie est composée de :

- Appareil nucléaire : il est constitué de 60 à 80 % d'ADN bi-caténaire, de 10% d'ARN et de 10% de protéines. L'ADN est sous deux formes : un chromosome et des plasmides. Ce matériel génétique n'est pas encerclé d'une membrane nucléaire.
- Cytoplasme : C'est un fluide qui renferment de nombreux ribosomes et un chromosome fait d'ADN à double brin, en général unique, circulaire.
- La membrane cytoplasmique : elle est formée d'une double couche de phospholipides et de protéines, elle est située sous la paroi cellulaire. Cette barrière perméable est responsable des échanges entre la bactérie et le milieu extérieur.
- La paroi cellulaire : Elle donne la forme à la bactérie et la protège de la lyse osmotique. Elle présente des constituants qui contribuent aux pouvoirs pathogènes. Elles protègent contre les substances toxiques. La structure de la paroi varie selon les bactéries et conditionne leur aspect après la coloration de Gram. Ainsi, on distingue deux types de bactéries : bactéries Gram positif et bactéries à Gram négatif
- La capsule : Couche supplémentaire à l'extérieur de la paroi composée de polysaccharides.
- Appendices : certaines bactéries peuvent se déplacer dans un milieu liquide grâce à des flagelles de nature protéique. Certaines bactéries possèdent également des pilus de nature protéique, éléments rigides, plus courts que les flagelles.

I.5.3 Classification et morphologie des bactéries :

Les bactéries sont réparties en catégorie hiérarchisées : les espèces de bactéries sont regroupées en espèces, en genre, en famille, en ordre et en classe et enfin elles peuvent être classées en fonction de leur besoin d'oxygène pour sur vivre en bactéries aérobies ou en bactéries anaérobie. En pratique, on les désigne par leur nom d'espèce et de genre.

La forme varie beaucoup d'une espèce bactérienne à l'autre. Les plus courantes sont arrondis «*coques cocci*», allongées «*bâtonnets ou bacilles*». De plus, certaines bacilles sont

fusiformes « *vibrions* » ou s'incurvent « spiralee ». La plupart prennent la coloration de Gram : les bactéries à Gram positif en bleu-violet, les bactéries à Gram négatif en rosé.²⁵

I.5.4 Principe de la coloration de Gram :

Cette technique permet de faire la distinction entre deux sortes de parois bactériennes. Elle consiste à colorer des bactéries avec un colorant violet et de l'iode, à les rincer dans de l'alcool, puis les recolorer avec cette fois un colorant rouge.

La réaction de la bactérie à cette coloration dépend de la structure de sa paroi bactérienne. Les bactéries Gram(+) sont des bactéries qui retiennent le cristal violet dans le procédé de coloration de Gram. En taxinomie bactériologique, c'est une bactérie enveloppée d'une membrane plasmique doublée d'une épaisse paroi de peptidoglycane et dépourvues d'une membrane externe. Le caractère Gram-positif est due à l'épaisseur de la paroi et au taux de pontage élève du peptidoglycane.

Lorsque la paroi est trop mince pour que la coloration soit nettement positive, la bactérie est néanmoins classée comme gram positive, si elle n'a pas de membrane externe.

En revanche, les bactéries Gram(-) sont des bactéries qui ne retiennent pas le violet de gentiane dans le procédé de coloration Gram mais retiennent le colorant rouge. En taxinomie bactériologique ; ce sont des bactéries enveloppées d'une membrane plasmique, d'une mince paroi de peptidoglycane et d'une membrane externe ; la minceur de la paroi explique la caractère gram-négatif. Elles se distinguent clairement des autres eubactéries par la structure du peptidoglycane et par la présence d'une membrane externe.

Outre les peptidoglycanes, la paroi cellulaire contient des protéines (qui sont principalement des enzymes), des polysaccharides. Au niveau de cette paroi, on retrouve le flagelle qui assure la mobilité et les pilus qui participent à l'adhésion de la bactérie. On distingue suivant leur morphologie les bactéries « *cocci* » et « *bacille* ».

I.6 Généralité sur quelques espèces bactériennes

Les espèces pathogènes fréquemment rencontrée dans les infections nosocomiales sont :

I.6.1 Escherichia coli :

bacille à Gram négatif de la famille des Entérobactériaceae, il se développe en 24h heures à 37°C sur les milieux géloses en donnant des colonies rondes, lisses, à bords réguliers. Il a un pouvoir pathogène sur les infections intestinales (diarrhées) et les infections extra-intestinales (infections urinaires, méningites).⁷⁹ Il est sensible de façon naturelle à toutes les

β - lactamines, phénicolés et les sulfamides. Elles sont habituellement résistantes aux macrolides, lincosamide et synergistines.

I.6.2 *Pseudomonas aeruginosa* :

Est un bacille à gram négatif non fermentant, de la famille pseudomonadeceae. Ils se cultivent facilement sur les milieux ordinaires à la température de 30°C en colonies larges. Il a un pouvoir pathogène sur les infections de la peau chez les brûlés et se développe dans les poumons des individus atteints de mucoviscidose. Il peut aussi provoquer des infections urinaires²⁶. *Pseudomonas aeruginosa* résiste naturellement à plusieurs classes d'antibiotiques : les Aminopénicillines, et les Céphalosporines de 1^{ère} et 2^{ème} génération, le Céfotaxime, la Ceftriaxone, l'Ertapénème, la Kanamycine, les Tétracyclines, le Chloramphénicol et le Triméthoprime..²⁷

I.6.3 *Staphylococcus aureus* :

C'est une bactérie qui possède un potentiel de pathogénicité important pour l'homme. Elles sont commensales de la peau et des muqueuses. Leur toxine cause des pneumonies nécrosantes responsables de toxi-infections alimentaires.

Ce sont des « Cocci » à Gram positif (environ 1µm de diamètre) de la famille Micrococcaceae très résistants dans le milieu extérieur. Cette souche croît abondamment sur milieu gélose (colonies de 1 à 2 mm de diamètre). La culture est obtenue en 18 à 24 heures à 37 °C. *S.aureus* est naturellement résistant à l'acide nalidixique et aux aminosides.

I.6.4 *Enterococcus faecalis* :

coques ovoïdes à Gram-positif de la famille des Streptococcaceae, se cultive bien sur les milieux ordinaires. Les colonies sont assez larges, légèrement bombées, blanches ou gris-blanc. Les *Enterococcus faecalis* signalent des contaminations fécales, des téguments et des muqueuses ou ils vivent à l'état commensal (bouche et intestin).²⁸ Enterocoques faecalis résiste naturellement aux Céphalosporines, Aminosides, Lincosamide, Streptogramines, Cotrimoxazole, Vancomycine.

Proteus mirabilis : est une souche incluant les familles Enterobacteriaceae. Cette souche croît abondamment sur milieu ordinaire à 37 °C (c'est une Entérobacteriaceae). Elle a un pouvoir pathogène sur les voies respiratoires. Elle provoque aussi des infections localisées surtout cutanées et des infections urinaires.²⁹

Klebsiella pneumoniae : est un bacille à Gram négatif immobile appartient à la famille des Enterobacteraceae. La croissance est obtenue sur les milieux non sélectifs et des milieux sélectifs lactosés ; ceci après 24 heures d'incubation à 37°C. Elle est responsable

d'infections urinaires et respiratoire et d'infections opportunistes chez les malades hospitalisés (infections urinaires, broncho-pulmonaires, septicémies avec choc,...).³⁰ Cette souche est résistante à toute les bêta-lactamines, les aminosides, les fluoroquinolones.

Morganella morganii : Bacille à Gram négatif de famille d'*Enterobacteriaceae* qui se loge dans le tractus digestif de certains mammifères. Oiseaux et reptiles. Il est responsable d'infections extra-intestinales beaucoup plus que les infections urinaires, elle très répandue dans divers environnements tels que les sols et les eaux d'égout.³¹ La bactérie est réputée pour être sensible aux aminosides et aux chloramphénicol mais résistante à la pénicilline et l'ampicilline.

Acinetobacter lowffii : est une souche incluant la famille *Moraxelleceae*. La croissance est facilement obtenue sur les milieux ordinaires. La température d'incubation doit être comprise en 30 et 35°C, elle cause des infections nosocomiales et des infections respiratoires, méningites post-neurochirurgicales.³²

I.7 La résistance bactérienne aux antibiotiques:

La résistance aux antibiotiques est un phénomène général observé pour toutes les espèces bactériennes rencontrées chez l'homme et l'animal : c'est la capacité pour une souche bactérienne de croître en présence d'une concentration d'antibiotique supérieure à celle qui inhibe la croissance de la majorité des souches appartenant à la même espèce. Plusieurs études ont montré que l'apparition de la résistance est associée d'une part, à la sur consommation d'antibiotiques et d'autre part à des traitements trop courts ou trop longs ou parfois mal dosés.³³

On distingue deux types de résistance bactérienne : la résistance naturelle et la résistance acquise.

I.7.1 La résistance naturelle :

Si les antibiotiques, molécules naturelles, sont synthétisés par la plupart des microorganismes pour supplanter d'autres micro-organismes dans un environnement donné, ces substances peuvent ne pas être actives sur tous les micro-organismes. On dira que ces micro-organismes ont une résistance naturelle vis-à-vis de cette molécule la résistance naturelle à un antibiotique donné est un caractère présent chez toutes les souches de la même espèce. Par exemple, les mycoplasmes, bactéries dépourvues de parois présentent une résistance naturelle aux β -lactames, puisque le mode d'action de cette famille d'antibiotique consiste à inhiber le peptidoglycane de la membrane. Les bacilles à Gram négatif sont

naturellement résistants aux antibiotiques hydrophobes car ces molécules ont des difficultés à passer la membrane externe.³⁴

I.7.2 La résistance acquise :

La résistance bactérienne acquise à un antibiotique est un phénomène qui apparaît au niveau des souches d'une espèce donnée, normalement sensible à cet antibiotique. L'acquisition d'une résistance vis-à-vis des antibiotiques résulte de deux types de mécanismes génétiques :

Mutation chromosomique, affectant le chromosome, elle est rare, spontanée stable, indépendante de l'antibiotique

Plasmidique : les plasmides naturels en général un certain nombre de gène et en particulier des gènes de résistances à des antibiotiques, ainsi que des gènes de transfert permettant le passage du plasmide d'une bactérie à une autre. Ce transfert s'effectue en général par conjugaison.

I.8 Mécanisme de résistance :

Les mécanismes de résistance reposent sur quatre types de mécanismes biochimiques conduisant à l'inefficacité des antibiotiques.

I.8.1 Modification enzymatique de l'antibiotique:

C'est le mécanisme le plus connu : avant que l'antibiotique puisse atteindre la cible, il est inactivé ou détruit par des enzymes. Par exemple, le Chromphénicol est inactivé par l'acétylation (acétyltransférases) des fonctions-OH présentes sur la chaîne latérale de la molécule.³⁵

I.8.2 Réduction de la croissance intercellulaire de l'antibiotique:

Parfois l'antibiotique est empêché de pénétrer dans la cellule par une altération de son système de transport (impermeabilité).

C'est le cas des fluroquinolones et des aminoglycosides chez les bactéries à gram négatif.

I.8.3 Modification de la cible:

Le site d'action de l'antibiotique sur la cible est altéré de façon à empêcher la fixation de l'antibiotique tout en conservant la fonction cellulaire. Par exemple, une modification de la protéine cible sur la sous-unité 30S du ribosome aboutit à la résistance aux aminoglycosides.

I.8.4 Substitution de la cible:

La bactérie peut devenir résistante par la synthèse additionnelle d'une «cible alternative» qui ne réagit pas avec l'antibiotique tout en exerçant la fonction de la cible

originale (qui elle continue à être synthétisée). par exemple la résistance aux sulfamides peut être conférée par la synthèse d'une nouvelle dihydrofolate-synthétase et celle au triméthoprimine par la production d'une dihydrofolate supplémentaire.

I.9 Méthodes d'analyse de l'activité antibactérienne :

Les conditions de l'activité d'un antibiotique peuvent être décrites de la manière suivante :

L'antibiotique doit pénétrer dans la cellule puis ensuite trouver la cible moléculaire de son action, y parvenir sous forme active et se maintenir au contact de la cible à une concentration suffisante pour inhiber l'agent pathogène. L'activité d'un antibiotique sur une souche bactérienne peut être caractérisée par deux paramètres : sa Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) et sa Concentration Minimale Bactéricide (CMB).

I.9.1 Le Calcul De La Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) Et De La Concentration Minimale Bactéricide (CMB):

Sont des tests statiques permettant de mesurer biologiquement *in vitro* la résistance d'une bactérie. Des indicateurs sont calibrés et standardisés pour des conditions de culture précises afin de pouvoir comparer les valeurs des souches étudiées.

I.9.2 La réalisation d'un antibiogramme:

Dont L'interprétation repose sur l'évaluation de la CMI en fonction du diamètre d'inhibition. Il permet de classer les souches selon trois groupes sensible (S), Intermédiaires (I) et Résistantes (R).

I.9.3 Le calcul de l'air sous la courbe (AUG):

Est un test dynamique reposant sur l'évolution de la population bactérienne au cours de temps. Il étudie la cinétique bactéricide de l'antibiotique sur la souche et l'effet post antibiotique, c'est à dire le temps pendant lequel la population continue de décroître après disparition de l'antibiotique dans le milieu

I.9.4 L'approche pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD):

Permet d'étudier les indicateurs *in vivo* de l'efficacité de l'antibiotiques. Les indicateurs sont plus ou moins intéressants en fonction de la famille de l'antibiotique (rapport concentration sérique maximale C_{max} / CMI, le temps au-dessus de la CMI, AUG_{24h} /CMI avec l'AUG calculé sur 24 h à l'état d'équilibre.

I.9.5 Le recours à l'étude moléculaire par Polymerase Chain Reaction (PCR)

Permettant de mettre en évidence l'acquisition de gènes de résistance ou les mutations des gènes impliqués dans la résistance bactérienne.

I.10 La spectroscopie infrarouge :

I.10.1 Introduction :

Le domaine de l'infra rouge utilisé sur les spectres habituels se situe entre 400 et 4000 cm^{-1} , ce qui correspond à des énergies situées autour de 30 kJ. mol^{-1} . Une telle énergie reste insuffisante pour provoquer des transitions électroniques comme en UV-Visible. Cette énergie va agir plutôt sur la vibration et la rotation des molécules.

Pour modéliser ces vibrations et rotations, on utilise le modèle de l'oscillateur harmonique : deux masses reliées par un ressort.³⁶

I.10.2 Définition :

La spectroscopie IR est parmi les outils les plus utilisés pour l'identification des Groupements fonctionnels voire la détermination de la structure de certaines molécules.

La spectroscopie IR est basée sur l'absorption des radiations électromagnétiques qui correspondent { des longueurs d'onde comprises entre 0,78 et 1000 μm , cette bande Spectrale est divisée en trois régions :

- Le proche IR : 0,78-2,5 μm (soit 12 500 à 4000 cm^{-1})
- Le moyen IR : 2,5-25 μm (soit de 4000 à 400 cm^{-1})
- L'IR lointain : 25-1000 μm (soit de 400 à 10 cm^{-1})

La région du moyen infrarouge est la plus utile du fait des informations obtenues sur les structures des composés examinés.³⁷

I.10.3 Principe :

Les atomes situés aux deux extrémités d'une liaison sont animés d'un mouvement de vibration l'un par rapport l'autre. Ces atomes s'ils sont différents forment un dipôle électrique. Si une telle liaison non symétrique est irradiée par une source lumineuse monochromatique du moyen ou du proche IR dont la fréquence est la même que la fréquence de vibration, il se forme une interaction avec le dipôle électrique de la liaison chimique.³⁸

I.10.4 Transitions énergétiques dans le rayonnement Infra Rouge :

Les transitions entre les niveaux énergétiques de rotation apparaissent dans la région de l'IR lointain, et celles des niveaux vibrationnels apparaissent de 2,5 à 25 μm . Ces dernières nécessitent plus d'énergie que les transitions rotationnelles et la lumière excitatrice provoque

pour chaque transition vibrationnelle, une multitude de transitions rotationnelles, ce qui donne un pic de transition vibrationnelle à l'allure d'une bande d'absorption.

Du point de vue conventionnel, les spectres vibrationnel sont représentés en nombre d'onde la place de longueur d'onde.³⁹

I.10.5 Types de vibration

L'absorption d'une radiation IR aura pour effet de faire vibrer la molécule en modifiant les angles et les longueurs des liaisons.

On distingue deux modes de vibrations : vibrations d'élongation (ou allongement) et vibration de déformation.

1) Vibration d'élongation (Stretching)

Elles ont lieu lorsque deux atomes se rapprochent ou s'éloignent périodiquement le long de leur axe commun.

On a deux possibilités de vibration d'élongation : symétrique et asymétrique.

2) Vibration de déformation (bending)

Elles correspondent à des modifications de l'angle de liaison. Différents types de vibration sont possibles : dans le plan et hors du plan.

Remarque :

Les vibrations d'élongation se produisent à des nombres d'onde élevés. Les vibrations de déformation sont observées vers les faibles nombre d'onde.⁴⁰

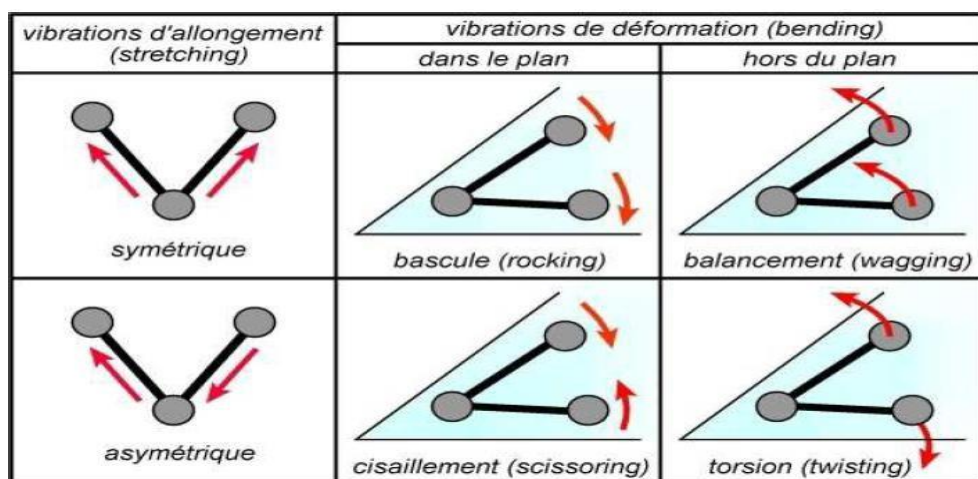


Figure 20 : Différents types de vibration

I.10.6 Identification Des Fonctions D'un Composé Organique :

Les spectres d'absorption dans l'IR sont représentés en exprimant la transmittance ou l'absorbance en fonction du nombre d'onde (exprimé en cm^{-1})

Généralement, l'analyse d'un tel spectre se concentre de gauche vers la droite.

➤ Région $4000\text{-}1500\text{ cm}^{-1}$: Elle contient les bandes d'élongation correspondants aux groupes fonctionnels spécifiques tels que : O-H, C=O, N-H et C-H.

Les vibrations de valence de l'atome d'hydrogène (X-H) sont intenses et se situent dans la zone allant de $3700\text{ à }2700\text{ cm}^{-1}$. Les vibrations O-H et N-H apparaissent entre $3700\text{ à }3100\text{ cm}^{-1}$ tandis que celles des Csp-H et Csp²-H se situent entre $3300\text{ et }3000\text{ cm}^{-1}$ et C-H des alcanes entre $2980\text{ et }2840\text{ cm}^{-1}$.

Une vibration caractéristique de l'aldéhyde-H sort sous forme d'un doublet entre $2830\text{ et }2695\text{ cm}^{-1}$.

Un nombre limité de groupes absorbe dans la région des liaisons triples : $2700 - 1850\text{ cm}^{-1}$.

Dans cette région sont également situés les pics de vibration X-H, avec X = S, P.

Cependant, tous les composés organiques comportant un groupement carbonyle C=O possèdent une absorption caractéristique intense et nette entre $1870\text{ et }1540\text{ cm}^{-1}$.

Les pics d'absorption des vibrations de valence C=C et C=N sont situés dans la zone $1690 - 1600\text{ cm}^{-1}$. La zone $1650 - 1450\text{ cm}^{-1}$ est importante en ce qui concerne les dérivés aromatiques.

➤ Région $1500\text{-}1000\text{ cm}^{-1}$: Dans cette région se situent de nombreuses bandes de déformation et quelques bandes d'élongation. Cependant, l'analyse de cette région conduit un spectre caractéristique de chaque substance.

Les vibrations de déformation dans le plan, sont les suivantes :

- Déformation CH₃ symétrique ($1380 - 1370\text{ cm}^{-1}$) et asymétrique ($1470\text{-}1430\text{ cm}^{-1}$).
- Déformation CH₂, dans le plan : entre $1485\text{ et }1445\text{ cm}^{-1}$,
- Déformation (C-H) angulaires dans le plan se situent dans la zone allant de $1300\text{ à }1000\text{ cm}^{-1}$.
- Déformation (O—H) apparaît entre $1440\text{ et }1330\text{ cm}^{-1}$,
- Déformation de la liaison C-H, se situe entre $1440\text{ et }1320\text{ cm}^{-1}$.

Les vibrations de valence caractéristiques, dans cette zone, sont celles qui concernent la liaison C-O dans les différentes fonctions organiques et C-N: pour l'alcool. L'intervalle s'étend de 1260 (1000cm⁻¹. Et pour l'acide, la bande d'absorption apparait entre 1300 et 1200 cm⁻¹).

Ainsi, pour l'ester, deux bandes apparaissent : une entre 1210-1260 cm⁻¹ et l'autre couplée de la liaison C-O : O-C-C, dépend de l'alcool.

➤ Région 1000-600 cm⁻¹: C'est une région importante pour la détermination des structures éthyléniques et aromatiques, grâce aux bandes de déformation en dehors du plan des liaisons C-H et aux bandes de déformation du cycle.

➤ La bibliographie est riche en tables des fréquences d'absorption caractéristiques des différents modes de vibrations des liaisons et précisent même l'effet de l'environnement.⁴²

I.10.7. Le spectre infrarouge d'une molécule :

Le spectre IR utilisé pour repérer les liaisons chimiques d'une molécule est de la forme.⁴³

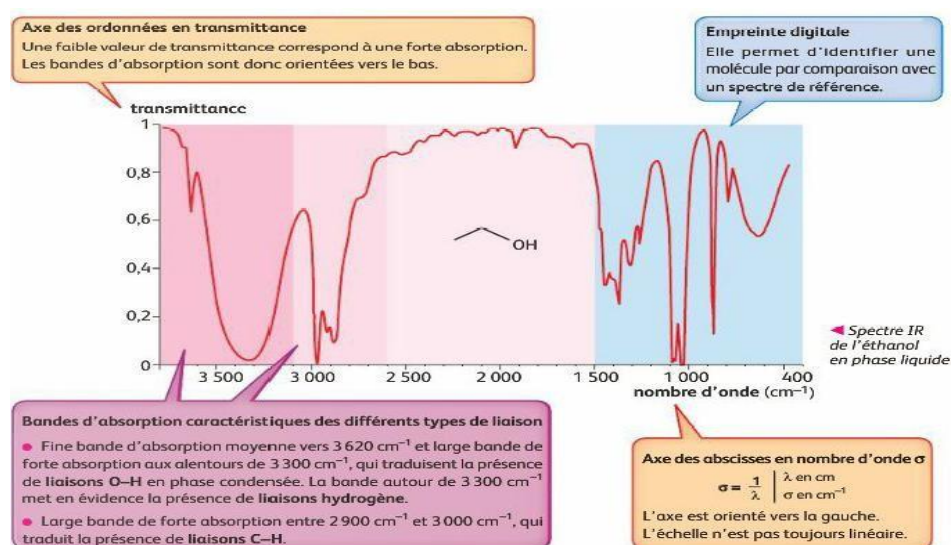


Figure 21 : Le spectre infrarouge d'une molécule

I.11. La diffraction des rayons X monocristal

I.11.1 Introduction :

A la suite de la découverte des rayons X par Röntgen en 1895, les premières applications ont été tournées vers l'étude des cristaux car on espérait mettre en évidence les atomes constitutifs des molécules et confirmer ainsi la justesse du nombre d'Avogadro . En 1912 le physicien Laüe détermine grâce à un réseau cristallin la longueur d'onde de rayons X. Il devint donc

possible de faire l'inverse, c'est-à-dire de déterminer les distances entre les atomes grâce à ces mêmes rayons. La plupart des scientifiques du début du siècle dont Pasteur utilisèrent ainsi les rayons X pour étudier les corps cristallisés.⁴⁴

I.11.2 Définition :

Les Rayons X sont des ondes électromagnétiques de longueur d'onde à l'ordre d'angstroem produits par bombardement d'électrons sur une cible (généralement métallique). Les Rayons X représentent le rayonnement le plus énergétique que puisse émettre un atome.⁴⁵

I.11.3 Principe :

La diffraction des rayons X est une méthode universellement utilisée pour identifier la nature et la structure des produits cristallisés. En effet, cette méthode ne s'applique qu'à des milieux cristallins (roches, cristaux, minéraux....) présentant les caractéristiques de l'état cristallin c'est-à-dire. un arrangement périodique, ordonné et dans des plans réticulaires tridimensionnels des atomes constitutifs. La méthode permet ainsi clairement de distinguer les produits amorphes (verre....) des produits cristallisés.⁴⁶

I.11.4 But :

Le but de décrire une structure cristalline c'est de déterminer: Le réseau translatore ou bien les paramètres de la maille: a , b , c , α , β , γ la nature et la position des atomes du motif c'est à dire les position des atome (x , y , z) l'agitation thermique U les éléments de symétrie qui se présents par le groupe d'espace qui exprime le mode de réseau et la symétrie.⁴⁷

I.11.5 Propriétés des rayons X :

Les rayons X ont été découverts en 1895 par W. Röntgen à Würzburg en Allemagne .Il baptise les rayons qu'il a découverts "Rayons X" avec le "X" comme l'inconnue en Mathématiques. Le pouvoir des rayons X, qui a semblé merveilleux, de traverser des parois opaques et de révéler l'intérieur du corps humain a immédiatement donné un grand retentissement populaire à cette découverte scientifique.⁴⁸

Les premières applications ont été tournées vers l'étude des cristaux car on espérait mettre en évidence les atomes constitutifs des molécules et confirmer ainsi la justesse du nombre d'Avogadro.⁴⁹

En 1912 le physicien Laué détermine grâce à un réseau cristallin la longueur d'onde de rayons X. Il devint donc possible de faire l'inverse, c'est à-dire de déterminer les distances entre les atomes grâce à ces mêmes rayons. La plupart des scientifiques du début du siècle dont Pasteur utilisèrent ainsi les rayons X pour étudier les corps cristallisés.⁵⁰

*Les rayons X se propagent dans le vide en ligne droite avec une vitesse égale à C (vitesse de lumière).

*Les rayons X ne sont ni déviés par les champs électriques ni par les champs magnétique.

*La production des Rayon X est un phénomène atomique (se sont des photons produits à l'extérieur du noyau) c.-à-d. c'est une conséquence directe des perturbations profondes subies par la structure de l'atome bombardé.

*Les rayons X sont mous s'ils sont situés du côté des grandes longueurs d'ondes du spectre. Ils sont difficiles à détecter du fait de l'absorption de plus en plus considérable par toute la matière (même de faible densité)

*Les rayons X sont durs s'ils sont situés du côté des petites longueurs d'onde. Des sources à très hautes tensions sont nécessaires pour leur production et la limitation et due aux difficultés techniques de réalisation.

* On distingue un rayon γ d'un rayon X en étudiant leurs spectres :

1- Un spectre continu ne peut correspondre qu'à un rayon X.

2- Un spectre de raies peut correspondre aux deux : un rayon γ s'il caractérise les niveaux d'énergie nucléaire. Un rayon X s'il caractérise les niveaux d'énergie atomique.⁵¹

I.11.6 Production des rayon X et appareillage :

a. Tubes a rayons X :

1. Tube de coolidge :

La source usuelle des rayons X est appelée le tube de Coolidge du nom de soninventeur (1917). C'est un tube à vide poussé comportant deux électrodes :

- une cathode émettrice d'électrons qui est un filament de tungstène chauffé pareffet thermoïonique,
- et une anticathode représentant la cible métallique qui est portée, dans les tubes ordinaires, àun potentiel positif de l'ordre de 10 à 50 kV ⁵²

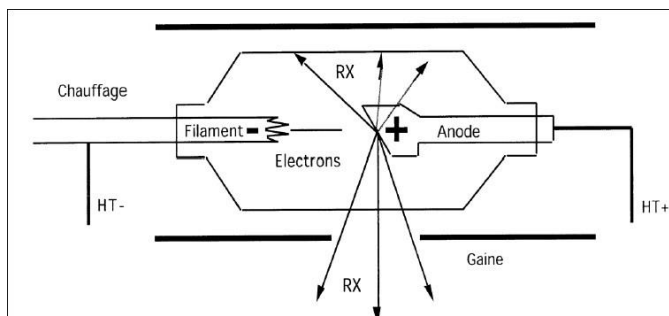


Schéma 01 : Tube à rayons X.

2. Tube à anode tournante :

Les tubes à Rayon X à anode tournante peuvent fournir une puissance qui peut atteindre 8 fois celle fournie par un tube classique, mais la technologie d'élaboration de tels tubes est bien plus compliquée. La rotation de l'anode est de l'ordre de 6000 tours par minute, le vide assez poussé est assuré par un système de pompes primaire et turbo moléculaire. La puissance maximale est de 18 kW.⁵³

b. Synchrotrons à Rayons X :

Le rayonnement synchrotron est un autre exemple du champ électromagnétique rayonné par une particule accélérée. Dans le cas des tubes à rayons X, le rayonnement est engendré par le freinage des électrons accélérés par émission radiative suite à l'excitation des niveaux d'énergie des atomes de la cible et à leur dés excitation.⁵⁴

Dans le cas du synchrotron, le rayonnement X est obtenu à partir d'électrons ou de positrons accélérés. En effet, d'après les lois de l'électromagnétisme toute particule chargée accélérée émet un rayonnement. C'est cette idée qui sert à la construction de synchrotron, et ce, en accélérant des électrons dans le vide par des forces magnétiques. Ces derniers émettent un spectre de rayons X continu.

Un système de filtrage est nécessaire pour sectionner la radiation à utiliser. L'intensité du rayonnement synchrotron est considérable par rapport aux autres sources de rayon X.

Le gain peut dépasser d'un facteur 1000 à 10000 dans certains cas. L'analyse des couches minces (jusqu'à quelques dizaines de nanomètres) et même des matériaux amorphes devient possible.⁵⁵

I.11.7 Spectre d'émission d'un tube à Rayons X :

Deux phénomènes bien distincts, basés sur l'interaction d'électrons avec les atomes, sont à l'origine de la production des rayons X, l'émission du spectre continu, d'une part, et celle des raies caractéristiques, d'autre part.⁵⁶

1. Spectre continu :

Le spectre d'émission est constitué par un ensemble de radiations dont l'intensité varie de façon continue avec la longueur d'onde. Le schéma en dessous donne l'exemple d'un spectre émis par une diffraction des rayons X anticathode de tungstène. Les faits essentiels sont les suivants:

- Le spectre comporte un seuil d'émission brusque du côté des courtes longueur d'onde. Cette limite inférieure est inversement proportionnelle à la tension appliquée.

- Quand la tension appliquée au tube croît, la proportion des radiations de courte longueur d'onde augmente : on dit que le rayonnement devient plus dur.⁵⁷

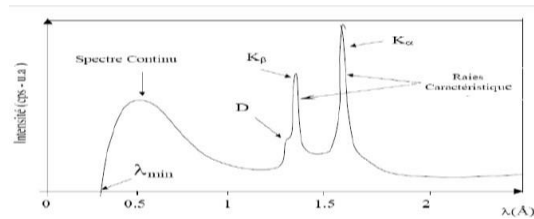


Schéma 02 : Distribution spectrale d'une émission X.

(D : discontinuité due à l'auto absorption de la cible).

2. Raies caractéristiques :

Au spectre continu se superpose un spectre de raies dont les longueurs d'onde, indépendantes des conditions de fonctionnement de tube, ne dépendent que de la nature de l'anticathode.

Ce sont les raies caractéristiques des atomes constituant l'anticathode.⁵⁸

Contrairement aux spectres optiques qui sont très complexes et composés d'un très grand nombre de raies, les spectres de Rayon X caractéristiques comprennent un petit nombre de raies. Ils sont constitués par des groupes de raies, désignés par des séries de lettres K, L, M, etc. Chaque série comporte une suite de raies qui se succèdent de façon homologue. Celles-ci forment des séries reconnaissables d'un élément à l'autre, et les longueurs d'onde prennent des valeurs précises et spécifiques pour chaque élément. La fréquence ν d'une raie déterminée dans une série est une fonction simple du nombre atomique Z de l'élément:

$$\sqrt{\nu} = c(Z - \sigma)$$

L'expression dans laquelle c et σ sont des constantes, σ étant voisine de l'unité. La raie $K\alpha$ est la plus intense des raies d'un élément. Elle est située dans la série K, et a une longueur d'onde variant de 0.013 nm, pour l'uranium, à 1.19 nm pour le sodium. L'origine des raies caractéristiques est la suivante: Certains atomes de l'anticathode, sous l'action du choc des électrons du faisceau cathodique, sont ionisés c'est-à-dire qu'un électron gravitant autour du noyau est expulsé. L'atome trouve alors dans un état excité.

Pour sa désexcitation, et pour retrouver un état stable, la place laissée libre (trou) est occupée par un électron d'une orbite plus éloignée du noyau: ce saut est accompagné d'une

émission d'un photon correspondant à l'énergie que l'électron a perdu en se rapprochant du noyau.⁵⁹

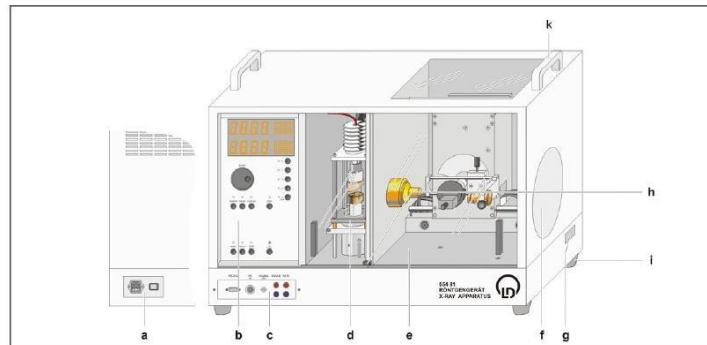


Schéma 03 : Raies caractéristiques

- a:** Zone de connexion au réseau.
- b:** Zone de commande.
- c:** Zone de connexion.
- d:** Partie tube (avec tube à rayons X Mo).
- e:** Partie expérimentation (ici, avec goniomètre).
- f:** Ecran luminescent.
- g:** Canal vide.
- h:** Bouton-poussoir de verrouillage.
- i:** Pieds.
- k:** Poignées de transport.

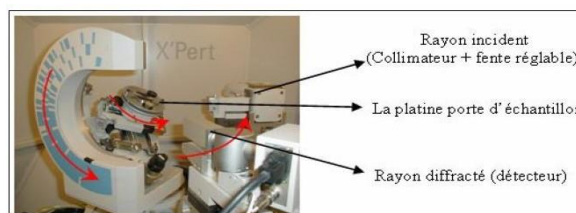


Schéma 04 : Le diffractomètre



Schéma 05 : L'ensemble de dispositif.

I.12 Diffraction des RX sur un monocristal :

I.12.1 Principe :

Les corps cristallins peuvent être considérés comme des assemblages de plans réticulaires plus ou moins denses. Les plans contiennent les atomes: certains plans contiennent bien plus d'atomes que d'autres en fonction de la formule chimique du minéral. Ces plans réticulaires sont séparés par des distances caractéristiques (d) selon la nature du cristal ou du minéral considéré.⁶⁰

Trois ou quatre distances réticulaires bien choisies permettent une reconstitution du réseau cristallin du minéral. Avec un rayonnement de longueur d'onde suffisamment petit on peut obtenir des diffractions par les plans réticulaires (de la même manière que les rayons lumineux sont diffractés par les petites fentes d'un réseau en optique). Cette réfraction est d'autant plus intense que le plan est « dense » c'est-à-dire riche en atomes.⁶¹

On assiste au phénomène de diffraction dans une direction donnée, si les ondes du rayonnement diffusées par les noeuds des différents plans réticulaires du réseau cristallin engendrent une interférence constructive dans cette même direction. Cette condition s'exprime de manière simple soit dans le réseau direct, en considérant les familles des plans (hkl) dans le réseau direct (condition de Bragg), soit par la condition de Laue, en considérant les rangées $[hkl]^*$ du réseau réciproque.⁶²

I.12.2 Condition de BRAGG :

Soient deux ondes arrivant sur deux plans réticulaires sous un angle d'incidence θ et diffusées sous le même angle.⁶³

$$2d_{(hkl)} \sin \theta_{(hkl)} = n_{(hkl)} \lambda$$

I.12.3 Condition de LAUE :

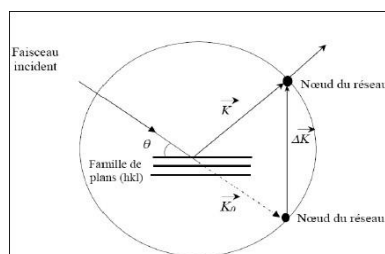
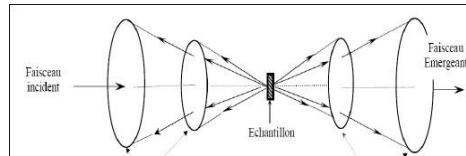


Schéma 06 : Condition de Laue.

I.12.4 Direction du faisceau diffracté :**Schéma 07 : Directions du faisceau diffracté****I.13 Les différentes méthodes de diffraction des rayons X :**

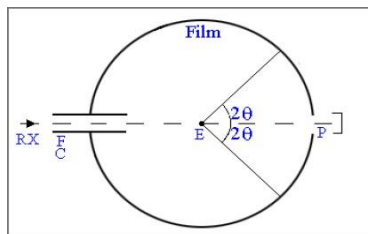
Selon la nature du renseignement que l'on désire obtenir – identification minéralogique simple ou structure cristalline - et selon la nature du matériau, différentes analyses sont possibles. Les méthodes différentes selon qu'elles utilisent des rayons X polychromatiques ou monochromatiques.⁶⁴

a. La méthode de LAÛE :

Elle utilise un petit cristal ou une section plane dans un cristal sur laquelle tombe le faisceau polychromatique de rayons X. Le cristal est immobile et l'interaction des rayons X avec les plans réticulaires fait que certaines incidences satisfont à la relation de Wulff-Bragg. Les rayons diffractés forment des taches : elles permettent de mettre en évidence la symétrie cristalline.⁶⁵

b. La méthode des poudres ou de DEBYE-SCHERRER:

C'est la méthode la plus utilisée lorsque le matériau est réductible à une fine poudre (les grains sont de l'ordre de 0,01 mm), ce qui est presque toujours possible. On fait tomber le faisceau de rayons X qui est ici monochromatique sur la poudre microcristalline disposée sur une petite baguette de verre, dans un petit capillaire ou encore étalée sur une lame mince spéciale.⁶⁶

**Schéma 08 : Principe de la chambre de Debye-Scherrer**

F, C = fente, collimateur du rayonnement X, E = place de l'échantillon, P = puits d'absorption des rayons X.

Selon les appareils, on enregistrera donc les rayons diffractés sur un film photographique avec une chambre cylindrique ou on obtiendra un diffractogramme par l'intermédiaire d'un compteur de rayons X qui détectera les rayons diffractés et leur différente intensité. Avec une chambre circulaire de Debye-Scherrer, on obtient sur le film des anneaux concentriques dont chacun représente une distance réticulaire.

Sur le diffractogramme, on obtient une succession de « pics » correspondant à des angles précis : chacun de ces pics correspond à une distance réticulaire. Le diffractomètre de poudres, compte parmi les appareils les plus utilisés actuellement dans le monde industriel et de la recherche, à cause de sa simplicité et de sa généralité d'emploi. Par contre, le diffractomètre pour monocristaux qui permet l'étude des structures des cristaux est surtout utilisé dans les instituts de cristallographie de chimie et de biologie.

Actuellement on assiste à l'utilisation de synchrotrons dont la technique est basée sur le principe de l'émission d'un rayonnement par des particules chargées accélérées à des vitesses proches de celle de la lumière. Cette technique permet d'étudier les couches minces et très récemment les matériaux amorphes.⁶⁷

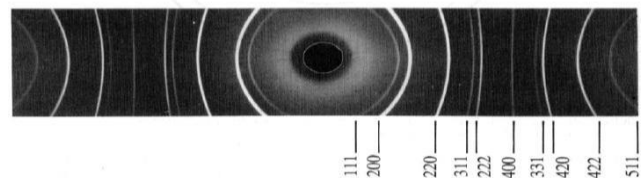


Schéma 09 : Diagramme de poudre sur film

Partie

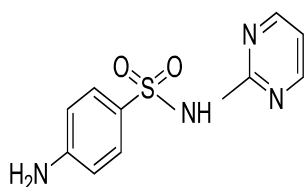
Expérimentale

Chapitre II : Partie Expérimentale

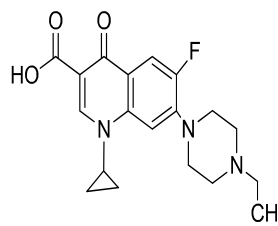
II.1 Introduction

La chimie de coordination est naturellement pertinente pour la médecine soit pour cibler le métal toxique dans l'organisme en utilisant les ligands chélatant ou comme médicament pour un traitement ou un diagnostic. Ainsi, comme nous l'avons rappelé dans notre 1^{er} chapitre, de nombreuses études ont souligné l'intérêt des molécules métallo-bioactives qui associent les ions métalliques à des molécules bioactives comme par exemple les métalloenzymes,^{68,69} les métalloprotéines,⁷⁰ et les métallo-biothérapies.⁷¹ Les résultats issus de nos travaux et que nous présentons dans ce mémoire se situent dans le cadre de la synthèse par voie chimique de nouveaux composés antimicrobiens à base d'ions métalliques et de molécules bioactives de type antibiotique. Cette approche doit permettre d'obtenir un effet synergique et d'inhiber les résistances bactériennes.

Dans notre étude, nous avons utilisés les sulfamides et les quinolones « **Figure 22** » comme des ligands modèles auxquels nous avons coordonné un ion métallique tel que le zinc(II)



Sulfadiazine (L1H)



Q1H : Enrofloxacin

Figure 22 : Les Différents Ligands Type Sulfamides, Quinolones utilisés lors de ce Travail

Dans ce chapitre, nous présenterons 3 nouveaux complexes bioactifs à base d'antibiotique. Les complexes ont été isolés et caractérisés par diffraction des rayons X sur monocristal et poudre, et par spectroscopie infrarouge (IR). Nous présenterons également une étude de l'activité antibactérienne pour ces trois complexes de Zn(II).

II.2. Synthèses et caractérisation

Pour la synthèse des complexes, nous avons utilisé une méthode relativement simple décrite dans la littérature.⁷² Notre stratégie de synthèse est basée sur l'utilisation d'une solution d'ammoniaque d'une part, comme agent de déprotonation et d'autre part comme un solvant (ou co-solvant avec du méthanol). La déprotonation des ligands s'effectue au niveau de la

fonction sulfonamide $\text{SO}_2\text{-NH}$ pour les ligands type sulfamide et au niveau de la fonction carboxylique COOH pour les ligands du type quinolone, ceci donne un ligand chélate anionique permettant la réaction de complexation. Cependant, en présence de base, l'ion métallique peut réagir pour former l'hydroxyde correspondant : complexe neutre insoluble $[\text{M}(\text{OH})_n]$. L'ajout d'un excès d'ammoniaque conduit à une compétition entre la formation de l'hydroxyde et la formation du complexe chargé $\text{M}(\text{NH}_3)_x^{n+}$ jusqu'à obtenir une solution limpide. Cette solution est ensuite évaporée très lentement pour entamer un processus de cristallisation. Lors de ce processus lent, la concentration d'ammoniaque diminue. L'effet de concentration conduit à une compétition entre le ligand ammoniacque et les ligands bioactifs déprotonnés présents dans la solution : l'équilibre chimique entraîne un échange entre les molécules NH_3 et le ligand LY^- « **schéma10** ». Ce processus permet d'une part, la synthèse lente des complexes désirés et d'autre part, la formation de monocristaux permettant de déterminer la structure par l'analyse par diffraction des rayons X. **Le schéma 10** ci-dessous résume le mécanisme de synthèse de ces complexes.

Déprotonation des ligands



Complexe soluble d'ammoniaque



Formation de complexe et cristallisation

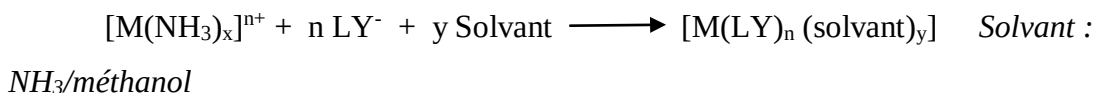


Schéma10: Le Mécanisme De Synthèse Des Complexes.

Dans la littérature et jusqu'à ce jour, aucune molécule combinant deux ligands antibiotiques différents avec un ion métallique n'a été synthétisée et caractérisée. L'un des objectifs de ce travail est l'élaboration et la caractérisation de ce type de modèle de molécule. Nous avons choisi l'association quinolone/sulfonamide pour son effet synergique reconnu. L'ion métallique $\text{Zn}(\text{II})$ a été également choisi pour ses qualités antiseptiques. Ce type de complexe est considéré comme un premier modèle originale d'assemblage de biomolécules multi-actifs.

II.3.Synthèse de complexes $[\text{Zn} (\text{L1})_2(\text{H}_2\text{O}) (\text{NH}_3)]$ (1)

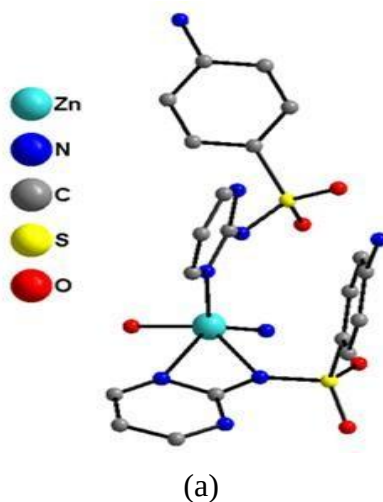
II.3.a. Synthèse

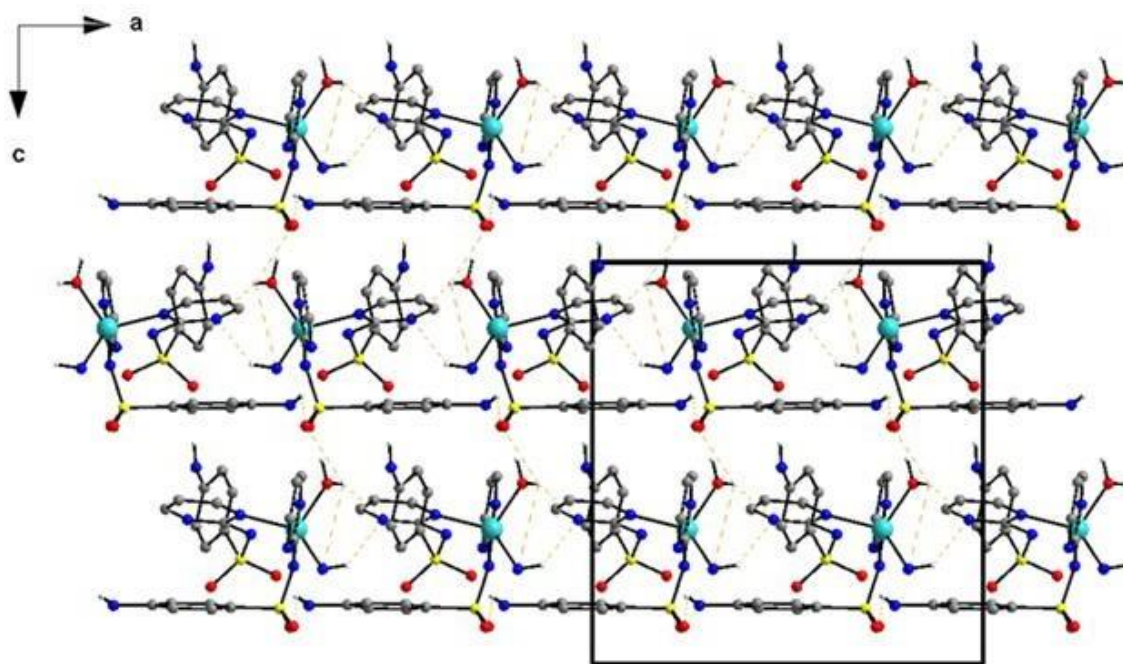
Le complexe a été obtenu par la réaction de 2 équivalents du ligand L1H avec 1 équivalent de sel de sulfate de zinc en présence d'une solution d'ammoniac NH_3 concentrée. Après quelques jours d'évaporation lente. Des cristaux incolores sont récupérés par filtration (**Annexe 01**)

II.3.b. Description de la structure

Le complexe **(1)** cristallise dans le groupe d'espace non centrosymétrique $Pna2_1$ du système orthorhombique avec un paramètre de Flack égal à 0,11 (2). Sa formule raffinée est un complexe neutre $[Zn (L1)_2 (H_2O) (NH_3)]$.

Le centre métallique est situé dans un environnement pyramidal à base carrée $ML_5 \{O1N4\}$ distordu et coordonné à deux ligands HL1, une molécule H_2O et une molécule NH_3 « **Figure 23a** ». Les deux ligands L1 déprotonés sont liés au cation Zn selon deux modes différents, deux ou un atome de N. Les longueurs de liaison Zn-N vont de 2,049 (5) Å à 2,413 (5) Å alors que la longueur de liaison Zn-O est égale à 2,034 (6) Å. Pour les deux ligands, les groupes terminaux $-NH_2$, responsables de l'activité biologique, ne sont impliqués dans aucune coordination à un centre métallique. La cohésion structurale est assurée par la présence de plusieurs liaisons hydrogène (N / O-H ... O / N) qui conduisent à un réseau 3D « **Figure23b** ».





(b)

Figure 23 : (a) complexe $[\text{Zn}(\text{L1})_2(\text{H}_2\text{O})(\text{NH}_3)]$. Pour plus de clarté, les atomes d'hydrogène ont été enlevés; (b) projection perpendiculairement à l'axe **b** de la cellule unitaire. Les liaisons hydrogène sont représentées en traits pointillés orange. Seuls les atomes d'hydrogène impliqués dans les liaisons hydrogène ont été représentés.

II.4. Synthèse du complexe $[\text{Zn}(\text{Q1H})_2(\text{Q1})](\text{ClO}_4) \cdot 1.25\text{H}_2\text{O}$ (2)

II.4.a. Synthèse

Le complexe (2) a été obtenu par la réaction de 2 équivalents du ligand Q1H à 1 équivalent de sel zinc perchlorate hexahydraté (en présence d'une solution d'ammoniac NH_3 concentrée). Après quelques jours de d'évaporation lente. Des cristaux incolores sont récupérés par filtration. (Annexe 01).

II.4.b. Description de la structure

Le complexe (2) cristallise dans le groupe d'espace $R\bar{3}$ trigonal centrosymétrique. Le centre métallique, Zn^{2+} est coordonné à trois ligands Q1H dont l'un est déprotoné alors que les deux autres sont encore protonés. Comme il était impossible par des analyses de diffraction des rayons X monocristallines de déterminer lesquels portaient encore un atome d'hydrogène (protoné) une fois coordonné, un désordre statistique sur la fonction acide de chaque ligand a été imposé. Les ligands Q1H sont coordonnés au cation par leur fonction β -dicétone et non

par l'acide. Chaque point de ligand dans la même direction « **Figure 24** » entoure alors le contre-anion ClO_4^- qui est stabilisé par des liaisons hydrogène (distribution statistique de chaque atome d'oxygène). La formule raffinée est alors la suivante : $[\text{Zn}(\text{Q1H})_2(\text{Q1})](\text{ClO}_4)^- \cdot 1.25\text{H}_2\text{O}$. La cohésion structurale est assurée par des liaisons hydrogène entre les atomes d'oxygène des groupes acides appartenant aux ligands Q1H et les molécules d'eau non coordonnées pour former un réseau 3D très dense. Le centre métallique Zn^{2+} est localisé dans un environnement $\text{ML}_6 \{ \text{O}_6 \}$ légèrement déformé où les longueurs des liaisons Zn-O vont de 2,044 (2) Å à 2,121 (2) Å.

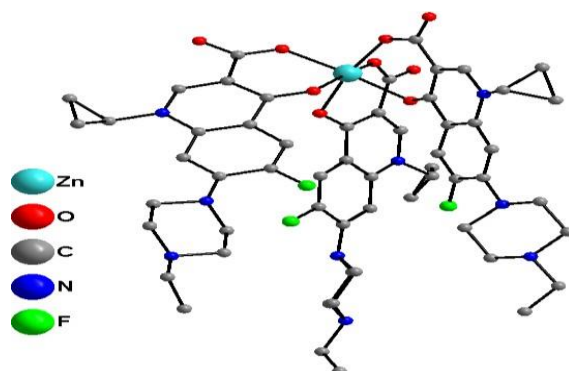


Figure 24 : Complexe cationique $[\text{Zn}(\text{Q1H})_2(\text{Q1})](\text{ClO}_4)^- \cdot 1.25\text{H}_2\text{O}$. Pour plus de clarté, les atomes d'hydrogène ont été éliminés.

II.5. Synthèse du complexe $[\text{Zn}(\text{Q1})_2(\text{L1H}_2)]^{+1}, \text{ClO}_4^-$ (3)

II.5.a. Synthèse

Le complexe (3) a été obtenu par la réaction d'un mélange de 1 équivalent du ligand Q1H et 1 équivalent de ligand Sulfamide L1H à 1 équivalent de sel de zinc perchlorate hexahydraté en présence d'une solution d'ammoniac NH_3 concentrée. Après quelques jours d'évaporation lente, des cristaux incolores ont été récupérés par filtration. (Annexe 03).

II.5.b. Description de la structure

Le complexe cristallise dans le groupe d'espace P-1 centrosymétrique du système triclinique (voir annexe03, Tableau 08, données cristallographiques). Le centre métallique Zn(II) est coordonné à un ligand HL1 neutre et à deux ligands Q1H, l'un protoné Q1H (neutre) et l'autre déprotoné Q1 (avec une distribution statistique 50:50 de l'atome d'hydrogène sur les deux groupes acides des deux ligands Q1H). Ensuite, un cœur métallique cationique $[\text{Zn}(\text{L1H})(\text{Q1})(\text{Q1H})]^+$ « **Figure 25** » est formé et l'équilibre de charge est assuré par la

présence d'un contre-anion ClO_4^- . Le centre métallique Zn^{2+} est situé dans une géométrie pyramidale à base carrée $\text{ML}_5 \{ \text{O}_4\text{N} \}$ presque parfaite. Les quatre atomes d'oxygène appartiennent aux groupes acides des deux ligands Q1H tandis que l'atome d'azote provient du ligand HL1. Les longueurs des liaisons Zn-O/N sont proches les unes des autres et vont de 1,997 (5) Å à 2,119 (4) Å. Il faut noter que la terminaison $-\text{NH}_2$ du ligand HL1, responsable de l'activité biologique, n'est impliquée dans aucune coordination avec le centre métallique.

La cohésion structurale entre ces chaînes est assurée par des liaisons hydrogènes impliquant le contre-anion ClO_4^- , des groupes NH de ligands HL1 et des atomes d'hydrogène de groupes acides appartenant aux ligands Q1H pour former un réseau 3D.

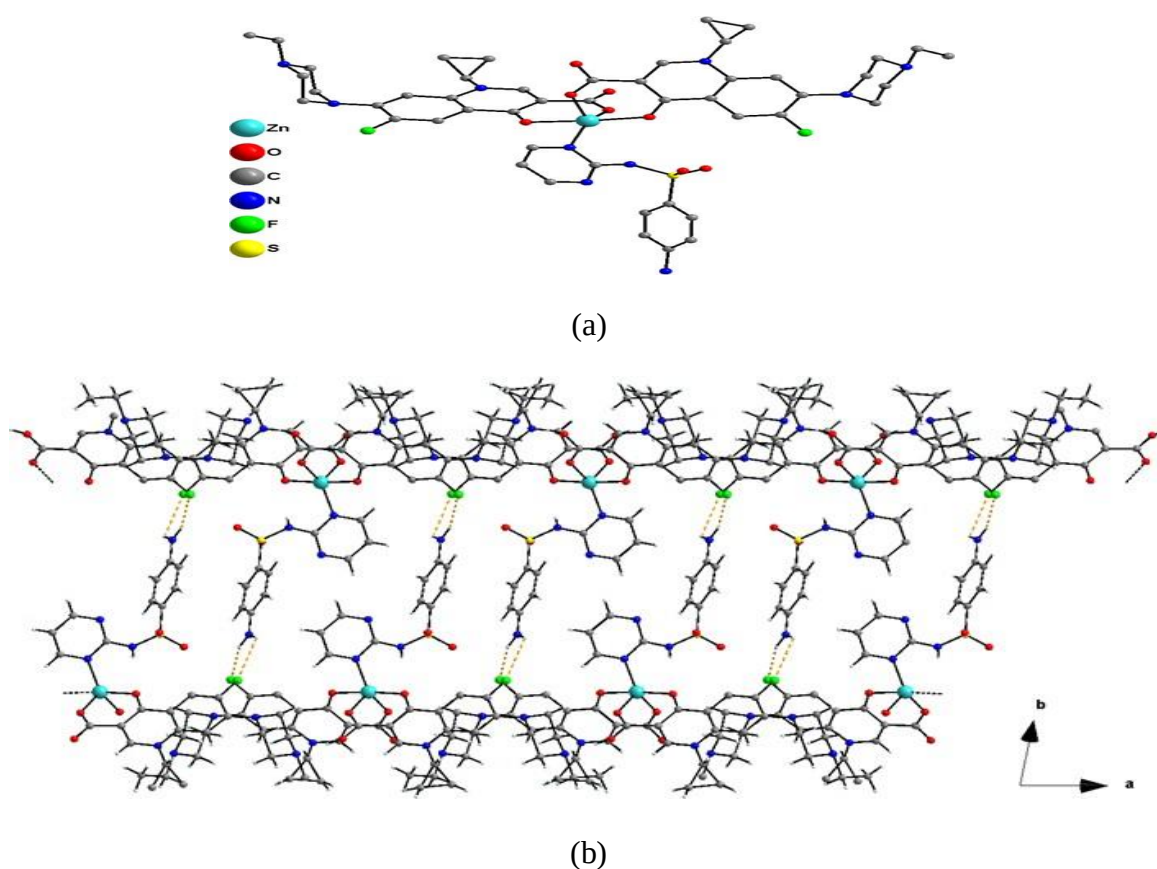


Figure 25 : (a) Complexe cationique $[\text{Zn}(\text{Q1})_2(\text{L1H2})]^+ \cdot \text{ClO}_4^-$. Pour plus de clarté, les atomes d'hydrogène ont été enlevés; (b) Illustration des interactions $\text{F} \cdots \text{H}$ (lignes pointillées orange) générant des chaînes de complexes courant le long de l'axe a de la cellule unitaire. La présence d'interactions $\text{F} \cdots \text{H}$ (respectivement entre les ligands Q1H et HL1) génère la formation de pseudo-chaînes de complexes se déplaçant le long de l'axe a de la cellule unitaire (figure III 28b).

II.6 Caractérisation infrarouge des complexes

Les spectres infrarouges (IR) des composés avec des ligands quinolone sont assez complexes en raison de la présence de nombreux groupes fonctionnels dans les molécules. Cependant, l'analyse comparative des bandes de vibration liées à la fonction carboxylate, la fonction cétone dans le motif 4-pyrimidone et la fonction pipérazine peut apporter d'importantes informations sur le mode de coordination. En particulier, les travaux de G.B. Deacon et R.J. Philips sur l'analyse structurale de nombreux complexes métal-acétate ont largement été utilisés pour caractériser les modes de coordinations des composés à base de quinolones. En effet, la fonction carboxylate est caractérisée par une bande de vibration asymétrique $\nu(\text{CO}_2)_{\text{asym}}$ et une bande de vibration symétrique $\nu(\text{CO}_2)_{\text{sym}}$. La fréquence de ces bandes dépend de l'angle O-C-O dans la fonction carboxylate. Lorsque le mode de coordination de la fonction carboxylate est bidentate, il a été démontré que $\Delta = \nu(\text{CO}_2)_{\text{sym}} - \nu(\text{CO}_2)_{\text{asym}} < 150 \text{ cm}^{-1}$. En revanche, lorsque le mode de coordination est monodentate, il est également démontré que $\Delta \geq 150 \text{ cm}^{-1}$. Ce phénomène est relié à l'angle O-C-O, plus grand dans le mode monodentate que bidentate.

Les résultats de l'analyse spectroscopique par infrarouge des complexes **2** et **3** présentés sur la **figure 26** ont été comparées au spectre d'infrarouge de ligand seul (Q1H). Dans notre cas : l'absorption de $\nu(\text{C}=\text{O})_{\text{carb}}$ à 1734 cm^{-1} est disparu et remplacé par deux bandes caractéristique sont présentes vers 1568 cm^{-1} et 1388 cm^{-1} indiquent les $\nu(\text{C}=\text{O})_{\text{asym}}$ et $\nu(\text{C}=\text{O})_{\text{sym}}$ respectivement, alors que la $\nu(\text{C}=\text{O})_{\text{p}}$ est décalé à 1620 cm^{-1} pour le complexe **2** et 1630 cm^{-1} pour le complexe **3** lors de la liaison. La différence de $\Delta = \nu(\text{CO}_2)_{\text{sym}} - \nu(\text{CO}_2)_{\text{asym}} > 150$ indiquant une coordination monodentate du groupe carboxylate.

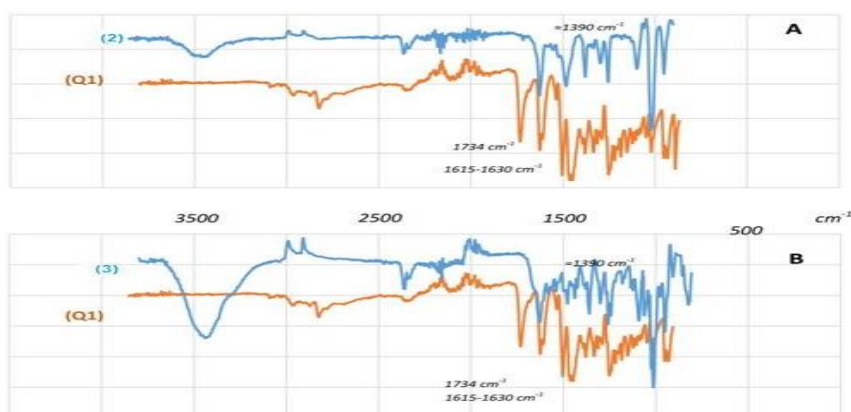


Figure 26: Spectre IR des complexes **2** et **3** en comparaison avec le ligand seul à l'état solide, (A pour le complexe **2**, B pour le complexe **3**)

Le tableau ci-dessous présente les différents modes de vibration trouvés pour les complexes **1.2**.

cm^{-1}	$\nu(\text{C=O})_{\text{carb}}$	$\nu(\text{C=O})_{\text{asym}}$	$\nu(\text{C=O})_{\text{sym}}$	$\nu(\text{C=O})_{\text{p}}$	Δ	$\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$	$\nu(\text{SO}_2)$	ν (NH_2 - Ph-)	$\nu(\text{C-S})$
L1						3420-3350	1260	1578	680
Q1	1734			1615					
(1)						3350-3420	1260	1578	680
(2)		1568	1388	1620	180				
(3)		1580	1388	1630	192	3420-3352	1260	1578	680

Tableau 01 : Absorptions caractéristiques en cm^{-1} de complexe 1, 2, 3

II.7. Caractérisation DRX poudre des complexes 1.2.3.

Pour les complexes 1, 2, 3, la diffraction des rayons X sur poudre effectuée sur plusieurs mg est comparée aux diagrammes de poudre théoriques générés à partir des structures cristallines. Les diagrammes théoriques en bleu et expérimentaux en rouge sont présentés « **Figure 27-28** ».

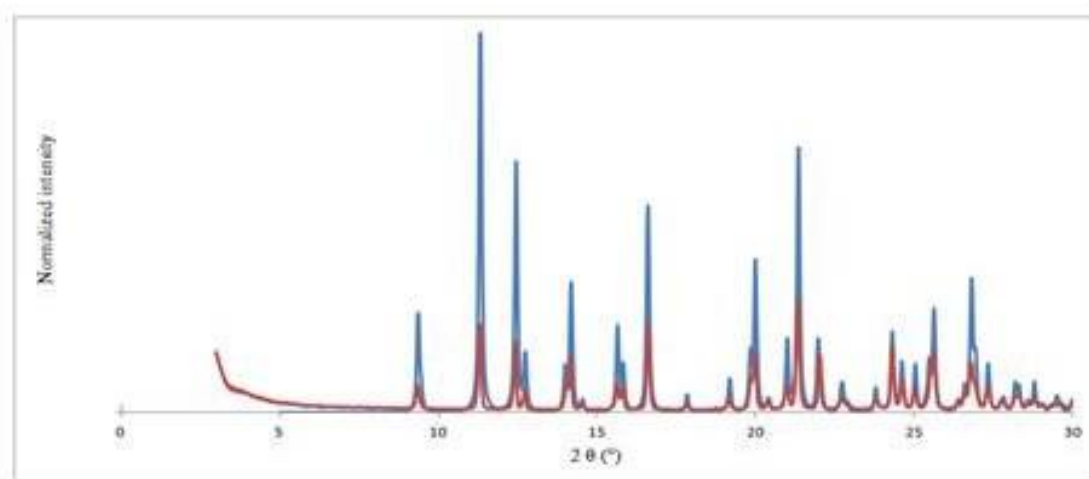


Figure 27 : Diagramme de poudre expérimental et simulé du complexe 1.

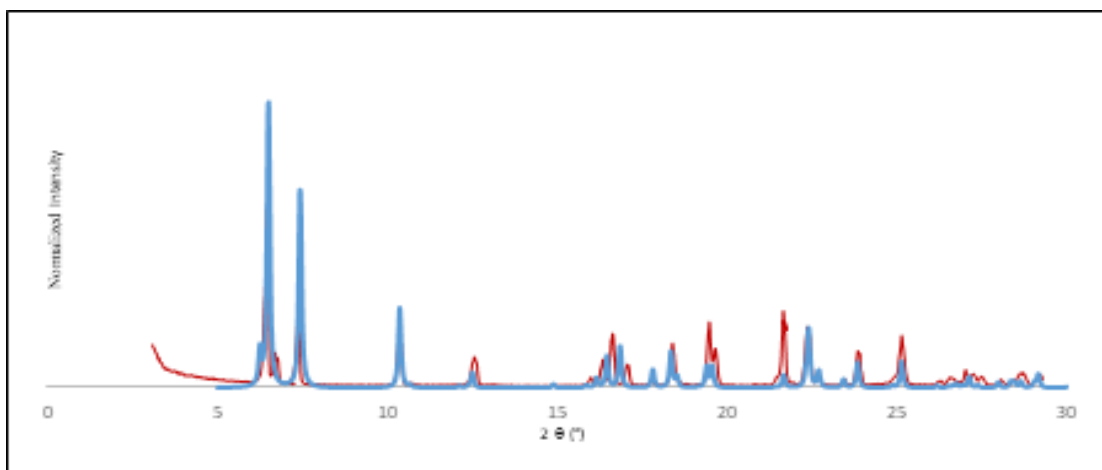


Figure 28 Diagramme de poudre expérimental et simulé du complexe 2.

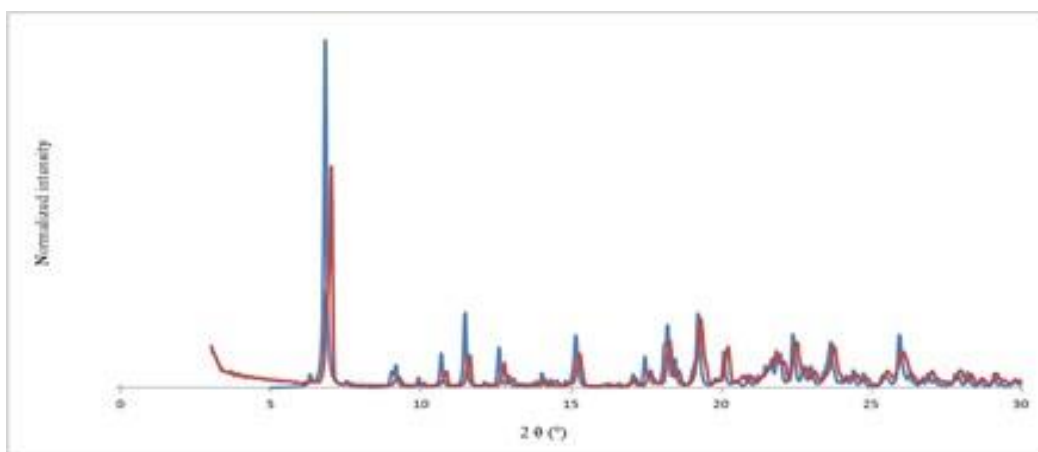


Figure 29: Diagramme de poudre expérimental et simulé du complexe 3.

II.8 Evaluation de l'activité antibactérienne des complexes 1, 2,3

II.8.1 Objectif

Le but de notre travail est d'évaluer l'activité biologique de ces composés. Pour cela une étude comparative a été réalisée où ces derniers ont été exposés sur 3 souches bactériennes résistantes. Le but de cette étude est de prouver que notre nouveau modèle synthétisé contenant deux ligands bioactifs différents possèdent un effet synergique puissant contre ces microorganismes.

Nous avons choisi d'étudier l'activité antibactérienne pour trois métallo-antibiotiques mononucléaires du zinc en utilisant une méthode basée sur la détermination de la CMI. Cette méthode consiste à mettre en culture une souche bactérienne en milieu liquide en présence des

complexes ou des ligands dont la concentration dans le milieu varie progressivement. La croissance bactérienne reste normale tandis qu'elle est inhibée à partir d'une concentration donnée. La CMI est alors la plus petite concentration permettant de visualiser l'inhibition de cette croissance bactérienne. Les bactéries utilisées lors de ce travail de thèse sont : *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, et *Enterococcus faecalis*.

II.8.2 Matériel et méthodes

Les tests d'évaluations des activités antimicrobiennes ont été réalisés contre 3 microorganismes pathogènes (**Tableau 03**) dont une bactérie à Gram négatif, *Escherichia coli*, et deux à Gram positif, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*.

Souches bactériennes	Gram	Code de produits
<i>Escherichia coli</i>	(-)	DH5 α
<i>Staphylococcus aureus</i>	(+)	CIP 4.83
<i>Enterococcus faecalis</i>	(+)	CIP 103214,

Tableau 02: Les différents microorganismes pathogène utilisés

II.8.2.a Les antibiotiques utilisés appartiennent aux familles suivantes :

Les sulfamides : Sulfadiazine «L1H»

Les quinolones : Enrofloxacin «Q1H»

II.8.2. b Les milieux utilisés sont les suivants :

a. Milieu de culture (bouillon Mueller–Hinton) : milieu polyvalent servant à la culture d'un grand nombre de microorganismes exigeants et non exigeants. Il contient 17.5g d'Hydrolysate d'acide de caséine, 3.0 g d'extrait de bœuf, 1.5 g d'amidon.

Complexes 1, 2, 3 : poids de chaque produit : 0.03g, DMSO : 20%, Eau distillée : 80%

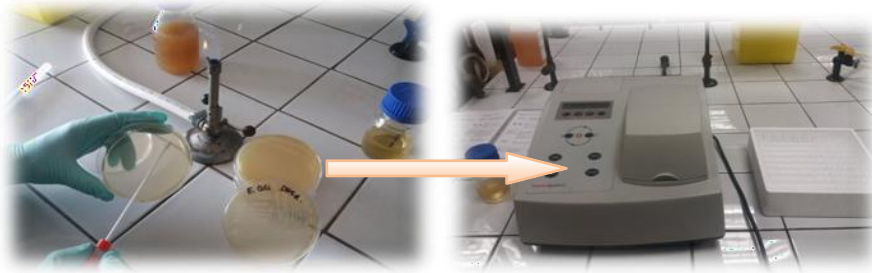
b. Gamme de concentration testée : 256 mg/L, 128mg/L. 64mg/L. 32mg/L, 16mg/L, 8mg/L, 4mg/L, 2 mg/L, 1mg/L, 0.5mg/L

II.8.3 Protocole

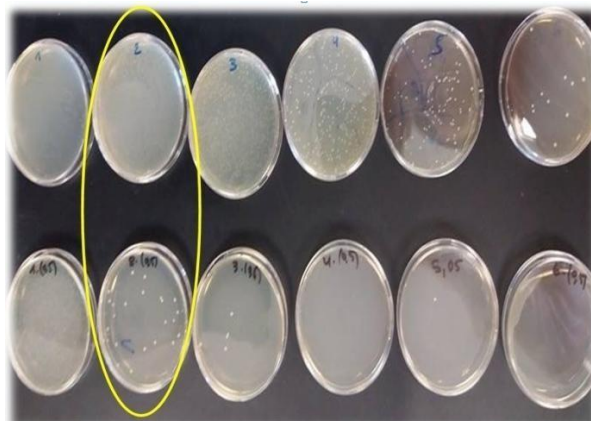
La CMI pour les différents complexes a été déterminée par la méthode de dilution en milieu liquide. Les activités microbiologiques des complexes ont été comparées à celles des ligands libres Enrofloxacin et Sulfadiazine. En raison de l'insolubilité des complexes dans l'eau, ces derniers ont été dissous dans du DMSO à 20%.

Dans une microplaque de 96 puits, une gamme de concentration de 256mg/L jusqu'à 0,5mg/L de chaque composés est effectuée par des dilutions dans une solution de DMSO 2%

en utilisant un milieu «bouillon Mueller–Hinton». Notre protocole a été standardisé à 10^4 bactérie/100 μ l. A partir d'une culture bactérienne de 36 heures d'incubation, la densité optique (DO) a été ajustée entre 0.5 et 0.6 nm. Une dilution de 1/100 a été réalisée. A partir de cette dilution, 100 μ l des bactéries ont été inoculé dans chaque puits contenant déjà 100ul de solution. Tous les équipements et les milieux de culture étaient stériles. La croissance bactérienne a été suivie par une mesure de la turbidité de la culture après 24 h.

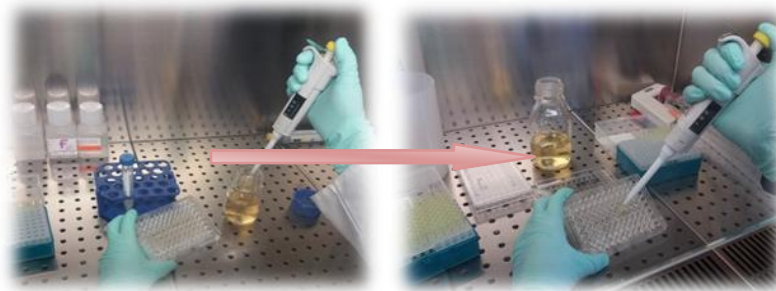


Incubation des bactéries pendant 36h à 37C° Ajusté la (DO)_{600 nm} entre 0.05 et 0.06

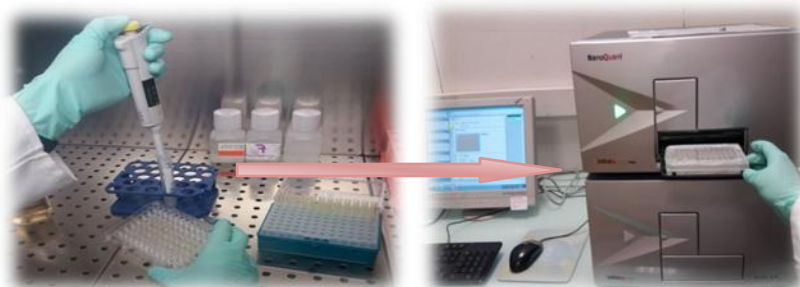


Dilution 1/100

Détermination de la dilution correspondante aux nombre de bactéries 10^4 bactéries/100 μ l



Série de dilution des produits dans MHB pour des volumes finaux de 100 μ l et des concentrations de : 256 mg/L, 128mg/L, 64mg/L, 32mg/L, 16mg/L, 8mg/L, 4mg/L, 2 mg/L, 1mg/l, 0,5mg.



Inoculation de 100 μ l de bactéries Mesure de la turbidité à 600 nm

Figure 30 : Etapes expérimentales pour évaluer l'activité antibactérienne

II.8.4 Résultats et discussion

L'efficacité des complexes et des ligands a été testée contre un micro-organisme Gram(-) (*E.coli*) et deux Gram(+) (*S. aureus*, *E.faecalis*). Les résultats de la concentration minimale inhibitrice (CMI) exprimée en mg/L sont présentés dans **le tableau 04**. Dans notre travail, tous les complexes ont une activité identique ou supérieure à celles des ligands libres.

Dans la littérature, concernant les sulfonamides, diverses études récentes ont montré que les complexes de zinc présentent le même comportement que les complexes de nickel et de cuivre.^{73,74} Pour les monomères **1** et **2**, nos valeurs de CMI présentés sur **le tableau 05** sont en accord avec celles obtenues dans la littérature, comme par exemple $[\text{Zn}(\text{Erx})(\text{Phen})\text{Cl}]$ ⁷⁶, $[\text{Ni}(\text{erx})_2(\text{H}_2\text{O})]$, $[\text{Zn}(\text{erx})_2(\text{H}_2\text{O})]$, $[\text{Co}(\text{erx})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ ⁷⁵. Pour les complexes à base de ligands quinolones, les complexes de sparfloxacin, d'enrofloxacin et de N-propyl-norfloxacin sont généralement plus actifs que ceux de l'acide oxolinique.^{77,78} Parmi eux, les complexes de cuivre de l'enrofloxacin⁷⁹ et la sparfloxacin⁸⁰ sont considérés comme les plus actifs contre *S. aureus* et *P. aeruginosa*.

Le complexe **3** présente une meilleure efficacité contre toutes les bactéries testées dans la gamme de concentration étudiée avec une valeur de CMI probablement inférieure à 0.5 mg/L. D'après le **tableau 04**, le complexe **3** semble montrer une activité antimicrobienne plus efficace que l'ensemble des complexes de la littérature. Malgré nos difficultés à donner une explication claire sur le mécanisme et le rôle de métal dans la pénétration dans la membrane bactérienne, il est clair que l'effet synergique de chaque entité dans nos complexe **3** augmente fortement son activité biologique. Le fait que ce dernier soit une entité cationique devrait

contribuer à son efficacité. En effet, l'interaction ionique avec la membrane bactérienne lipoïdique pourrait faciliter la pénétration de nos principes actifs. Cette dernière considération pourrait être un paramètre important qui s'ajouterait dans l'effet synergique de nos deux antibiotiques dans la molécule mais également dans l'élaboration de nos futures molécules.

Complexes / ligands	<i>E.coli</i>	<i>S. aureus.</i>	<i>E.faecalis</i>
L1H	128	8	>256
Q1H	0.5	8	8
Complexe 1	1	256	>256
Complexe 2	0.5	2	16
Complexe 3	<0.5	<0.5	<0.5

Tableau 03 : Valeur de l'évaluation de l'activité antibactérienne

Complexes	<i>E.coli</i>	<i>S. Aureus</i>
[Cu(ern) ₂ (H ₂ O)]	0.125	4
[Co(ern) ₂ (H ₂ O) ₂]	1	2
[Ni(ern) ₂ (H ₂ O) ₂]	1	8
[Zn(ern) ₂ (H ₂ O) ₂]	1	2
[Zn(Ern)(Phen)Cl]	10	2

Tableau 04: Valeur de l'évaluation de l'activité antibactérienne mentionné dans littérature .

Conclusion générale

Conclusion générale

Conclusion générale:

Ce travail de mémoire avait comme objectif primordial la synthèse de nouveaux composés antimicrobiens et l'étude de leur activité antibactérienne. Pour cette étude, nous avons utilisé différents ions métalliques que nous avons coordonné à des antibiotiques de type sulfonamides, et quinolones. Le choix de ces antibiotiques était basé sur leurs propriétés antibactériennes et le fait qu'ils possèdent des atomes donneurs qui en font de bons ligands. Il s'agit d'un domaine de recherche très actif. En effet, la coordination d'ions métalliques par des molécules organiques antibiotiques doit permettre d'obtenir une meilleure activité en les réunissant sur une molécule unique (complexe) par synergie des activités antibiotiques et antiseptiques. Cela doit aussi permettre la diminution des risques de sélection de mutants résistants.

Dans ce mémoire, nous avons présenté un mécanisme de synthèse simple et efficace à partir de ligands bioactifs et d'ions métalliques, conduisant à l'obtention d'entités sous forme de monocristaux essentiels, pour l'étude structurale par diffraction des rayons X. Nous avons ainsi synthétisé, isolé et caractérisé 3 nouveaux complexes. Pour les monomères de zinc **1**, **2**, et **3**, la comparaison du diagramme de poudre expérimental avec celui simulé à partir de l'analyse structurale a démontré l'homogénéité de nos échantillons. Pour les complexes à base de quinolones, l'analyse spectrale par Infrarouge a confirmé les modes de coordinations de la fonction carboxylate déterminés par l'analyse structurale par diffraction des rayons X, soit bidentate, soit monodentate.

Notre travail a cependant conduit à un résultat majeur qui est l'obtention du premier modèle de complexe mixte $[\text{Zn}(\text{Q1})_2(\text{L1H}_2)]\text{ClO}_4$ (**3**). A partir d'un mode de synthèse rapide et simple nous avons pu assembler deux antibiotiques dans un même complexe. La question qui se posait était « *est-ce que ce type d'assemblage est biologiquement plus efficace ?* ». Pour répondre à cette question, l'obtention des complexes **1** et **2** a été essentielle car, ils correspondent aux monomères de Zn(II) avec chacun des ligands utilisés, la sulfonamide L1H pour **1**, $[\text{Zn}(\text{L1})_2(\text{H}_2\text{O})(\text{NH}_3)]$ et la quinolone Q1H pour **2**, $[\text{Zn}(\text{Q1H})_2(\text{Q1})](\text{ClO}_4)$. Ainsi à partir de l'étude comparative de l'activité antibactérienne en solution des trois complexes (**1**, **2** et **3**) et des antibiotiques parents sur des souches pathogènes sélectionnées, nous avons pu clairement démontrer que le complexe mixte (**3**) a une meilleure efficacité contre toutes les bactéries testées.

Conclusion générale

Notre travail complète les connaissances scientifiques sur les complexes antibactériens à base métal-antibiotique et ouvre la voie pour le développement de nouveaux médicaments de type antibiotiques.

II.5 Description de l'appareillage

II.5.1 Diffraction des rayons X

Les mesures de diffraction des rayons X sur monocristal ont été réalisées à l'aide d'un diffractomètre de type Oxford Gemini (source au Molybdène $\lambda = 0.7173\text{\AA}$), généralement à température ambiante. Les données ont ensuite été traitées (intégration) à l'aide des programmes affiliées au diffractomètre (crystalis). A toutes les données de tous les enregistrements a été appliqué une correction d'absorption (analytical) basée sur la forme du cristal et la formule brute du complexe. Les structures ont été résolues par le programme *SIR97* et affinées à l'aide du programme *Cristaie*. Tous les paramètres des déplacements atomiques pour tous les atomes, sauf les atomes d'hydrogène, ont été affinés de façon anisotropiques. Les atomes d'hydrogène, quant à eux, ont été positionnés à la densité électronique résiduelle soit en tenant compte de la présence de potentielles liaisons hydrogènes, soit en fonction de l'hydrogène considère. Dans tous les cas, le modèle riding a été appliqué lors de l'affinement (contraintes sur les longueurs de liaisons, sur les paramètres de déplacements atomiques).

Pour chaque structure cristalline, les conditions d'enregistrements ainsi que les résultats de l'affinement sont regroupés dans un tableau en Annexes. Les angles de liaison ainsi que les longueurs de liaison et les distances importantes sont rassemblées dans un tableau en Annexes.

II.5.2 Diffractomètre poudre :

La diffraction des rayons X sur poudre (PXRD) a été réalisée sur un diffractomètre PANalytical XpertPro MRD.

II.5.3 Spectroscopie Infrarouge

Les spectres FT-IR ont été réalisés de 4000 à 200 cm^{-1} avec un Nicolet 380 FT-IR spectromètre FT-IR couplé avec le total atténué Accessoire de réflectance (ART).

II.5.4 Concentration minimale inhibitrice :

L'absorbance a été mesurée à 600 nm à l'aide d'un lecteur de plaques (Infinite® M 200 PRO, NanoQuant plate, Tecan, France). Les résultats ont été comparés à 100% du témoin négatif.

Références Bibliographiques

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

- 1-C. Orvig, M.J. Abrams; Medicinal inorganic chemistry: introduction. J. Chem. 1999, 99(9), , 2201-2203
- 2- L.R. Kelland , Cisplatin- based anticancer agents, in uses of inorganic chemistry in medicine, J.RCS 1999, 109-123
- 3- M.J .Clarke. J. Coord. Chem. 2002,232,69-93
- 4-N. Farrell, S. Spinelli ; Dinuclear and trinuclear platinum anticancer agents, in uses of inorganic chemistry in medicine , J. RSC 1999, 124-134
- 5-C.X. Zhang, S.J. Lippard. J. Curr. Opin. Chem. Biol. 2003, 7, 1-9.
- 6- L.J. Ming, J. Med. Res. 2003, 23, 697-762
- 7-<http://www.infirmiers.com/etudiants-en-ifsu/cours/cours-pharmacologielesantibiotiques> Html.
- 8- RAACHE Imane ; Synthèse d'acétanilide et l'étude de son effet synergique avec le noyau de l'acide 6-Aminopénicillanique ; Mémoire de fin d'études (1012), Université de Ouargla.
- 9- www.sante.ujf-grenoble.fr/ « Biologie et recherche » ; [www.123 bio.net](http://www.123bio.net).
- 10- <http://www.sante.dz/aarn/classification.pdf>.
- 11- 24Sulfonamideetassociation-Pharmaétudes.
- 12- J. Blondeau, Fluoroquinolones : Mechanism of action, classification, and development of resistance .Survey of ophthalmology. 49.SUP 2.2004.
- 13- N. Saravana-Kumara, D. dhivyab, B. Vijayakumar. J. Int. J. Pharm .Sci.1.N°.Octobre 2011.
- 14- G. S. Tilloston. J. Med. Microbiol. 1996, 44 , 320-324.
- 15- D.E. king, R. Malone, S.H Lilley, J. Fam. Physician 2000, 61(9), 2741-8.
- 16- S. Emami , A .Shafiee, A. Foroumadi. J. IJPR. 2005 3:123-136.
- 17- Prof.j.c.-bunzli ; Laboratoire de chimie supramoléculaire des lanthanides, BCH 1402 CH-1015 Lausanne.
- 18 - S. F. A. Kettle ; Physico-chimie inorganique, une approche basée sur la chimie de coordination, traduction française, De Boeck Université, Paris, (1999).
- 19- M. Gerloch et EC.Constable ; Transition metal chemistry, Editions VCH., Weinheim, New York, Tokyo, 211 (2000).

Références Bibliographiques

- 20- D.F. Shriver et P.W. Atkins ; Chimie inorganique, Traduction française, De Boeck Université, Paris, (2001).
- 21- P. H. Walton; Beginning Group Theory for Chemistry, Workbooks in Chemistry, Oxford University Press, Oxford, (1998).
- 22- A. Romieu ; Equipe de Chimie Bio-Organique, IRCOF / LHO (UMR 6014).
- 23-Fares Fenair; Mémoire de Magister ;Synthèse et caractérisation de nouvelles molécules à effet thérapeutique contenant des ligands (base de schiff) ;2009
- 24- Bach, Fatima Cecilia Barbran Urresti, thèse de doctorat (Chimie pharmaceutique), p25. 2014.**
- 25- J.L.Avril, H. Daberbat, F. Denis, H. Montiel. Bactériologie clinique. 2ème édition, ellipses, Parix.P375., 1992.**
- 26- D. Jean –Pierre. La Microbiologie de ses origines aux maladies émergentes 2ème édition Dunod .Paris. P.20.201., 2007.**
- 27- V.K. Singh, S.Utaida, L.S. Jackson, R.K. Jayaswal, B.J. Wilkinson, N.R. Chamberlain,. J. Microbiology. **2007**, 153.316.
- 28- Alice de chlevet de rochemontexi, thèse de doctorat vétérinaire. Ecole Nationale Vétérinaire d’ALEFORT-France., 2009.**
- 29- N. Schaffer, M. M. Pearson, J. Spectr. **2015**, 3(5).
- 30- E.D. Canada, N. Aksoz. J. Acta. Biochim. Pol. 2015, 62 (4), 876.**
- 31- J.L. Gestion, F.W. Goldstein, J.F.Acar, Bayer Pharma **1991**.
- 32- M.Perilli. A.Felici, A.Oratore, G.Gornglia, G.Bonfiglio, G.M.Rossolini.
- 33- Guinier A., Théorie et technique de la radiocristallographie (1956) Dunod, Paris.
- 34- Cullity B.D., Elements of X-Ray Diffraction (1956) Addison-Wesley Publishing Company, Inc.
- 35- J. P. Eberhart, Méthodes physiques d’étude des minéraux et des matériaux solides, Doin, Editeurs, 1976.
- 36- BELAID. Sabrina eps BENMERAD : polycopié de cours « Méthodes spectroscopiques d’Analyse physico-chimiques.
- 37- A. Lafosse, « Cours de Spectroscopies optiques », Université de Paris Sud- 11 (2012).
- 38- D.A. Skoog, D.M. West, F.J. Holler, « Chimie Analytique », 7èmeédition, De Boek & Larcier, Paris & Bruxelles (1997).

- 39- BELAID. Sabrina eps BENMERAD : polycopié de cours « Méthodes spectroscopiques d'Analyse physico-chimiques.
- 40- P. Krausz, R. Benhaddou, R. Granet, « Mini manuel de chimie organique, cours et exercices », Edition Dunod Paris, (2008).
- 41- R. M. Silverstein, F. X. Webster, D. J. Kiemle, « Identification spectrométrique de composés organiques », 3ème édition De Boeck Supérieur s.a., (2016).
- 42 Sadtler Spectral Handbooks, Bio- Red Laboratoire, Inc. (2004).
- 43- Analyse spectrale.
- 44- R. Jenkins et R. L. Snyder, Introduction to X-ray powder diffractometry vol. 138 *in* Chemical Analysis: A series of monographs on analytical chemistry and its applications (J. D. Winefordner editor), éd. Wiley Interscience, 1996.
- 45- J.-P. Eberhart Analyse structurale et chimie des matériaux, éd. Dunod (Paris), 1997.
- 46- J. Protas, Diffraction des rayonnements, Dunod éd., 1999.
- 47- N. Broll – Caractérisation de solides cristallisés par diffraction X. PE 1 080, Traité, Analyse et Caractérisation.
- 48- A. Guinier, Théorie et technique de la radiocristallographie, Dunod éd., 1964.
- 49- Cohen – Tanoudji C., Mécanique quantique, Vol. 1et 2, Collection Enseignement Des Diu B. Laloe F., Sciences. Hermann ed., 1977.
- 50- Vasco Ronchi "Histoire de la lumière" Librairie Armand Colin 1956".
- 51- José-Philippe Pérez ; Optique géométrique et ondulatoire; Editions Masson 1994.
- 52- Hill R.J. & Howard C.J. J. Appl. Cryst., 20(1987) 467-674.
- 53- Hanawalt J.D., Rinn H.W. & Frevel L.K. Indust. Chem. Anal. Ed., 10(1938) 457-512.
- 54- Klug H.P. & Alexander L.E. X-ray Diffraction Procedures for Polycrystalline and Amorphous Materials, 2nd ed (New York: Wiley) (1974).
- 55- G.F. Reynolds in Physics and Chemistry of the organic Solid State, Vol I, D. Fox et al., Eds., pp 223-286.
- 56- Hill R.J. & Howard C.J. J. Appl. Cryst., 20(1987) 467-674.
- 57- Scherrer P. Nachr. Ges. Wiss. Gottingen September ; (1918) 98-100.
- 58- JJ Rousseau, Ed. Masson « Cristallographie géométrique et radiocristallographie ».
- 59- J. Protas, Ed Dunod « Diffraction des rayonnements ».
- 60- Michette and C.J. Buckley “ X-Ray Science and Technology ” Ed. A.G.

- 61- J.P. Eberhat “ Analyse structurale et chimique des matériaux ”, Ed Dunod.
- 62- J.P. Eberhat “ Analyse structurale et chimique des matériaux ”, Ed Dunod.
- 63- Michette and C.J. Buckley “ X-Ray Science and Technology ” Ed. A.G.
- 64- Alain Pénicaut "Les cristaux, fenêtres sur l'invisible";, Ellipses édition 1999.
- 65- Introduction à la cristallographie et à la chimie structurale ”, M.V Meersche, eds Peeter.
- 66- Alain Pénicaut "Les cristaux, fenêtres sur l'invisible";, Ellipses édition 1999.
- 67- Mode d’emploi 554 811. Appareil à rayons X (554 811). Appareil à rayons X, sans goniomètre (554 812).
- 68- R.J. White, P.C. Margolis, J. Trias, Z. Yaun ,J. Curr. Opin .Pharm. **2003**,3, 502-507.
- 69- C.M. Thomas, T.R. Ward Chem. Soc. Rev. **2005**, 34,337-346.
- 70-Y. Lu, N. Yeung, N. Sieracki, N.M. Marshall, Nature **2009**, 460,855-862.
- 71- L-J. Ming, J. Med. Res. **2003**, 23, 697-762.; I. Turel, J. Coord. Chem. **2002**, 232, 27-47.
- 72- J-B Tommasino, F.N.R. Renaud, D. Luneau, G. Pilet, Polyhedron **2011**, 30, 1663-1670.
- 73- J-B Tommasino, F.N.R. Renaud, D. Luneau, G. Pilet, Polyhedron **2011**, 30, 1663-1670.
- 74- J.B. Tommasino, G. Pilet, F. N.R. Renaud, G. Novitchi, V. Robert, D. Luneau, J. Polyhedron **2012**, 37, 27–34.
- 75- A. Tarushi, K. Lafazanis, J. Kljun, I. Turel, A.A. Pantazaki, G. Psomas, D.P. Kessissoglou, J. Inorg. Biochem. **2013**,212,53-65
- 76-E.K. Efthimiadou, A. Karaliota,G. Psomas,. Polyhedron **2008**, 27, 1729-1738.
- 77- G. Psomas, A. Tarushi, EK. Efthimiadou, Y.Sanakis, CP.Raptopoulou ,N. Katsaros,. J. Inorg. Biochem. **2006**, 100, 1764-1773
- 78-E.K. Efthimiadou, H. Thomadaki, Y. Sanakis, C.P. Raptopoulo, N. Katsaros, A. Scorilas, A. Karaliota, G .Psomas,. J. Inorg Biochem **2007**, 101, 64-73.
- 79-E.K. Efthimiadou, Y. Sanakis, M. Katsarou, C.P. Raptopolou, A. Karaliota, N. Katsaros,G. Psomas,.J. Inorg. Biochem **2006**, 100, 1378-1388.
- 80- E.K. Efthimiadou, M.E. Katsarou, A. Karaliota, G. Psomas,. J. Inorg. Biochem. **2008**, 102,910-920.

Annexes

AnnexeI

Synthèse de complexe $[\text{Zn}(\text{L1})_2(\text{H}_2\text{O})(\text{NH}_3)]$

Tableau III 9 : Données Cristallographique $[\text{Zn}(\text{L1})_2(\text{H}_2\text{O})(\text{NH}_3)]$

Tableau III 10 : Longueurs [Å] et angles de liaison [°] dans le complexe $[\text{Zn}(\text{L1})_2(\text{H}_2\text{O})(\text{NH}_3)]$

AnnexeII

Synthèse de complexe de $[\text{Zn}(\text{Q2H})_2(\text{Q2})(\text{ClO}_4)^-]$

Tableau III 11 : Données Cristallographique $[\text{Zn}(\text{Q2H})_2(\text{Q2})(\text{ClO}_4)^-]$

Tableau III 12 : Longueurs [Å] et angles de liaison [°] dans le complexe $[\text{Zn}(\text{Q2H})_2(\text{Q2})(\text{ClO}_4)^-]$

AnnexeIII

Synthèse de complexe $[\text{Zn}(\text{Q1})_2(\text{L1H}_2)]^{+1}, \text{ClO}_4^-$

Tableau III 13 : Données Cristallographique $[\text{Zn}(\text{Q1})_2(\text{L1H}_2)]^{+1}, \text{ClO}_4^-$

Tableau III 14 : Longueurs [Å] et angles de liaison [°], dans le complexe $[[\text{Zn}(\text{Q1})_2(\text{L1H}_2)]^{+1}, \text{ClO}_4^-]$

AnnexeI

Synthèse de complexe $[\text{Zn}(\text{L1})_2(\text{H}_2\text{O})(\text{NH}_3)]$

A une solution méthanolique (5ml) du ligand de sulfonamide L1H (0.165g, 0.57mmol) on ajoute goutte à goutte une solution méthanolique (5ml) de sel $\text{Zn}(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.304g, 1.21mmol). Après 3 minutes d'agitation à une température ambiante une solution concentrée de NH_3 (25% de volume) a été ajouté lentement jusqu'à l'apparition d'une couleur incolore. après trois jours de d'évaporation lente .Des cristaux incolore (290 mg) sont récupérés par filtration. (rendement 65.74%).

Tableau 05 : Données Cristallographique [Zn (L1)₂(H₂O) (NH₃)]

Formule affinée	C20 H23 N9 O5 S2 Zn1
Masse molaire (g. mol⁻¹)	598.97
Système cristallin	Orthorhombique'
Groupe d'espace	P n a 21 ou P 2c -2n'
a (Å)	13.898(2)
b (Å)	12.655(3)
c (Å)	14.221(3)
α (°)	90.0
β (°)	90.0
γ (°)	90.0
V(Å³)	2501.0(9)
λ(Mo. Kα, Å)	0.71069
Z	4
T(K)	293
D	1.591
μ (mm⁻¹)	1.201
réflexions mesurées	4563
R_{int}	0.029
R(F)	0.0508
R_w(F)	0.0660
S	1.0607
Nombre de réflexions	3458
Nombre de paramètres raffinés	335
ρ_{max} (e Å⁻³)	0.32
ρ_{min} (e Å⁻³)	-0.82
Correction d'absorption	multi-scan

**tableau 06 : Longueurs [Å] Et Angles De Liaison [°] Dans Le Complexe [Zn (L1)₂(H₂O)
(NH₃)]**

Zn1 . N1	2.413(5)	C13 . C14	1.396(7)
Zn1 . N7	2.185(5)	C14 . N15	1.390(7)
Zn1 . N21	2.081(4)	C14 . C16	1.382(7)
Zn1 . N27	2.738(5)	C16 . C17 .	1.389(7)
Zn1 . N41	2.049(5)	N21 . C22 .	1.334(7)
Zn1 . O42	2.034(6)	N21 . C26	1.354(6)
N1 . C2	1.331(9)	C22 . C23	1.380(8)
N1 . C6	1.367(8)	C23 . C24	1.362(8)
C2 . C3 .	1.354(10)	C24 . N25 .	1.350(7)
C3 . C4 .	1.372(10)	N25 . C26	1.352(6)
N5 . C6 .	1.338(7)	C26 . N27 .	1.369(7)
C6 . N7	1.360(7)	N27 . S28	1.563(5)
N7 . S8	1.596(6)	S28 . O29	1.450(5)
S8 . O9 .	1.446(4)	S28 . O30	1.464(4)
S8 . O10	1.447(4)	S28 . C31 .	1.762(6)
S8 . O10	1.447(4)	C31 . C32 .	1.385(9)
S8 . C11	1.762(5)	C31 . C37 .	1.396(8)
C11 . C12	1.389(7)	C32 . C33 .	1.389(9)
C11 . C17	1.385(7)	C33 . C34	1.402(8)
C12 . C13	1.379(8)	C34 . N35	1.387(8)
C13 . C14	1.396(7)	C34 . C36	1.387(10)
C13 . C14	1.396(7)	C36 . C37	1.375(9)
N1 . Zn1 . N7	58.4(2)	N1 . C6 . N5	124.7(5)
N1 . Zn1 . N21	89.66(15)	N1 . C6 . N7	111.3(5)
N7 . Zn1 . N21	97.42(17)	N5 . C6 . N7	124.0(5)
N1 . Zn1 . N27	143.25(15)	Zn1 . N7 . C6	100.0(4)
N7 . Zn1 . N27	124.85(17)	Zn1 . N7 . S8 .	131.9(3)
N21 . Zn1 . N27	54.04(14)	C6 . N7 . S8	124.5(4)
N1 . Zn1 . N41	138.7(2)	N7 . S8 . O9	105.0(3)
N7 . Zn1 . N41	93.2(2)	N7 . S8 . O10	114.0(3)
N21 . Zn1 . N41	125.98(19)	O9 . S8 . O10	116.3(3)
N27 . Zn1 . N41 .	76.70(18)	N7 . S8 . C11	106.2(3)
N1 . Zn1 . O42	87.0(2)	O9 . S8 . C11	106.7(2)
N7 . Zn1 . O42	136.6(2)	O10 . S8 . C11	108.0(2)
N21 . Zn1 . O42	108.6(2)	S8 . C11 . C12	120.6(4)
N27 . Zn1 . O42	98.5(2)	S8 . C11 . C17 .	119.4(4)
N41 . Zn1 . O42	98.4(2)	C12 . C11 . C17	120.0(5)
Zn1 . N1 . C2 .	153.0(5)	C11 . C12 . C13	119.6(4)
Zn1 . N1 . C6	89.7(3)	C12 . C13 . C14 .	120.7(5)
C2 . N1 . C6	116.8(5)	C13 . C14 . N15	119.4(5)
02bvN1 . C2 . C3 .	122.1(6)	C13 . C14 . C16	119.4(5)
C2 . C3 . C4	117.2(6)	N15 . C14 . C16	121.0(5)
C3 . C4 . N5	123.7(6)	C14 . C16 . C17	120.0(5)
C4 . N5 . C6	115.4(5)	C16 . C17 . C11	120.3(5)
C16 . C17 . C11	120.3(5)	N27 . S28 . O30	105.1(3)

Zn1 . N21 . C22	129.8(3)	O29 . S28 . O30	114.6(3)
Zn1 . N21 . C26	111.6(3)	N27 . S28 . C31	109.7(3)
C22 . N21 . C26	118.1(4)	O29 . S28 . C31	106.4(3)
N21 . C22 . C23	121.3(5)	O30 . S28 . C31	106.5(3)
C22 . C23 . C24	117.0(5)	S28 . C31 . C32	121.5(4)
C23 . C24 . N25	124.0(5)	S28 . C31 . C37	119.2(5)
C24 . N25 . C26	115.1(4)	C32 . C31 . C37	119.1(6)
N21 . C26 . N25	124.4(4)	C31 . C32 . C33	120.1(5)
N21 . C26 . N27	112.7(4)	C32 . C33 . C34 .	120.6(6)
N25 . C26 . N27	123.0(4)	C33 . C34 . N35	121.6(6)
C26 . N27 . Zn1	81.3(3)	C33 . C34 . C36	118.6(6)
C26 . N27 . S28	122.4(4)	N35 . C34 . C36 .	119.7(5)
Zn1 . N27 . S28	144.2(3)	C34 . C36 . C37	120.7(5)

AnnexeV

Synthèse de complexe de $[Zn(Q1H)_2(Q1)](ClO_4)^-$

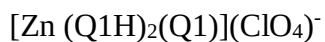
A une solution méthanolique (5ml) du ligand de quinolone Q1H (0.1g, 0.151 m mol), on ajoute goutte à goutte une solution méthanolique (5ml) de sel zinc perchlorate hexahydraté (0.04g, 1mmol). Après 3 minutes d'agitation à température ambiante une solution concentrée de NH_3 (25% de volume) a été ajouté lentement jusqu'à l'apparition d'une solution incolore. Après quelques jours d'évaporation lente, des cristaux incolore (0.0723g) sont récupérés par filtration (Rendement 77%).

Tableau 07 : Données Cristallographique de complexe de $[Zn(Q1H)_2(Q1)](ClO_4)$

Formule affinée	C57 H72 Cl0.50 F3 N9 O14.75 Zn1
Masse molaire (g.mol⁻¹)	419.78
Système cristallin	trigonal
Groupe d'espace	R -3
a (Å)	16.5788(9)
b (Å)	16.5788(9)
c (Å)	42.431(2)
α (°)	90.0
β (°)	90.0
γ (°)	120.0
V(Å³)	10100.0(9)
λ(Mo. Kα, Å)	0.71069
Z	6
T(K)	293
D	1.246
μ (mm⁻¹)	0.459
réflexions mesurées	5202
R_{int}	0.036
R(F)	0.0741
R_w(F)	0.0757

S	1.0346
Nombre de réflexions	3613
Nombre de paramètres raffinés	272
$\rho_{\max}$ (e Å ⁻³)	1.26
$\rho_{\min}$ (e Å ⁻³)	-0.53
Correction d'absorption	analytical

Tableau 08: Longueurs [Å] et angles de liaison [°] dans le complexe



Zn1 . O2	2.118(2)	C12 . C14	1.491(6)
Zn1 . O2	121(2)	C13 . C14	1.499(6)
Zn1 . O10	2.044(2)	C15 . C16	1.393(5)
Zn1 . O2	2.121(2)	C16 . N17	1.398(4)
Zn1 . O10	2.044(2)	C16 . C25	1.414(5)
O2 . C3	1.257(3)	N17 . C18	1.458(5)
C3 . C4	1.469(4)	N17 . C22	1.469(4)
C3 . C8	1.436(4)	C18 . C19	1.525(5)
C4 . C5	1.399(4)	C19 . N20	1.493(5)
C4 . C26	1.410(4)	N20 . C21	1.479(5)
C5 . N6	1.398(4)	N20 . C23	1.496(5)
C5 . N6	1.398(4)	C21 . C22	1.512(5)
C5 . C15	1.406(4)	C23 . C24	1.503(7)
N6 . C7	1.355(4)	C25 . C26	1.364(4)
N6 . C12	1.458(4)	C25 . F27	1.352(4)
C7 . C8	1.352(4)	Cl28 . O29	1.466(10)
C8 . C9	1.515(4)	Cl28 . O29	1.466(10)
C9 . O10 .	1.251(4)	Cl28 . O29	1.466(10)
C9 . O11	1.244(4)	Cl28 . O29	1.466(10)
C12 . C13 .	1.457(6)	Cl28 . O29	1.466(10)
O2 Zn1 . O2	84.47(9)	N6 . C12 . C13	119.9(4)
O2 Zn1 . O10	85.51(8)	N6 . C12 . C14	119.6(4)
O2 Zn1 . O10	95.96(8)	C13 . C12 . C14	61.2(3)
O2 Zn1 . O10	169.88(8)	C12 . C13 . C14	60.5(3)
O2 Zn1 . O10	85.51(8)	C13 . C14 . C12	58.3(3)
O10 Zn1 . O10	94.16(8)	C5 . C15 . C16 .	121.1(3)
O2 Zn1 . O2	84.47(9)	C15 . C16 . N17	123.3(3)
O2 Zn1 . O2	84.47(9)	C15 . C16 . C25 .	116.8(3)
O10 Zn1 . O2	169.88(8)	N17 . C16 . C25 .	119.8(3)
O10 Zn1 . O2	95.96(9)	C16 . N17 . C18 .	117.7(3)
O2 Zn1 . O10	95.96(8)	C16 . N17 . C22 .	116.3(3)
O2 Zn1 . O10	169.88(8)	C18 . N17 . C22 .	110.5(3)
O10 Zn1 . O10	94.16(8)	N17 . C18 . C19 .	109.4(3)
O10 Zn1 . O10	94.16(8)	C18 . C19 . N20 .	111.2(3)
O2 . Zn1 . O10	85.51(8)	C19 . N20 . C21 .	109.9(3)
Zn1 . O2 . C3	119.54(17)	C19 . N20 . C23 .	109.8(3)
O2 . C3 . C4 .	119.0(2)	C21 . N20 . C23 .	112.6(3)

Annexes

O2 . C3 . C8	125.9(2)	N20 . C21 . C22	111.2(3)
C4 . C3 . C8	115.1(2)	N20 . C21 . C22 .	111.2(3)
C3 . C4 . C5	122.1(2)	C21 . C22 . N17 .	110.1(3)
C3 . C4 . C26	119.1(2)	N20 . C23 . C24 .	113.2(4)
C5 . C4 . C26	118.8(2)	C16 . C25 . C26 .	123.2(3)
C4 . C5 . N6	118.5(2)	C16 . C25 . F27 .	118.5(3)
C4 . C5 . C15	120.4(3)	C26 . C25 . F27 .	118.3(3)
N6 . C5 . C15	121.0(3)	C4 . C26 . C25 .	119.6(3)
C5 . N6 . C7	119.0(2)	O29 Cl28 . O29	98.0(8)
C5 . N6 . C12 .	122.4(3)	O29 Cl28 . O29	82.0(8)
C7 . N6 . C12	117.3(3)	O29 Cl28 . O29	179.992
N6 . C7 . C8	125.9(3)	O29 Cl28 . O29	179.992
C3 . C8 . C7	119.0(2)	O29 Cl28 . O29	82.0(8)
C3 . C8 . C9	123.6(2)	O29 Cl28 . O29	98.0(8)
C7 . C8 . C9	117.4(2)	O29 Cl28 . O29	82.0(8)
C7 . C8 . C9	117.4(2)	O29 Cl28 . O29	82.0(8)
C8 . C9 . O10	119.7(2)	O29 Cl28 . O29	98.0(8)
C8 . C9 . O11	116.4(3)	O29 Cl28 . O29	98.0(8)
O10 . C9 . O11	123.9(3)	O29 Cl28 . O29 .	98.0(8)
Zn1 . O10 . C9	130.55(17)	O29 Cl28 . O29 .	98.0(8)

AnnexeVI

Synthèse de complexe $[Zn (Q1)_2(L1H_2)]^{+1}, ClO_4^{-}$

A une solution méthanolique (5ml) du ligand d'enrofloxacin Q1H (0.05g, 0.139 mmol), on ajoute goutte à goutte une solution méthanolique (5ml) du ligand sulfadiazine L1H (0.03.1mmol). Ensuite après quelques minutes d'agitation, on ajoute goutte à goutte une solution méthanolique (5ml) de sel de zinc perchlorate hexahydraté (0.0367g, 1mmol). Après 5 minutes d'agitation à température ambiante, une solution concentrée de NH_3 (25% de volume) a été ajouté lentement jusqu'à l'apparition d'une solution incolore. Après quelques jours d'évaporation lente, des cristaux incolore (0.0528g) sont récupérés par filtration (Rendement 37%).

Tableau 9 : Données Cristallographique $[Zn (Q1)_2(L1H_2)]^{+1}, ClO_4^{-}$

Formule affinée	C48 H53 Cl1 F2 N10 O12 S1 Zn1'
Masse molaire (g.mol ⁻¹)	1132.90
Système cristallin	triclinique
Groupe d'espace	P -1
a (Å)	12.6714(6)
b (Å)	14.1042(7)
c (Å)	15.0668(7)
α (°)	68.569(5)
β (°)	81.395(4)
γ (°)	77.993(4)

$V(\text{\AA}^3)$	2443.7(2)
$\lambda(\text{Mo.K}\alpha, \text{\AA})$	0.71069
Z	2
T(K)	293
D	1.540
$\mu (\text{mm}^{-1})$	0.683
réflexions mesurées	11457
R_{int}	0.039
R(F)	0.1305
$R_w(\text{F})$	0.1289
S	1.0709
Nombre de réflexions	8451
Nombre de paramètres raffinés	676
$\rho_{\text{max}} (\text{e \AA}^{-3})$	2.45
$\rho_{\text{min}} (\text{e \AA}^{-3})$	-2.25
Correction d'absorption	analytical

Tableau 10; Longueurs [$\text{\AA}$] et angles de liaison [$^\circ$], complexe $[\text{Zn} (\text{Q1})_2(\text{L1H}_2)]^{+1}, \text{ClO}_4^{-}$

Zn1. O2	2.119(4)	C34 . C35	1.409(8)
Zn1. O10	1.979(5)	C34 . C48	1.414(8)
Zn1. O29	2.009(5)	C35 . C36	1.380(8)
Zn1. O50	2.053(4)	C36 . N37	1.386(7)
Zn1. N55	2.043(6)	C36 . C45	1.431(9)
O2 . C3	1.261(7)	N37 . C38	1.455(8)
C3 . C4	1.453(7)	N37 . C42	1.477(8)
C3 . C8	1.432(8)	N7 . C42	1.477(8)
C4 . C5	1.391(9)	C38 . C39	1.504(10)
C4 . C26	1.400(8)	C39 . N40	1.508(8)
C5 . N6	1.391(8)	N40 . C41	1.486(9)
C5 . C15	1.410(8)	N40 . C43	1.519(11)
N6 . C7	1.351(8)	C41 . C42	1.500(11)
N6 . C12	1.478(10)	C43 . C44	1.501(15)
C7 . C8	1.378(9)	C45 . F46	1.347(7)
C8 . C9	1.497(8)	C45 . C47	1.348(8)
C9 . O10	1.268(8)	C47 . C48	1.424(8)
C9 . O11	1.238(8)	C48 . C49	1.444(7)
C12 . C13	1.452(15)	C49 . O50	1.248(7)
C12 . C14	1.466(12)	C51 . C52	1.510(11)
C13 . C14	1.492(12)	C51 . C53	1.495(11)
C15 . C16	1.376(8)	C52 . C53	1.527(12)
C16 . N17	1.389(7)	N55 . C56	1.350(9)
C16 . C25	1.424(8)	N55 . C72	1.364(9)
N17 . C18	1.513(8)	C56 . N57	1.337(9)
N17 . C22	1.461(8)	C56 . N69	1.358(9)
C18 . C19	1.584(11)	N57 . S58	1.579(6)
C19 . N20	1.494(9)	S58 . C60	1.765(7)
N20 . C21	1.494(9)	S58 . O67	1.439(6)

Annexes

N20 . C23	1.499(11)	S58 . O68	1.438(6)
C21 . C22	1.505(11)	C60 . C61	1.381(10)
C23 . C24	1.518(14)	C60 . C66	1.386(10)
C25 . C26	1.355(8)	C61 . C62	1.404(11)
C25 . F27	1.347(7)	C62 . C63	1.404(12)
O29 . C30	1.247(8)	C63 . N64	1.388(11)
C30 . C31	1.498(7)	C63 . C65	1.366(13)
C30 . O54	1.259(8)	C65 . C66	1.407(14)
C31 . C32	1.391(9)	N69 . C70	1.331(11)
C31 . C49	1.430(8)	C70 . C71	1.373(13)
C32 . N33	1.333(7)	C71 . C72 .	1.363(12)
N33 . C34	1.382(8)	Cl73 . O74 .	1.398(10)
N33 . C51	1.466(8)	Cl73 . O75 .	1.405(11)

O2 . Zn1 . O10	87.12(18)	N33 . C34 . C48	118.5(5)
O2 . Zn1 . O29	90.58(19)	C35 . C34 . C48	120.9(5)
O10 . Zn1 . O29	107.5(2)	C34 . C35 . C36	121.2(5)
O2 . Zn1 . O50	175.10(19)	C35 . C36 . N37	122.4(6)
O10 . Zn1 . O50	88.97(19)	C35 . C36 . C45	116.8(5)
O29 . Zn1 . O50	87.77(18)	N37 . C36 . C45	120.6(5)
O2 . Zn1 . N55	85.40(19)	C36 . N37 . C38	120.0(5)
O10 . Zn1 . N55	145.1(2)	C36 . N37 . C42	120.1(5)
O29 . Zn1 . N55	106.6(2)	C38 . N37 . C42	109.9(5)
O50 . Zn1 . N55	99.5(2)	N37 . C38 . C39	111.9(5)
Zn1 . O2 . C3	125.2(4)	N37 . C38 . C39	111.9(5)
O2 . C3 . C4	119.4(5)	C38 . C39 . N40	110.3(5)
O2 . C3 . C8	125.3(5)	C39 . N40 . C41	109.2(5)
C4 . C3 . C8	115.3(5)	C39 . N40 . C43	109.5(6)
C3 . C4 . C5	122.9(5)	C41 . N40 . C43	113.6(6)
C3 . C4 . C26	119.8(5)	N40 . C41 . C42	110.7(6)
C5 . C4 . C26	117.2(5)	C41 . C42 . N37	110.4(6)
C4 . C5 . N6	118.5(5)	N40 . C43 . C44	112.0(8)
C4 . C5 . C15	121.2(5)	C36 . C45 . F46	118.2(5)
N6 . C5 . C15	120.2(6)	C36 . C45 . C47	123.5(6)
C5 . N6 . C7	119.5(6)	F46 . C45 . C47	118.2(5)
C5 . N6 . C12	120.5(5)	C45 . C47 . C48	119.9(5)
C7 . N6 . C12	119.4(6)	C47 . C48 . C34	117.7(5)
N6 . C7 . C8	124.8(6)	C47 . C48 . C49	120.3(5)
C3 . C8 . C7	118.9(5)	C34 . C48 . C49	122.0(5)
C3 . C8 . C9 .	125.0(5)	C48 . C49 . C31	115.7(5)
C7 . C8 . C9	116.0(5)	C48 . C49 . O50	119.1(5)
C8 . C9 . O10	119.9(5)	C31 . C49 . O50	125.2(5)
C8 . C9 . O11	116.7(6)	Zn1 . O50 . C49	126.3(4)
O10 . C9 . O11	123.3(6)	N33 . C51 . C52	118.1(7)
C9 . O10 . Zn1	132.5(4)	N33 . C51 . C53	119.4(6)
N6 . C12 . C13	119.0(10)	C52 . C51 . C53	61.1(6)
N6 . C12 . C14	117.0(7)	C51 . C52 . C53	58.9(6)
C13 . C12 . C14	61.5(6)	C52 . C53 . C51	60.0(5)

Annexes

C12 . C13 . C14	59.7(6)	Zn1 . N55 . C56	120.2(5)
C13 . C14 . C12	58.8(6)	Zn1 . N55 . C72	121.5(5)
C5 . C15 . C16	121.3(6)	C56 . N55 . C72	118.2(6)
C15 . C16 . N17	123.9(6)	N55 . C56 . N57	115.4(6)
C15 . C16 . C25	116.2(5)	N55 . C56 . N69	122.6(6)
N17 . C16 . C25	119.9(5)	N57 . C56 . N69	122.0(7)
C16 . N17 . C18	122.8(6)	C56 . N57 . S58	120.6(5)
C16 . N17 . C22	120.4(5)	N57 . S58 . C60	110.0(3)
C18 . N17 . C22	108.1(5)	N57 . S58 . O67	106.2(4)
N17 . C18 . C19	106.1(6)	C60 . S58 . O67	106.7(4)
C18 . C19 . N20	107.4(6)	N57 . S58 . O68	111.2(4)
C19 . N20 . C21	110.5(5)	C60 . S58 . O68	107.3(4)
C19 . N20 . C23	113.3(6)	O67 . S58 . O68	115.4(4)
C21 . N20 . C23	109.9(6)	S58 . C60 . C61	119.6(5)
N20 . C21 . C22	110.5(5)	S58 . C60 . C66	120.3(6)
C21 . C22 . N17	113.1(6)	C61 . C60 . C66	119.9(7)
N20 . C23 . C24	112.9(7)	C60 . C61 . C62	120.5(7)
C16 . C25 . C26	122.7(5)	C61 . C62 . C63	119.7(7)
C16 . C25 . F27	118.3(5)	C62 . C63 . N64	119.4(8)
C26 . C25 . F27	119.0(5)	C62 . C63 . C65	119.0(7)
C4 . C26 . C25	121.0(6)	N64 . C63 . C65	121.3(9)
Zn1 . O29 . C30	132.0(4)	C63 . C65 . C66	121.6(8)
O29 . C30 . C31	119.7(6)	C65 . C66 . C60	119.3(9)
O29 . C30 . O54	123.5(5)	C56 . N69 . C70	117.7(7)
C31 . C30 . O54	116.8(6)	N69 . C70 . C71	122.7(8)
C30 . C31 . C32	116.1(5)	C70 . C71 . C72	117.8(8)
C30 . C31 . C49	124.8(5)	N55 . C72 . C71	121.0(8)
C32 . C31 . C49	119.2(5)	O74 . Cl73 . O75	111.1(7)
C31 . C32 . N33	124.1(5)	O74 . Cl73 . O76	105.8(7)
C32 . N33 . C34	120.4(5)	O75 . Cl73 . O76	109.1(8)
C32 . N33 . C51	120.7(5)	O74 . Cl73 . O14	111.8(7)
C34 . N33 . C51	118.7(5)	O75 . Cl73 . O14	112.8(8)
N33 . C34 . C35	120.6(5)	O76 . Cl73 . O14	105.9(6)

Résumé

Parmi les développements en cours dans le domaine de la chimie inorganique se trouve le développement et la coordination de composées ayant différents effets biologiques, notamment des médicaments, des antibactériens, des anticancéreux, ect. Afin d'améliorer et de faciliter la qualité de vie.

Dans ce travail, nous synthétisons et caractérisons un composé chimique antibactérien à trois molécules (Ion métallique/ sulfonamide/ quinolone) en utilisant différentes techniques d'analyse.

Abstract

Current developments in inorganic chemistry include the development and coordination of compounds with different biological effects, including drugs, antibacterials, anticancers, etc. To improve and facilitate quality of life.

In this work, we synthesize and characterize an antibacterial chemical compound with tois molecules (Metal ion/ sulfonamide/ quinolone) using different analytical techniques.

ملخص

من بين التطورات التي تحدث في مجال الكيمياء غير العضوية هي تطوير وتنسيق مركبات ذات تأثيرات بيولوجية مختلفة ، من بينها الأدوية مضادات الأكسدة ، ومضادات البكتيريا، وما إلى ذلك...من أجل تيسير و تحسين نوعية الحياة. وفي هذا العمل ، قمنا بتصنيع وتنسيق مركب كيميائي مضاد للبكتيريا يتكون من (شاردة معدنية /سلفوناميد/كينولون) باستخدام تقنيات تحليل مختلفة.