



RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



UNIVERSITÉ ABBES LAGHROUR - KHENCHELA

FACULTÉ DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE
DÉPARTEMENT des Sciences De La Matière

N° de série :.....

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE
Pour l'obtention du diplôme de

Master (L.M.D)

Filière : Chimie

Spécialité : Chimie Des Matériaux

**Complexes De Coordination Issus De la
Sulfamérazine Et ses Bases De Schiff: Synthèse,
Etude Structurale Et activité Biologique**

Réalisé par :

GUERRAOUI Abd Enour.

Membres de jury :

Dirigé par : Dr. DIREM Amani.

- *Mme. LACHKHEB Messaouda.*
- *M^{elle}. ALLOUCH Fatima.*

Présenté le 25/06/2018

Dédicaces

A mes chers parents

Ma grand-mère

Je n'oublierai pas mes sœurs et mes frères

A Toute ma famille

.....

A ma Chère Directrice de mémoire: M^{elle}. DIREM Amani.

.....

A mes amies

.....

Remerciements

*Je remercie tout d'abord **DIEU** le tout puissant qui m'a éclairé le bon chemin.*

*Je remercie vivement ma directrice de mémoire **M^{elle}. DIREM AMANI**. Je lui exprime également toute ma gratitude, pour m'avoir proposé ce sujet, mais surtout pour m'avoir encadré et guidé, pour son soutien et ses multiples coups de main. Encore une fois mille mercis*

*Je tiens également à remercier **Mme LACHKEB Messaouda** et **M^{elle} ALLOUCH Fatima** d'avoir accepté d'être membres de ce jury de soutenance et d'avoir examiné mon travail.*

A la fin, je tiens à remercier du fond du cœur ma famille, mes ami(e)s et mes collègues. Mes remerciements s'étendent également à l'ensemble du personnel du laboratoire.

Liste Des Tableaux

PARTIE A

CHAPITRE I

Tableaux	Titre	N° de page
Tableau 1:	Certains dérivés de sulfamides utilisés comme inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, d'importances commerciales	19
Tableau 2:	Quelques dérivés de sulfonamides importants utilisés comme agents antibactériens et antifongiques	20
Tableau 3:	Quelques dérivés sulfonamides importants utilisés comme agents anti-inflammatoires non stéroïdiens	21

oooooooooooooooooooooooooooo

PARTIE B

CHAPITRE I

Tableaux	Titre	N° de page
Tableau 1:	Données cristallographiques et conditions d'enregistrement du composé (<i>AI</i>).	53
Tableau 2:	Résultats d'affinement du composé (<i>AI</i>).	54
Tableau 3:	Les principaux distances interatomiques et angles de liaisons (Å, °) autour de la molécule de sulfamérazine.	59
Tableau 4:	Les types des liaisons hydrogène.	61
Tableau 5:	Liaisons hydrogène au sein de la structure cristalline du composé (<i>AI</i>).	63

oooooooooooooooooooooooooooo

CHAPITRE II

Tableaux	Titre	N° de page
Tableau 1:	Données principales des réactifs et des solvants utilisés pour la synthèse.	71
Tableau 2:	Données cristallographiques et conditions d'enregistrement du complexe (A2).	75
Tableau 3:	Résultats d'affinement du complexe (A2)	76
Tableau 4:	Longueurs des liaisons Cu–N (Å) autour de la sphère de coordination du complexe (A2) et de complexes similaires.	80
Tableau 5:	Distances Cu–O (Å) relevées autour du centre métallique au sein du complexe (A2) et des dérivés homologues.	81
Tableau 6:	Récapitulatif des longueurs des liaisons (Å) autour des dérivés sulfamérazinates dans le complexe (A2) et des composés similaires.	82
Tableau 7:	Liaisons hydrogène au sein de la structure cristalline du complexe	84
Tableau 8:	Différentes concentrations du complexe métallique testée	89
Tableau 9:	Les zones d'inhibition en millimètre.	90
Tableau 10:	Les Tests contre les bactéries et les isolats de champignons.	91
Tableau 11:	Détermination des activités bactériostatiques et bactéricides	91
Tableau 12:	Détermination des activités Fongistatique et Fongicide	92

oooooooooooooooooooooooooooo

Liste Des Figures

PARTIE A

Chapitre I

Figures	Titre	N° de page
Figure 1:	Exemples de molécules de sulfonamides biologiquement actives	7
Figure 2:	Formule générale des sulfonamides	9
Figure 3:	Substitutions N ¹ et N ⁴ de la sulfanilamide	10
Figure 4:	Formule du sulfaméthazole	11
Figure 5:	Formule du sulfisoxazole	11
Figure 6:	Formule du sulfaméthoxazole	11
Figure 7:	Formule de la sulfadiazine	11
Figure 8:	Formule de la sulfadioxine	12

.....

Chapitre II

Figures	Titre	N° de page
Figure 1:	Formation de bases de Schiff	33
Figure 2:	Complexe de Pd à base de Schiff monodentée	34
Figure 3:	Exemples de bases de Schiff bidentées	34
Figure 4:	Exemple de base de Schiff bidentée NO donneurs	35
Figure 5:	Exemple de Base de Schiff tridentée (ONO donneurs)	35
Figure 6:	Exemple d'une base de Schiff tétradentée (NNOO donneurs)	36
Figure 7:	Exemple de base de Schiff tétradentée (NNNO donneurs)	36
Figure 8:	Exemple de base de Schiff pentadentée (N2O3 donneurs)	37
Figure 9:	Exemple de base de Schiff pentadentée (N3O2 donneurs)	37
Figure 10:	Exemple de base de Schiff hexadentée	37
Figure 11 :	Base de Schiff heptadentatée (N4O3 donneurs)	38

Figure 12:	Formule de l'Ancistrocladidine	39
Figure 13:	N-(salicylidène)-2-hydroxyaniline	40
Figure 14:	Thiazole (1) et le benzothiazole (2), possédant une activité antifongique efficace.	41
Figure 15:	Gossypolone	41
Figure 16:	N,N'-bis(salicylidène) éthylènediamine	43
Figure 17:	2,9-bis(2-hydroxyphényl)-1,10-phénanthroline	43

.....

PARTIE B

Chapitre I

Figures	Titre	N° de page
Figure 1:	Molécule de sulfamérazine.	51
Figure 2:	Dimères de sulfamérazine liés par des liaisons hydrogène.	51
Figure 3:	Unité asymétrique du composé (<i>AI</i>)	54
Figure 4:	Vue en perspective de la structure cristalline de la molécule (<i>AI</i>).	55
Figure 5:	Empilement de la structure cristalline suivant les plans <i>a</i>) (<i>ab</i>) et <i>b</i>) (<i>ac</i>).	56
Figure 6:	Projection de la structure (<i>ac</i>)	57
Figure 7:	Les projections des éléments de symétrie du composé (<i>AI</i>).	58
Figure 8:	liaisons hydrogène intramoléculaires centrosymétriques de type N-H...N observées dans le composé (<i>AI</i>).	62
Figure 9:	Liaisons hydrogène entourant chaque molécule de sulfamérazine	63
Figure 10:	Réseau de liaisons hydrogène.	64

.....

Chapitre II

Figures	Titre	N° de page
Figure 1:	Structures des trois premiers complexes à base de cations diaquabis(éthylènediamine- κ^2 N,N') cuivre(II) publiés a) 1984, b) 1986 et c) en 1988.	68
Figure 2:	Exemples des structures de deux complexes à base des cations diaquabis(éthylènediamine- κ^2 N,N') cuivre(II) avec les contre-ions a) [Cu(En) ₂ (H ₂ O) ₂](p-hydroxybenzoate) ₂ , 2H ₂ O et b) [Cu(En) ₂ (H ₂ O) ₂](dithio dinicotinatesesquihydrate), 1.5(H ₂ O).	69
Figure 3:	Structures des deux complexes de cuivre ayant pour contre-ion des sulfamidates a) [Cu(En) ₂ (H ₂ O) ₂](Stz) ₂ .2H ₂ O, b) [Cu(En) ₂ (H ₂ O) ₂](Bthz) ₂ .	70
Figure 4:	Montage à Reflux.	71
Figure 5:	Spectre infrarouge du complexe (A2).	73
Figure 6:	Représentation en perspective de la structure cristalline du complexe (A2).	76
Figure 7:	Unité asymétrique du complexe (A2).	77
Figure 8:	La géométrie octaédrique du centre métallique du complexe (A2).	78
Figure 9:	Projection de la structure suivant le plan (bc).	78
Figure 10:	Projection de la structure suivant le plan (ac).	79
Figure 11:	Projection de la structure suivant le plan (ab).	79
Figure 12:	Empilement de la structure cristalline dans le plan (bc).	80
Figure 13:	Disposition des octaèdres cationiques parallèlement au plan (bc).	82
Figure 14:	Projections des anions sulfamérazinate sur les plans a) (ac), b) (bc)	84
Figure 15:	Projection en perspective de la maille visualisant les liaisons hydrogène au sein du complexe (A2).	86
Figure 16:	Environnement des cations dans le cristal (A2).	87
Figure 17:	Liaisons hydrogène anion-anion autour des sulfamérazinates dans la structure cristalline du complexe (A2).	88

.....

Liste Des Schémas

PARTIE A

Chapitre I

Schémas	Titre	N° de page
Schéma 1:	Métabolisme <i>In vivo</i> du Prontosil.	8
Schéma 2:	Conversion des thiols en sulfonamides avec H ₂ O ₂ -SOCl ₂ .	12
Schéma 3:	La méthode concernant l'utilisation du N-chlorosuccinimide et du <i>t</i> -Bu ₄ NCl	13
Schéma 4:	Réaction d'oxydation de l'hypochlorite de sodium et des thiols.	14
Schéma 5:	Synthèse des sulfamides par réaction des thiols avec l'acide trichlorocyanurique	14
Schéma 6:	Synthèse de sulfonamides par irradiation micro-ondes.	15
Schéma 7:	Méthode réalisée avec le complexe trichloroacétonitriletriphénylphosphine.	15
Schéma 8:	Synthèse de sulfonamide avec utilisation de réactifs organométalliques.	16
Schéma 9:	Oxydation de sulfénamides à l'aide de m-CPBA.	16
Schéma 10:	Formation de liaisons C-N.	17
Schéma 11:	Couplage oxydant catalysé par le Rh(II)	17
Schéma 12:	N-arylation sur sulfonamide avec des dérivés d'acide boronique.	18
Schéma 13:	Formation de N-arylsulfonamides en utilisant Cu(I).	18
Schéma 14:	Oxydation catalysée par le cuivre.	19

.....

Chapitre II

Schémas	Titre	N° de page
Schéma 1:	Réaction générale de formation d'une base de Schiff	33
Schéma 2:	Exemple d'une base de Schiff monodentée	34
Schéma 3:	Exemple de la réaction de formation d'une base de Schiff tridentée (NON donneurs).	36

oooooooooooooooooooooooooooo

PARTIE B

Chapitre I

Schémas	Titre	N° de page
Schéma 1:	Réaction de la synthèse du composé (A1).	52

oooooooooooooooooooooooooooo

Chapitre II

Schémas	Titre	N° de page
Schéma 1:	Réaction de synthèse du complexe (A2)	72

oooooooooooooooooooooooooooo

SOMMAIRE

INTRODUCTION GÉNÉRALE.....1

PARTIE A: ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I: Généralités sur Les Sulfonamides

I. 1 Généralités sur les sulfamides.....7

I. 2 Formule générale.9

I. 3 Historique.....9

I. 4 Classification des sulfonamides10

I. 5 Synthèses des sulfamides.....12

I. 5. 1 Sulfonamides issus du chlorure de sulfonyle.....13

 I. 5. 2 Sulfonamides à partir de l'acide sulfonique.....15

 I. 5. 3 Sulfonamides à partir de sulfénamides.....16

 I. 5. 4 Sulfonamides obtenus à partir de catalyseur à base de métaux de transition16

I. 6 Les Sulfamides comme agents thérapeutiques.....18

 I. 6. 1 Sulfamides comme inhibiteurs de l'Anhydrase Carbonique (AC)18

 I. 6. 2 Antibactériens et antifongiques20

 I. 5. 3 sulfonamides en tant qu'inhibiteurs spécifiques de la COX-II20

 I. 6. 4 Sulfamides comme agents antipaludéens21

I. 7 Références22

Chapitre II: Généralités sur Les Bases de Schiff

II. 1 INTRODUCTION.....	32
II. 2 Définition.....	32
II. 3 Classification des ligands base de Schiff.....	33
II. 3. 1 Base de Schiff monodentée	33
II. 3. 2 Base de Schiff bidentée.....	34
II. 3. 3 Base de Schiff tridentée.....	35
II.3. 4 Base de Schiff tétradentée.....	36
a) Type NNOO (N2O2) donneurs	36
b) Type NNNO (N3O) donneurs.....	36
II. 3. 5 Base de Schiff pentadentée.....	37
a) Type NNOOO donneurs (N2O3)	37
b) Type N3O2 donneurs.....	37
II. 3. 6 Base de Schiff hexadentée.....	37
II. 3. 7 Base de Schiff heptadentatée (N4O3 donneurs)	38
II. 4. Synthèse des bases de Schiff	38
II.5 Intérêt thérapeutique des bases de Schiff.....	39
II.5.1. Activité antipaludique	39
II. 5. 2 Activité antibactérienne.....	39
II.5. 3 Activité antifongique.....	40
II.5. 4 Activité antitumorale	41

II. 6 Les applications des bases de Schiff.....	42
II.7 Références.....	45

PARTIE B: PARTIE EXPERIMENTALE

Chapitre I: Polymorphe de Sulfamérazine

I. 1 Introduction.....	51
I. 2 La synthèse.....	52
I.3 caractérisation par la diffraction des RX sur monocristaux.....	52
I. 3. 1 Collecte des données	52
I. 3. 2 Résolution et Affinement de la Structure.....	53
I. 3. 3 Structure cristalline.....	54
I. 3. 3. 1 Unité asymétrique.....	54
I. 3. 3. 2 Représentation de la Structure.....	55
I. 3. 3. 3 Les éléments de symétrie.....	57
I. 3. 3. 4 Description de la Structure cristalline.....	58
I. 3. 3. 5 Liaisons hydrogène.....	60
I. 3. 3. 5. 1 Généralités	60
I. 3. 3. 5. 2 Liaisons hydrogène dans le composé (AI).....	62
I. 4 Références.....	65

Chapitre II: Complexe de coordination 'diéquabis(éthylènediamine- κ^2N,N')cuivre(II) bis(sulfamérazinate)'

II. 1 Introduction.....	67
II. 2 Réactifs et solvants	71
II. 3 Montage de synthèse	71

II. 4 Mode opératoire	72
II. 5 Techniques de caractérisation utilisées	72
II. 5. 1 caractérisation par spectroscopie IR	72
II. 5. 2 caractérisation par la diffraction des RX sur monocristaux	74
II. 5. 2. 1 Collecte des données	74
II. 5. 2. 2 Résolution et Affinement de la Structure.....	75
II. 5. 2. 3 Représentation de la Structure	76
II. 5. 2. 3. 1 Unité asymétrique	77
II. 5. 2. 3. 2 Description de la Structure cristalline.....	77
II. 5. 2. 3. 2. a Entités cationiques.....	80
II. 5. 2. 3. 2. b Entités anioniques.....	82
II. 5. 2. 3. 3 Liaisons hydrogène.....	84
II. 5. 2. 3. 3. b Liaisons cation-anion.....	85
II. 5. 2. 3. 3. c Liaisons anion-anion	86
II. 6 Techniques Bactériologiques.....	87
II. 6. 1 Les tests biologiques.....	87
II. 6. 2 Le mode opératoire.....	88
II. 6. 3 Présentation des résultats	91
II. 6. 4 Discussion et interprétation des résultats	92
II. 7 Références	94
CONCLUSION GÉNÉRALE.....	96
ANNEXE.....	98

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Introduction Générale

Les molécules contenant de l'azote forment un groupe de composés de très haute importance en pharmacologie [1]. En effet, plusieurs de ces molécules comme les Sulfonamides, les bases de Schiff ..., ont été largement étudiées en chimie [2] puisqu'elles présentent des effets biologiques très puissants sur les êtres humains et les animaux. Les sulfonamides sont des médicaments antibactériens [3] à large spectre, ils ont permis d'élaborer des méthodes rationnelles pour le traitement des maladies infectieuses et ont été à l'origine de la chimiothérapie au sein de la microbiologie clinique. Par conséquent, ils inhibent la multiplication des bactéries en agissant comme inhibiteurs compétitifs de l'incorporation de l'acide para-aminobenzoïque dans le cycle du métabolisme de l'acide folique [4]. D'un autre côté, les bases de Schiff portent réellement le nom de leur inventeur Hugo Schiff (1834-1915) [5] qui fut le premier chimiste à synthétiser ce type de composés. Ces composés sont obtenus par la condensation d'une amine primaire et d'un composé carbonylé. Elles furent parmi les premiers dérivés connus dans le domaine de la synthèse organique.

L'étude de ces composés a connu un essor considérable durant les trois dernières décennies, suite à la mise en évidence de leurs diverses applications dans plusieurs domaines, conduisant plusieurs chercheurs à entreprendre des recherches dans les domaines chimique et pharmaceutique.

Le but principal de ce travail est la synthèse de complexes de métaux de transition issus de la sulfamérazine et/ou de ses bases de Schiff, puis l'étude structurale par diffraction des RX sur monocristaux, la spectroscopie infrarouge et l'étude de l'activité biologique des composés obtenus testés sur différentes bactéries et champignons.

Notre travail est réparti en deux parties ; partie théorique et partie expérimentale :

- La partie théorique est regroupée en deux chapitres:
 - Dans le premier chapitre, nous aborderons une mise au point bibliographique sur les applications biologiques et chimiques des sulfamides, où l'essentiel des structures des sulfonamides, leurs classifications et leur voie d'obtention seront exposés.

- Dans le deuxième chapitre un aperçu général sur les bases de Schiff, leur structure générale, leur mécanisme d'obtention ainsi que leurs propriétés et applications, est présenté.
- La partie expérimentale est regroupée en deux chapitres:
 - Le premier chapitre est réservé à l'étude structurale par diffraction des RX sur monocristaux et la discussion des résultats obtenus après une tentative de la synthèse d'un complexe de base de Schiff issue de la sulfamérazine.
 - Dans le dernier chapitre seront décrites la synthèse, l'étude structurale par diffraction des RX sur monocristaux et par spectroscopie infrarouge, les liaisons hydrogène, ainsi que les propriétés biologiques du complexe de coordination **diaquabis (éthylènediamine- κ 2N, N') cuivre (ii) bis (sulfamérazinate)**.

Références:

- [1]: Torssell, K. B., & Torssell, K. B. (1983). *Natural product chemistry: a mechanistic and biosynthetic approach to secondary metabolism*. Chichester, UK: Wiley.
- [2]: V.P.Pfeiffer et O.Baner. (1931) *J.Prakt. Chem.*, 129,163.
- [3]: Nishino, Y., Kobayashi, M., Shinno, T., Izumi, K., Yonezawa, H., Masui, Y., & Takahira, M. (2003). Practical large-scale synthesis of doripenem: A novel 1 β -methylcarbapenem antibiotic. *Organic process research & development*, **7(6)**, 846-850.
- [4]: Cheraïet Hessainia S. (2013). Synthèse de nouveaux cyclo-sulfamides contenant le motif phosphonate, activité antibactérienne. Thèse de doctorat, Annaba.
- [5]: Rana, K. A. V. I. T. A., Pandurangan, A. N. N. A. M. A. L. A. I., Singh, N. A. M. R. A. T. A., & Tiwari, A. K. (2012). A systemic review of schiff bases as an analgesic, anti-inflammatory. *Int. J. Curr. Pharm. Res*, **4(2)**, 5-11.

PARTIE A: ETUDE
BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I:
GENERALITES SUR
LES SULFONAMIDES

I. 1 Généralités sur les sulfamides

Un groupement sulfamide est dérivé d'un groupement acide sulfonique par le remplacement de son groupe hydroxyle par un groupe aminé. Les sulfamides, également connu sous le nom de sulfonamides, ont une histoire qui remonte à près de 70-80 ans. Un groupe sulfonyle joue un rôle très important en tant que constituant essentiel de nombre de molécules biologiquement actives [1-2] par exemple, *Glibenclamide* a été utilisé comme agent hypoglycémiant, *E7070* (Indisulam) comme agent anticancéreux, *Amprenavir* dans le traitement du VIH, *Furosémide* comme diurétique, *Acétazolamide* comme inhibiteur de l'anhydrase carbonique et *Sulfathiazole* comme agent antibactérien et le *Metalloprotease* inhibiteur [3]. Cette famille de composés occupe une position unique dans l'industrie pharmaceutique et présente un large éventail d'activités biologiques (Figure 1) [4-5].

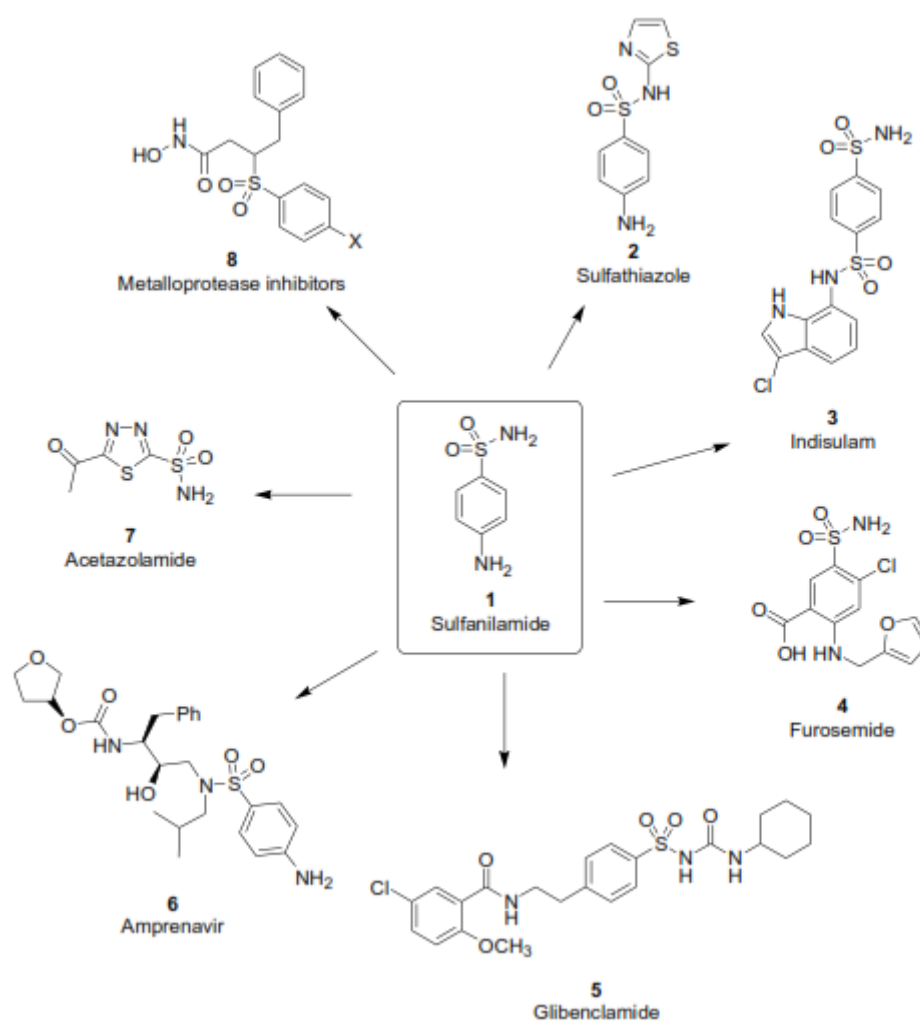
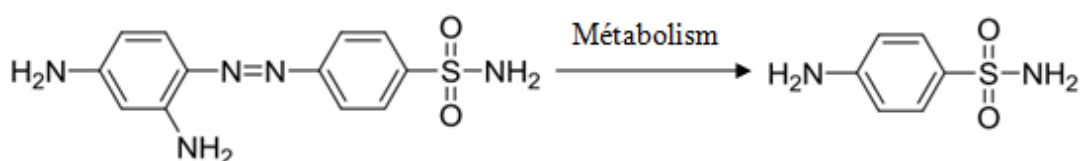


Figure 1: exemples de molécules de sulfonamides biologiquement actives.

Le premier sulfonamide utilisé en clinique a été nommé *prontosil* (p-[(2,4-diaminophenyl)azo]sulfanilamide ou la sulfamido-chrysoïdine) qui a montré une action protectrice contre les streptocoques chez les souris. Le *prontosil* a été actif *in vivo*, mais inefficace *in vitro*, ce qui a conduit à la conclusion que le *prontosil* lui-même n'était pas le médicament actif. Quand il est métabolisé dans l'organisme, le *prontosil* produit la *sulfanilamide* (schéma 1), qui est le véritable agent actif [6]. Cette dernière agit sur les micro-organismes en interférant avec l'utilisation de l'acide p-aminobenzoïque par les bactéries infectant [6].



Schème 01: Métabolisme *In vivo* du Prontosil.

Cette découverte a consommé de grands efforts dans la conception et la production de nouveaux sulfamides. Plus de 30 médicaments contenant cette fonctionnalité sont en usage clinique, y compris les antihypertenseurs (*bosentan*) [7], les antibactériens [8], les antiprotozoaires [9], les antifongiques [10], les anti-inflammatoires [11] et les antagonistes non peptidiques des récepteurs de la *vasopressine* [12]. Ils sont également utilisés comme inhibiteurs de l'initiation de la traduction [13]. Certains dérivés sulfonamides sont des composés utilisés comme inhibiteurs de l'anhydrase carbonique d'importance commerciale [14], et sont également efficaces pour le traitement des infections urinaires, intestinales et ophtalmiques, des échaudures, de la colite ulcéreuse [15], la polyarthrite rhumatoïde [16], la dysfonction érectile masculine comme l'inhibiteur de la phosphodiesterase-5 sildénafil mieux connu sous son nom commercial, Viagra [17], ainsi que pour l'obésité [18]. Plus récemment, les sulfonamides sont utilisés comme agents anticancéreux [19], comme inhibiteurs antiviraux de la protéase du VIH [20] et pour le traitement de la maladie d'Alzheimer [21]. Il est également à noter que certains sulfamides se sont avérés utiles comme herbicides [22].

I. 2 Formule générale

Les sulfonamides sont des composés de formule générale $R-NH-(C_6H_4)-SO_2-R$, comme le montre la figure 2.

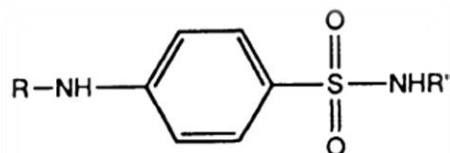


Figure 2: Formule générale des sulfonamides.

- Le groupe p-aminé est essentiel pour l'activité des sulfamides et doit être non substitué. La seule exception est quand $-R =$ acyle (c.-à-d. amides). Les amides eux-mêmes sont inactifs mais peuvent être métabolisés dans le corps pour régénérer le composé actif (figure 1). Ainsi, les amides peuvent être employés comme précurseurs des sulfonamides.

- L'anneau aromatique et le groupe fonctionnel des sulfonamides sont tous les deux exigés.

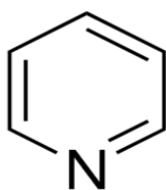
- L'anneau aromatique doit être substitué en position *para* seulement.

- L'azote du sulfamide doit être secondaire.

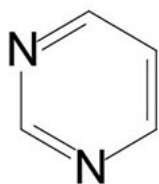
- Le groupement $-R''$ est le seul emplacement possible qui peut être changé en sulfamides [23,24].

I. 3 Historique

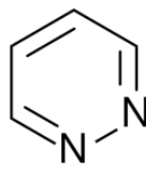
En 1932, l'entreprise de fabrication de colorants allemande a préparé un colorant azoïque rouge, nommé pour ses propriétés de colorant *prontosil* [25]. Remarquablement, il a été découvert que le *prontosil* a montré un effet antibactérien quand il a été utilisé pour teindre la laine. En 1935, **Gerhard Domagk** (1895-1964) biochimiste allemand a publié les résultats de ses travaux de recherche indiquant que le *prontosil* était capable de guérir les infections **staphylococciques** chez les souris et les lapins [26]. En 1939, **Domagk** a gagné le prix Nobel de médecine pour cette découverte



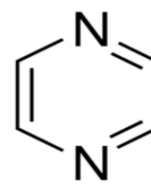
Pyridine



pyrimidine



pyridazine



pyrazine

- Dérivés N-hétérocycliques contenant des cycles à cinq chaînons (par exemple le thiazole, l'oxazole, l'isoxazole, le 1,3,4-thiadiazole et le pyrazole).

Une autre classification des sulfamides est basée sur la structure chimique, durée d'action, spectre d'activité et applications thérapeutiques. La classification par le taux d'absorption et la demi-vie peut être pertinent cliniquement. Sur cette base, les sulfonamides sont classés en trois groupes [6]; sulfonamides de courte durée, sulfonamides intermédiaires par intérim et sulfonamides de longue durée.

- **sulfonamides de courte durée:** il s'agit de sulfonamides avec une demi-vie inférieure à 10 heures (par exemple, le *sulfaméthazole*, le *sulfisoxazole* et la *sulfanilamide*, qui ont été utilisés pour le traitement des infections des voies urinaires) [31].

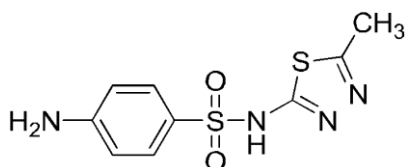


Figure 4: Formule du sulfaméthazole.

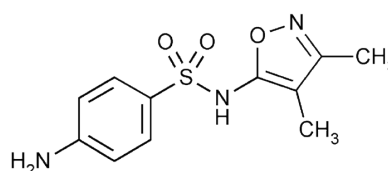


Figure 5: Formule du sulfisoxazole

- **sulfonamides Intermédiaires par intérim:** ce sont des sulfamides avec une demi-vie comprise entre 10 et 24 heures (par exemple, le *sulfaméthoxazole* et la *sulfadiazine* ont été utilisés pour diverses infections, plus particulièrement contre l'aspergillose invasive chez les patients atteints du SIDA) [31].

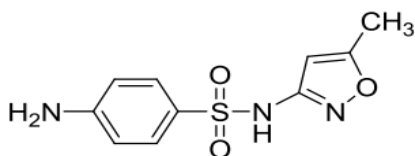


Figure 6: Formule du sulfaméthoxazole.

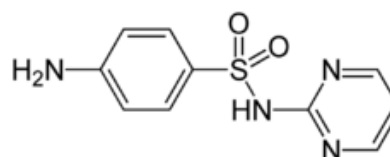


Figure 7: Formule de la sulfadiazine.

• **sulfonamides de Longue durée:** il s'agit de sulfonamides avec une demi-vie supérieure à 24 heures (par exemple, la *sulfadiméthoxine* et la *sulfadioxine* ont été utilisées pour le traitement de la colite ulcéreuse) [31].

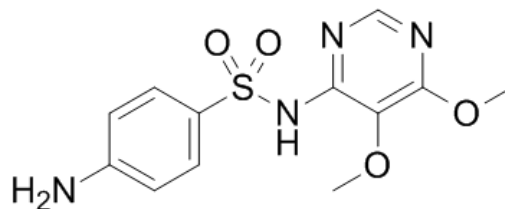


Figure 8: Formule de la sulfadioxine.

I. 5 Synthèses des sulfamides

I. 5. 1 Sulfonamides issus du chlorure de sulfonyle

En raison de la large applicabilité des sulfamides [32], il est souhaitable de trouver des méthodes générales et efficaces pour leur synthèse. Ainsi à ce jour, de nombreuses méthodes de synthèse ont été rapportées. Certaines des méthodes les plus courantes et les plus récentes sont illustrées brièvement ci-dessous et sont fournies par l'intermédiaire du chlorure de sulfonyle ou en utilisant des métaux de transition comme catalyseur ou réactifs de Grignard [33].

La sulfonylation d'aminés avec des chlorures en présence d'une base est la méthode la plus typique pour la préparation de sulfonamides [33]. Cette méthode implique l'attaque nucléophile par l'ammoniac, amines primaires ou secondaires, avec des chlorures de sulfonyle en présence d'une base. Bien que cette méthode soit efficace, elle nécessite la disponibilité de chlorure de sulfonyle, dont certains sont difficiles à stocker ou à manipuler. A leur tour, les chlorures de sulfonyl peuvent être préparés à partir des thiols correspondants en utilisant un certain nombre de procédés, habituellement en faisant barboter du gaz Cl₂ dans un acide aqueux ou un mélange biphasique contenant le thiol. Les chlorures de sulfonyle sont également préparés en traitant les acides sulfoniques avec des agents de chloration tels que SOCl₂ [34], POCl₃ [35]. Récemment, la conversion oxydative directe des thiols en sulfonamides avec H₂O₂-SOCl₂ (schéma 2) a été rapportée par Bahrami *et al.* [36] où lors des actions avec des amines, les sulfonamides correspondants ont été obtenus avec d'excellents rendements en des temps de réaction très courts [37].

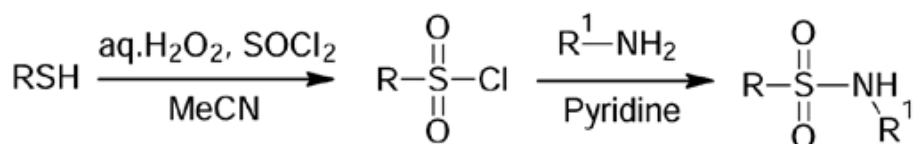


Schéma 2: Conversion des thiols en sulfonamides avec H₂O₂-SOCl₂.

Récemment, la modification de cette méthode standard concerne l'utilisation du N-chlorosuccinimide (NCS) et du système chlorure de tétrabutylammonium-eau dans de l'acétonitrile administré *in situ* avec du chlorure de sulfonyle. En outre, les auteurs [1] ont mis au point un procédé de préparation de sulfonylazides à partir de thiols dans ces conditions en présence de NaN₃. Les avantages sont d'excellents rendements, le bon marché et la disponibilité des réactifs, un traitement facile et propre, et une réaction extrêmement rapide (schéma 3).

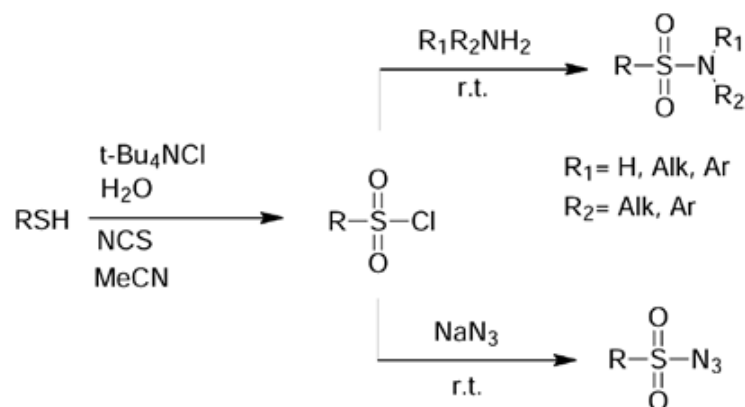


Schéma 3: préparation de sulfonamides à partir des thiols en utilisant du N-chlorosuccinimide (NCS) et du t-Bu₄NCl.

Une méthode de préparation de sulfonamides à partir de thiols, décrite par Wright *et al.* [2], nécessite une synthèse *in situ* d'un chlorure de sulfonyle à l'aide de l'hypochlorite de sodium (eau de Javel commerciale) oxydée par le thiol. Cette méthodologie introduit plusieurs avantages, tels que la disponibilité immédiate des réactifs ainsi que la quantité contrôlée de l'oxydant utilisé. Les chlorures de sulfonyle résultants ont ensuite été piégés avec de la benzylamine dans la réaction subséquente pour produire des sulfonamides jusqu'à un rendement de 98% (schéma 4).

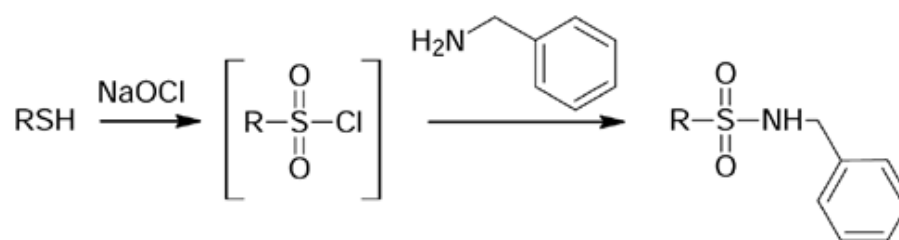


Schéma 4: Réaction d'oxydation de l'hypochlorite de sodium et des thiols.

L'acide trichlorocyanurique (TCCA) et le chlorure de benzyltriméthylchlorideammonium (BnMe_3NCl) dans l'eau ont été utilisés pour générer une quantité contrôlée de chlorure dans un solvant aprotique (MeCN). L'utilisation par Bonk *et al.* [4] de TCAC présente l'avantage de la production de chlore de haute pureté par rapport à celle de l'hypochlorite. Le groupe de recherche a modifié cette méthodologie en ajoutant l'amine suivante dans une réaction en un seul récipient, en générant du chlorure de sulfonyle *in situ* et en fournissant des sulfonamides en moins d'une heure (schéma 5).

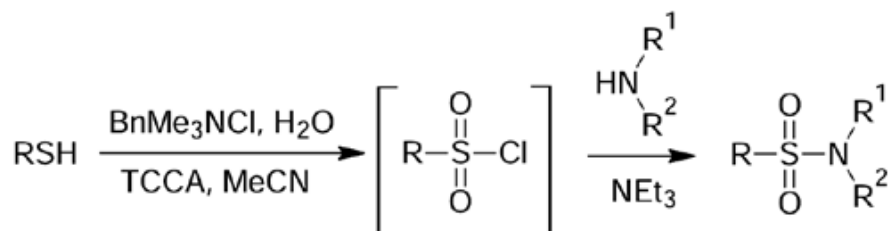


Schéma 5: Synthèse des sulfamides par réaction des thiols avec l'acide trichlorocyanurique (TCAC).

I. 5. 2 Sulfonamides à partir de l'acide sulfonique

Le chlorure de sulfonyle se présente comme intermédiaire de synthèse de sulfonamides à partir de l'acide sulfonique. Cette synthèse, facile et pratique, est réalisée sous irradiation micro-ondes, a montré une bonne tolérance au groupe fonctionnel, et a un rendement élevé [38] (schéma 6).

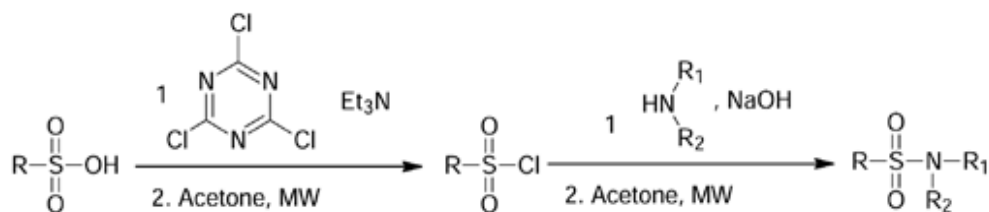


Schéma 6: Synthèse de sulfonamides par irradiation micro-ondes.

Cette réaction a également été réalisée par chauffage classique, ce qui a donné du sulfonamide correspondant avec des rendements bons à excellents [39]. Kijrunghaiboon *et al.* [40] ont rapporté dans leur publication l'utilisation du complexe trichloroacetonitrile-triphenyl phosphine ($\text{Cl}_3\text{CCN}/\text{PPh}_3$) pour la préparation du sulfonamide correspondant. Il a été constaté que le rendement optimal est atteint lorsqu'on utilise un rapport 3:3:1 ($\text{Cl}_3\text{CCN} : \text{PPh}_3 : \text{acide sulfonique}$) et du dichlorométhane, mais que les rendements ne sont pas reproductibles dans d'autres solvants et rapports. L'un des avantages notables de cette méthodologie est qu'elle n'est pas limitée aux chlorures de sulfonyle aromatiques et qu'elle peut être appliquée à des chlorures de sulfonyle hétérocycliques et aliphatiques (**schéma 7**).

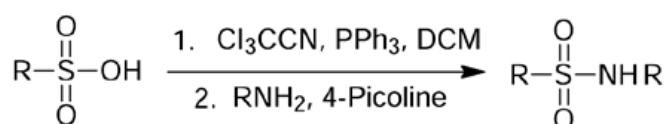


Schéma 7: Méthode réalisée avec le complexe trichloroacétonitriletriphenylphosphine.

De plus, Pandya *et al.* [41] ont rapporté la réaction du dioxyde de soufre SO_2 avec divers réactifs organométalliques pour donner des sels d'acide sulfinique, qui peuvent être directement traités avec du chlorure de sulfuryl et de l'amine pour fournir des sulfonamides avec de bons rendements. La modification de cette méthode a été publiée par Woolven *et al.* [42] où le complexe de transfert de charge solide incolore généré à partir de la combinaison DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane) et de dioxyde de soufre, DABSO, peut remplacer le SO_2 gazeux en synthèse organique. Les réactions avec les réactifs de Grignard (R-Mg-X) forment des sulfinates, qui peuvent ensuite être convertis en sulfonamides (**schéma 8**).

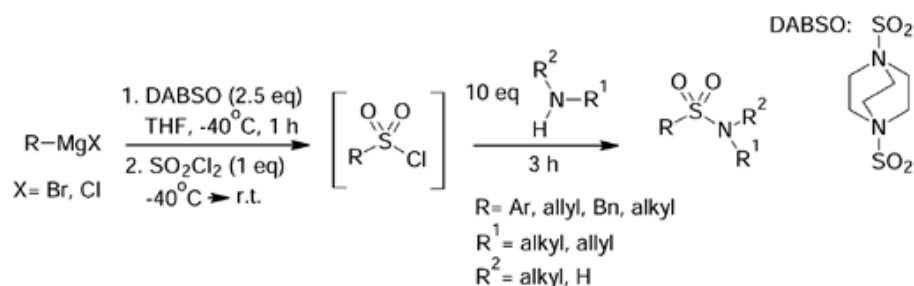


Schéma 8: Synthèse de sulfonamide avec utilisation de réactifs organométalliques.

I. 5. 3 Sulfonamides à partir de sulfénamides

Un autre exemple innovant de synthèse de sulfonamides a été illustré dans la synthèse du 2-amino-9H-purine-6-sulfonamide. Des oxydants doux et sélectifs ont été utilisés par Revankar *et al* [43]. Les auteurs ont rapporté l'oxydation du 2-amino-9H-purine-6-sulfénamide en utilisant un équivalent de m-CPBA (acide méta-chloroperoxybenzoïque) avec un rendement de 48% (schéma 9). Plus de quantités de m-CPBA (4 eq) ont fourni le composé cible avec un rendement légèrement supérieur (de 53%).

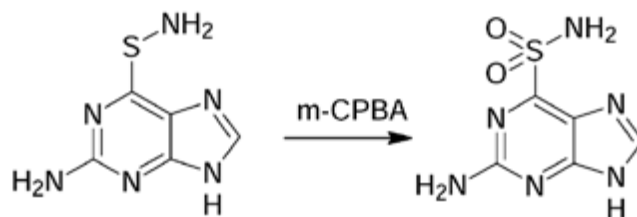


Schéma 9: Oxydation de sulfénamides à l'aide de m-CPBA.

I. 5. 4 Sulfonamides obtenus à partir de catalyseur à base de métaux de transition

Le chauffage par micro-ondes permet de former des liaisons C-N à partir d'alcools et d'amines, élimine par conséquent le besoin d'utilisation de solvants et réduit le temps de réaction, tandis que les résultats sont comparables à ceux du chauffage thermique [44]. L'activation de ce procédé nécessite la présence de catalyseur comme le Ruthénium (schéma 10).

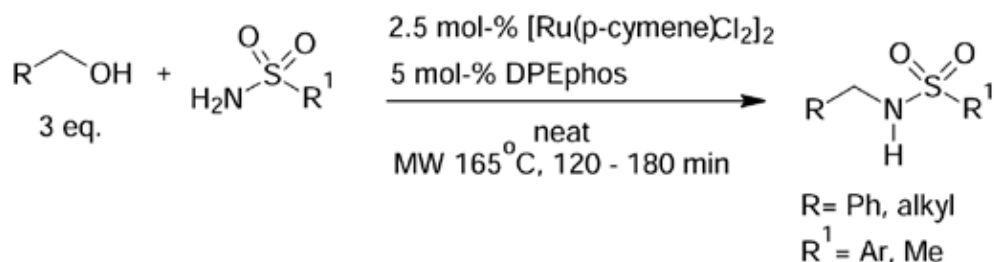


Schéma 10: formation de liaisons C-N. (avec DPEphos: Bis(2-diphénylphosphino phényl)ether).

Un couplage oxydatif catalysé par le Rh (II) d'aldéhydes et de sulfonamides fournit des N-sulfonylcarboxamides en une seule étape. Divers sulfonamides réagissent avec des aldéhydes aromatiques et aliphatiques pour donner les produits souhaitées avec de très bons rendements [45] (schéma 11).

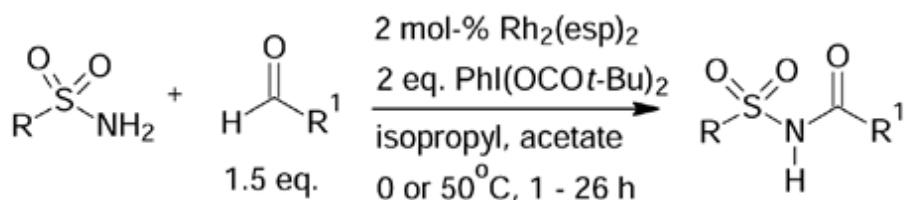


Schéma 11: Couplage oxydant (condensation) catalysé par le Rh(II)

Les méthodes mentionnées ci-dessus ont certaines limites dans la mesure où elles ne permettent pas la diversification des substituants sur le soufre ou l'azote. Une approche alternative consiste à effectuer une modification synthétique d'un sulfonamide primaire [46]. La formation de liaisons C-N catalysées par un métal de transition a été étudiée de manière approfondie, la plus connue étant la réaction de Buchwald-Hartwig [47-49] consistant à la N-arylation catalysée par le palladium.

Le deuxième métal, le plus souvent utilisée, est le Cuivre. Il est plus susceptible d'être utilisé pour la synthèse à grande échelle [50]. Il s'agit de faire réagir l'acide arylboronique avec le sulfamide en présence de l'acétate de cuivre pour donner le N-arylsulfonamide correspondant. Lam *et al.* ont décrit un protocole efficace en utilisant 0,1 équivalent d'acétate de cuivre (II) en présence de la pyridine, pour donner un rendement presque quantitatif (Schéma 12) [51].

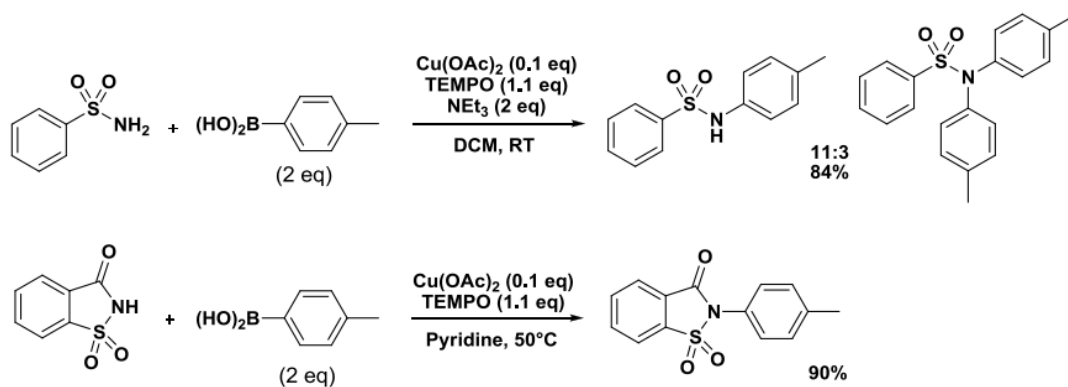


Schéma 12: N-arylation sur sulfonamide avec des dérivés d'acide boronique.

(avec TEMPO: (2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxyl, DCM: Dichlorométhane et NEt_3 : Triéthylamine).

Plus récemment, Deng *et al.* [52] ont synthétisé une série de sulfonamides utilisant un couplage catalysé au cuivre (I) et bromure/iodure d'aryle (**schéma 13**). Au cours du processus d'optimisation, ils ont découvert que l'utilisation d'un acide aminé comme ligand présentait plusieurs avantages tels qu'une élimination facile après la réaction. Après avoir criblé plusieurs acides aminés, ils ont trouvé que la N-méthylglycine et la N,N-diméthylglycine sont les plus efficaces avec le Cu (I). Avec le K_3PO_4 comme base et le DMF (diméthylformamide) comme solvant, tous les N-arylsulfonamides désirés peuvent être générés avec un rendement allant jusqu'à 99%.

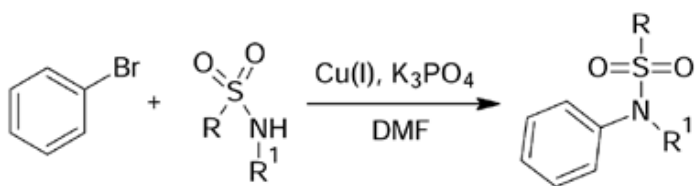
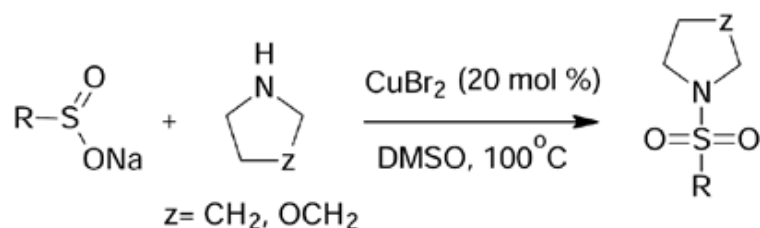


Schéma 13: formation de N-arylsulfonamides en utilisant Cu(I).

Récemment, un nouveau procédé pour la préparation des sulfonamides par oxydation catalysée des sulfinates de sodium et des amines présentant un atome d'Oxygène avec le cuivre et en présence de DMSO en tant qu'oxydant a été décrit. Cette méthode fournit une synthèse efficace et robuste des sulfamides fonctionnels avec de bons rendements. Plusieurs sels de dérivés aminés et de sulfinates ont été testés [53] (**schéma14**).



Schème 14: oxydation catalysée par le cuivre.

I. 6 les Sulfamides comme agents thérapeutiques

I. 6. 1 Sulfamides comme inhibiteurs de l'Anhydrase Carbonique (AC)

L'anhydrase carbonique est une enzyme qui aide à réguler l'équilibre acide-base et le pH dans le sang et les autres tissus [54-56]. Depuis la découverte il y a 53 ans que les sulfamides inhibent l'anhydrase carbonique [57], il est apparu que de puissants inhibiteurs sont limités aux structures RSO₂NH₂, où R est un anneau aromatique [58-60]. Certains dérivés des sulfamides utilisés comme inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, d'importance commerciale [61] sont présentés au Tableau 1.

Tableau 1: Certains dérivés de sulfamides utilisés comme inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, d'importance commerciale.

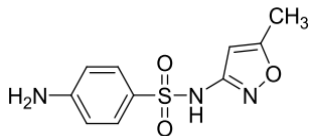
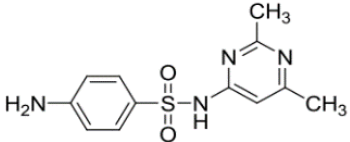
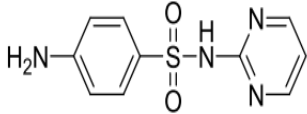
Nom du médicament	Utilisation thérapeutique	Structure
L'acétazolamide [62]	Inhibiteur d'AC	
Le Méthazolamide [63]	Inhibiteur d'AC	

I. 6. 2 Antibactériens et antifongiques

Les sulfamides ont une activité à large spectre contre Bactéries Gram-positives et gram-négatives [64], certains champignons et certains protozoaires [65]. Un grand nombre de dérivés de sulfonamides substitués sont utilisés dans des préparations pharmaceutiques comme agents antibactériens et antifongiques [66]. Certains des

dérivés de sulfonamide importants, qui ont une importance commerciale, sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2: Quelques dérivés de sulfonamides importants utilisés comme agents antibactériens et antifongiques.

Nom du médicament	Utilisation thérapeutique	Structure
Sulfaméthoxazole [67]	Bactériostatique Antibiotique (Courte durée d'action)	
Sulfisomidine [67]	Antibiotique (Courte durée d'action)	
Sulfadiazine [67]	Antibiotique (Intermédiaire par intérim)	

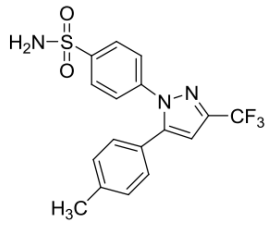
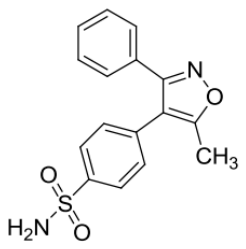
I. 6. 3 sulfonamides en tant qu'inhibiteurs spécifiques de la COX-II

La cyclooxygénase (COX) est impliquée dans la synthèse des prostaglandines et du thromboxane à partir de l'acide arachidonique. La cyclooxygénase existe en trois isoformes: COX (III). La cyclooxygénase-I est exprimée dans l'agrégation plaquettaire et la protection des muqueuses par la production de prostaglandines, ainsi un effet secondaire indésirable de l'inhibition de la COX-I peut être une lésion gastrique. La cyclooxygénase-II est induite et exprimée au cours de l'inflammation, de la prolifération cellulaire et de l'oncogénèse. La cyclooxygénase-III est identifiée comme un variant de COX-I, et il est connu pour être inhibé par le paracétamol [68-70].

Les inhibiteurs COX traditionnels tels que l'*ibuprofène* sont connus pour avoir une faible sélectivité et donc induire un ulcère, des saignements et une érosion gastroduodénale. Cependant, les inhibiteurs spécifiques de la COX-II peuvent soulager des symptômes tels que la douleur causée par l'inflammation, mais sans les effets

secondaires indésirables des inhibiteurs de la COX traditionnels [71]. Le *Celecoxib* et le *Valdecoxib* ont été développés par *Pfizer* en tant qu'inhibiteurs spécifiques de la COX-II pour le traitement de l'arthrose (OA) et de la polyarthrite rhumatoïde (RA) [72,73].

Tableau 3: Quelques dérivés sulfonamides importants utilisés comme agents anti-inflammatoires non stéroïdiens

Nom du médicament	Utilisation thérapeutique	Structure
Celécoxib [74]	Anti-inflammatoire	
Valdécoxib [75]	Anti-inflammatoire	

I. 6. 4 Sulfamides comme agents antipaludéens

Le paludisme est l'une des maladies épidémiques les plus infectieuses causées par les parasites protozoaires du genre *Plasmodium Falciparum* [76]. Environ 500 millions de personnes dans le monde souffrent de cette maladie chaque année, causant 2,5 millions de morts [77].

I. 7 Références

- [1]: Maleki, B., Hemmati, S., Tayebee, R., Salemi, S., Farokhzad, Y., Baghayeri, M., ... & Abdi, M. R. (2013). *Helvetica Chimica Acta*, **96(11)**, 2147-2151.
- [2]: Wright, S. W., & Hallstrom, K. N. (2006). *The Journal of organic chemistry*, **71(3)**, 1080-1084.
- [3]: Supuran, C. T., Innocenti, A., Mastrolorenzo, A., & Scozzafava, A. (2004). *Mini reviews in medicinal chemistry*, **4(2)**, 189-200.
- [4]: Bonk, J. D., Amos, D. T., & Olson, S. J. (2007). *Synthetic communications*, **37(12)**, 2039-2050.
- [5]: Locuson, C. W., Gannett, P. M., Ayscue, R., & Tracy, T. S. (2007). *Journal of medicinal chemistry*, **50(6)**, 1158-1165.
- [6]: Boison, J. O., Nachilobe, P., Cassidy, R., Keng, L., Thacker, P. A., Peacock, A.,... & Bulmer, W. S. (1996). *Canadian journal of veterinary research*, **60(4)**, 281.
- [7]: Kanda, Y., Kawanishi, Y., Oda, K., Sakata, T., Mihara, S. I., Asakura, K., ... & Konoike, T. (2001). *Bioorganic & medicinal chemistry*, **9(4)**, 897-907.
- [8]: Stokes, S. S., Albert, R., Buurman, E. T., Andrews, B., Shapiro, A. B., Green, O. M. & Otterbein, L. R. (2012). *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, **22(23)**, 7019-7023.
- [9]: Chibale, K., Haupt, H., Kendrick, H., Yardley, V., Saravanamuthu, A., Fairlamb, A. H., & Croft, S. L. (2001). *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, **11(19)**, 2655-2657.
- [10]: Ezabadi, I. R., Camoutsis, C., Zoumpoulakis, P., Geronikaki, A., Soković, M., Glamočilija, J., & Ćirić, A. (2008). *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **16(3)**, 1150-1161.
- [11]: Kennedy, J. F., & Thorley, M. (1999). *Bioseparation*, **8(6)**, 336-336.
- [12]: Gal, C. S. L. (2001). *Cardiovascular drug reviews*, **19(3)**, 201-214.

- [13]: Natarajan, A., Guo, Y., Harbinski, F., Fan, Y. H., Chen, H., Luus, L., & Halperin, J. A. (2004). *Journal of medicinal chemistry*, **47(21)**, 4979-4982.
- [14]: Vullo, D., De Luca, V., Scozzafava, A., Carginale, V., Rossi, M., Supuran, C. T., & Capasso, C. (2013). *Bioorganic & medicinal chemistry*, **21(15)**, 4521-4525.
- [15]: Wilson, C. O., Beale, J. M., & Block, J. H. (2011). *Wilson and Gisvold's textbook of organic medicinal and pharmaceutical chemistry*. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
- [16]: Levin, J. I., Chen, J. M., Du, M. T., Nelson, F. C., Killar, L. M., Skala, S., & March, C. J. (2002). *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, **12(8)**, 1199-1202.
- [17]: Kim, D. K., Lee, J. Y., Lee, N., Kim, J. S., Lee, S., Choi, J. Y., ... & Kim, T. K. (2001). *Bioorganic & medicinal chemistry*, **9(11)**, 3013-3021.
- [18]: Hu, B., Ellingboe, J., Han, S., Largis, E., Lim, K., Malamas, M., & Singanalore, T. (2001). *Bioorganic & medicinal chemistry*, **9(8)**, 2045-2059.
- [19]: Ma, T., Fuld, A. D., Rigas, J. R., Hagey, A. E., Gordon, G. B., Dmitrovsky, E., & Dragnev, K. H. (2012). *Chemotherapy*, **58(4)**, 321-329.
- [20]: Van Ranst, M. (2001). Recensie: Protease inhibitors in AIDS therapy/Ogden, RC; Flexner, CW (eds.)(New York, 2001).
- [21]: Roush, W. R., Gwaltney, S. L., Cheng, J., Scheidt, K. A., McKerrow, J. H., & Hansell, E. (1998). *Journal of the American Chemical Society*, **120(42)**, 10994-10995.
- [22]: Ghorab, M. M., Ragab, F. A., Heiba, H. I., & Agha, H. M. (2011). *J. Basic Appl. Chem*, **1**, 8-14.
- [23]: DELIZY, J. (2004). *les sulfamides potentialises, revue bibliographique des utilisations chez les carnivores domestiques et les nouveaux animaux de compagnie* (Doctoral dissertation).
- [24]: Hart, A. E. (2014). Synthesis, Design, and Environmental Fate of Metallic Nanoparticles.

- [25]: Barrios, I. A., Bruno-Blanch, L. E., & Estiu, G. L. (2002). *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, **580(1-3)**, 243-250.
- [26]: Ajeet, Praveen K., Laxmi T. (2012). *International Journal of Pharmaceutical and Phytopharmacological Research*, (**2 -3**), 202-208.
- [27]: LAROUSSE Les sulfamide santimicrobiens (Internet).
- [28]: Nadeem S., SurendraNath P., Suroor A. K., James P. S., Arpana R., Mahfuz A. Md. Faiz A., Mashooq A. (2007). *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, (**17**), 255-259.
- [29]: Pastor-Navarro, N., García-Bover, C., Maquieira, Á., & Puchades, R. (2004). *Analytical and bioanalytical chemistry*, **379(7-8)**, 1088-1099.
- [30]: Johnson, Frank H., Henry Eyring, and R. W. Williams. (1942). *Journal of Cellular Physiology*, **20(3)**, 247-268.
- [31]: Benej, M., Pastorekova, S., & Pastorek, J. (2014). Carbonic anhydrase IX: regulation and role in cancer. In *Carbonic Anhydrase: Mechanism, Regulation, Links to Disease, and Industrial Applications* (pp. 199-219). Springer Netherlands.
- [32]: Ashfaq, M., Shah, S. S., Najjam, T., Shaheen, S., & Rivera, G. (2013). *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, **10(2)**, 160-170.
- [33]: Kołaczek, A., Fusiarz, I., Ławecka, J., & Branowska, D. (2014). a brief review. *Chemik*, **68(7)**, 620-628.
- [34]: Humljan, Jan, and Stanislav Gobec. (2005). *Tetrahedron letters*, **46(23)**, 4069-4072.
- [35]: Fujita, Shinsaku. (1982). *Synthesis* **1982(05)**, 423-424.
- [36]: Bahrami, K., Khodaei, M. M., & Soheilizad, M. (2009). *The Journal of organic chemistry*, **74(24)**, 9287-9291.
- [37]: Bahrami, K., Khodaei, M. M., & Soheilizad, M. (2010). *Tetrahedron Letters*, **51(37)**, 4843-4846.

- [38]: De Luca, L., & Giacomelli, G. (2008). *The Journal of organic chemistry*, **73(10)**, 3967-3969.
- [39]: Rad, M. N. S., Khalafi-Nezhad, A., Asrari, Z., Behrouz, S., Amini, Z., & Behrouz, M. (2009). *Synthesis*, **2009(23)**, 3983-3988.
- [40]: Kijrungaiboon, W., Chantarasriwong, O., & Chavasiri, W. (2012). *Tetrahedron Letters*, **53(6)**, 674-677.
- [41]: Pandya, R., Murashima, T., Tedeschi, L., & Barrett, A. G. (2003). *The Journal of organic chemistry*, **68(21)**, 8274-8276.
- [42]: Woolven, H., González-Rodríguez, C., Marco, I., Thompson, A. L., & Willis, M. C. (2011). *Organic letters*, **13(18)**, 4876-4878.
- [43]: Revankar, G. R., Hanna, N. B., Ramasamy, K., Larson, S. B., Smee, D. F., Finch, R. A., & Robins, R. K. (1990). *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **27(4)**, 909-918.
- [44]: Watson, A. J., Maxwell, A. C., & Williams, J. M. (2011). *The Journal of organic chemistry*, **76(7)**, 2328-2331.
- [45]: Chan, J., Baucom, K. D., & Murry, J. A. (2007). *Journal of the American Chemical Society*, **129(46)**, 14106-14107.
- [46]: Burton, G., Cao, P., Li, G., & Rivero, R. (2003). *Organic Letters*, **5(23)**, 4373-4376.
- [47]: Guram, A. S., & Buchwald, S. L. (1994). *Journal of the American Chemical Society*, **116(17)**, 7901-7902.
- [48]: Li, J., Tian, C., Sun, S., & Chen, M. (2005). *Plant molecular biology*, **59(1)**, 191-203.
- [49]: Paul, F., Patt, J., & Hartwig, J. F. (1994). *Journal of the American Chemical Society*, **116(13)**, 5969-5970.
- [50]: Chan, D. M., Monaco, K. L., Wang, R. P., & Winters, M. P. (1998). *Tetrahedron Letters*, **39(19)**, 2933-2936.

- [51]: Lam, P. Y., Vincent, G., Clark, C. G., Deudon, S., & Jadhav, P. K. (2001). *Tetrahedron Letters*, **42(20)**, 3415-3418.
- [52]: Deng, W., Liu, L., Zhang, C., Liu, M., & Guo, Q. X. (2005). *Tetrahedron letters*, **46(43)**, 7295-7298.
- [53]: Tang, X., Huang, L., Qi, C., Wu, X., Wu, W., & Jiang, H. (2013). *Chemical communications*, **49(54)**, 6102-6104.
- [54]: Pastorekova, S. I. L. V. I. A., Parkkila, S. E. P. P. O., Parkkila, A. K., Opavsky, R. E. N. É., Zelnik, V., Saarnio, J., & Pastorek, J. (1997). *Gastroenterology*, **112(2)**, 398-408.
- [55]: Waheed, A., & Sly, W. S. (2014). In *Carbonic Anhydrase: Mechanism, Regulation, Links to Disease, and Industrial Applications* (pp. 157-179). Springer, Dordrecht.
- [56]: Lindahl, M., Svensson, L. A., & Liljas, A. (1993). *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, **15(2)**, 177-182.
- [57]: Maren, T. H., & Conroy, C. W. (1993). *Journal of Biological Chemistry*, **268(35)**, 26233-26239.
- [58]: Miller, W. H., Dessert, A. M., & Roblin Jr, R. O. (1950). *Journal of the American Chemical Society*, **72(11)**, 4893-4896.
- [59]: MAREN, T. H., & BRODER, L. E. (1970). *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **172(2)**, 197-202.
- [60]: Brechue, W. F., & Maren, T. H. (1993). *Investigative ophthalmology & visual science*, **34(8)**, 2581-2587.
- [61]: Dua, R., Shrivastava, S., Sonwane, S. K., & Srivastava, S. K. (2011). a review. *Advances in Biological Research*, **5(3)**, 120-144.
- [62]: Cui, J., Zhao, T., Jiang, Y., & Zhou, H. (2006). *Tsinghua Science & Technology*, **11(4)**, 391-394.

- [63]: Papich, M. G. (2015). *Saunders Handbook of Veterinary Drugs-E-Book: Small and Large Animal*. Elsevier Health Sciences.
- [64]: Perlovich, G. L., Tkachev, V. V., Schaper, K. J., & Raevsky, O. A. (2006). *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, **62(2)**, o780-o782.
- [65]: Braga, M. E., Leal, P. F., Carvalho, J. E., & Meireles, M. A. A. (2003). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **51(22)**, 6604-6611.
- [66]: Chandrasekharan, N. V., Dai, H., Roos, K. L. T., Evanson, N. K., Tomsik, J., Elton, T. S., & Simmons, D. L. (2002). *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **99(21)**, 13926-13931.
- [67]: Dodd, M. C., & Huang, C. H. (2004). *Environmental science & technology*, **38(21)**, 5607-5615.
- [68]: Li, D., Xie, K., Wolff, R., & Abbruzzese, J. L. (2004). *The Lancet*, **363(9414)**, 1049-1057.
- [69]: Zheng, X., Oda, H., Harada, S., Sugimoto, Y., Tai, A., Sasaki, K., & Kakuta, H. (2008). *Journal of pharmaceutical sciences*, **97(12)**, 5446-5452.
- [70]: Rathish, I. G., Javed, K., Ahmad, S., Bano, S., Alam, M. S., Pillai, K. K., & Bagchi, V. (2009). *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, **19(1)**, 255-258.
- [71]: Di Nunno, L., Vitale, P., Scilimati, A., Tacconelli, S., & Patrignani, P. (2004). *Journal of medicinal chemistry*, **47(20)**, 4881-4890.
- [72]: Dogné, J. M., Supuran, C. T., & Pratico, D. (2005). *Journal of Medicinal Chemistry*, **48(7)**, 2251-2257.
- [73]: Cullen, K. A., & Arguin, P. M. (2014). *Morbidity and Mortality Weekly Report: Surveillance Summaries*, **63(12)**, 1-22.
- [74]: Simon, L. S., Weaver, A. L., Graham, D. Y., Kivitz, A. J., Lipsky, P. E., Hubbard, R. C., ... & Geis, G. S. (1999). *Jama*, **282(20)**, 1921-1928.
- [75]: Rajendrakumar, K., Madhusudan, S., & Pralhad, T. (2005). *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **60(1)**, 39-46.

[76]: Baron, S. (1996). *Epidemiology--Medical Microbiology*. University of Texas Medical Branch at Galveston.

[77]: Lee, C. C. (2010). *Synthetic approaches to biologically active sulfonates and sulfonamides* (Doctoral dissertation, UCL (University College London)).

CHAPITRE II:
GENERALITES SUR
LES BASES DE SCHIFF

II. 1 Introduction

Les composés azotés sont largement répandus dans la nature et essentiels pour la vie. Ils jouent un rôle vital dans le métabolisme de toutes les cellules vivantes. Les composés azotés notamment les imines sont des molécules importantes dans le domaine médical et pharmaceutique [1]. Les imines appelées communément bases de Schiff, nommées d'après Hugo Schiff [2] se forment lorsque toute amine primaire réagit avec un aldéhyde ou une cétone sous certaines conditions. Structuralement, une base de Schiff (également connue sous le nom d'azométhine) est un analogue d'un aldéhyde ou d'une cétone dans lequel le groupe carbonyle a été remplacé par une imine ou un groupe azométhine.

Les bases de Schiff sont parmi les composés organiques les plus utilisés, notamment comme pigments et colorants, catalyseurs, intermédiaires en synthèse organique et en tant que polymère stabilisateur [3]. Elles ont montré un large éventail d'activités biologiques [3,4]telles que antifongiques [5], antivirales [6] antiparasitaires [7], antibactériennes [8-9], anti-inflammatoires [10], anti-VIH [11], anticancéreuses et antipaludiques [12] ...etc. Lorsqu'elles sont administrées ainsi que leurs complexes métalliques, l'activité anticancéreuse de ces complexes est renforcée par rapport aux ligands libres [6,13]. De plus, il a été rapporté que les complexes des métaux de bases Schiff dérivés du salicylaldéhyde peuvent coupée la Chaîne de l'ADN [14-16]. Les groupements imines ou azométhines sont présents dans différents composés naturels et synthétiques.

Dans ce chapitre, nous présenterons, les approches générales de la synthèse des imines ainsi que leurs activités biologiques.

II. 2 Définition

Une base de Schiff est à l'origine le produit de la réaction entre un composé carbonylé et une amine primaire (Figure 1). Par extension, on appelle base de Schiff tout produit comportant une double liaison C=N issue de la réaction entre un azote nucléophile et un composé carbonylé [17] suivie de l'élimination d'une molécule d'eau (Schéma 2) [18].

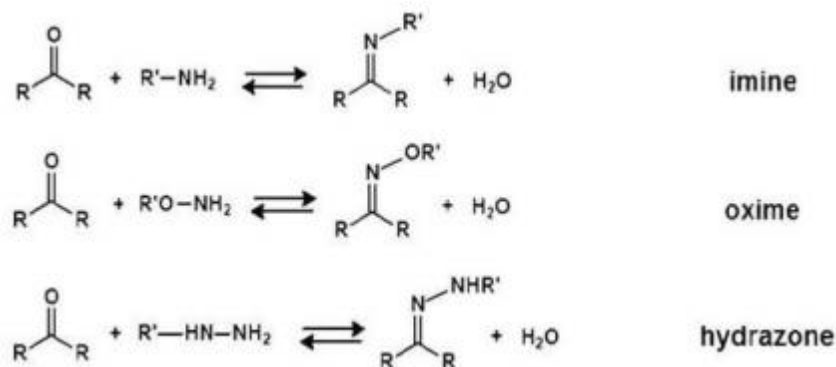


Figure 1: Formation de bases de Schiff.

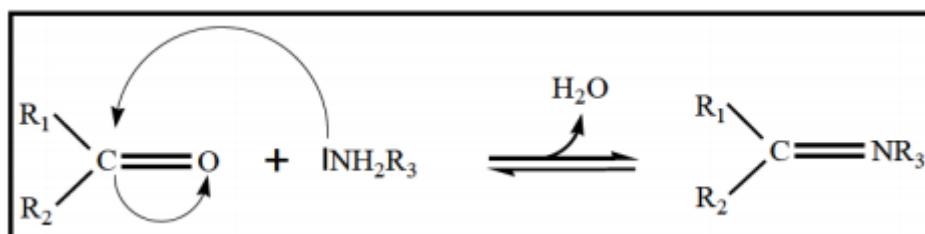


Schéma1: Réaction générale de formation d'une base de Schiff (R1 ou R2 est un phénol).

Les bases de Schiff qui contiennent le groupe aryle comme substituant sont considérées les plus stable [19] compte tenu d'une plus large délocalisation électronique sur la surface de la molécule. Ces dernières sont facile à synthétisée. Quant aux bases de Schiff de la série aliphatique, elles sont relativement moins stables que les aromatiques. Notons que les bases de Schiff issues de la condensation des aldéhydes aliphatiques sont relativement moins stables et facilement polymérisable [20].

II. 3 Classification des ligands bases de Schiff

Les bases de Schiff sont classées suivant le nombre des dents qui les portent, pour cela on a les mono, bi, tri, tétra, pentadentés et polydentés [21].

II. 3. 1 Base de Schiff monodentée

C'est une molécule qui possède un seul site de fixation à l'atome métallique, elle cède au métal central un doublet non liant avec création d'une liaison. Cette base est

illustrée par l'exemple qui suit à savoir la réaction de l'éthylamine avec le benzaldéhyde suivie par une déshydratation:

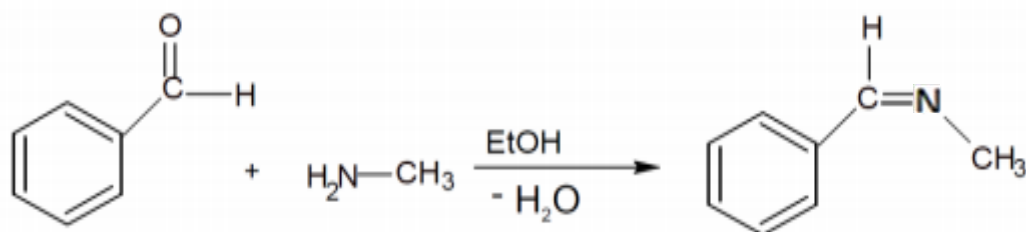


Schéma 2: Exemple d'une base de Schiff monodentée.

Signalons toutefois que dans ce type de ligands, la présence d'un seul atome d'azote comme donneur d'électron ne peut stabiliser le complexe [22], bien que Burt et ses collaborateurs [23] aient pu former, avec les ligands illustrés en (Figure 2), un complexe de palladium stabilisé par l'interaction : Pd...H

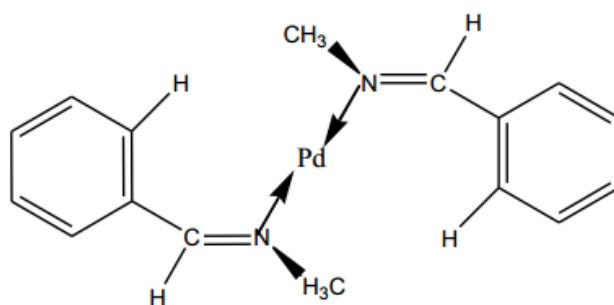


Figure2: Complexe de Pd à base de Schiff monodentée.

II. 3. 2 Base de Schiff bidentée

Ce genre de bases de Schiff peut exister sous forme de plusieurs types. Les bidentés peuvent être O, O ou bien N, N tels que les composés suivants :

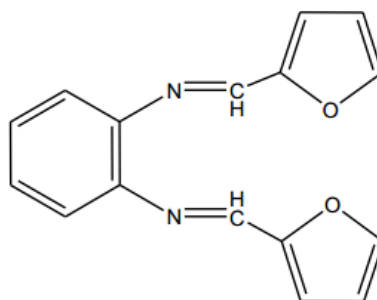


Figure 3: Exemples de bases de Schiff bidentées. [24]

De plus, on peut trouver des ligands bases de Schiff contenant des sites N, O donneurs.

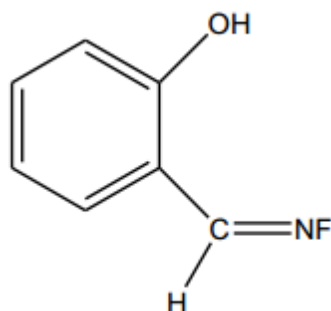


Figure 4: Exemple de base de Schiff bidentée NO donneurs. [25]

II.3. 3 Base de Schiff tridentée

L'utilisation des ligands tridentés dans la chimie de coordination fournit un moyen facile pour stabiliser les métaux de transition et les éléments donneurs qui profitent de l'effet chélate [26]. Les ligands tridentés qui ont un site (ONO) donneur réagissent avec les métaux de transition pour donner des hétérocycles stables [27].

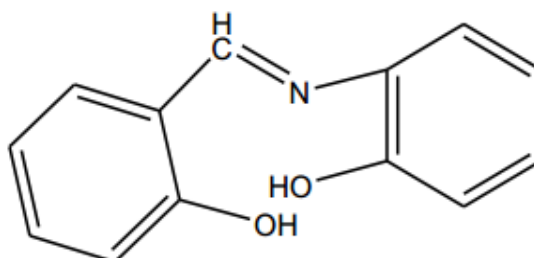


Figure 5: Exemple de Base de Schiff tridentée (ONO donneurs). [28]

On peut trouver également une base de Schiff tridenté (NON) qui peut être présentée par la réaction du salicylaldéhyde avec l'éthylènediamine dans un rapport (1:1).

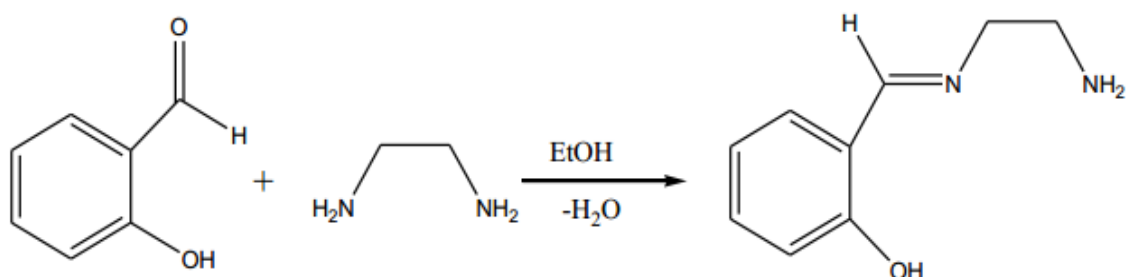


Schéma 3: Exemple de la réaction de formation d'une base de Schiff tridentée (NON donneurs). [29]

II.3. 4 Base de Schiff tétradentée

Les bases de Schiff tétradentée sont les plus étudiées en vue de l'obtention des complexes car elles présentent une grande habilité à coordonner les ions métalliques. Un grand nombre de ces bases de Schiff dérive de l'acétophénone, de salicylaldéhyde ou d'autres composés apparentés.

- Type NNOO (N2O2) donneurs

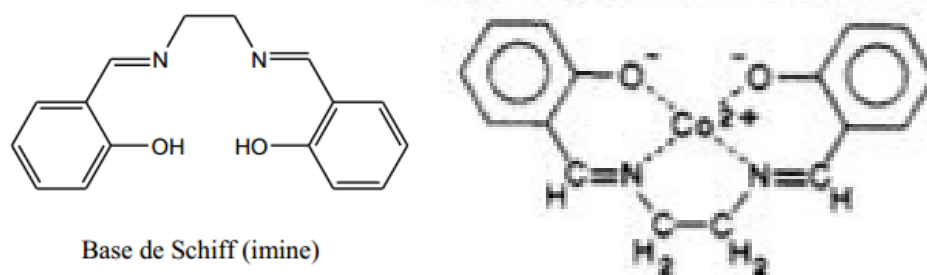


Figure 6: Exemple d'une base de Schiff tétradentée (NNOO donneurs). [30]

- Type NNNO (N3O) donneurs

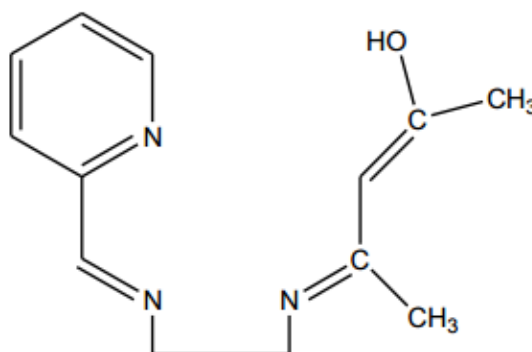


Figure 7: Exemple de base de Schiff tétradentée (NNNO donneurs). [31]

II. 3. 5 Base de Schiff pentadentée

- Type NNOOO donneurs (N2O3)

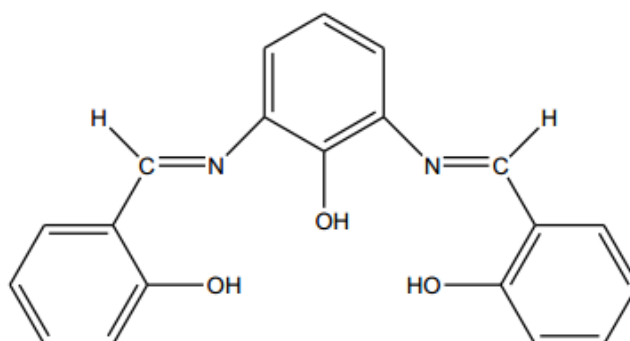


Figure 8: Exemple de base de Schiff pentadentée (N2O3 donneurs). [24]

- Type N3O2 donneurs

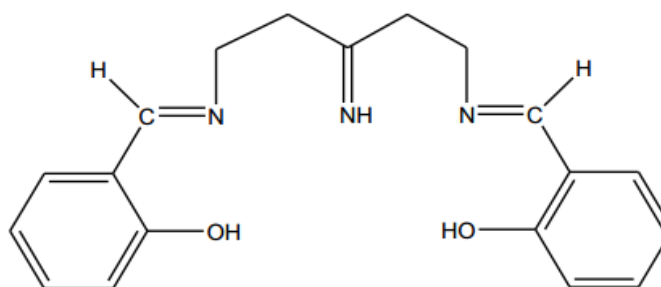


Figure 9: Exemple de base de Schiff pentadentée (N3O2 donneurs). [32]

II. 3. 6 Base de Schiff hexadentée

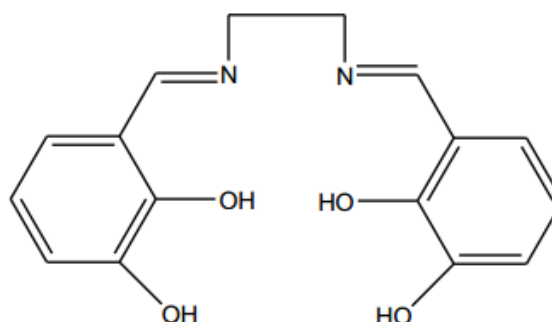


Figure 10: Exemple de base de Schiff hexadentée. [33-34]

II. 3. 7 Base de Schiff heptadentatée (N4O3 donneurs)

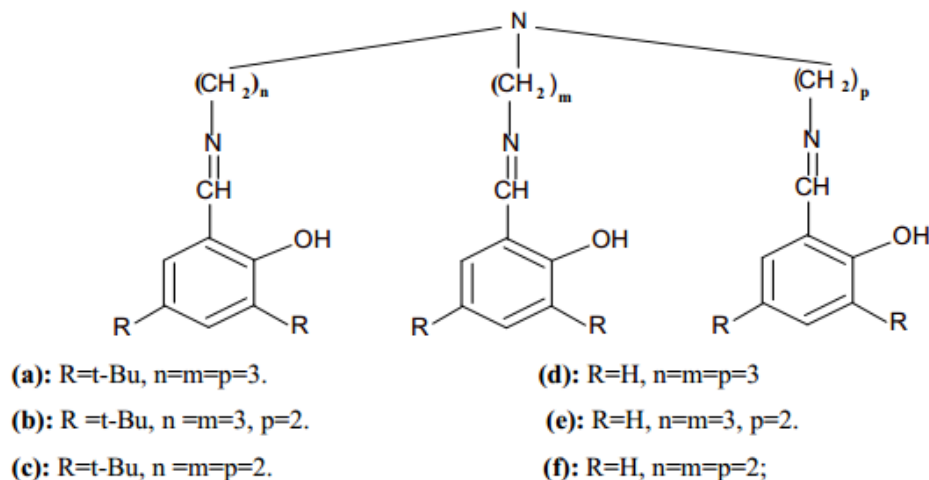


Figure 11: Base de Schiff heptadentatée (N4O3 donneurs). [35]

II. 4 Synthèse des bases de Schiff

Il est à noter que beaucoup de facteurs peuvent affecter le cours de cette réaction de condensation, par exemple le pH de solution, l'effet stérique ainsi que les effets électroniques. Comme l'amine est basique, elle est rapidement protonée dans le milieu acide faisant en sorte qu'elle ne peut plus fonctionner comme agent nucléophile et par conséquent la réaction ne peut pas avoir lieu. En outre, dans un milieu fortement basique, la réaction est empêchée à cause de l'absence de protons dans le milieu réactionnel qui provoquent l'attaque de l'hydroxyle de carbinolamine conduisant à la formation de la base de Schiff et de l'eau [36]. Généralement les aldéhydes réagissent plus vite que les cétones dans ces réactions de condensation puisque la base de Schiff résultante de l'aldéhyde présente moins de gênes stériques que ceux d'une cétone. De plus, la densité électronique sur l'atome de carbone du groupe carbonyle est plus faible dans le cas de la cétone que dans le cas de l'aldéhyde faisant en sorte que l'efficacité de l'attaque nucléophile de l'amine soit régulée en tant que telle. [37]

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

II. 5 Intérêt thérapeutique des bases de Schiff

Les bases de Schiff sont des composés importants en raison de leur large éventail d'activités biologiques et leur application industrielle. C'est ainsi que la chimie des bases de Schiff a connu une attention particulière, inhérente à la mise en évidence des différentes applications de plusieurs dérivés imines dans divers domaines.

En effet, les bases de Schiff ont des propriétés anti-tumorales antimicrobiennes, antituberculeuses, antimalariales, et antibactériennes [38]. Ils ont aussi des activités anti-VIH et antagonistes calciques [3-4].

II. 5. 1 Activité antipaludique

Le paludisme est une maladie qui provoque encore de graves problèmes de santé publique. Le paludisme humain est principalement causé par quatre variétés de *Plasmodium* (*P.falciparum*, *P.vivax*, *P.ovale* et *P.malariae*), le moustique femelle du genre anophèle est le vecteur du plasmodium [39].

L'*Ancistrocladidine* (Figure 12) est un métabolite secondaire produit par les plantes de la famille *Ancistrocladaceae* et *Dioncophyllaceae* présentant un groupe imine dans la structure moléculaire, montré actif contre *P.falciparum* **K1** et **3D7** [40].

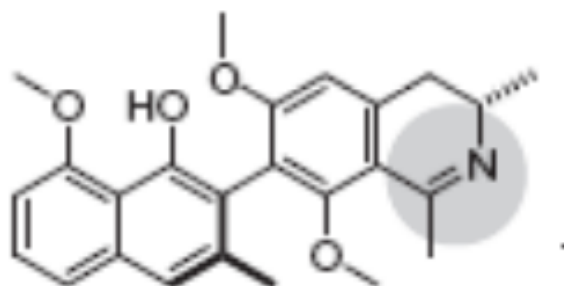


Figure 12: Formule de l'Ancistrocladidine.

II. 5. 2 Activité antibactérienne

L'augmentation du taux de mortalité associé à des maladies infectieuses est directement liée à plusieurs bactéries présentant une résistance aux antibiotiques. Le manque de traitements efficaces est la principale cause de ce problème [41-42]. Le développement de nouveaux agents antibactériens avec des mécanismes d'action plus efficaces est sans aucun doute un besoin médical urgent [43].

Les bases de Schiff ont été présentées comme agents antibactériens prometteurs. Par exemple, le N-(salicylidène)-2-hydroxyaniline (figure 13) est efficace contre le *mycobacteriumtuberculosis* [44].

La synthèse d'une série de bases de Schiff à partir d'une condensation du 5-chloro-salicylaldéhyde avec les amines primaires ainsi que l'évaluation antibactérienne a été rapportée récemment [8].

En 2005, Panneerselvam et ses collaborateurs [45] ont décrit la synthèse et l'activité antibactérienne *in vitro* de onze bases de Schiff dérivés de la morphine montrant une activité notable vis-à-vis de *Staphylococcus aureus*, *micrococcusluteus*, *streptococcus apidermidis*, et *Escherichia coli*.

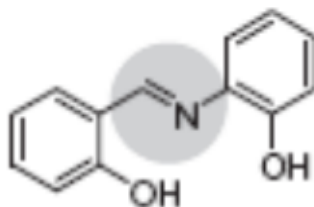


Figure 13: N-(salicylidène)-2-hydroxyaniline.

II. 5. 3 Activité antifongique

Une augmentation significative des infections fongiques systémiques a été rapportée et elles ne se limitent plus aux tissus superficiels [46]. La recherche et développement d'agents antifongiques efficaces sont obligatoires [47-49]. Dans une étude menée par Panneerselvam et ses collaborateurs, ils ont montré que la croissance de *C.albicans* et *A.Niger* a été compromise par le traitement avec les composés donnés ci-après (Figure 14). De ce fait, certaines bases de Schiff dérivés de ces composés sont connues pour être des antifongiques prometteurs [45].

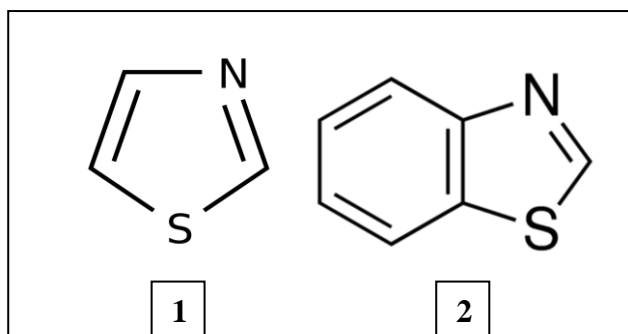


Figure 14: le Thiazole (1) et le benzothiazole (2), possédant une activité antifongique efficace. [50]

II.5. 4 Activité Antitumorale

Certains dérivés bases de Schiff sont étudiés depuis quelque temps en clinique, comme agents antitumorales, mais de façon assez limitée à cause de la crainte d'une certaine genotoxicité et de leurs effets secondaires comme l'hypokaliémie. Les recherches, dirigées vers une plus grande activité antitumorale et/ou une moindre toxicité ont données le jour à une nouvelle génération de dérivés en vue d'études cliniques, et afin de mieux comprendre le mécanisme d'action [51].

Liang *et al.* ont synthétisés plusieurs bases de Schiff et étudié comparativement l'inhibition par ces dérivés de trois lignées cancéreuses: (Michigan Cancer Foundation-7) **MCF7**, **MCF7/Adr** (résistante à l'adriamycine) et (Les lignées de carcinome du sein) **HBL-100** [52]. Les auteurs ont sélectionné quatre bases de Schiff formées à partir d'un composé naturel racémique avec l'éthylamine, la propylamine, l'isobutylamine et la butylamine avec le gossypolone (Figure 15). Les auteurs ont remarqué que l'isopropylimine de ce dernier est particulièrement plus active que les autres bases de Schiff qui contiennent différents substituants aminés. Ils ont suggéré que le radical isopropyle serait le meilleur vecteur pour que le produit pénètre plus facilement dans la membrane permettant ainsi une augmentation de la concentration intracellulaire.

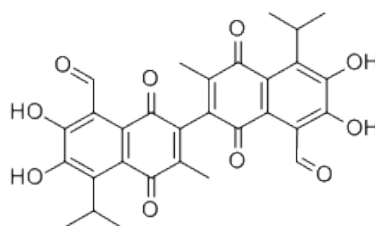


Figure 15: le Gossypolone

Popp et Pajouhesh ont préparé la 3-*o*-nitrophénylhydrazone isatine, par condensation de l'isatine avec l'*o*-nitrophénylhydrazine. Ces composés ont été trouvés, pour être actifs contre *Walker carcinoma-256* et inactifs contre la lignée cellulaire (*leucémie*) [53].

De nouveaux dérivés de la 5-(2-oxo-3-indolinoliny) thiazolidine-2,4-dione, ayant en position 1 et 3, l'isatine et le thiazolidine respectivement, et substitué par diverses bases de Mannich, ont été préparés par Eshba et Salama [54]. Cinq composés ont été évalués pour leur activité anti-leucémique. Les dérivés possédant un diméthylamino ont montré une activité plus importante. L'introduction du brome en position 5 de l'isatine(indole-2,3-dione) a augmenté l'activité.

II. 6 Les applications des bases de Schiff

- Les bases de Schiff forment une famille importante de composés du à leurs physico-dynamiques et aux grands nombres de réactions qu'ils subissent. Ils ont une large utilisation dans l'industrie en raison de leurs activités pharmacologiques intéressantes. Un certain nombre de revues sur les bases de Schiff ont été publiés [48]. Les bases de Schiff dérivés des amines et des aldéhydes aromatiques ayant une grande variété d'applications dans plusieurs domaines, par exemple: biologiques, inorganiques et analytiques [55-57]. Ils sont également employés dans des sondes optiques et électrochimiques, aussi bien que dans diverses méthodes chromatographiques, pour permettre la détection due à l'augmentation de sélectivité. [58-60]
- Les bases de Schiff sont certainement des composés organiques les plus largement utilisés. Ils sont utilisés comme colorants et de pigments, catalyseurs, produits intermédiaires en synthèse organique, et comme stabilisateurs de polymères. [3]
- En outre, leur utilisation potentielle comme agents biologiquement actifs, les bases de Schiff et leurs complexes métalliques ont été souvent utilisés comme chélateurs dans la chimie de coordination des métaux de transition, comme des produits radio pharmaceutiques pour le ciblage du cancer et de produits agrochimiques. Ils constituent une classe intéressante de chélateurs capables de former des liaisons de coordination avec les ions métalliques qui servent de modèles pour les systèmes biologiques et certains dérivés bases de Schiff sont aussi utilisés comme inhibiteurs de corrosion [50].

- Actuellement, il y a un intérêt considérable au développement des nucléases synthétiques. L'utilité de tels composés s'étend de leur emploi comme outils en biologie moléculaire du développement de nouveaux médicaments potentiels à visée anticancéreuse ou antivirale. A titre d'exemple les dérivés du salène N, N'-bis (salicylidène)éthylènediamine (Figure16) complexés à différents métaux, constituent des nucléases artificielles.

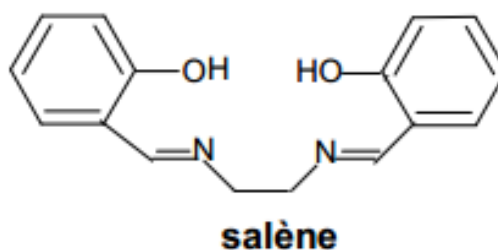


Figure 16: N,N'-bis(salicylidène) éthylènediamine.

Ces molécules sont connues pour être de bons chélateurs des métaux. La déprotonation des fonctions du ligand salénique fournit une double charge négative qui, avec des cations doublement chargés permet d'obtenir des complexes neutres. Des aménagements fonctionnels peuvent être réalisés au niveau du noyau aromatique, Ce caractère visait à conférer aux salènes une meilleure affinité pour les acides nucléiques [61].

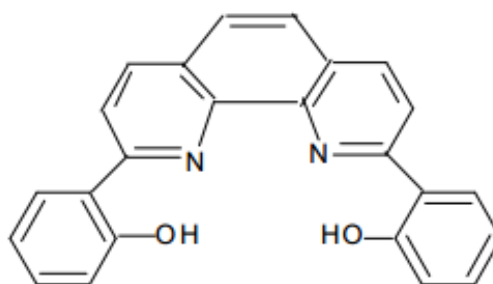


Figure 17: 2,9-bis(2-hydroxyphényl)-1,10-phénanthroline

- Il a été rapporté que les complexes des bases de Schiff dérivés du salicylaldéhyde peuvent couper la Chaîne de l'ADN [14-16]. L'interaction de ces complexes avec l'ADN dépend du métal et la meilleure réponse est obtenue avec le complexe du métal de transition. Cette stratégie a pour but d'améliorer la reconnaissance de l'ADN et d'induire ainsi une meilleure coupure.
- Les complexes base de Schiff de (vanadyle) sont surtout utilisés en chimie comme catalyseur dans la transformation de divers composés [62], et notamment:
 - L'électroréduction d'O₂ en H₂O. [63-64]
 - L'époxidation des oléfines. [65]
 - L'oxydation énantiosélective de sulfure en sulfoxyde. [66-67]
 - L'addition asymétrique de cyanure de triméthylesilyle sur des aldéhydes.[68]

II. 7 Références

- [1]: Halve, A., & Goyal, A. (2001). *Orient. J. Chem*, **12**, 87-88.
- [2]: Rana, K. A. V. I. T. A., Pandurangan, A. N. N. A. M. A. L. A. I., Singh, N. A. M. R. A. T. A., & Tiwari, A. K. (2012). *Int. J. Curr. Pharm. Res*, **4(2)**, 5-11.
- [3]: Dhar, D. N., & Taploo, C. L. (1982). *Journal of Scientific & Industrial Research*, **41(8)**, 501-506.
- [4]: Przybylski, P., Huczynski, A., Pyta, K., Brzezinski, B., & Bartl, F. (2009). *Current Organic Chemistry*, **13(2)**, 124-148..
- [5]: Mandewale, M. C., Thorat, B. R., Shelke, D., & Yamgar, R. (2015). *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, **7(6)**, 900-909.
- [6]: Nath, M., & Saini, P. K. (2011). *Dalton Transactions*, **40(27)**, 7077-7121.
- [7]: Rathelot, P., Azas, N., El-Kashef, H., Delmas, F., Di Giorgio, C., Timon-David, P., ... & Vanelle, P. (2002). *European journal of medicinal chemistry*, **37(8)**, 671-679.
- [8]: Shi, L., Ge, H. M., Tan, S. H., Li, H. Q., Song, Y. C., Zhu, H. L., & Tan, R. X. (2007). *European journal of medicinal chemistry*, **42(4)**, 558-564.
- [9]: Pandeya, S. N., Sriram, D., Nath, G., & De Clercq, E. (1999). *Il Farmaco*, **54(9)**, 624-628.
- [10]: Bekhit, A. A., Fahmy, H. T., Rostom, S. A., & Baraka, A. M. (2003). *European journal of medicinal chemistry*, **38(1)**, 27-36.
- [11]: Pandeya, S. N., Sriram, D., Nath, G., & DeClercq, E. (1999). *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **9(1)**, 25-31.
- [12]: Jeengar, N., Dubey, J., Chaturvedi, A., & Upadhyay, R. K. (2012).
- [13]: Willem, R., Bouhdid, A., Biesemans, M., & Martins, J. C. (1996). *J. Organomet. Chem*, **514**, 203-212.

- [14]: Routier, S., Bernier, J. L., Waring, M. J., Colson, P., Houssier, C., & Bailly, C. (1996). *The Journal of Organic Chemistry*, **61(7)**, 2326-2331.
- [15]: Wang, G. C., Xiao, J., Lu, Y. N., Yu, L., Song, H. B., Li, J. S., ... & Wang, H. G. (2005). *Applied organometallic chemistry*, **19(1)**, 113-117.
- [16]: Gravert, Dennis J., and John H. Griffin. (1993). *The Journal of Organic Chemistry*, **58(4)**, 820-822.
- [17]: Mugherli, L., Burchak, O. N., Chatelain, F., & Balakirev, M. Y. (2006). *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, **16(17)**, 4488-4491.
- [18]: Chiboub Fellah, Fatima Zohra. (2008). PhDdiss., Université de Toulouse, Université Toulouse III-Paul Sabatier.
- [19]: Madhavi, N. synthesis, characterization and antifungal activity of some new schiff base derivatives.
- [20]: Campbell, K. N., Sommers, A. H., & Campbell, B. K. (1944). *Journal of the American Chemical Society*, **66(1)**, 82-84.
- [21]: Karaouzene gherbi, F. K. (2012). *Etude conductimétrique de complexes de chrome et de cuivre avec deux ligands à base de Schiff*. (Doctoral dissertation).
- [22]: Thakurta, S., Butcher, R. J., Pilet, G., & Mitra, S. (2009). *Journal of Molecular Structure*, **929(1)**, 112-119.
- [23]: Burt, R. J. "Leigh et CJ Pickett." *J. Chem. Soc. Chem. Comm* **940** (1996).
- [24]: AZIZ, M. (2015). *Synthèse, complexation et caractérisation d'une nouvelle base de Schiff par condensation de la thiosemicarbazide sur le 2-hydroxy 1-naphtaldehyde. Coordination aux métaux (Cd, Co et Ni) et effet thérapeutique de ces molécules* (Doctoral dissertation).
- [25]: Meriem, R., & Zahra, O. (2016). Synthèse, caractérisation et étude des propriétés antibactériennes des bases de Schiff à base de 2-amino-5-nitro-phénols. (Dissertation de master, Université Djilali Bounaâma - Khemis Miliana).
- [26]: Boulkroune, A., & Belaid, S. (2013). *Complexes de bases de Schiff avec Mn (II), Co (II), Ni (II) et Cu (II)* (Doctoral dissertation, Université de bejaia).

- [27]: KERFAOUI, Siham. (2015). Etude Spectrale de La Complexation du Cuivre avec des Ligands Synthétisés. mémoire de master, (Université ZIANE ACHOUR – DJELFA).
- [28]: HENNI, A. (2014). *Synthèses et Caractérisations des Ligands, Complexes de Zinc et Complexes de Zinc-Alcalino-terreux*(Doctoral dissertation).
- [29]: Manchanda, R., Brudvig, G. W., & Crabtree, R. H. (1995)..*Coordination Chemistry Reviews*, **144**, 1-38.
- [30]: Chen, Dian, and A. E. Martell. (1987). *Inorganic chemistry*, **26(7)**, 1026-1030.
- [31]: Ray, M. S., Bhattacharya, R., Chaudhuri, S., Righi, L., Bocelli, G., Mukhopadhyay, G., & Ghosh, A. (2003). *Polyhedron*, **22(4)**, 617-624.
- [32]: Amirasr, M., Khalaji, A. D., Falvello, L. R., & Soler, T. (2006). *Polyhedron*, **25(9)**, 1967-1970.
- [33]: Salmon, L., Thuéry, P., Rivière, E., Girerd, J. J., & Ephritikhine, M. (2003). *Chemical Communications*, (**6**), 762-763.
- [34]: Le Borgne, T., Rivière, E., Marrot, J., Thuéry, P., Girerd, J. J., & Ephritikhine, M. (2002). *Chemistry—A European Journal*, **8(4)**, 773-783.
- [35]: Ergene, E., SIVAS, H., & Benkli, K. (2010). *Turkish Journal of Biology*, **34(4)**, 379-387.
- [36]: Streitwieser, A., Heathcock, C. H., & Kosower, E. M. (1998). *Introduction to Organic Chemistry*, 949-1003.
- [37]: Fessenden. R. J.; Fessenden, J. S. (1998).*Organic Chemistry*, Ed. 6th, Brooks/Cole Publishing Company, USA, pp 563-564,
- [38]: Sari, N., Arslan, S., Logoglu, E., & Sariyan, I. (2003). *G.U.J Sci*, **16**, 283-287.
- [39]: Kayser, O., Kiderlen, A. F., & Croft, S. L. (2003). *Parasitology research*, **90(2)**, S55-S62.

- [40]: Kamel Benallal, (2011). *synthèse et activité biologique in vitro de 3,3' (alcanedyl)-bis [2-(2-hydroxyphenyl) 4-oxothiazolidines] et de leurs précurseurs les bis-imines*. mémoire de magister, Oran.
- [41]: Baquero, F. (1997). *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, **39(suppl_1)**, 1-6.
- [42]: Alekshun, M. N., & Levy, S. B. (2007). *Cell*, **128(6)**, 1037-1050.
- [43]: Rice, L. B. (2006). *American journal of infection control*, **34(5)**, S11-S19.
- [44]: Souza, A. O. D., Galetti, F., Silva, C. L., Bicalho, B., Parma, M. M., Fonseca, S. F., ... & Andrade-Neto, M. (2007). *Química Nova*, **30(7)**, 1563-1566.
- [45]: Panneerselvam, P., Nair, R. R., Vijayalakshmi, G., Subramanian, E. H., & Sridhar, S. K. (2005). *European journal of medicinal chemistry*, **40(2)**, 225-229.
- [46]: Carle, S. (2003). *Pharmactuel*, **36(1)**.
- [47]: Sundriyal, S., Sharma, R. K., & Jain, R. (2006). *Current medicinal chemistry*, **13(11)**, 1321-1335.
- [48]: Martins, C. V. B., Da Silva, D. L., Neres, A. T. M., Magalhaes, T. F. F., Watanabe, G. A., Modolo, L. V., ... & De Resende, M. A. (2008). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **63(2)**, 337-339.
- [49]: Martins, C. V. B., de Resende, M. A., da Silva, D. L., Magalhães, T. F. F., Modolo, L. V., Pilli, R. A., & de Fátima, A. (2009). *Journal of applied microbiology*, **107(4)**, 1279-1286.
- [50]: Kumar, S., Dhar, D. N., & Saxena, P. N. (2009). *Journal of Scientific & Industrial Reserch*, **68**, 181-187.
- [51]: Yasmina, A. D. J. E. R. O. U. D. (2011). *synthèse de nouveaux dérivés benzoxazolinoniques étude structurale et activité biologique* (Doctoral dissertation, Université Badji Mokhtar de Annaba).
- [52]: Liang, X. S., Rogers, A. J., Webber, C. L., Ormsby, T. J., Tiritan, M. E., Matlin, S. A., & Benz, C. C. (1995). *Investigational new drugs*, **13(3)**, 181-186.

- [53]: Pajouhesh, H., Parson, R., & Popp, F. D. (1983). *Journal of pharmaceutical sciences*, **72(3)**, 318-321.
- [54]: Eshba, N. H., & Salama, H. M. (1985). *Die Pharmazie*, **40(5)**, 320-322.
- [55]: Cimerman, Z., Miljanić, S., & Galić, N. (2000). *Croatica Chemica Acta*, **73(1)**, 81-95.
- [56]: Geezer, P. B., & Miles, A. E. (1988). *Microbois*, **45**, 181.
- [57]: Elmali, A., Kabak, M., & Elerman, Y. (2000). *J Mol Struct*, **477**, 151.
- [58]: Valcárcel, M., & De Castro, M. L. (1994). *Flow-Through (Bio) Chemical Sensors (16)*. Elsevier.
- [59]: Spichiger-Keller, U. E. (1998). *Chemical Sensors and Biosensors for Medical and Biological Applications*, 259-319.
- [60]: Lawrence J. F et Frei R. W., (1976). *Elsevier*.
- [61]: FENANIR, F. (2014). *Synthèse et caractérisation de nouvelles molécules à effet thérapeutique contenant des ligands (base de SCHIFF)* (Doctoral dissertation).
- [62]: Gray, H. B. (2003). *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **100(7)**, 3563-3568.
- [63]: Hirao, T. (2000). *Journal of inorganic biochemistry*, **80(1-2)**, 27-33.
- [64]: Belokon, Y. N., Green, B., Ikonnikov, N. S., North, M., Parsons, T., & Tararov, V. I. (2001). *Tetrahedron*, **57(4)**, 771-779.
- [65]: Liu, Z., & Anson, F. C. (2001). *Inorganic chemistry*, **40(6)**, 1329-1333.
- [66]: Nakajima, K., Kojima, M., Toriumi, K., Saito, K., & Fujita, J. (1989). *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, **62(3)**, 760-767.
- [67]: Chang, C. J., Labinger, J. A., & Gray, H. B. (1997). *Inorganic chemistry*, **36(25)**, 5927-5930.
- [68]: Halpern, J., & Raymond, K. N. (2003). *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **100(7)**, 3562-3562.

PARTIE B: PARTIE EXPERIMENTALE

CHAPITRE I:
POLYMORPHE DE
SULFAMERAZINE

I. 1 Introduction

L'étude structurale de la sulfamérazine par diffraction des rayons X sur monocristaux a indiqué qu'il existe deux types de polymorphes de cette molécule [1]. En 1982, Acharya *et al* [2] ont rapporté la structure cristalline d'une forme de la sulfamérazine. La maille du cristal de cette forme est orthorhombique de paramètres $a = 9.145 (1) \text{ \AA}$, $b = 11.704 (1) \text{ \AA}$ et $c = 22.884 (2) \text{ \AA}$, avec le groupe d'espace $Pbca$, ($R = 0.078$). La molécule de sulfamérazine est donnée dans la figure suivante:

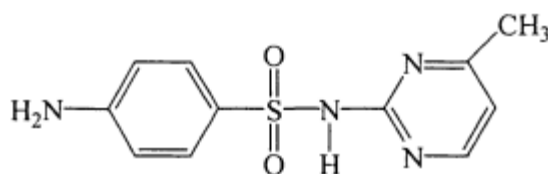


Figure 1: molécule de sulfamérazine.

En 1992, Caira *et al.* [3] ont rapporté un deuxième polymorphe de la sulfamérazine qui est orthorhombique ($a = 14.474 (2) \text{ \AA}$, $b = 21.953 (2) \text{ \AA}$, $c = 8.203 (1) \text{ \AA}$) également cristallisant dans le groupe spatial $Pna2$ (avec $R = 0,047$). Comme dans le premier polymorphe, la structure du deuxième était sous forme de dimères où l'atome d'hydrogène de l'azote de sulfonamide d'une molécule de sulfamérazine est lié par des liaisons d'hydrogène de type $[N-H \cdots N]$ à l'atome d'azote du cycle de pyrimidine de la deuxième molécule de sulfamérazine (figure 2).

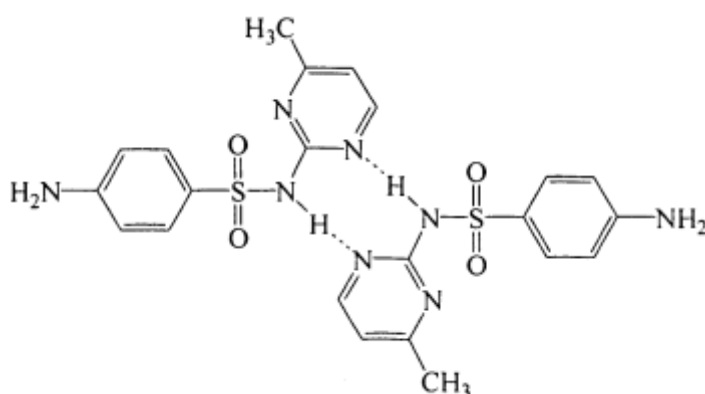
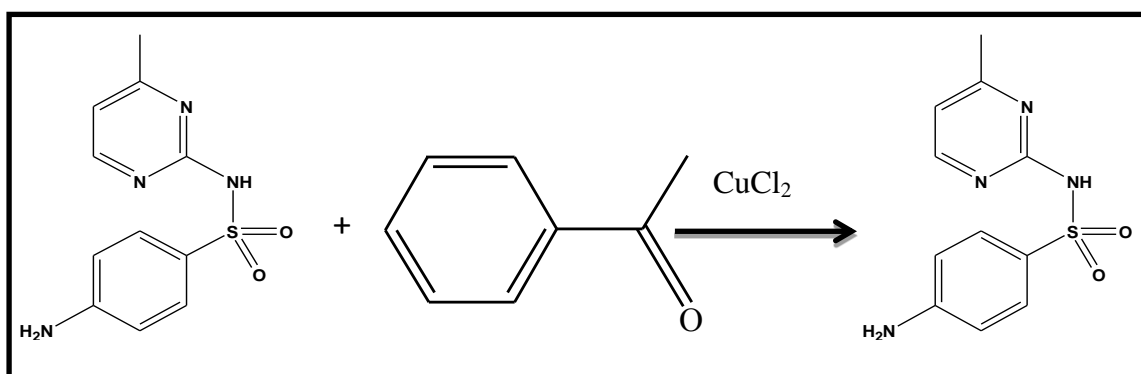


Figure 2: dimères de sulfamérazine liés par des liaisons hydrogène.

I. 2 La synthèse

L'objectif de cette synthèse est de concevoir un composé de coordination à base de cuivre à partir de la base de Schiff issue de la réaction entre la sulfamérazine et l'acétophénone, et ceci en mélangeant tous les réactifs ensemble sans avoir à passer par le ligand séparément. Ainsi on dissout (1 mmol) de sulfamérazine et (1 mmol) d'acétophénone dans un mélange d'eau et de méthanol dans un rapport (1:1). (1mmol) de chlorure de cuivre (CuCl_2) dissout dans l'eau a été ensuite ajouté au mélange qui a été porté à reflux pendant 2h. Après avoir laissé le mélange réactionnel reposer et après évaporation lente à température ambiante, des cristaux transparents ont été récupérés au bout de quelques jours. Malheureusement, le composé de la base de Schiff ne s'est pas formé comme prévu, mais plutôt un troisième polymorphe de la sulfamérazine a cristallisé.



Schème 1: Réaction de la synthèse du composé AI.

I. 3 caractérisations par la diffraction des RX sur monocristaux

I. 3. 1 Collecte des données

L'enregistrement des données a été réalisé à 150 K sur un diffractomètre Nonius Kappa CCD utilisant la radiation $K\alpha$ du Molybdène ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) dans un domaine angulaire en θ allant de 2.9 à 27.5° . Le monocristal en question est incolore sous forme de block de dimension $0.20 \times 0.15 \times 0.12 \text{ mm}^3$. La détermination de la maille a été faite sur 11168 réflexions enregistrées dans le domaine ($h = -14 \rightarrow 14$, $k = -10 \rightarrow 8$, $l = -16 \rightarrow 17$). 2147 réflexions avec $I > 2 \sigma(I)$ sont utilisées pour la résolution structurale. Les données cristallographiques sont représentées dans le **Tableau 1** [4].

Tableau 1: Données cristallographiques et conditions d'enregistrement du composé (AI).

conditions d'enregistrement	
Formule Chimique	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₂ S
Masse molaire (g.mol ⁻¹)	264.31
Système cristallin	Monoclinique,
Groupe d'espace	<i>P2₁/c</i>
Température (K)	150
<i>a</i> (Å)	11.0966 (5)
<i>b</i> (Å)	8.3152 (5)
<i>c</i> (Å)	13.9640 (7)
β (°)	99.327 (4)
<i>V</i> (Å ³)	1271.43 (11)
<i>Z</i>	4
Dimension du cristal (mm)	0.20 × 0.15 × 0.12

Conditions d'enregistrement

Diffractomètre	Nonius Kappa CCD
Réflexions mesurées	11168
Réflexions indépendantes	2872
Réflexions avec [I > 2σ(I)]	2147

I. 3. 2 Résolution et Affinement de la Structure

L'ensemble des données de diffraction de cette molécule ont été traitées à l'aide du programme WinGX [5], Le modèle structurale du composé a été proposé à l'aide des méthodes directes par le programme SHELXS-97. L'affinement final du modèle structural a été effectué au moyen du programme SHELXL97 [6] en utilisant la méthode des moindres carrées sur F². Ce dernier a conduit aux facteurs de reliabilité non pondéré R [F² > 2σ(F²)] = 0.053 et pondéré wR(F²) = 0.133 avec une estimation de la variance (goodness of fit) de 1.047. Les résultats de l'affinement sont consignés dans le **Tableau 2.**

Tableau 2: Résultats d'affinement du composé (AI).

Affinement en F^2	
R [$F^2 > 2s(F^2)$]	0,053
wR (F^2)	0.133
S	1.047
Nombre de réflexions	2872
$\Delta\rho_{\max}$ (\AA^{-3})	0.28
$\Delta\rho_{\min}$ (\AA^{-3})	-0.55

I. 3. 3 Structure cristalline

Nous avons obtenu un polymorphe de sulfamérazine (AI), qui cristallise dans le groupe spatial $P21/c$.

I. 3. 3. 1 Unité asymétrique

La détermination structurale du composé a permis d'établir le modèle structural dont l'unité asymétrique est constituée d'une seule molécule de sulfamérazine (Figure 3).

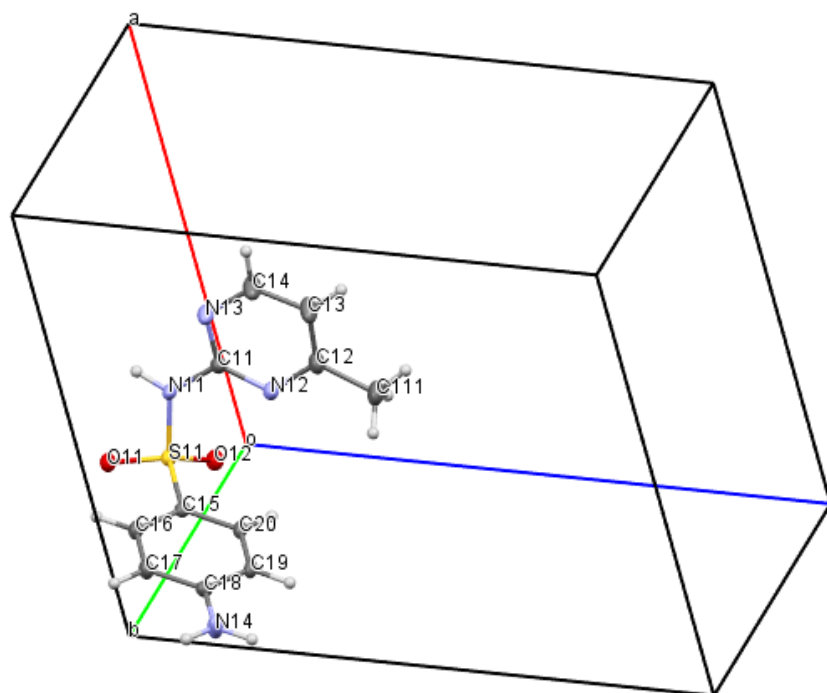


Figure 3: Unité asymétrique du composé (AI).

I. 3. 3. 2 Représentation de la Structure

La représentation structurale de la molécule étudiée a été réalisée à l'aide du programme Mercury 3.3 [7]. Une vue en perspective de sa maille est donnée dans la figure suivante.

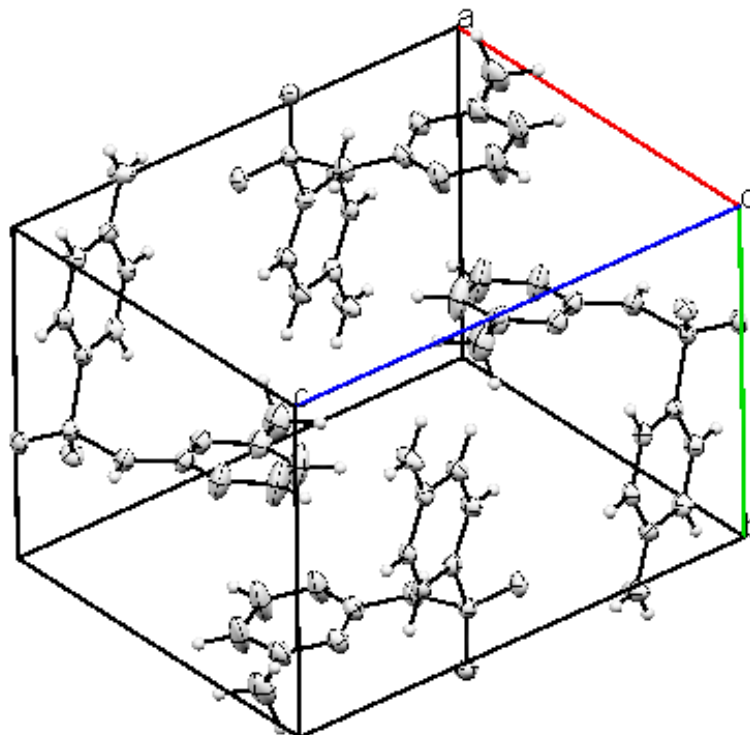


Figure 4: vue en perspective de la structure cristalline de la molécule (AI).

Les projections de la molécule suivant les plans (bc) , (ac) , (ab) représentées dans la figure 5 ont permis de décrire son empilement cristallin.

La figure 5 montre que l'empilement de la structure cristalline de la sulfamérazine est formé par une répétition de doubles couches dans le plan (ab) . Tel que chacune est formée à partir d'une paire de molécules (AI) reliées avec un centre d'inversion (figure 5.a).

Ces doubles couches se déploient en zigzag le long d' a , et s'alternent suivant l'axe c (figure 5.b).

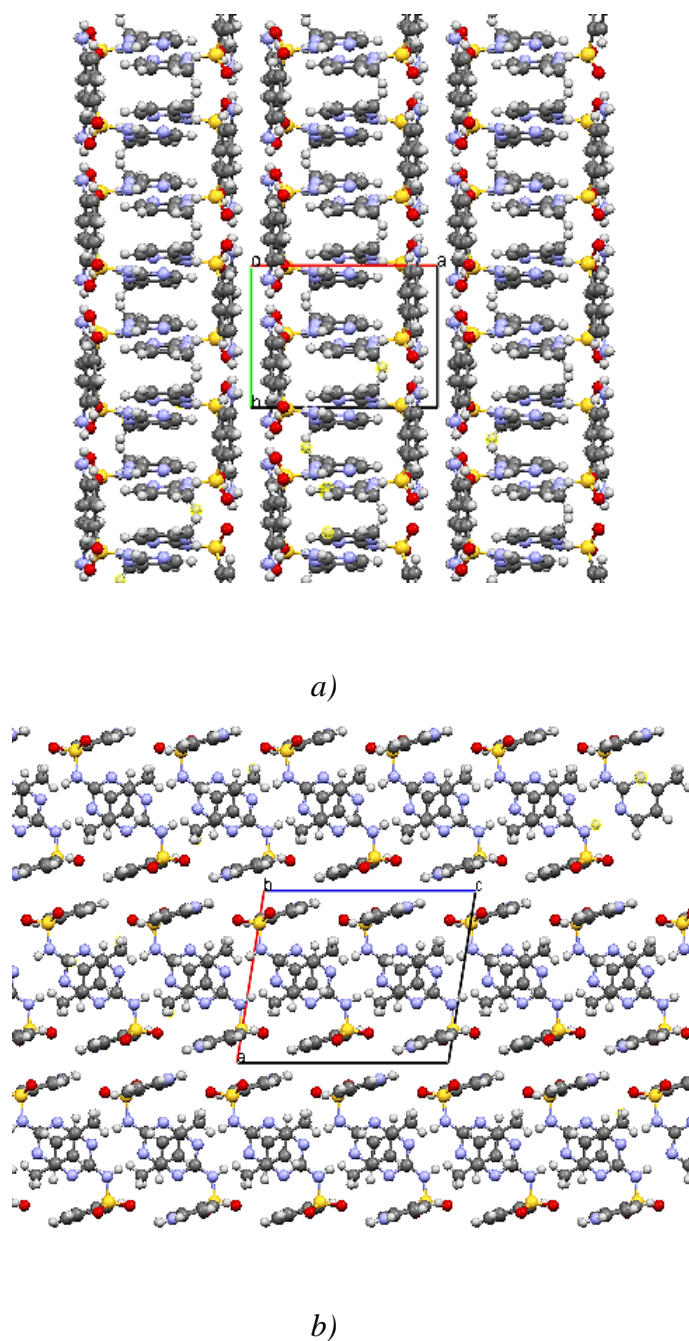


Figure 5: Empilement de la structure cristalline suivant les plans a (ab) et b (ac).

Les paires de molécule (*AI*) reliées par un centre d'inversion sont montrées dans une projection suivant le plan (*ac*) (Figure 7); où on observe qu'elles se succèdent en alternances suivant l'axe *b*.

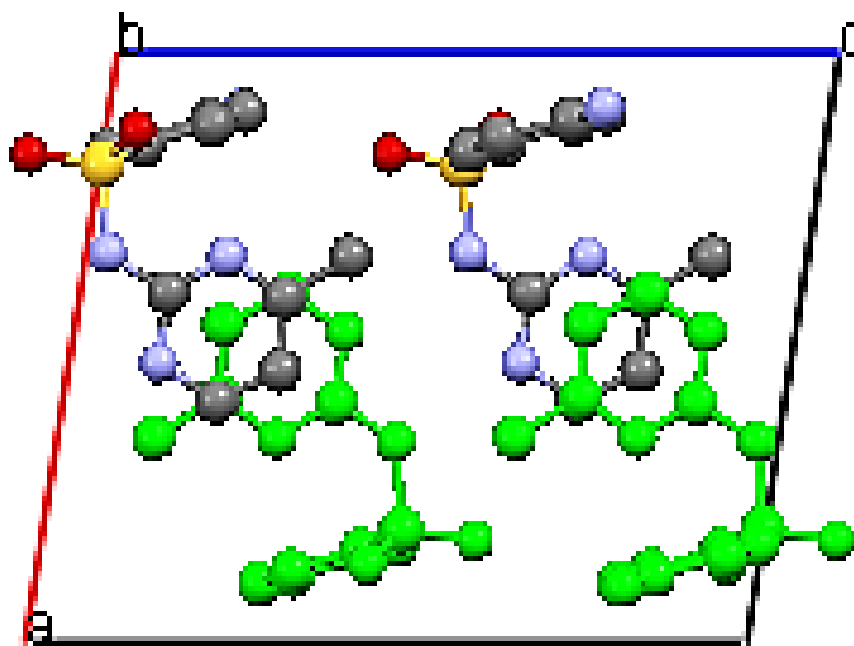


Figure 6: Projection de la structure (*ac*)

I. 3. 3. 3 Les éléments de symétrie

La figure 7 représente une projection des éléments de symétrie générant la structure cristalline du composé (*AI*) tel que les points orange représentent les centres d'inversion dans la maille. Les lignes dessinées en vert sont les axes de translation (les axes hélicoïdaux d'ordre 2₁) et les lignes en violet sont les plans de glissement de type *c*.

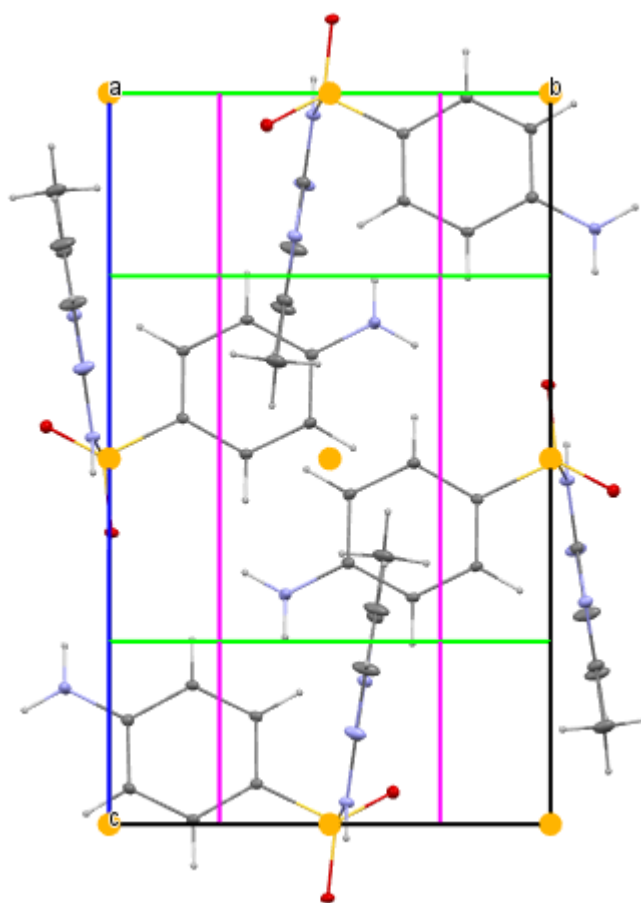


Figure 7: La projection des éléments de symétrie du composé (AI).

I. 3. 3. 4 Description de la géométrie cristalline

Les distances et angles de liaisons autour du polymorphe (AI) de la sulfamérazine sont en parfait accord avec les valeurs observées dans les deux autres polymorphes ; (MSP) pour la molécule 4-méthyl-2-sulfanilamido-pyrimidine publiée par Acharya *et al.* [2] et (AMPBS) pour 4-amino-N-(4-méthyl-2-pyrimidinyl)benzenesulfonamide étudiée par Caria & Mohamed (1992) [3].

L'angle endocyclique N12–C11–N13 de $127.5 (2)^\circ$ est également comparable aux valeurs correspondantes dans les deux autres polymorphes de la sulfamérazine; toutefois les autres angles sont considérablement plus grands que la valeur habituellement observée pour un cycle pyrimidine [4].

Les plans des cycles benzénique et pyrimidinique sont inclinés l'un par rapport à l'autre à 64.39 (2)°, ce qui est comparable aux valeurs correspondantes de 71 (1)° et de (61.5 (5)° et 58.5 (5)°) observées dans les deux autres polymorphes de sulfamérazine [2] et [3], respectivement.

De plus, la longueur de la liaison S11–C15 de 1.734(2) Å est en parfait accord avec celles observées dans d'autres dérivés de sulfamides [8, 9]. Les principales distances interatomiques et angles de liaisons des trois polymorphes sont consignés dans le **Tableau 3**.

Tableaux 3: Les principales distances interatomiques et angles de liaisons (Å, °) autour de la molécule de sulfamérazine.

		(AI) [4]	MSP [2]	AMPBS [3]
<i>Distances</i>	S11—O11	1.4398 (16)	1.442	1.424
	S11—O12	1.4293 (17)	1.429	1.435
	S11—N11	1.6530 (19)	1.644	1.642
	S11—C15	1.734 (2)	1.749	1.732(4)
	N11—C11	1.388 (3)	1.378	1.380(6)
	N12—C11	1.327 (3)	1.338	1.318(6)
	N12—C12	1.345 (3)	1.344	1.335(7)
	N13—C11	1.337 (3)	1.333	1.327(6)
	N13—C14	1.336 (3)	1.322	1.335(7)
	N14—C18	1.364 (3)	1.363	1.354(7)
<i>Angles de liaison</i>	O11—S11—O12	119.28 (10)	118.95	119.18 (2)
	O11—S11—N11	102.31 (9)	102.22	102.09 (2)
	O12—S11—N11	109.06 (10)	109.70	109.39 (2)
	O11—S11—C15	109.20 (10)	108.68	109.58 (2)
	O12—S11—C15	109.54 (10)	108.66	109.51 (2)
	N11—S11—C15	106.59 (10)	108.09	106.20 (2)
	C11—N11—S11	126.20 (16)	128.34	126.26 (4)
	C11—N12—C12	116.2 (2)	115.12	115.83 (5)
	C11—N13—C14	114.6 (2)	115.83	114.22 (5)

N11—C11—N12	118.5 (2)	119.38	117.79 (4)
N11—C11—N13	114.0 (2)	113.57	113.89 (4)
N12—C11—N13	127.5 (2)	127.03	128.21(5)
N12—C12—C13	121.0 (2)	122.49	121.56 (5)
N13—C14—C13	122.9 (3)	122.90	122.5 (6)
C16—C15—S11	119.56 (17)	120.15	119.27 (4)
C20—C15—S11	120.38 (18)	119.66	121.25 (4)
N14—C18—C17	120.8 (2)	123.15	120.61 (5)
N14—C18—C19	120.4 (2)	119.28	121.45 (5)

I. 3. 3. 5 Liaisons hydrogène

I. 3. 3. 5. 1 Généralités

La liaison hydrogène est une interaction entre donneur et accepteur impliquant spécifiquement des atomes d'hydrogène. Cette liaison hydrogène est notée D–H...A où D est l'atome donneur et A est l'atome accepteur. Elle est formée quand l'électronégativité définie par Pauling (Pauling, 1939), de D relativement à H dans la liaison covalente D-H est de telle sorte que l'électron de H est déplacé vers D de façon à ce que l'atome d'hydrogène soit partiellement chargé. Pour qu'un atome A soit accepteur il doit avoir un doublet libre ou des électrons π polarisables.

La valeur de la liaison hydrogène se situe dans un intervalle dont les limites supérieures et inférieures sont définies par les interactions de Van der Waals et les liaisons covalentes. Une forte liaison hydrogène ressemble à une liaison covalente et une liaison hydrogène faible ressemble à une interaction type Van der Waals.

On définit la liaison hydrogène par trois variables :

- ✓ La distance donneur-hydrogène : D–H.
- ✓ L'interaction hydrogène-accepteur : H...A.
- ✓ L'angle donneur-hydrogène-accepteur : D–H...A.

Il existe une relation entre l'interaction H...A et l'angle D-H...A ; plus l'interaction H...A est forte plus l'angle D-H...A est grand et plus la liaison hydrogène est faible plus l'angle est petit.

Suivant les valeurs de ces trois variables, on peut classer les liaisons hydrogène dans trois catégories différentes:

1. Liaisons fortes.
2. liaisons modérées.
3. liaisons faibles

Ces types de liaisons hydrogène peuvent être intramoléculaires quand le donneur et l'accepteur font partie de la même molécule et intermoléculaires quand ils font partie de deux molécules différentes. Quand D et A sont identiques les liaisons hydrogène sont dites hétéro nucléaires [10].

Tableau 4: Les types des liaisons hydrogène.

	Liaison fortes	Liaisons modérées	Liaison faibles
Energie de la liaison (Kcal/mol). Exemples :	15 - 40 [F...H...F] ⁻ [F...H...F] ⁺ P-OH...O=P	4 - 15 O-H...O=C N-H...O=C O-H...O-H	< 4 C-H...O N-H...F-C O-H... P
Distance : H...A(A) D... A(A) D-H...A(°)	D-H=A-A ~1.2-1.5 2.2-2.5 175-180	D-H<H...A ~1.5-2.2 2.5-3.5 130-180	D-H<<H...A 2.2-3.2 3.2-4.0 90-150
Vibrations symétriques de valence ν _S en IR(cm ⁻¹)	>25	5-25	<5

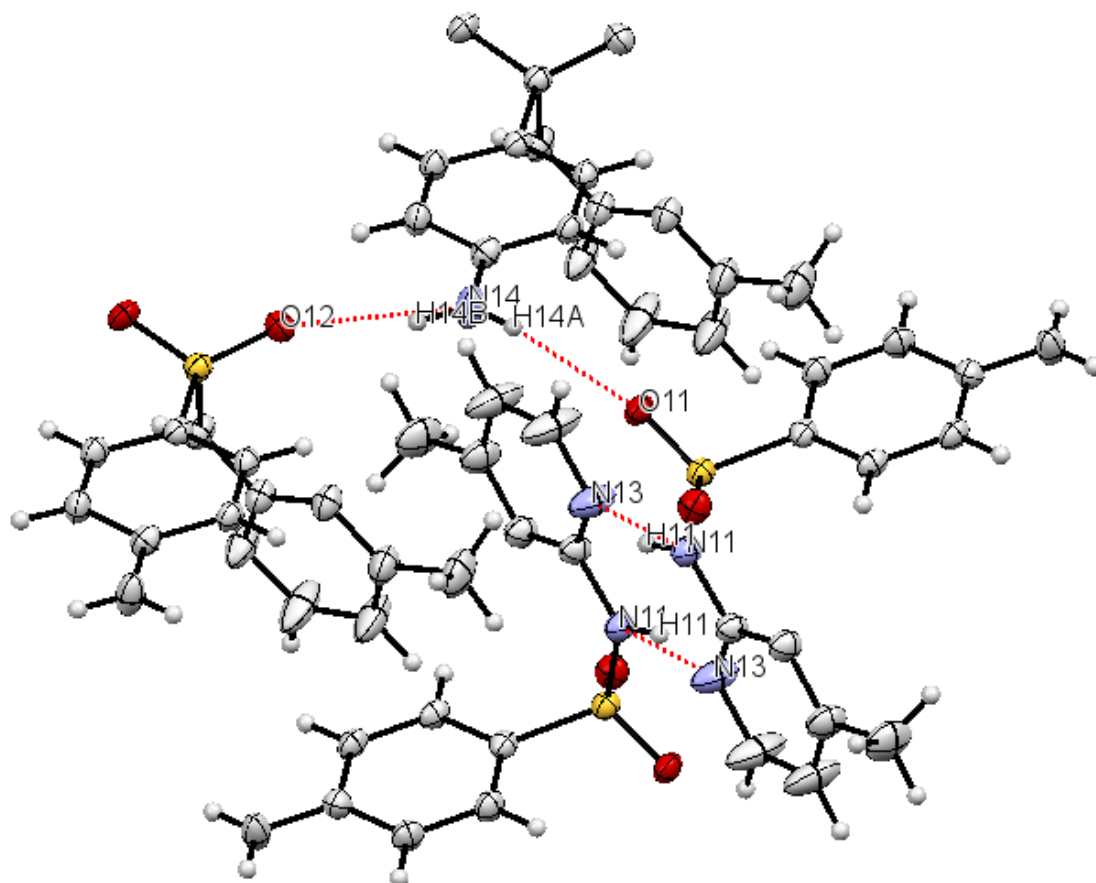


Figure 9: Liaisons hydrogène entourant chaque molécule de sulfamérazine

Tableau 5: Liaisons hydrogène au sein de la structure cristalline du composé (A1)

$D-H \cdots A$	$D-H$	$H \cdots A$	$D \cdots A$	$D-H \cdots A$
$N11-H11 \cdots N13^i$	0.88	2.08	2.912 (3)	158
$N14-H14A \cdots O11^{ii}$	0.88	2.43	3.089 (3)	132
$N14-H14B \cdots O12^{iii}$	0.88	2.14	2.985 (3)	160

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

Ces liaisons hydrogène forment un réseau tridimensionnel qui assure la jonction entre les différentes molécules constituant la structure cristalline de notre polymorphe (Figure 11).

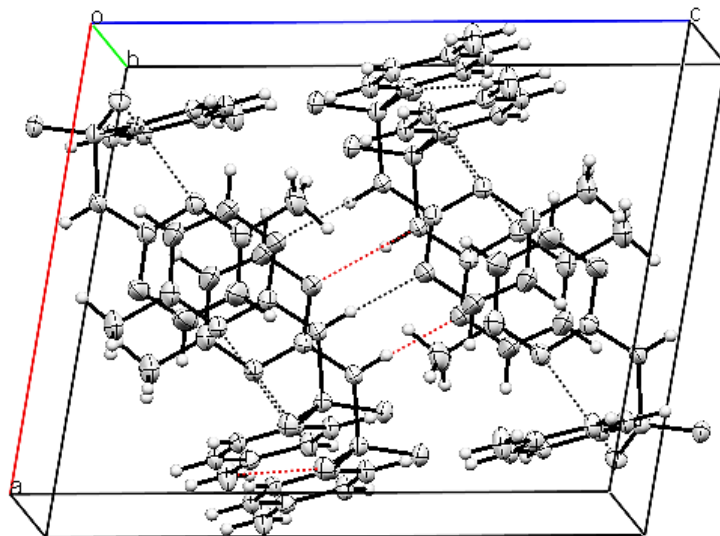


Figure 11: Réseau de liaisons hydrogène.

I. 4 Références

- [1]: Kuhnert-Brandstätter, M., & Wunsch, S. (1969). *Mikrochimica acta*, **(6)**, 1308.
- [2]: Acharya, K. R., Kuchela, K. N., & Kartha, G. (1982). *Journal of Crystallographic and Spectroscopic Research*, **12(4)**, 369-376.
- [3]: Caira, M. R., & Mohamed, R. (1992). *Acta crystallographica. Section B, Structural science*, **48(4)**, 492-498.
- [4]: Hossain, G. G. (2006). *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, **62(6)**, o2166-o2167.
- [5]: Farrugia, L. J. (1999). *J. Appl. Cryst.*, **32**, 837-838.
- [6]: Sheldrick, G. M. (1997). SHELXL97, SHELXS97 and SHELX97-2. *University of Göttingen, Germany*.
- [7]: Bruno, I. J., Cole, J. C., Edgington, P. R., Kessler, M., Macrae, C. F., McCabe, P., ... & Taylor, R. (2002). *Acta Crystallographica Section B: Structural Science*, **58(3)**, 389-397.
- [8]: Singh, T. P., Patel, U. R. M. I. L. A., & Haridas, M. (1984). *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications*, **40(12)**, 2088-2091.
- [9]: Abramenko, V. L., & Sergienko, V. S. (2002). *Zhurnal Neorganicheskoy Khimii*, **47(6)**, 905-914.
- [10]: Scheiner, S. (1997). *Hydrogen bonding: a theoretical perspective*. Oxford University Press on Demand.

CHAPITRE II:
COMPLEXE DE
COORDINATION

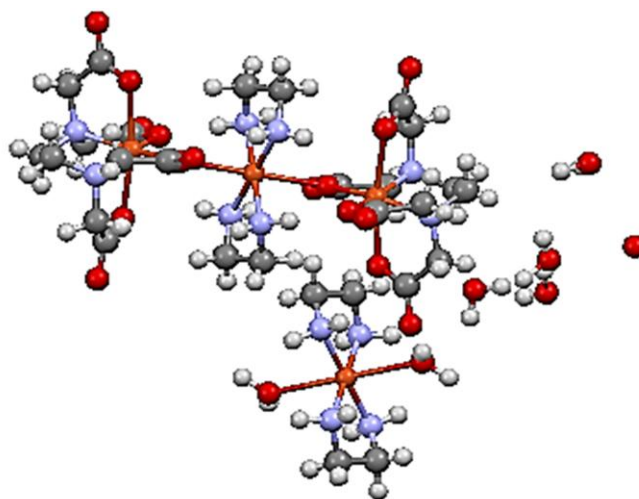
*diaquabis(ethylenediamine- κ^2
N,N')cuivre(ii) bis(sulfamerazinate)*

II. 1 Introduction

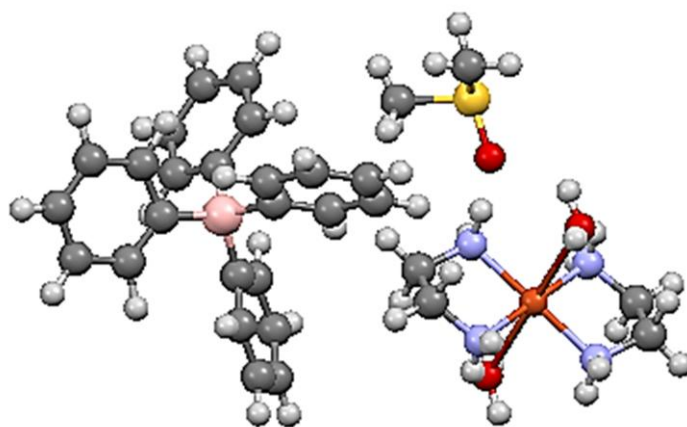
Ce chapitre est consacré à la synthèse et à la caractérisation des produits visés dans ce mémoire en utilisant la spectroscopie infrarouge FTIR, ainsi que la diffraction des RX sur monocristaux.

La synthèse d'un composé chimique consiste à faire réagir les composés de départ nécessaires ensemble afin d'obtenir le composé désiré. La chimie des complexes de cuivre avec l'éthylènediamine a attiré l'attention de nombreux chercheurs en raison de la présence des deux sites de coordination; en l'occurrence: le tris(éthylènediamine)cuivre diacétate [1], le chlorure de tris(éthylènediamine)cuivre(ii) éthylènediamine solvate [2], le tris(éthane-1,2-diamine-N,N')cuivre(ii) bis(trifluoroacétate) [3] et le tris(éthane-1,2-diamine)cuivre(ii) sulfate [4-6].

En effet, le premier complexe de cuivre avec le bis(éthylènediamine), notamment le (μ_2 -bis(éthylènediamine)-cuivre)-bis(éthylènediamine-tetraacétatocuire(ii)) diaquabis(éthylènediamine)-cuivre décahydrate (Figure 1.a), a été préparé pour la première fois par Sysoeva et ses collaborateurs en 1984 [7]. Deux autres structures se sont ensuite parues dans *J. Crystallogr. Spectrosc. Res. et Chem. Commun.* grâce aux travaux de Mahadevan *et al.* [8] et ceux de Emsley *et al.*, [9]. Il s'agit de diaqua-bis(éthylènediamine)-cuivre(II) bis(tetraphénylborate) diméthylsulfoxyde solvate (Figure 1.b) et de Diaqua-bis(éthylènediamine-N,N')-cuivre difluorure tétrahydrate (Figure 1.c). Le nombre des structures à base de ce cation a ensuite augmenté en faisant à chaque fois varier le contre-ion. On trouve par exemple la structure publiée par Sharma *et al.*, [10] dans *J. Mol. Struct.* et celle rapportée par Yazicilar *et al* [11] dans *Acta Crystallogr., Sect. E.* ; il s'agit de Diaqua-bis(éthylènediamine- \square^2 N,N')-cuivre(ii) bis (p-hydroxybenzoate) dihydraté (Figure 2.a) et de Diaqua-bis(éthylènediamine- κ^2 N,N')-cuivre(ii) 2,2'-dithio dinicotinatesesquihydrate (Figure 2.b), respectivement.



(a)

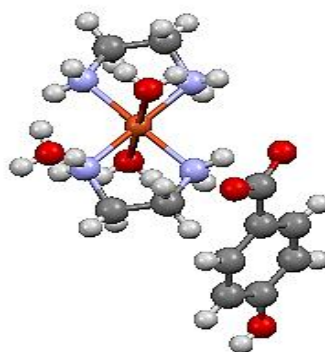


(b)

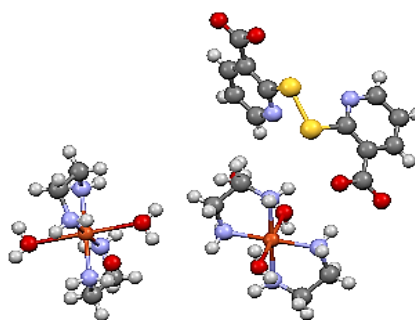


(c)

Figure 1: Structures des trois premiers complexes à base de cations diaquabis(éthylènediamine- $\kappa^2 N,N'$)cuivre(II) publiés en a) 1984, b) 1986 et c) en 1988.



(a)

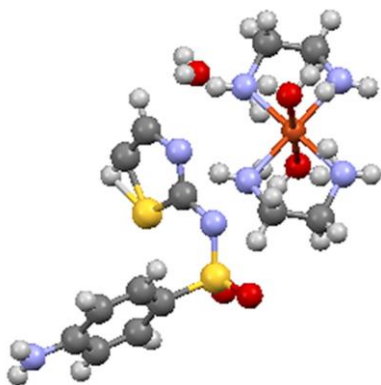


(b)

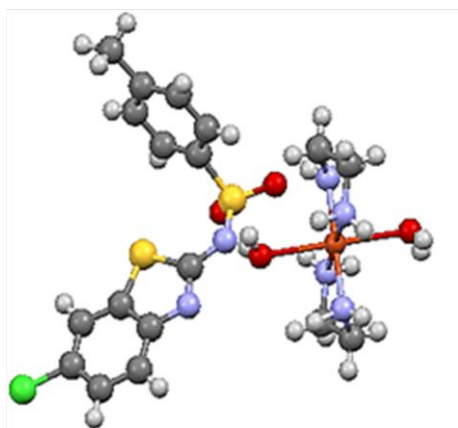
Figure 2: exemples des Structures de deux complexes à base de cations diaquabis(éthylènediamine- $\kappa^2 N,N'$) cuivre(II) avec différents contre-ions **a)** $[\text{Cu}(\text{En})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{p-hydroxybenzoate})_2, 2\text{H}_2\text{O}$ et **b)** $[\text{Cu}(\text{En})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{dithio dinicotinatesesquihydrate}), 1.5(\text{H}_2\text{O})$.

Cependant, deux complexes de cuivre seulement ayant pour contre-ion des dérivés de sulfamides ont été synthétisés. Apparus tous les deux au début de ce millénaire, ces complexes: le diaqua-bis(éthylènediamine)cuivre(ii) bis (4-amino-N-2-thiazolylbenzèno-sulfonamide) dihydrate (Figure 3.a) [12] exhibant une molécule de sulfathiazoledéprotonée et le diaqua-bis(éthylènediamino)cuivre(ii) bis(N-2-(6-chlorobenzothiazole)toluènesulfon-amidate) (Figure 3.b) [13] ayant un dérivé sulfamidé déprotoné de N-benzothiazole, ont présenté des propriétés antibactériennes intéressantes.

Le complexe étudié dans ce chapitre représente le troisième complexe de cuivre à base de sulfamidate et d'éthylènediamine, et la première structure cristalline où la molécule sulfamérazine joue le rôle d'un contre-ion (sulfamérazinate).



(a)



(b)

Figure 3: Structures des deux complexes de cuivre ayant pour contre-ion des sulfamidates a) $[Cu(En)_2(OH)_2] \cdot (Stz)_2 \cdot 2H_2O$, b) $[Cu(En)_2(OH)_2] \cdot (Bthz)_2$.

II. 2 Réactifs et solvants

Les données principales des réactifs utilisés dans la synthèse sont récapitulées dans le **Tableau 1**.

Tableau 1: Données principales des réactifs et des solvants utilisés pour la synthèse.

Produit	Formule	T _{éb} (°C)	T _f (°C)	Masse molaire (g/mol)
acétate de cuivre	Cu(CH ₃ CO ₂) ₂	/	115	181,63
Sulfamérazine	C ₁₁ H ₁₁ N ₄ O ₂ S	/	235	264,305
Ethylènediamine	C ₂ H ₈ N ₂	116	8	60,1
Methanol	CH ₃ OH	65	-98	32,04
L'eau	H ₂ O	100	0	18

II. 3 Montage de synthèse

Le montage expérimental utilisé dans la synthèse du complexe de cuivre est le montage à reflux illustré à la figure 4 et constitué des éléments suivants :

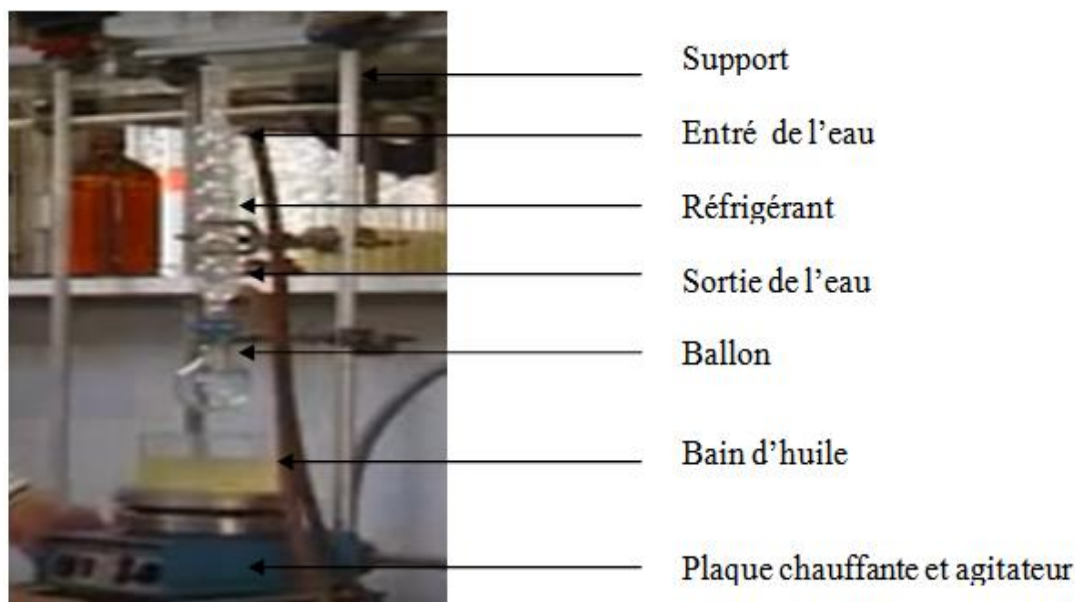
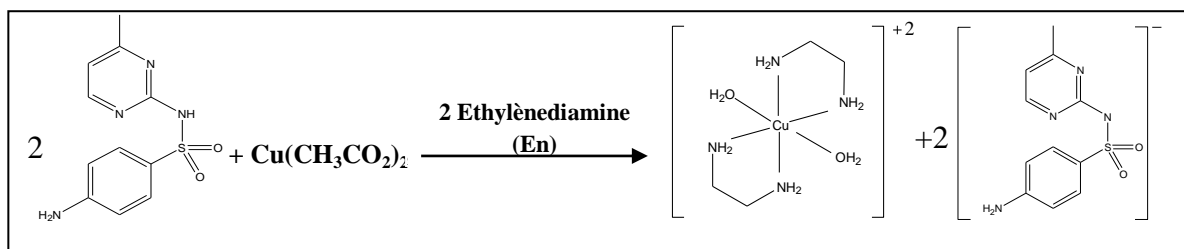


Figure 4: Montage à Reflux.

II. 4 Mode opératoire

Le complexe diaquabis(éthylènediamine- κ^2N,N')cuivre(II) bis(sulfamérazinate) (**A2**) a été préparé suivant ce mode opératoire:

On dissout 0.5 mmol d'acétate de cuivre $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2$ dans 5ml de méthanol (CH_3OH), on y ajoute ensuite 0,264 g de sulfamérazine dans 5 ml de méthanol. Après quelques minutes d'agitation, on ajoute goutte à goutte un excès d'éthylènediamine. Le mélange a été agité et maintenu sous chauffage à reflux pendant 4h. Le mélange a été ensuite filtré afin d'éliminer toute trace de réactifs insolubles et le filtrat résultant a été laissé à température ambiante jusqu'à ce que des monocristaux bleus se forment après une évaporation lente durant plusieurs jours.



Schème 1: Réaction de synthèse du complexe (A2).

II. 5 TECHNIQUES DE CARACTERISATIONS UTILISEES

II. 5. 1 caractérisation par spectroscopie IR

Le spectre FTIR (Figure 5) du complexe de cuivre (**A2**) a été réalisé à l'aide d'un spectrophotomètre FTIR-8400 à transformée de fourrier modèle SHIMADZU à température ambiante dans un domaine de nombre d'onde allant de 400 à 4000 cm^{-1} . Etant donné que le bromure de potassium ne présente aucun pic dans le domaine exploité, toutes les bandes de vibrations enregistrées sont par conséquent propres au complexe.

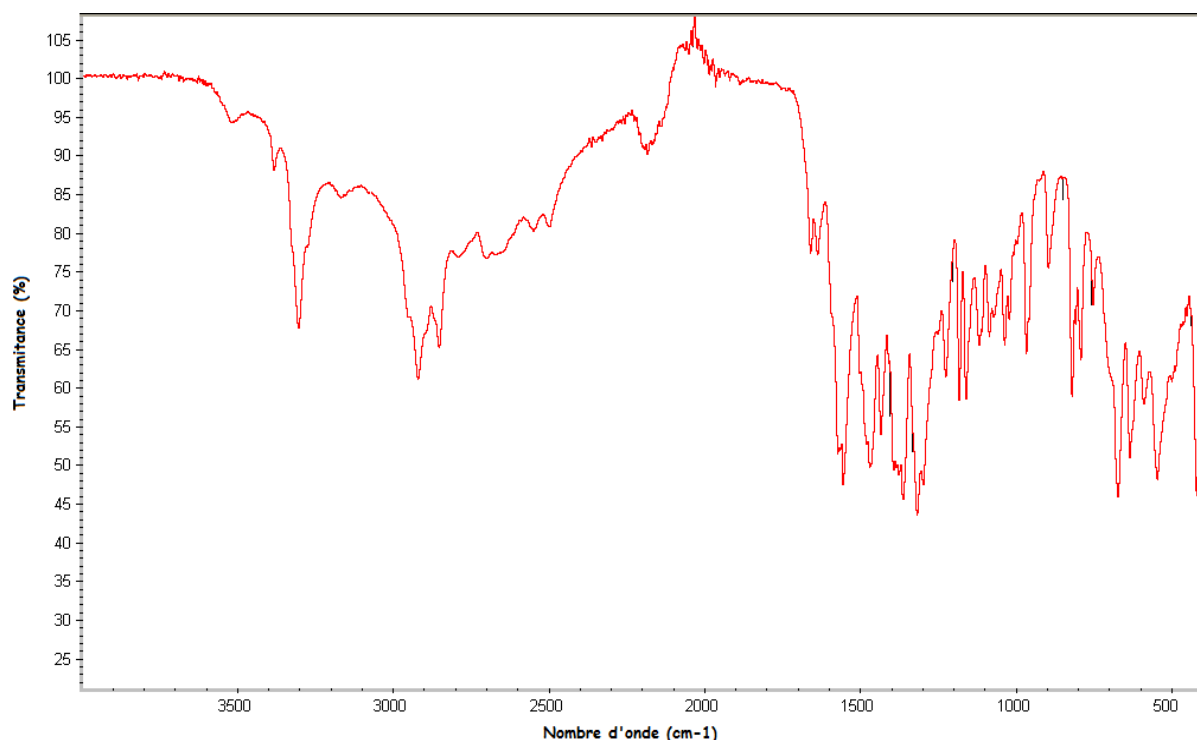


Figure 5: Spectre infrarouge du complexe (A2).

➤ **Modes de vibration du cation $[\text{Cu}(\text{en})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$**

- Le spectre infrarouge montre la présence d'une bande aux alentours de 3000 - 3600 cm^{-1} correspondante au groupement ($-\text{OH}$) attribuable à l'élongation des molécules d'eau coordonnées $\nu(-\text{OH})$. Ces dernières présentent également un pic vers 1640 cm^{-1} qui est dû à la vibration de déformation $\delta(\text{H}_2\text{O})$ [14].
- L'étude du spectre IR du complexe indique deux bandes d'intensité moyenne observées à 2910 et 2850 cm^{-1} qui sont associées aux vibrations d'élongation asymétrique $\nu_{\text{as}}(-\text{CH}_2)$ et symétrique $\nu_{\text{s}}(-\text{CH}_2)$ [15], et on a une bande d'absorption caractéristique du mode d'élongation d'amine ($-\text{NH}_2$) à 3300 cm^{-1} . De plus, le pic observé à 1660 cm^{-1} est dû à la vibration de déformation $\delta(-\text{NH}_2)$. Ceci montre que l'éthylènediamine est liée au cuivre par ses deux atomes d'azote. une bande de vibration de la liaison C-N est située vers 1274 cm^{-1} .

- On a une bande forte à 550 cm^{-1} relative à la liaison (Cu–N), ce qui indique que le ligand aminé coordine avec le métal [16]. Il existe une autre bande d'absorption caractéristique dans la zone $416\text{--}479\text{ cm}^{-1}$ qui exprime la coordination de l'eau avec le métal et qui est due à la vibration de la liaison Cu–O [17,18]. Des valeurs similaires ont été observées dans des complexes de cuivre à base du ligand éthylènediamine, notamment $[\text{Cu}(\text{en})\text{Py}_2](\text{ClO}_4)_2$ et $[\text{Cu}(\text{en})(\text{ImzI})_2](\text{ClO}_4)_2$ avec Py = pyridine et ImzI = imidazole [19].

➤ Modes de vibration du sulfamérazinate

On a plusieurs bandes caractéristiques qui justifient la présence de cette molécule:

- Dans la région $3340\text{--}3260\text{ cm}^{-1}$ une bande correspond à la vibration d'élongation de la fonction amine dans la position para-, et la bande forte dans la région $3288\text{--}3198\text{ cm}^{-1}$ du spectre est issue du mode de vibration $\nu(-\text{NH})$. Celle-là est considérée comme une preuve de la déprotonation de la fonction $-\text{SO}_2-\text{NH}-$ et la formation d'un anion sulfamérazinate [20].
- Les deux bandes de faibles intensités dues aux vibrations de la liaison C–H dans les groupements $-\text{CH}$ aromatiques et $-\text{CH}_3$ apparaissent vers 3170 et 2950 cm^{-1} [21].
- Les modes de vibration caractéristiques de la fonction $-\text{SO}_2$, notamment $\nu_{\text{as}}(-\text{SO}_2)$, $\nu_{\text{s}}(-\text{SO}_2)$ et $\delta(-\text{SO}_2)$, ont été observés à 1360 , 1160 et 600 cm^{-1} [22-24].

II. 5. 2 caractérisations par la diffraction des RX sur monocristaux

II. 5. 2. 1 Collecte des données

L'enregistrement des données a été réalisé à 293 K sur un diffractomètre Oxford Diffraction Gemini utilisant la radiation $K\alpha$ du Molybdène ($\lambda = 0.71069\text{ \AA}$) dans un domaine angulaire en θ allant de 2.847° à 29.281° . Le monocristal en question est bleu sous forme de block de dimension $0.41 \times 0.36 \times 0.17\text{ mm}$. La détermination de la maille a été faite sur 4738 réflexions enregistrées dans le domaine (h: - 10 à 7, k : -9 à 11 et l: - 20 à 18). 3361 réflexions avec $I > 2\text{ s}(I)$ sont utilisées pour la résolution structurale. Les données cristallographiques sont représentées dans le **Tableau 2**.

Tableau 2: Données cristallographiques et conditions d'enregistrement du complexe (A2).

Données cristallographiques	
Formule Chimique	[Cu(C ₂ H ₈ N ₂) ₂ (H ₂ O) ₂](C ₁₁ H ₁₁ N ₄ O ₂ S) ₂
Masse molaire (g.mol ⁻¹)	746.41
Système cristallin	Triclinique
Groupe d'espace	P $\bar{1}$
a (Å)	7.5429(4)
b (Å)	8.1800(5)
c (Å)	14.8434(8)
α (°)	75.299(5)
β (°)	82.800(5)
γ (°)	78.873(5)
V (Å ³)	866.40(9)
Z	1
T	293 K
Dimension du cristal (mm ³)	0.41 × 0.36 × 0.17

Conditions d'enregistrement

Diffractomètre	Oxford Diffraction Gemini
Réflexions mesurées	4738
Réflexions indépendantes	4020
Réflexions avec [I > 2s(I)]	3361
θ_{\min} (°)	2.847
θ_{\max} (°)	29.281

II. 5. 2. 2 Résolution et Affinement de la Structure

L'ensemble des données de diffraction de ce complexe ont été traitées, à l'aide du programme WinGX [25], dans le groupe d'espace P $\bar{1}$ du système Triclinique avec les paramètres de maille indiqués dans le **tableau 2**. Le modèle structural du composé a été proposé à l'aide des méthodes directes par le programme SIR2004 [26]. L'affinement final du modèle structural a été effectué au moyen du programme

SHELXL-2013[27] en utilisant la méthode des moindres carrées sur F^2 . Ce dernier a conduit aux facteurs de reliabilité non pondéré $R[F^2 > 2s(F^2)] = 0,037$ et pondéré $wR(F^2) = 0,097$ avec une estimation de la variance (goodness of fit) de 1.049. Les résultats de l'affinement sont consignés dans le **Tableau 3**.

Tableau 3: Résultats d'affinement du complexe (A2).

Affinement en F^2	Valeurs
$R [F^2 > 2s(F^2)]$	0,037
$wR (F^2)$	0,097
S	1.049
Nombre de réflexions	4020
$\Delta\rho_{\max} (\text{\AA}^{-3})$	0.331
$\Delta\rho_{\min} (\text{\AA}^{-3})$	-0.375

II. 5. 2. 3 Représentation de la Structure

La représentation structurale a été réalisée à l'aide de programme *Mercury 3.3* [28] *Diamond 4.0 Beta 1* [29].

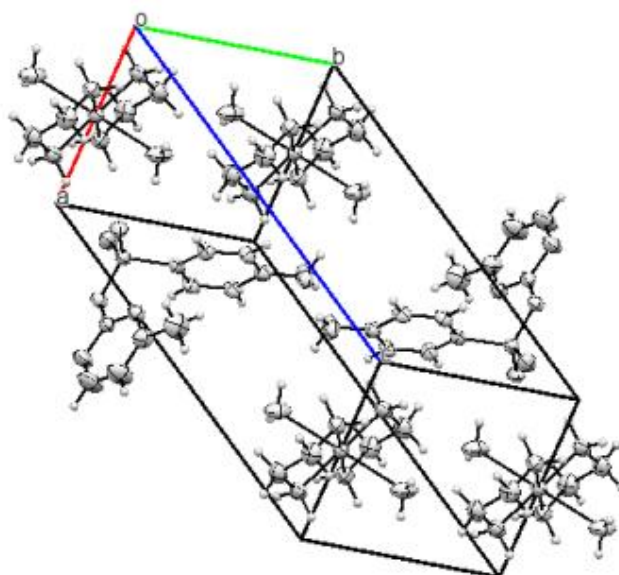


Figure 6: représentation en perspective de la structure cristalline du complexe (A2).

II. 5. 2. 3. 1 Unité asymétrique

L'unité asymétrique du complexe est constituée d'une molécule de sulfamérazine et un fragment $[\text{Cu}(\text{En})\text{H}_2\text{O}]^{+2}$. On observe que l'atome de cuivre occupe une position spéciale sur la moitié de l'arête (Ox) avec les coordonnées (1/2,0,0), et les autres atomes de la molécule sont dans des positions générales (Figure 7).

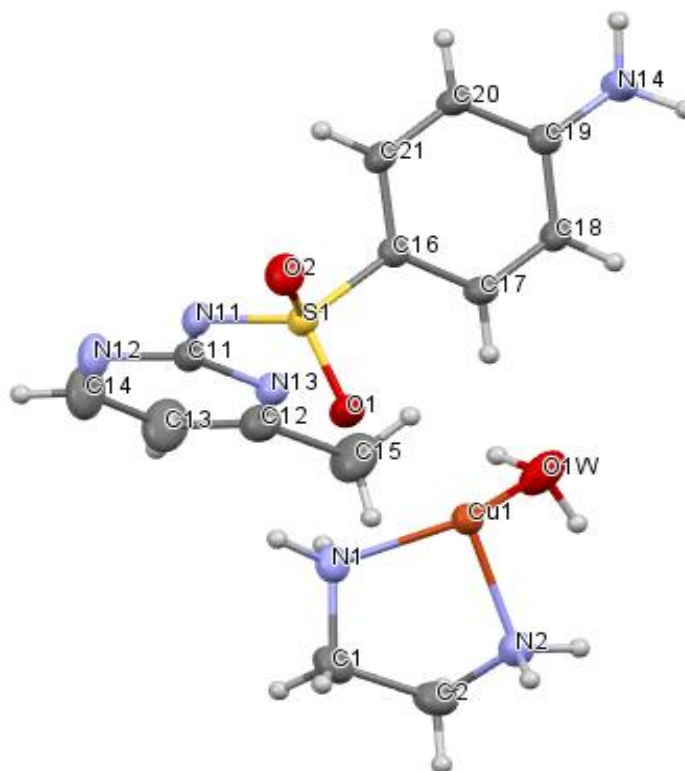


Figure 7: Unité asymétrique du complexe (A2).

II. 5. 2. 3. 2 Description de la Structure cristalline

Dans ce complexe, le centre métallique a une géométrie octaédrique, le centre de cet octaèdre $[\text{Cu}(\text{En})(\text{H}_2\text{O})_2]^{+2}$ est l'atome du métal Cu qui est coordonné à quatre atomes d'azote de deux ligands éthylènediamine et deux atomes d'Oxygène de deux molécules d'eau. Les quatre atomes N des ligands dans le plan équatorial forment un arrangement plan carré. La géométrie octaédrique est complétée par les deux atomes d'oxygène des deux molécules d'eau occupant les positions axiales. La figure 8 illustre les atomes en vert qui représente l'octaèdre.

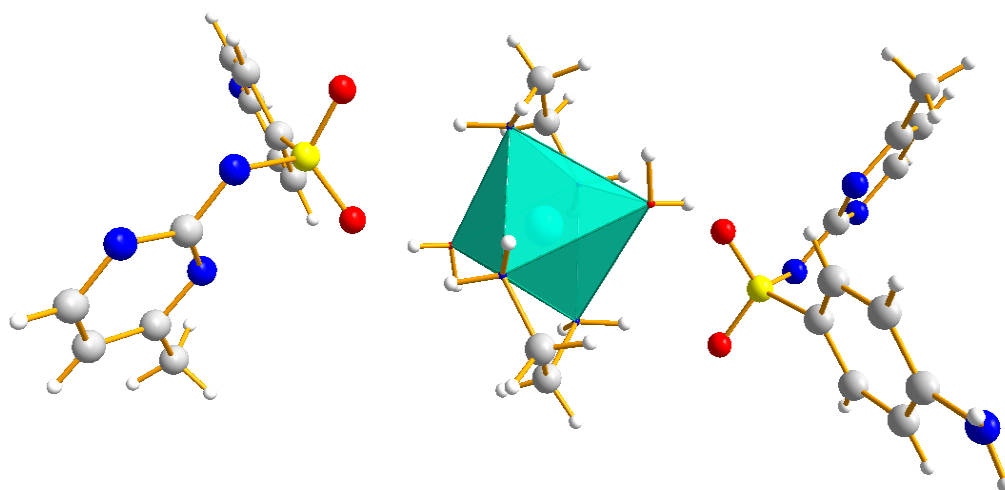


Figure 8: la géométrie octaédrique du centre métallique du complexe (A2).

Le cation $[\text{Cu}(\text{En})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ est stabilisé par la présence de deux anions sulfamérazinate ($\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}^-$). Des projections suivant les plans (*bc*) (figure 9), (*ac*) (figure 10) et (*ab*) (figure 11) ont permis de décrire l'empilement cristallin du complexe.

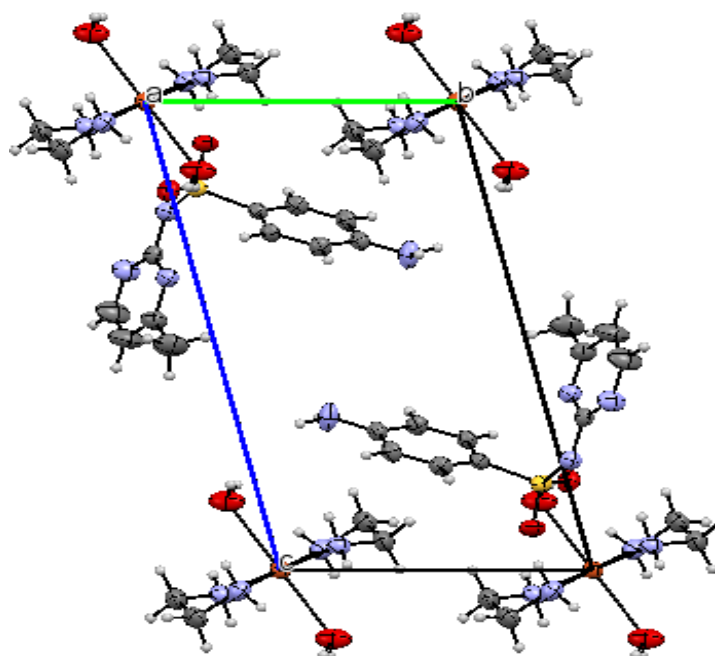


Figure 9: Projection de la structure suivant le plan (*bc*).

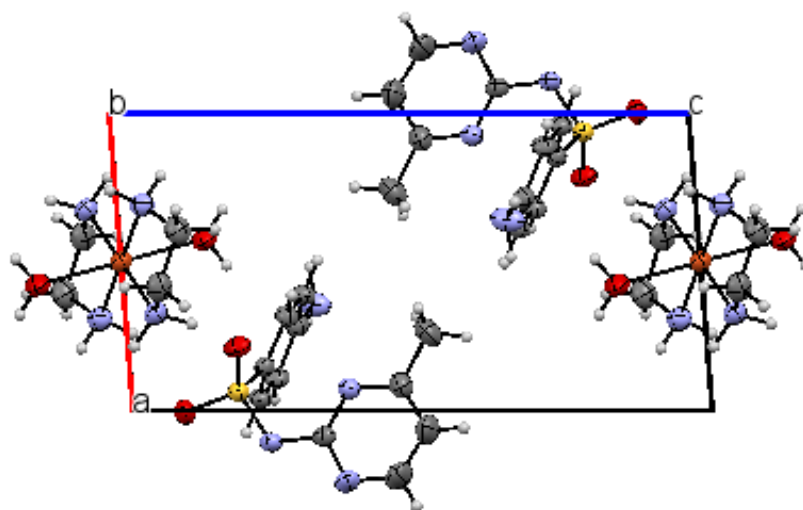


Figure 10: Projection de la structure suivant le plan (ac).

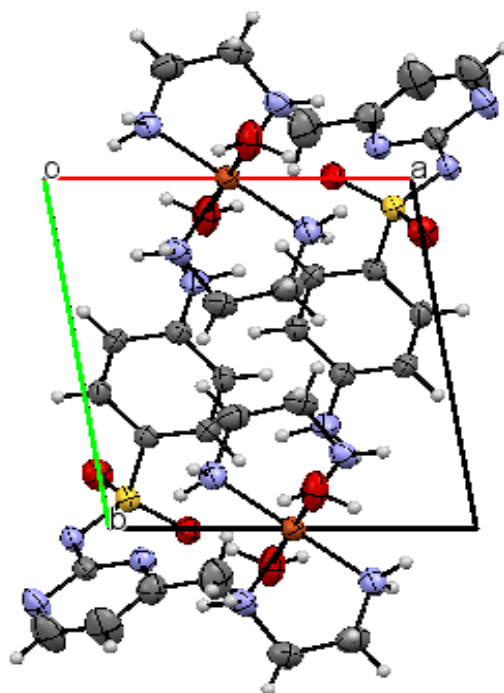


Figure 11: Projection de la structure suivant le plan (ab).

La figure 12 montre que l'empilement de la structure cristalline du complexe selon l'axe *c* se présente comme une alternance de chaîne cationique $[\text{Cu}(\text{En})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ (la chaîne représentée en vert) , et de deux chaînes anioniques de sulfamérazinate (dessinées en bleu) .

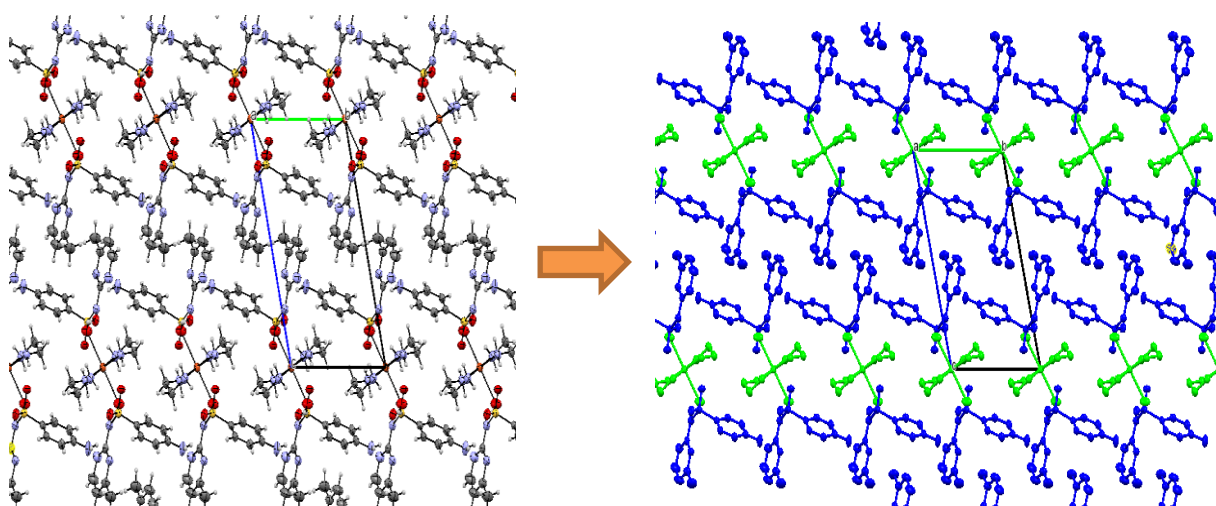


Figure 12: Empilement de la structure cristalline dans le plan (*bc*).

II. 5. 2. 3. 2. a Entités cationiques

Les valeurs des angles et des longueurs des liaisons autour de la sphère de coordination de l'ion Cu^{II} indiquent une élongation axiale importante de la géométrie octaédrique. En effet, la distance de la liaison axiale $\text{Cu}-\text{O}$ égale à 2.513(2) Å, est supérieure à celles des liaisons équatoriales du cuivre avec des longueurs de liaisons $\text{Cu}-\text{N}$ de 2.001(19) et 2.016(18)Å. Les autres déformations sont relativement minimales: notamment les angles $\text{N1}-\text{Cu1}-\text{O1w}$ et $\text{N1}^i-\text{Cu}-\text{O1w}$ dont les valeurs sont légèrement différentes de 90° (97.25° et 82.75° , respectivement). Cependant, l'angle $\text{O1w}-\text{Cu}-\text{O1w}^i$ est de 180° et ($\text{N2}-\text{Cu}-\text{O1w}$, $\text{N2}^i-\text{Cu}-\text{O1w}$) s'approchent de 90° (avec les valeurs respectives 88.84° et 91.16°). Les distances $\text{Cu}-\text{N}$ (Tableau 4) sont comparables avec celles relevées pour des complexes similaires [30-33], en l'occurrence diaquabis(éthylènediamine- κ^2 N,N')cuivre(II) éthylènediaminebicarboxylate (*DECEB*) et diaquabis(éthylènediamine- κ^2 N, N')cuivre(II) *N*-carboxyglycinate (*DECCG*) [34].

Tableau 4: Longueurs des liaisons $\text{Cu}-\text{N}$ (Å) autour de la sphère de coordination du complexe (*A2*) et de complexes similaires.

	(<i>A2</i>)	(<i>DECEB</i>) [34]	(<i>DECCG</i>) [34]
$\text{Cu1}-\text{N1}$	2.001(19)	1.996(2)	2.007(3)
$\text{Cu1}-\text{N2}$	2.016(18)	2.022(3)	2.024(3)
$\langle \text{Cu}-\text{N} \rangle$	2.008(18)	2.009(2)	2.015(3)

De plus, la longueur de la liaison Cu–O est en parfait accord avec celle rapportée dans des complexes à base du cation $trans$ -[Cu(En)₂(OH₂)₂]²⁺, notamment le diaquabis(éthylènediamine- κ^2 N,N')cuivre(II)bis[3-(3-pyridyl)-propionate] dihydrate (**DECPP**) [35] et diaquabis(éthylènediamine- κ^2 N,N')cuivre(II)2-aminobenzoate (**DECAB**) [36] (**Tableau 5**).

Tableau 5: Distances Cu–O (Å) relevées autour du centre métallique au sein du complexe (A2) et des dérivés homologues.

	(A2)	(DECPP) [35]	(DECAB) [36]
Cu1–O1w	2.513(2)	2.503(2)	2.503(4)

L'empilement des cations se présente sous forme de chaînes monodimensionnelles disposées parallèlement aux axes *b* et *c*. Un fragment de la structure cristalline exhibant les octaèdres cationiques qui constituent ces chaînes infinies est illustré à la (Figure 13).

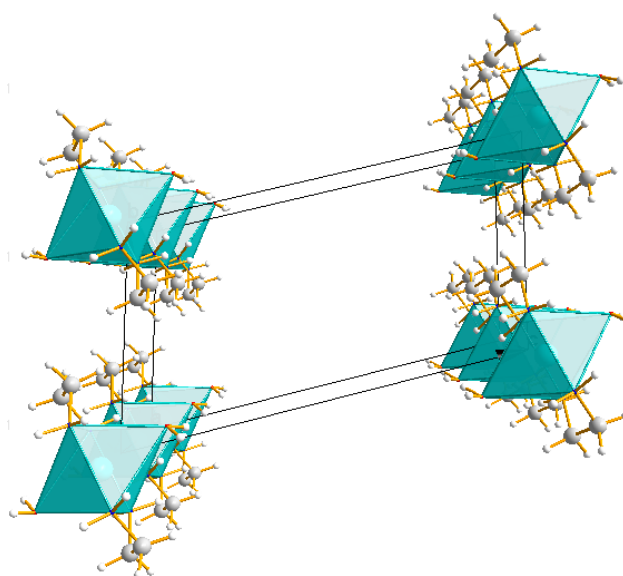


Figure 13: Disposition des octaèdres cationiques parallèlement au plan (*bc*).

II. 5. 2. 3. 2. b Entités anioniques

L'anion sulfamérazinate présente une géométrie régulière de même ordre de grandeur que celles rapportées pour des composés comportant des anions sulfamérazinates; notamment 4-amino-N-(4,6-diméthyl-pyrimidinium-2-yl)benzènesulfonamidate benzamide (*MSMB*) [37] et 9-Aminoacridinium N¹-(4,6-diméthyl-2-pyrimidiny)ulfanilamidate (*AMSM*) [38]. Les distances les plus pertinentes relevées autour des anions du complexe (*A2*) en comparaison avec des composés similaires sont consignées dans le (**Tableau 6**).

Tableau 6: Récapitulatif des longueurs des liaisons (Å) autour des dérivés sulfamérazinates dans le complexe (*A2*) et des composés similaires.

	(<i>A2</i>)	(<i>MSMB</i>) [37]	(<i>AMSM</i>) [38]
<S–O>	1.452(2)	1.446(3)	1.456(2)
S–C	1.752(3)	1.745(4)	1.769(4)
S–N	1.580(2)	1.597(4)	1.572(3)
C _{Benz} –N	1.364(4)	1.357(7)	1.395(5)
<C–C> _{Benz}	1.388(3)	1.391(5)	1.384(5)
C _{Pyrm} –N	1.370(3)	1.331(5)	1.356(4)
<C–C> _{Pyrm}	1.347(4)	1.358(6)	1.353(5)

Toutes les distances et angles de liaison autour du complexe sont rassemblés dans l'annexe

La structure cristalline du complexe consiste en anions sulfamérazinate dont l'empilement se présente comme une alternance de chaînes anioniques le long de l'axe *c*, qui génèrent des doubles chaînes par la présence d'un centre de symétrie à $z = \frac{1}{2}$ suivant la même direction. Ces dernières se développent parallèlement à l'axe *a* (Figure 14.b).

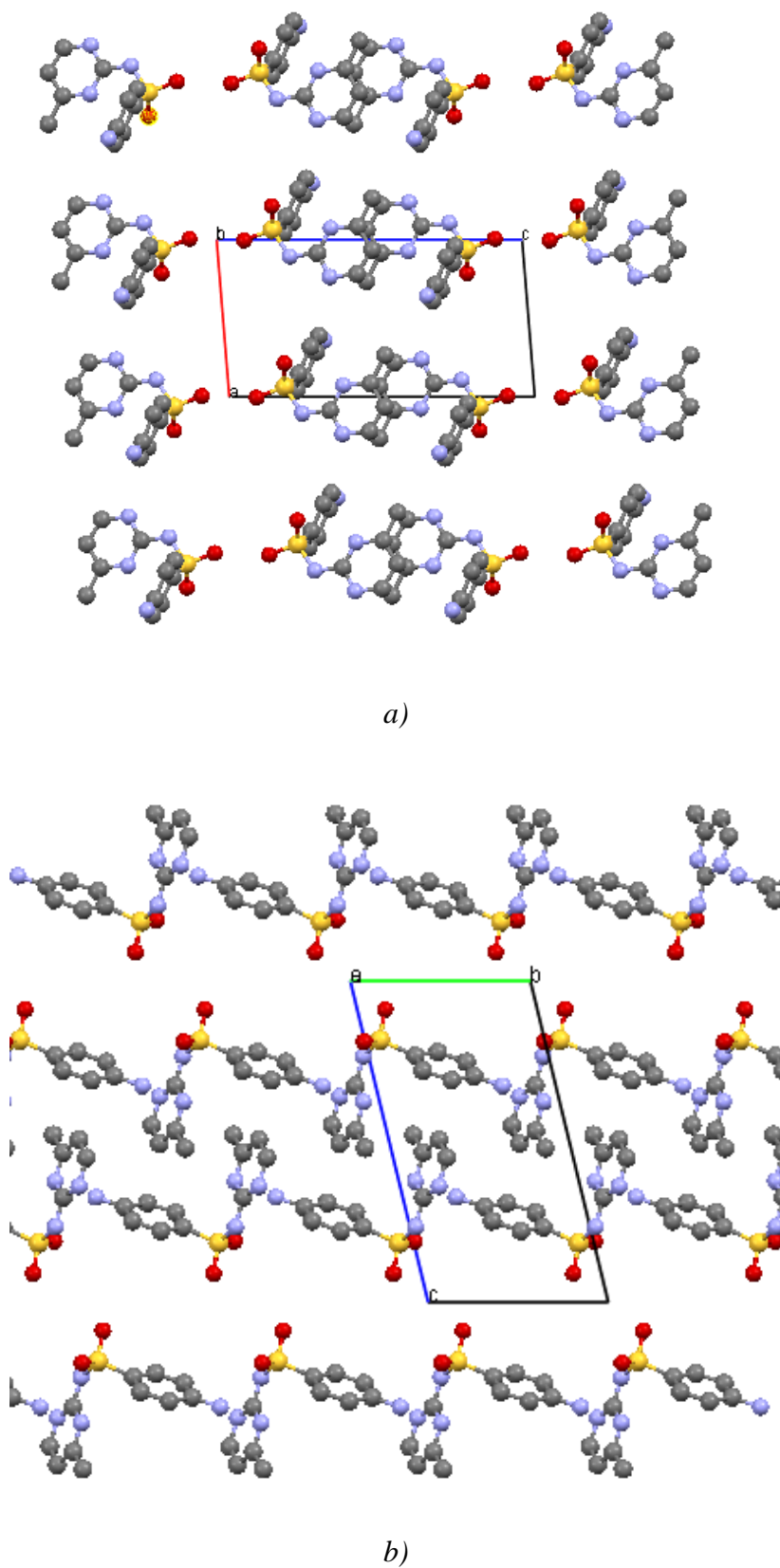


Figure 14: Projections des anions sulfamérazinate sur les plans a) (ac), b) (bc)

II. 5. 2. 3. 3 Liaisons Hydrogène

Il existe quatre types de liaisons hydrogène dans la structure cristalline du complexe (A2), de type N—H...O, O—H...O, C—H...O et O—H...N (figure 15), observées entre les différentes molécules du complexe. Les liaisons hydrogène caractéristiques du complexe sont reportées dans le **Tableau 7**.

Tableau 7: Liaisons hydrogène au sein de la structure cristalline du complexe

D—H...A	D—H	H...A	D...A	D—H...A
N1—H1NA...O2 ⁱ	0.9700	2.0900	3.022 (3)	162.00
O1W—H1W...O1	0.8500	2.0700	2.816 (2)	145.00
N1—H1NB...O1	0.9700	2.4100	3.219 (2)	140.00
O1W—H2W...N11 ⁱⁱ	0.9500	1.9200	2.858 (2)	171.00
N2—H2NA...O2 ⁱⁱ	0.9700	2.3300	3.189 (3)	147.00
N2—H2NA...N11 ⁱⁱ	0.9700	2.4700	3.319 (3)	145.00
N2—H2NB...O2 ⁱⁱⁱ	0.9700	2.4200	3.277 (3)	147.00
N14—H14A...N12 ^{iv}	0.9300	2.0900	3.003 (3)	166.00
N14—H14B...O1 ^v	0.9500	2.2100	2.993 (3)	140.00
N14—H14B...N13 ^v	0.9500	2.4400	3.215 (3)	139.00
C17—H17	0.9300	2.5500	2.915 (3)	104.00

codes de symétrie: (i) $-x+2, -y, -z$; (ii) $x-1, y, z$; (iii) $-x+1, -y, -z$; (iv) $x-1, y+1, z$; (v) $x, y+1, z, \dots O1$

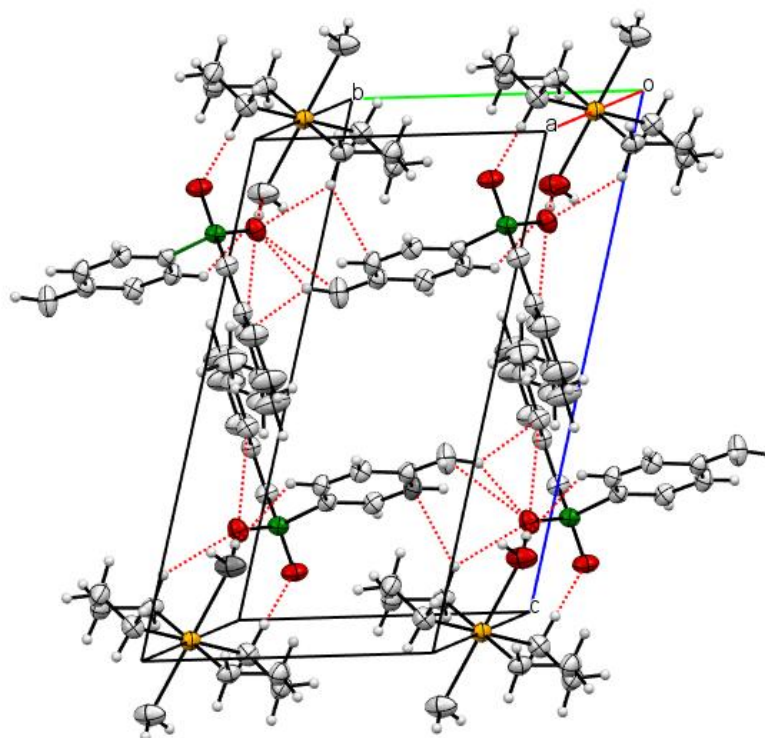


Figure 15: Projection en perspective de la maille visualisant les liaisons hydrogène au sein du complexe (A2).

Ces liaisons hydrogène donnent un réseau tridimensionnel qui assure la jonction entre les différentes molécules constituant la structure cristalline du composé étudié.

II. 5. 2. 3. 3. b Liaisons cation-anion

Il y a six liaisons d'hydrogène centro-symétriques de type O—H \cdots N, O—H \cdots O et N—H \cdots O (Figure 16). Les deux premiers types des liaisons sont à travers l'oxygène O1_w, de l'eau qui joue le rôle d'un double-donneur, et ce pour générer par conséquent une liaison hydrogène chélatée avec l'atome d'azote déprotoné N11 et l'oxygène O1 du groupement sulfonyle [O1_w—H1_w \cdots O1 : 2.816(2) Å et O1_w—H2_w \cdots N11 : 2.858(2) Å].

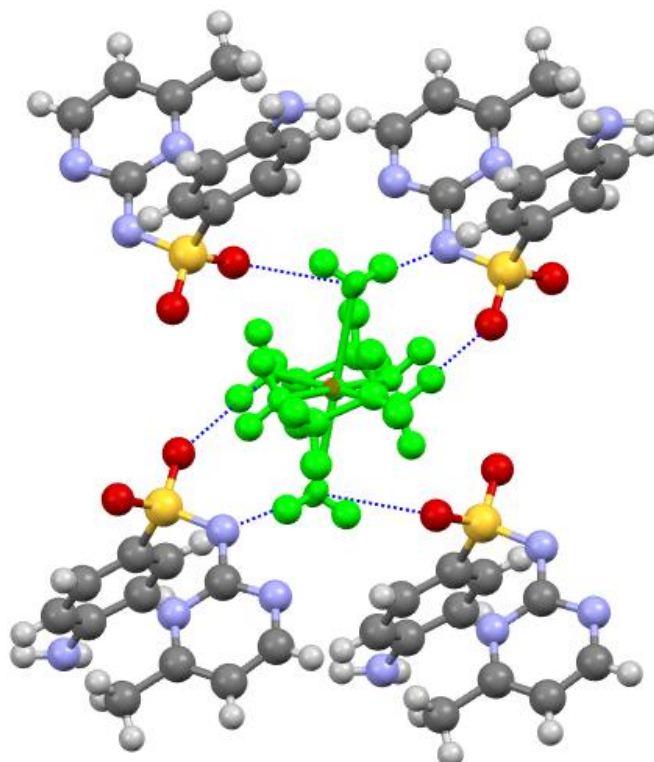


Figure 162: Environnement des cations dans le cristal (A2).

De plus, le groupement amine du ligand éthylènediamine forme une liaison N—H \cdots O avec l'oxygène O2 du groupement sulfonyle [N1—H1NA \cdots O2 : 3.022(3) Å]. Quatre liaisons hydrogène faibles de type N—H \cdots O et N—H \cdots N ont été par ailleurs relevées entre cation-anion, ayant des distances D \cdots A supérieures à 3.00 Å [N1—H1NB \cdots O1, N2—H2NA \cdots O2, N2—H2NA \cdots N11 et N2—H2NB \cdots O2]. Il est à noter qu'aucune interaction entre cation-cation n'a été observée.

II. 5. 2. 3. 3. c Liaisons anion-anion

Quant aux entités sulfamérazinates, chacune est entourée de quatre anions et de deux cations, en jouant le rôle de donneurs et d'accepteurs d'hydrogène à la fois, avec un total de quatre liaisons centrosymétriques anion-anion (Figure 17). L'atome d'azote N14 du sulfamérazinate est doublement donneurs de deux liaisons hydrogène de type N—H \cdots O, engageant ainsi l'atome d'azote N12 du cycle pyrimidique d'un anion et l'oxygène O1 lié au groupement sulfonyle d'un autre ion [N14—H14A \cdots N12 : 3.003(3) Å et N14—H14B \cdots O1 : 2.993(3) Å].

De plus, deux liaisons de type N—H...N et C—H...O ont été observées entre les anions [N14—H14B...N13 : 3.215(3) Å et C17—H17...O1 : 2.915 (3) Å].

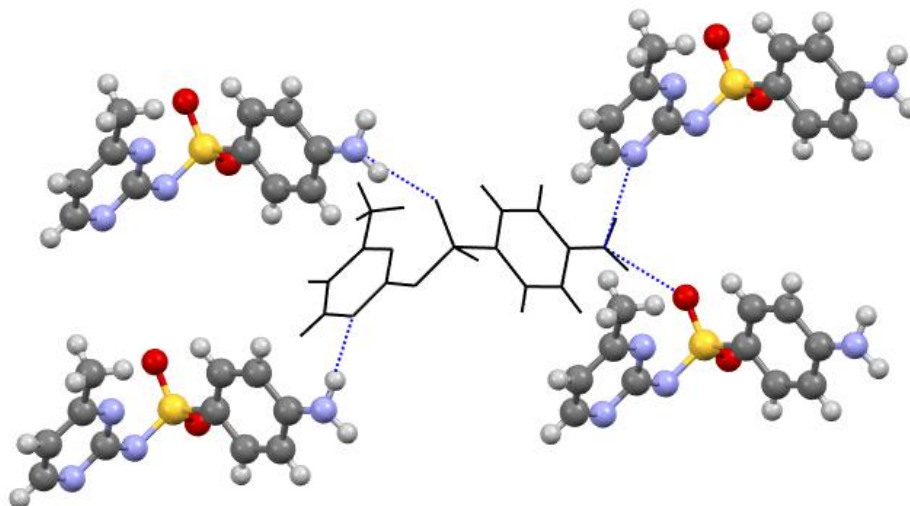


Figure 173: Liaisons hydrogène anion-anion autour des sulfamérazinates dans la structure cristalline du complexe (A2).

II. 6 Techniques Bactériologiques

II. 6. 1 Les tests biologiques

Nous avons étudié la sensibilité des souches vis-à-vis du complexe (A2) en utilisant des antibiogrammes standards. Ainsi, on mesure la zone circulaire autour des disques correspondant à chaque souche en mm, puis il sera possible de calculer les concentrations critiques du complexe.

On définit deux concentrations critiques:

CMI : concentration minimale inhibitrice ou CMI (en anglais MIC, pour Minimal inhibitory concentration). Dans la pratique, on définit la CMI comme la concentration minimale d'antibiotique permettant d'inhiber (bactériostase) totalement la multiplication bactérienne, après 18 à 24 heures de contact à 37 °C.

CMB : la concentration minimale bactéricide, qui est la plus faible concentration permettant de détruire ou de tuer (bactéricide) 99,99 % des bactéries après 18 à 24 heures de contact avec l'antibiotique.

L'analyse de la concentration minimale bactéricide et de la concentration minimale inhibitrice (CMB/CMI) permet de caractériser l'effet de l'antibiotique étudié sur une souche bactérienne donnée:

- Lorsque le rapport CMB / CMI = 1, l'antibiotique est dit « bactéricide absolu »
- S'il est proche de 1, l'antibiotique est dit « bactéricide »
- S'il est supérieur à 2, l'antibiotique est dit simplement « bactériostatique » [38].

II. 6. 2 Le mode opératoire

➤ Préparation du milieu de culture (Solide Mueller Hinton)

On met le **milieu de culture** Mueller Hinton dans l'autoclave pendant 15 min, après refroidissement à 45-50°C on le fait coulé en boîtes de pétri stériles et on laisse solidifier pendant quelques minutes Cette opération doit se faire à côté d'un bec Bunsen.

➤ Préparation des disques de papier

On prépare des disques de papier filtre de 5mm de diamètre, puis on les stérilise à une température de 130°C pendant 45 minute.

➤ Les isolats purs ont été inoculés dans du bouillon nutritif et incubés pendant 18-24 heures.

➤ On a ensuiteensemencé les plaques de gélose Mueller Hinton avec l'organisme d'essai (souche bactérienne ou champignon selon le cas) : environ 0,5 ml de chaque bactérie ou isolat de champignons ont été utilisés pour inoculer le milieu en fonction du complexe métallique sujet de ce mémoire de fin d'étude.

➤ Un épandeur stérile a été utilisé pour répandre l'inoculum sur la surface du milieu de manière à obtenir une répartition uniforme des isolats.

➤ Des disques imbibés dans le composé à tester à différentes concentrations ont été ensuite placés sur les plaquesensemencées en fonction du nombre des échantillons.

➤ Les boîtes de pétri ont été enfin incubées à 37 °C pendant 24 heures

L'évaluation de l'activité antibactérienne du se complexe a été étudiée à l'égard de quatre souches bactériennes multi résistantes par la méthode de diffusion en Mueller Hinton (Gélose) dite méthode de diffusion de disque

- Escherichia coli: Bacille, Gram (-) est responsable d'infection nosocomiales dans 19% des cas (urinaire- sanguin).
- Staphylococcus aureus: Cocci, Gram (+) est responsable d'infection nosocomiale dans 10% des cas sanguin.
- Candida specie
- Aspergillus niger

N.B: pour les isolats de champignons (*l'Aspergillus niger. et la Candida specie*), il s'agit de la concentration minimale fongicide et la concentration minimale fongistatique.

II. 6. 3 Résultats

II. 6. 3. 1 Présentation des résultats

Le tableau suivant présente les différentes concentrations du complexe métallique (A2) préparée:

Tableau 8: Différentes concentrations du complexe métallique testé

	1	2	3	4
Concentrations (mg/ml.)	10	20	50	100

Les zones d'inhibition en millimètre (mm) pour différentes concentrations du complexe métallique testé sur différents organismes d'essai sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau 9: Les zones d'inhibition en millimètre.

Souche bactérienne/champignon	Zone d'inhibition (mm)			
	Concentration 1	Concentration 2	Concentration 3	Concentration 4
<i>Staphylococcus aureus</i>	/	/	22	25
<i>Escherichia coli.</i>	18	20	/	/
<i>Candida specie.</i>	15	19	/	/
<i>Aspergillus niger.</i>	18	21	/	/

II. 6. 4 Discussion et interprétation des résultats

Suivant les normes on a:

- ✓ Echantillon Hautement actif = zone d'inhibition > 12 mm.
- ✓ Echantillon Modérément actif = zone d'inhibition 9-12 mm.
- ✓ Echantillon Faiblement actif = zone d'inhibition 6-9 mm.
- ✓ Echantillon Inactif = zone d'inhibition < 6mm.
- ✓ Isolat Non sensible (-) pour les diamètres moins de 8 mm.
- ✓ Isolat Sensible (+) pour des diamètres de 8 à 14 mm.
- ✓ Isolat Très sensible (++) pour des diamètres de 15 à 19 mm.
- ✓ Isolat Hautement Sensible (+++) pour les diamètres plus de 20 mm.

Ainsi on peut conclure que:

Le complexe synthétisé est hautement actif envers les quatre micro-organismes étudiés comme le montre le tableau suivant :

Tableau 10: Sensibilité du complexe (A2) envers les bactéries et les isolats de champignons étudiés.

Souche bactérienne/champignon	Résultats	
	Concentrations 1	Concentrations 2
<i>Staphylococcus aureus</i> Concentrations 3 et 4	+++	+++
	Hautement Sensible	Hautement Sensible
<i>Escherichia coli.</i>	++	+++
	Très sensible	sensible
<i>Candida specie.</i>	++	++
	Très sensible	Très sensible
<i>Aspergillus niger.</i>	++	+++
	Très sensible	Très sensible

Quant aux caractères bactériostatique/Fongistatique ou bactéricide/Fongicide du composé sujet de ce chapitre, ils sont donnés dans les tableaux suivants :

Tableau 11: Détermination des activités bactériostatiques et bactéricides

<i>Souche bactérienne</i>	Concentration Minimal d'inhibition (mg/ml)	Concentration Bactéricide (mg/ml)	concentration Bactériostatique (mg/ml)
<i>Staphylococcus aureus.</i>	50	10	20
		Bactériostatique	Bactéricide
<i>Escherichia coli.</i>	10	10	20
		Bactériostatique	Bactériostatique

Tableau 12: Détermination des activités Fongistatique et Fongicide

champignon	Concentration Minimal d'inhibition (mg/ml)	concentration Fongicide (mg/ml)	Concentration Fongistatique (mg/ml)
<i>Candida specie</i>	10	10	-
		Fongicide	Fongistatique
<i>Aspergillus niger.</i>	20	20	10
		/	/

II. 7 Références

- [1]: Tasker, P., Parkin, A., Squires, C., Parsons, S. & Messenger, D. (2005). *Private Communication*.
- [2]: Bertini, I., Dapporto, P., Gatteschi, D. & Scozzafava, A. (1979). *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1409.
- [3]: Karpova, E.V., Zakharov, M.A., Boltalin, A.I. & Rybakov, V.B. (2008). *Acta Cryst.* **E64**, m373.
- [4]: Lutz, M. (2010). *Acta Cryst.* **C66**, m330.
- [5]: Cullen, D. L. & Lingafelter, E. C. (1970). *Inorg. Chem.* **9**, 1858.
- [6]: Smeets, S., Parois, P., Burgi, H.-B. & Lutz, M. (2011). *Acta Cryst.* **B67**, 53.
- [7]: Sysoeva, T. F., Agre, V. M., Trunov, V. K., Dyatlova, N. M. & Barkhanova, N. N. (1984). *Zh. Strukt. Khim. (Russ.) (J. Struct. Chem.)*. **25**, 107-3.
- [8]: Mahadevan, C., Rout, G. C., Seshasayee, M., & Sastry, S. (1986). *Journal of crystallographic and spectroscopic research*, **16(5)**, 799-805.
- [9]: Emsley, J., Arif, M., Bates, P. A., & Hursthouse, M. B. (1988). *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, **(20)**, 1387-1388.
- [10]: Sharma, R. P., Singh, A., Saini, A., Venugopalan, P., Molinari, A., & Ferretti, V. (2009). *Journal of Molecular Structure*, **923(1)**, 78-84.
- [11]: Yazicilar, T. K., Demir, S., Uçar, I., & Kazak, C. (2009). *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, **65(7)**, m797-m798.
- [12]: Anaconda, J. R., Ramos, N., de Delgado, G. D., & Roque, E. M. (2002). *Journal of Coordination Chemistry*, **55(8)**, 901-908.
- [13]: Gonzalez-Alvarez, M., Alzuet, G., Borrás, J., Macías, B., Montejo-Bernardo, J.M. & Garcia-Granda, S. (2003). *Z. Anorg. Allg. Chem.* 629, 239.
- [14]: Ali-Mohamed, A.Y. (2002). *Transition Metal Chemistry*. **27**, 861–863.

- [15]: EL, M. (2004). Gahami, ZA Khafagy, AMM Ali, NM Ismail. *J. Inorg. Organometallic polymers*, **14**, N02.
- [16]: Silverstein, R., Bassler, C. G. & Morrill, T. C. (1981). *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. **4th ed.**; Wiley: New York.
- [17]: Shi, W., Chen, D., Wang, G. & Xu, Y. (2001). *Appl. Magn. Reson.* **20**, 289-295.
- [18]: Tunçel, M & Serin, S. (2006). *Transition Metal Chemistry*. **31**, 805-812.
- [19]: Golchoubian, H., Nazari, O., & Kariuki, B. (2011). *Journal of the Chinese Chemical Society*, **58(1)**, 60-68.
- [20]: Golzar Hossain, G.M., Amoroso, A.J., Banu, A. & Malik, K.M.A. (2007). *Polyhedron*. **26**, 967-974.
- [21]: Anderson, F. A. & Jensen, K. A. (1980). *J. Mol. Struct.* **60**, 169.
- [22]: Kremer, E., Facchin, G., Estévez, E., Alborés, P., Baran, E. J., Ellena, J., & Torre, M. H. (2006). *Journal of inorganic biochemistry*, **100(7)**, 1167-1175.
- [23]: Macías, B., García, I., Villa, M. V., Borrás, J., González-Álvarez, M., & Castiñeiras, A. (2003). *Journal of inorganic biochemistry*, **96(2)**, 367-374.
- [24]: Alyar, S., Özbek, N., Iskeleli, N. O., & Karacan, N. (2013). *Medicinal Chemistry Research*, **22(5)**, 2051-2060.
- [25]: Farrugia, L. J. (2012). *Journal of Applied Crystallography*, **45(4)**, 849-854.
- [26]: Burla, M. C., Caliendo, R., Camalli, M., Carrozzini, B., Cascarano, G. L., De Caro, L., ... & Spagna, R. (2005). *Journal of Applied Crystallography*, **38(2)**, 381-388.
- [27]: Sheldrick, G. M. (2008). A short history of SHELX. *Acta Crystallographica Section A: Foundations of Crystallography*, **64(1)**, 112-122.
- [28]: Bruno, I. J., Cole, J. C., Edgington, P. R., Kessler, M., Macrae, C. F., McCabe, P., ... & Taylor, R. (2002). *Acta Crystallographica Section B: Structural Science*, **58(3)**, 389-397.

- [29]: Impact, C. (2014). Diamond-crystal and molecular structure visualization.
- [30]: Lokaj, J., Gyerova, K., Sopkova, A., Sivý, J., Kettmann, V., & Vrabel, V. (1991). *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications*, **47(11)**, 2447-2448.
- [31]: Kovbasyuk, L. A., Fritsky, I. O., Kokozay, V. N., & Iskenderov, T. S. (1997). *Polyhedron*, **16(10)**, 1723-1729.
- [32]: Fun, H. K., Hao, Q. L., Wu, J., Yang, X. J., Lu, L. D., Wang, X., ... & Usman, A. (2002). *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications*, **58(2)**, m87-m88.
- [33]: Kazak, C., Yilmaz, V. T., & Yazicilar, T. K. (2004). *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, **60(5)**, m593-m595.
- [34]: Gutierrez, L., Alzuet, G., Borrás, J., Castineiras, A., Rodriguez-Forteza, A., & Ruiz, E. (2001). *Inorganic chemistry*, **40(13)**, 3089-3096.
- [35]: Moncol, J., Segľa, P., Mikloš, D., Fischer, A., & Marian, K. (2008). *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, **64(4)**, m509-m510.
- [36]: Miminoshvili, K. E., Sobolev, A. N., Miminoshvili, E. B., Beridze, L. A., & Kutelia, E. R. (2005). *Journal of Structural Chemistry*, **46(3)**, 560-565.
- [37]: Ghosh, S., Bag, P. P., & Reddy, C. M. (2011). *Crystal Growth & Design*, **11(8)**, 3489-3503.
- [38]: Ghose, S. Y. U. T. A. P. A., Chakrabarti, C. H. A. N. D. A. N. A., Dattagupta, J. K., Le Page, Y., & Trotter, J. (1988). *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications*, **44(10)**, 1810-1813.

CONCLUSION
GENERAL

Conclusion Générale

Au cours de ce travail, nous avons synthétisé et caractérisé des composés organiques et de coordination issus de dérivés azotés, notamment la sulfamérazine. Les composés obtenus ont été caractérisés principalement par les techniques de diffraction des RX sur monocristaux et par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier ainsi que l'étude de l'effet biologique sur quatre types de micro-organismes a été élucidée pour déterminer l'activité biologique du complexe de coordination envers ses derniers. Dans ce contexte, nous avons synthétisé le complexe diaquabis (éthylènediamine- κ^2 *N,N'*) cuivre (II) bis (sulfamérazinate) et un polymorphe de Sulfamérazine.

Nous avons mené, dans le premier chapitre de la partie expérimentale de ce mémoire, une étude structurale par la diffraction des rayons X sur monocristaux d'un polymorphe de sulfamérazine. Une étude comparative de la structure cristalline de ce dernier avec deux autres polymorphes figurant dans la bibliographie a été également considérée.

Ensuite, le deuxième chapitre de ce manuscrit a été dédié à l'étude du deuxième complexe de coordination : diaquabis (éthylènediamine- κ^2 *N,N'*) cuivre (II) bis (sulfamérazinate). ce qui nous a permis d'attribuer les modes de vibrations des liaisons du complexe aux bandes d'absorption obtenues par spectroscopie infrarouge et de décrire sa structure cristalline en étudiant les différents réseaux de liaisons hydrogène présents. L'étude de l'activité biologique de cet complexe a mis en évidence que notre produit est hautement actif envers les souches bactériennes ainsi que les champignons qui ont été testés.

Annexe :

Données Expérimentales

Tableau 1. Résumé des données cristallographiques et des conditions d'enregistrement du composé (A1).

Crystal data	
Chemical formula	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₂ S
<i>Mr</i>	264.31
Crystal system, space group	Monoclinic, <i>P21/c</i>
Temperature (K)	150
<i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i> (Å)	11.0966 (5), 8.3152 (5), 13.9640 (7)
β (°)	99.327 (4)
<i>V</i> (Å ³)	1271.43 (11)
<i>Z</i>	4
Radiation type	Mo Kα
μ (mm ⁻¹)	0.26
Crystal size (mm)	0.20 × 0.15 × 0.12
Data collection	
Diffractometer	Nonius Kappa CCD area-detector
Absorption correction	Multi-scan (Blessing, 1995)
Tmin, Tmax	0.951, 0.970
No. of measured, independent and observed [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)] reflections	11168, 2872, 2147
<i>R</i> _{int}	0.091
(sin θ/λ) _{max} (Å ⁻¹)	0.649
Refinement	
R[F ² > 2σ(F ²)]	0.053
wR(F ²)	0.133
<i>S</i>	1.05
No. of reflections	2872
No. of parameters	164
H-atom treatment	H-atom parameters constrained
Δρ _{max} , Δρ _{min} (e Å ⁻³)	0.28, -0.55

Tableau 2. Positions atomiques et facteurs d'agitation thermique isotropes.

Atoms	x	y	z	Uiso*/Ueq
S11	0.19021(5)	0.01361(7)	0.50270(4)	0.02192(18)
O11	0.17220(14)	-0.0052(2)	0.39886(11)	0.0260(4)
O12	0.13096(15)	0.1430(2)	0.54387(12)	0.0280(4)
N11	0.33972(17)	0.0379(2)	0.52968(14)	0.0255(5)
H11	0.3811	0.0369	0.4810	0.031
N12	0.34604(18)	0.0793(3)	0.69574(14)	0.0287(5)
N13	0.52733(19)	0.0576(3)	0.62466(15)	0.0413(6)
N14	0.0937(2)	-0.6007(3)	0.68583(15)	0.0352(5)
H14A	0.0727	-0.6013	0.7440	0.042
H14B	0.1019	-0.6920	0.6557	0.042
C11	0.4063(2)	0.0597(3)	0.62188(17)	0.0265(5)
C12	0.4146(2)	0.1024(3)	0.78327(18)	0.0361(6)
C13	0.5399(3)	0.1057(5)	0.7940(2)	0.0559(10)
H13	0.5885	0.1236	0.8556	0.067
C14	0.5925(3)	0.0823(5)	0.7126(2)	0.0608(11)
H14	0.6791	0.0836	0.7191	0.073
C15	0.15662(19)	-0.1663(3)	0.55534(15)	0.0216(5)

C16	0.1662(2)	-0.3099(3)	0.50627(16)	0.0252(5)
H16	0.1877	-0.3083	0.4432	0.030
C17	0.1446(2)	-0.4548(3)	0.54875(16)	0.0274(5)
H17	0.1508	-0.5525	0.5146	0.033
C18	0.1134(2)	-0.4583(3)	0.64244(16)	0.0249(5)
C19	0.1006(2)	-0.3120(3)	0.68991(16)	0.0236(5)
H19	0.0767	-0.3126	0.7522	0.028
C20	0.1221(2)	-0.1676(3)	0.64734(16)	0.0224(5)
H20	0.1136	-0.0694	0.6803	0.027
C111	0.3460(3)	0.1215(4)	0.8667(2)	0.0491(8)
H11A	0.2952	0.2184	0.8571	0.074
H11B	0.4041	0.1313	0.9273	0.074
H11C	0.2939	0.0273	0.8703	0.074

Tableau 3. Facteurs d'agitation thermique anisotropes.

Atome	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
S11	0.0216(3)	0.0251(3)	0.0192(3)	0.0007(2)	0.0036(2)	0.0005(2)
O11	0.0286(9)	0.0323(10)	0.0164(8)	-0.0008(7)	0.0019(6)	0.0016(7)
O12	0.0310(9)	0.0253(9)	0.0280(9)	0.0056(7)	0.0058(7)	-0.0007(7)
N11	0.0220(10)	0.0365(12)	0.0190(10)	-0.0048(9)	0.0066(8)	-0.0030(8)
N12	0.0285(11)	0.0354(12)	0.0230(10)	-0.0037(9)	0.0067(8)	-0.0046(9)
N13	0.0234(11)	0.0737(18)	0.0272(11)	-0.0050(11)	0.0055(9)	-0.0150(11)
N14	0.0586(15)	0.0254(12)	0.0240(11)	-0.0072(10)	0.0140(10)	-0.0021(9)
C11	0.0256(12)	0.0319(14)	0.0224(12)	-0.0041(10)	0.0053(9)	-0.0041(10)
C12	0.0384(15)	0.0452(17)	0.0249(13)	-0.0003(13)	0.0058(11)	-0.0085(11)
C13	0.0341(16)	0.103(3)	0.0291(15)	0.0014(17)	-0.0010(12)	-0.0241(16)
C14	0.0264(15)	0.122(3)	0.0332(16)	-0.0059(17)	0.0021(12)	-0.0265(18)
C15	0.0187(11)	0.0265(13)	0.0195(11)	0.0000(9)	0.0032(9)	0.0012(9)
C16	0.0299(13)	0.0281(13)	0.0186(11)	0.0000(10)	0.0068(9)	-0.0008(9)
C17	0.0344(13)	0.0272(13)	0.0213(12)	-0.0008(11)	0.0063(10)	-0.0045(9)
C18	0.0254(12)	0.0270(13)	0.0222(12)	-0.0041(10)	0.0035(9)	0.0000(9)
C19	0.0245(11)	0.0309(13)	0.0159(11)	0.0014(10)	0.0049(9)	-0.0009(9)
C20	0.0220(11)	0.0276(13)	0.0182(11)	0.0023(10)	0.0049(9)	-0.0032(9)
C111	0.0490(18)	0.073(2)	0.0278(15)	-0.0030(16)	0.0130(13)	-0.0129(14)

Tableau 4. Longueurs des liaisons (Å) au sein du composé (A1).

Liaison	Longueur	Liaison	Longueur
S11—O11	1.4398(16)	C13—C14	1.373(4)
S11—O12	1.4293(17)	C13—H13	0.9500
S11—N11	1.6530(19)	C14—H14	0.9500
S11—C15	1.734(2)	C15—C16	1.389(3)
N11—C11	1.388(3)	C15—C20	1.399(3)
N11—H11	0.8800	C16—C17	1.381(3)
N12—C11	1.327(3)	C16—H16	0.9500
N12—C12	1.345(3)	C17—C18	1.407(3)
N13—C11	1.338(3)	C17—H17	0.9500
N13—C14	1.336(3)	C18—C19	1.403(3)

N14—C18	1.364(3)	C19—C20	1.378(3)
N14—H14A	0.8800	C19—H19	0.9500
N14—H14B	0.8800	C20—H20	0.9500
C12—C13	1.374(4)	C111—H11A	0.9800
C12—C111	1.500(4)	C111—H11B	0.9800
C111—H11C	0.9800		

Tableau 5. Angles de liaison (°) autour du composé (A1).

Angle	Valeur	Angle	Valeur
O11—S11—O12	119.28(10)	C13—C14—H14	118.5
O11—S11—N11	102.31(9)	C16—C15—C20	120.0(2)
O12—S11—N11	109.06(10)	C16—C15—S11	119.56(17)
O11—S11—C15	109.20(10)	C20—C15—S11	120.38(18)
O12—S11—C15	109.54(10)	C15—C16—C17	120.4(2)
N11—S11—C15	106.59(10)	C17—C16—H16	119.8
C11—N11—S11	126.20(16)	C15—C16—H16	119.8
C11—N11—H11	116.9	C16—C17—C18	120.2(2)
S11—N11—H11	116.9	C16—C17—H17	119.9
C11—N12—C12	116.2(2)	C18—C17—H17	119.9
C11—N13—C14	114.6(2)	N14—C18—C17	120.8(2)
C18—N14—H14A	120.0	N14—C18—C19	120.4(2)
C18—N14—H14B	120.0	C17—C18—C19	118.7(2)
H14A—N14—H14B	120.0	C18—C19—C20	120.9(2)
N11—C11—N12	118.5(2)	C20—C19—H19	119.6
N11—C11—N13	114.0(2)	C18—C19—H19	119.6
N12—C11—N13	127.5(2)	C15—C20—C19	119.7(2)
N12—C12—C13	121.0(2)	C19—C20—H20	120.1
N12—C12—C111	115.9(2)	C15—C20—H20	120.1
C13—C12—C111	123.0(2)	C12—C111—H11A	109.5
C12—C13—C14	117.7(3)	C12—C111—H11B	109.5
C12—C13—H13	121.1	H11A—C111—H11B	109.5
C14—C13—H13	121.1	C12—C111—H11C	109.5
N13—C14—C13	122.9(3)	H11A—C111—H11C	109.5
N13—C14—H14	118.5	H11B—C111—H11C	109.5

Tableau 1. Résumé des données cristallographiques et des conditions d'enregistrement du complexe (A2).

Crystal data	
C26H42CuN12O6S2 <i>Mr</i> = 746.37 Triclinic, $P\bar{1}$ <i>a</i> = 7.5429(4) Å <i>b</i> = 8.1800(5) Å <i>c</i> = 14.8434(8) Å α = 75.299(5)° β = 82.800(5)° γ = 78.873(5)°	<i>V</i> = 866.40(9) Å ³ <i>Z</i> = 1 <i>F</i> (000) = 391 <i>D</i> _x = 1.430 Mg m ⁻³ Mo <i>K</i> α radiation, λ = 0.71073 Å μ = 0.81 mm ⁻¹ <i>T</i> = 293 K Block, blue 0.41 × 0.36 × 0.17 mm ³
Data collection	
Oxford Diffraction Gemini diffractometer 4738 measured reflections 4020 independent reflections 3361 reflections with <i>I</i> > 2σ(<i>I</i>) <i>R</i> int = 0.019	θ max = 29.3°, θ min = 2.9° <i>h</i> = -10→7 <i>k</i> = -9→11 <i>l</i> = -20→1
Refinement	
Refinement on <i>F</i> ² <i>R</i> [<i>F</i> ² > 2σ(<i>F</i> ²)] = 0.037 <i>wR</i> (<i>F</i> ²) = 0.097 <i>S</i> = 1.05 4020 reflections 215 parameters	Least-squares matrix: full H-atom parameters constrained <i>w</i> = 1/[σ ² (<i>F</i> _o ²) + (0.0359 <i>P</i>) ² + 0.4528 <i>P</i>] where <i>P</i> = (<i>F</i> _o ² + 2 <i>F</i> _c ²)/3 (Δ/σ)max < 0.001 Δρ _{max} = 0.33 e Å ⁻³ Δρ _{min} = -0.37 e Å ⁻³

Tableau 2. Positions atomiques et facteurs d'agitation thermique isotropes.

Atme	x	y	z	Uiso*/Ueq
Cu1	0.5000	0.0000	0.0000	0.03125
(12)S1	0.93675 (7)	0.08503 (7)	0.18420 (3)	0.03008
(13)O1	0.7864 (2)	-0.0054 (2)	0.18937 (11)	0.0386 (4)
O2	1.0054 (2)	0.1546 (2)	0.08906 (10)	0.0427 (4)
C20	0.8896 (3)	0.5351 (3)	0.25273 (15)	0.0354 (5)
H20	0.9614	0.6189	0.2450	0.043*
N13	0.9256 (2)	-0.0906 (2)	0.37617 (12)	0.0347 (4)
C21	0.9576 (3)	0.3893 (3)	0.22152 (15)	0.0345 (5)
H21	1.0743	0.3759	0.1924	0.041*
C16	0.8532 (3)	0.2613 (3)	0.23311 (14)	0.0290 (4)
O1W	0.4227 (2)	0.1071 (3)	0.14692 (12)	0.0551 (5)
C12	0.9149 (3)	-0.1727 (3)	0.46615 (16)	0.0434 (6)
C11	1.0858 (3)	-0.1138 (3)	0.32649 (15)	0.0310 (4)
N11	1.1063 (2)	-0.0307 (2)	0.23427 (12)	0.0325 (4)
N12	1.2372 (3)	-0.2157 (3)	0.36033 (14)	0.0469 (5)
C15	0.7356 (4)	-0.1428 (4)	0.5202 (2)	0.0659 (8)
H15A	0.6834	-0.0236	0.5028	0.099*
H15B	0.7520	-0.1750	0.5858	0.099*
H15C	0.6561	-0.2105	0.5066	0.099*
C13	1.0633 (4)	-0.2793 (4)	0.50601 (19)	0.0652 (9)
H13	1.0572	-0.3370	0.5687	0.078*

C14	1.2192 (4)	-0.2967 (4)	0.4501 (2)	0.0657 (9)
H14	1.3199	-0.3699	0.4761	0.079*
C17	0.6812 (3)	0.2811 (3)	0.27905 (14)	0.0323 (5)
H17	0.6123	0.1942	0.2895	0.039*
N14	0.6421 (3)	0.7043 (3)	0.32649 (17)	0.0488 (5)
C19	0.7133 (3)	0.5595 (3)	0.29607 (15)	0.0327 (5)
C18	0.6118 (3)	0.4279 (3)	0.30925 (15)	0.0343 (5)
H18	0.4956	0.4400	0.3389	0.041*
N1	0.6740 (3)	-0.2106 (2)	0.05256 (13)	0.0384 (4)
H1NA	0.7746	-0.2186	0.0145	0.046*
H1NB	0.7038	-0.2062	0.1080	0.046*
N2	0.3089 (3)	-0.1505 (2)	0.04393 (14)	0.0397 (4)
H2NA	0.2183	-0.0999	0.0772	0.048*
H2NB	0.2644	-0.1681	-0.0049	0.048*
C1	0.5848 (3)	-0.3587 (3)	0.06232 (17)	0.0454 (6)
H1A	0.6484	-0.4585	0.1036	0.055*
H1B	0.5856	-0.3842	0.0019	0.055*
C2	0.3929 (4)	-0.3160 (3)	0.10212 (18)	0.0475 (6)
H2A	0.3254	-0.4055	0.1017	0.057*
H2B	0.3917	-0.3072	0.1661	0.057*
H14A	0.5169	0.7352	0.3264	0.050*
H14B	0.7011	0.8010	0.3119	0.050*
H1W	0.5101	0.0795	0.1820	0.050*
H2W	0.3232	0.0599	0.1820	0.050*

Tableau 3. Facteurs d'agitation thermique anisotropes.

Atome	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
Cu1	0.0291 (2)	0.0302 (2)	0.0334 (2)	-0.00225 (15)	-0.00634 (15)	-0.00569 (15)
S1	0.0257 (3)	0.0345 (3)	0.0295 (3)	-0.0024 (2)	-0.0030 (2)	-0.0079 (2)
O1	0.0305 (8)	0.0411 (9)	0.0488 (9)	-0.0061 (7)	-0.0087 (7)	-0.0156 (7)
O2	0.0432 (9)	0.0525 (10)	0.0277 (8)	-0.0025 (8)	0.0009 (7)	-0.0066 (7)
C20	0.0292 (11)	0.0323 (12)	0.0452 (12)	-0.0109 (9)	-0.0030 (9)	-0.0056 (10)
N13	0.0300 (9)	0.0369 (10)	0.0354 (10)	-0.0041 (8)	-0.0007 (8)	-0.0071 (8)
C21	0.0246 (10)	0.0390 (12)	0.0381 (12)	-0.0075 (9)	0.0004 (9)	-0.0051 (9)
C16	0.0275 (10)	0.0282 (10)	0.0294 (10)	-0.0025 (8)	-0.0047 (8)	-0.0035 (8)
O1W	0.0365 (9)	0.0874 (14)	0.0414 (10)	-0.0189 (9)	-0.0090 (7)	-0.0056 (9)
C12	0.0428 (13)	0.0493 (15)	0.0367 (12)	-0.0103 (11)	0.0000 (10)	-0.0068 (11)
C11	0.0270 (10)	0.0300 (11)	0.0366 (11)	-0.0028 (8)	-0.0029 (8)	-0.0099 (9)
N11	0.0231 (9)	0.0370 (10)	0.0342 (9)	-0.0004 (7)	-0.0007 (7)	-0.0066 (8)
N12	0.0329 (10)	0.0558 (13)	0.0437 (12)	0.0082 (9)	-0.0079 (9)	-0.0061 (10)
C15	0.0537 (17)	0.087 (2)	0.0487 (16)	-0.0136 (16)	0.0144 (13)	-0.0092 (15)
C13	0.0594 (18)	0.082 (2)	0.0379 (14)	0.0001 (16)	-0.0060 (13)	0.0082 (14)
C14	0.0506 (17)	0.078 (2)	0.0508 (17)	0.0136 (15)	-0.0142 (13)	0.0038 (15)
C17	0.0303 (11)	0.0299 (11)	0.0362 (11)	-0.0091 (9)	-0.0002 (9)	-0.0053 (9)
N14	0.0372 (11)	0.0357 (11)	0.0781 (15)	-0.0080 (9)	0.0029 (10)	-0.0239 (10)
C19	0.0316 (11)	0.0300 (11)	0.0357 (11)	-0.0049 (9)	-0.0051 (9)	-0.0050 (9)
C18	0.0252 (10)	0.0361 (12)	0.0397 (12)	-0.0047 (9)	0.0017 (9)	-0.0075 (9)
N1	0.0359 (10)	0.0388 (11)	0.0353 (10)	0.0005 (8)	-0.0066 (8)	-0.0037 (8)
N2	0.0352 (10)	0.0417 (11)	0.0429 (11)	-0.0046 (8)	-0.0037 (8)	-0.0141 (9)
C1	0.0549 (15)	0.0320 (12)	0.0446 (14)	-0.0010 (11)	-0.0043 (11)	-0.0047 (10)
C2	0.0555 (16)	0.0379 (14)	0.0468 (14)	-0.0136 (12)	0.0009 (12)	-0.0034 (11)

Tableau 4. Longueurs des liaisons (Å) au sein du complexe (A2).

Liaison	Longueur	Liaison	Longueur
Cu1—N1	2.0016 (18)	Cu1—O1w	2.513 (2)
Cu1—N1 ⁱ	2.0016 (18)	C15—H15B	0.9600
Cu1—N2	2.0168 (19)	C15—H15C	0.9600
Cu1—N2 ⁱ	2.0168 (19)	C13—C14	1.357 (4)
S1—O2	1.4524 (16)	C13—H13	0.9300
S1—O1	1.4530 (16)	C14—H14	0.9300
S1—N11	1.5806 (17)	C17—C18	1.374 (3)
S1—C16	1.752 (2)	C17—H17	0.9300
C20—C21	1.373 (3)	N14—C19	1.364 (3)
C20—C19	1.404 (3)	N14—H14A	0.9300
C20—H20	0.9300	N14—H14B	0.9500
N13—C12	1.334 (3)	C19—C18	1.399 (3)
N13—C11	1.341 (3)	C18—H18	0.9300
C21—C16	1.393 (3)	N1—C1	1.465 (3)
C21—H21	0.9300	N1—H1NA	0.9700
C16—C17	1.389 (3)	N1—H1NB	0.9700
O1W—H1W	0.8500	N2—C2	1.481 (3)
O1W—H2W	0.9500	N2—H2NA	0.9700
C12—C13	1.376 (4)	N2—H2NB	0.9700
C12—C15	1.494 (3)	C1—C2	1.505 (4)
C11—N12	1.347 (3)	C1—H1A	0.9700
C11—N11	1.370 (3)	C1—H1B	0.9700
N12—C14	1.332 (3)	C2—H2A	0.9700
C15—H15A	0.9600	C2—H2B	0.9700

Codes de symétrie : (i) : (-x+1, -y, -z)

Tableau 5. Angles de liaison (°) autour du complexe (A2).

Angle	Valeur	Angle	Valeur
N1—Cu1—N1 ⁱ	180.0	N12—C14—C13	124.2 (2)
N1—Cu1—N2	85.23 (8)	N12—C14—H14	117.9
N1 ⁱ —Cu1—N2	94.77 (8)	C13—C14—H14	117.9
N1—Cu1—N2 ⁱ	94.77 (8)	C18—C17—C16	120.5 (2)
N1 ⁱ —Cu1—N2 ⁱ	85.23 (8)	C18—C17—H17	119.7
N2—Cu1—N2 ⁱ	180.00	C16—C17—H17	119.7
O2—S1—O1 1	13.23 (10)	C19—N14—H14A	115.0
O2—S1—N11	105.46 (9)	C19—N14—H14B	122.0
O1—S1—N11	113.64 (10)	H14A—N14—H14B	112.0
O2—S1—C16	106.20 (10)	N14—C19—C18	120.2 (2)
O1—S1—C16	106.87 (10)	N14—C19—C20	122.0 (2)
N11—S1—C16	111.27 (10)	C18—C19—C20	117.8 (2)
C21—C20—C19	121.0 (2)	C17—C18—C19	121.1 (2)
C21—C20—H20	119.5	C17—C18—H18	119.5
C19—C20—H20	119.5	C19—C18—H18	119.5
C12—N13—C11	117.89 (19)	C1—N1—Cu1	107.55 (14)
C20—C21—C16	120.5 (2)	C1—N1—H1NA	110.2
C20—C21—H21	119.7	Cu1—N1—H1NA	110.2
C16—C21—H21	119.7	C1—N1—H1NB	110.2
C17—C16—C21	119.0 (2)	Cu1—N1—H1NB	110.2
C17—C16—S1	121.54 (16)	H1NA—N1—H1NB	108.5
C21—C16—S1	119.33 (16)	C2—N2—Cu1	108.34 (14)
H1W—O1W—H2W	107.00	C2—N2—H2NA	110.0
N13—C12—C13	120.8 (2)	Cu1—N2—H2NA	110.0
N13—C12—C15	116.8 (2)	C2—N2—H2NB	110.0

C13—C12—C15	122.4 (2)	Cu1—N2—H2NB	110.0
N13—C11—N12	124.9 (2)	H2NA—N2—H2NB	108.4
N13—C11—N11	120.69 (18)	N1—C1—C2	108.2 (2)
N12—C11—N11	114.39 (19)	N1—C1—H1A	110.1
C11—N11—S1	119.66 (14)	C2—C1—H1A	110.1
C14—N12—C11	115.0 (2)	N1—C1—H1B	110.1
C12—C15—H15A	109.5	C2—C1—H1B	110.1
C12—C15—H15B	109.5	H1A—C1—H1B	108.4
H15A—C15—H15B	109.5	N2—C2—C1	108.23 (19)
C12—C15—H15C	109.5	N2—C2—H2A	110.1
H15A—C15—H15C	109.5	C1—C2—H2A	110.1
H15B—C15—H15C	109.5	N2—C2—H2B	110.1
C14—C13—C12	117.2 (2)	C1—C2—H2B	110.1
C14—C13—H13	121.4	H2A—C2—H2B	108.4
C12—C13—H13	121.4		

Codes de symétrie : (i) : (-x+1, -y, -z)

Tableau 6. Angles de torsion (°) au sein du complexe (A2).

Angle de torsion	Valeur	Angle de torsion	Valeur
C19—C20—C21—C16	-0.7 (3)	C16—S1—N11—C11	64.56 (19)
C20—C21—C16—C17	-1.8 (3)	N13—C11—N12—C14	0.1 (4)
C20—C21—C16—S1	174.88 (16)	N11—C11—N12—C14	179.7 (2)
O2—S1—C16—C17	129.97 (17)	N13—C12—C13—C14	0.0 (5)
O1—S1—C16—C17	8.82 (19)	C15—C12—C13—C14	-179.9 (3)
N11—S1—C16—C17	-115.76 (17)	C11—N12—C14—C13	-1.0 (5)
O2—S1—C16—C21	-46.61 (18)	C12—C13—C14—N12	1.0 (5)
O1—S1—C16—C21	-167.75 (15)	C21—C16—C17—C18	2.7 (3)
N11—S1—C16—C21	67.66 (18)	S1—C16—C17—C18	-173.90 (16)
C11—N13—C12—C13	-0.8 (4)	C21—C20—C19—N14	-179.1 (2)
C11—N13—C12—C15	179.1 (2)	C21—C20—C19—C18	2.2 (3)
C12—N13—C11—N1	2 0.8 (3)	C16—C17—C18—C19	-1.1 (3)
C12—N13—C11—N11	-178.8 (2)	N14—C19—C18—C17	180.0 (2)
N13—C11—N11—S1	-3.7 (3)	C20—C19—C18—C17	-1.3 (3)
N12—C11—N11—S1	176.63 (17)	Cu1—N1—C1—C2	-43.1 (2)
O2—S1—N11—C11	179.29 (17)	Cu1—N2—C2—C1	-35.0 (2)
O1—S1—N11—C11	-56.1 (2)	N1—C1—C2—N2	52.3 (3)

Résumé

Dans ce mémoire de fin d'étude, deux composés à base de sulfamérazine ont été préparés et caractérisés. La structure cristalline du premier composé (*A1*), un polymorphe de sulfamérazine, a été étudiée par diffraction des RX sur monocristaux et comparée avec deux autres polymorphes de la même molécule. En plus de l'étude structurale du deuxième composé (*A2*), un complexe de coordination à base de cuivre ayant pour contre-ions des anions sulfamérazinate, ce dernier a été également analysé par spectroscopie FTIR et son activité antibactérienne et antifongique a été mise en évidence.

Mots clés: Bases de Schiff, sulfamérazine, propriétés biologiques, diffraction des RX sur monocristaux, spectroscopie FTIR, complexes de cuivre (II),

Abstract

In this study, two compounds based on sulfamerazine were prepared and characterized. The crystal structure of the 1st compound (*A1*), a sulfamerazine polymorph, was studied by means of single-crystals X-ray diffraction and compared with two other polymorphs of the same molecule. In addition to the crystallographic study of the 2nd compound (*A2*), a coordination complex based on copper (II) and having sulfamerazinate as counter-ions, it was also characterized using FTIR spectroscopy and its antibacterial/antifungal properties highlighted.

Key words: Schiff bases, sulfamerazine, biological properties, single-crystals X-ray diffraction, FTIR spectroscopy, copper (II) complexes.

ملخص

في هذه الأطروحة، تم إعداد مركبين على أساس سلفاميرازين حيث تمت دراسة التركيب البلوري للمركب الأول (*A1*)، وهو بولي مورف سلفاميرازين، بواسطة حيود الأشعة السينية RX على بلورات أحادية ومقارنته مع نوعين مختلفين آخرين من نفس الجزيء. بالإضافة إلى الدراسة الهيكلية للمركب الثاني (*A2*)، وهو معقد النحاس الذي يحتوي على أيونات سلفاميرازينات كأيونات مضادة، تمت دراسة بنية هذا الأخير أيضاً بواسطة التحليل الطيفي لـ FTIR كما قمنا بدراسة نشاطه المضاد للبكتيريا والفطريات.

الكلمات المفتاحية: قواعد شيف، سلفاميرازين، خصائص بيولوجية، حيود الأشعة السينية RX على بلورات أحادية، مطيافية FTIR، معقد النحاس (II).