

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université D^r. Tahar Moulay SAIDA
Faculté : Science et Technologie
Département : Génie des procédés

جامعة د الطاهر مولاي سعيدة
كلية العلوم و التكنولوجيا
قسم : هندسة الطرائق



Mémoire

Pour l'obtention du diplôme Master
En Génie des procédés

Option : Génie Pharmaceutique

Présenté par :

M^{elle}. AHRES Kheira et RAHMANI Chaimaa

Synthèse d'un hétérocycle azoté bicyclique à visée biologique

Soutenu le /09/2025

Devant le jury :

Mr. BENHLIMA Abdel kader	MCA	Université de Saida	Président
Mr. MERAH Salah	MCB	Université de Saida	Examineur
Mr. DAOUDI. Sofiane	MCA	Université de Saida	Rapporteur

Année Universitaire : 2024-2025

Dédicace

Avant toute chose, je rends grâce à Dieu, le tout-puissant, miséricordieux, pour m'avoir accordé la force, la patience et la volonté d'accomplir ce travail. Sans sa guidance et sa bénédiction, rien n'aurait été possible. Qu'Il soit loué pour chaque étape franchie et chaque difficulté surmontée.

A mon très cher père, parti trop tôt. Que dieu lui accorde sa miséricorde et l'accueille dans son vaste paradis. Son amour et ses prières m'accompagnent encore dans chaque étape de ma vie.

A ma très chère mère, quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit .ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes cotés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

A mon cher frère, à mes chers sœurs, ma réussite est très importante à leurs yeux. Que Dieu vous garde pour moi.

A mes amis, mes enseignants et pour ce qui m'ont donné de l'aide un jour, que Dieu vous paye pour tous vos bienfaits.

Pour finir, à tous ceux que j'aime et qui m'aiment, je dédie ce mémoire

AHRES Kheira

Dédicace

Je consacre ce mémoire tout d'abord à Dieu tout-puissant, source de toute sagesse et de toute force .C'est grâce à sa grâce, sa guidance et son soutien constant que j'ai pu franchir chaque étape de ce parcours. Qu'Il soit glorifié pour ses bienfaits innombrables dans ma vie.

A la mémoire de mon père RAHMANI Mohamed, dont le souvenir reste une source constante d'inspiration et de force .son sens du devoir, ses principes et son soutien indéfectible continuent de guider mes pas, même après son départ. Ce travail lui est humblement dédié, en signe de reconnaissance éternelle.

A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non âmes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse : mon adorable mère ZIDANE Yamina.

A ma chère grand-mère Om elkhir , à ma chère sœur Dalila , à mon frère Sadjid qui non pas cessé de me encourager et soutenir tout au long de mes études . Dieu les protège et leurs offre la chance et le bonheur.

A tous les cousins, les voisins, les amis et les enseignants que j'ai connu jusqu'à maintenant.

Merci pour leurs amours et leurs encouragements

RAHMANI Chaimaa

Remerciement

En préambule à ce projet, nous remercions ALLAH qui nous a aidés et nous a donné la patience et le courage durant ces longues années d'étude.

Nous adressons nos sincères remerciements à notre encadrant monsieur Sofiane DAOUDI, docteur à la faculté de technologie, à qui nous exprimons toute notre reconnaissance pour nous avoir encadrés et encouragés tout au long de notre travail, merci pour sa disponibilité, sa patience, ses précieux conseils ainsi que pour la pertinence de ses remarques.

Nous exprimons également nos vifs remerciements au membres du jury, Dr MERAH Sala et Dr. BENHLIMA Abdelkader, pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs remarques.

Nous n'oublions de remercier l'ingénieur de laboratoire Mme. DJELLOULI pour son accompagnement, sa disponibilité et ses conseils.

Pour conclure, nous souhaitons adresser nos remerciements à l'ensemble du personnel du département de génie des procédés de la faculté de technologie, ainsi qu'à toutes les personnes, de près ou de loin, ayant contribué à la réalisation de ce travail.

Liste des figures

Figure A-1-1: Les isomères de l'oxadiazole.....	05
Figure A-1-2: Structure de raltégravir.....	09
Figure A-1-3: Structure de Zibotentan.....	09
Figure A-1-4: Structure de Nésapidil.....	09
Figure A-1-5: Structure de Furamizole.....	10
Figure A-1-6: Structure de La tiodazosine.....	10
Figure A-1-7: Structure de Fenadiazole.....	10
Figure A-1-8: Structure de Rizatriptan.....	15
Figure A-1-9: Structure de Vorozole.....	15
Figure A-1-10 : Structure de Ribavirin.....	16
Figure A-2-1: Mode de coordination de l'éthylènediamine.....	24
Figure A-2-2: Exemple d'un ligand tridenté.....	24
Figure A-2-3: Exemple d'un ligand tétradenté.	24
Figure A-2-4: Exemple d'un ligand pentadenté.	25
Figure A-2-5: Exemple d'un ligand polydentés.	25
Figure A-2-6: Exemple d'un ligand macrocyclique.	25
Figure A-2-7: Exemple d'un Complexe d'un ligand chélate.	26
Figure A-2-8: Exemple d'un Complexe d'un ligand pontant.	26
Figure A-2-9: Complexe avec un ligand ponté (OH) Les ligands ponts les plus courants sont : OH, S^{2-} , CO_3^{2-} , PO_4^{3-} , NH_2^-	27
Figure A-2-10: Complexe avec ligand ambidenté.....	27
Figure A-2-11: Interaction des complexes.....	28
Figure A-2-12: Porphyrine (à gauche) et son association à un atome de fer pour former un hème (à droite).	34
Figure B-1-1: plaque chauffante de type HEIDOLPH.	42
Figure B-1-2: Appareil Électrothermique de type Wagner & Muntz.	42
Figure B-1-3: Montage a reflux	43
Figure B-1-4: Montage de distillation.	43
Figure B-1-5: Purification des produits synthétisés par l'extraction liquide-liquide.....	44
Figure B-1-6: Plaque de CCM (chromatographie sur couche mince).....	45
Figure B-1-7 : Spectrophotomètre IR [Shimadzu série FTIR-8300].....	46
Figure B-1-8: Spectromètre shimadzu UV-2401PC.	46

Figure B-2-1: Spectre infrarouge du compose 2.	49
Figure B-2-2: Spectre infrarouge du compose 3.	50
Figure B-2-3: Spectre infrarouge du compose 4.	52
Figure B-2-4: Spectre infrarouge du ligand du compose 5.	54
Figure B-2-5: Spectre UV-Visible du ligand composé 5.	55
Figure B-3-1: Spectre infrarouge du complexe de Cobalt (II) dans le KBr.	52
Figure B-3-2: Spectre UV-Visible du complexe Cobalt (II).	53
Figure B-3-3: Spectre infrarouge du complexe de Nickel (II) dans le KBr.	54
Figure B-3-4: Spectre UV-Visible du complexe Nickel (II).	55
Figure B-3-5: Spectre infrarouge du complexe de Cuivre (II) dans le KBr.	56
Figure B-3-6: Spectre UV-Visible du complexe Cuivre (II).	57
Figure B-3-7: Spectre infrarouge du complexe de Plomb (II) dans le KBr.	58
Figure B-3-8: Spectre UV-Visible du complexe Plomb (II).	59
Figure B-4-1 : Escherichia coli aux microscopes.	61
Figure B-4-2 : Bacillus cereus aux microscopes.	61
Figure B-4-3 : Le milieu de culture Mueller-Hinton.	62
Figure B-4-4: Prélèvement des échantillons.	63
Figure B-4-5 : L'ensemencement des germes sur la boîte péterie.	63
Figure B-4-6 : Application des disques imprégnés pour le test antibactérien.	64
Figure B-4-7: Incubation des boîtes pétries.	64
Figure B-4-8: Méthodes de mesure la zone.	65
Figure B-4-8: Activité bactérienne des composés tester vis-à-vis la souche Escherichia coli après 24 h d'incubation.	65
Figure B-4-9: Activité bactérienne des composés tester vis-à-vis la souche Bacillus cereus après 24 h d'incubation.	66

Liste des schémas

<i>Schéma A-1-1: Préparations de 1,3,4-oxadiazole par thermolyse</i>	06
<i>Schéma A-1-2: synthèse de 1,3,4-oxadiazoles</i>	07
<i>Schéma A-1-3: Synthèse mécano-chimique de 1,3,4-oxadiazoles 2,5-disubstitués</i>	07
<i>Schéma A-1-4: Synthèse de 1,3,4-oxadiazoles 2,5-disubstitués</i>	07
<i>Schéma A-1-5: Synthèse régiosélective 1,3,4-oxadiazoles 2,5-disubstitués</i>	08
<i>Schéma A-1-6: cyclisation régiosélective d'alkyl 2-amino-2-thioacétates</i>	08
<i>Schéma A-1-7: Réaction cycloaddition par la lumière visible d'un réactif d'iode.</i>	08
<i>Schéma A-1-8 : Isomères du 1,2,4-triazoles.</i>	11
<i>Schéma A-1-9: Tautomères de 1,2,4-triazoles.</i>	11
<i>Schéma A-1-10: Réaction d'isoxazoles et d'oxadiazoles en pyrazoles et 1,2,4-triazoles.</i>	13
<i>Schéma A-1-11: Synthèse régiospécifique de 1-aryl 5-cyano-1,2,4-triazoles</i>	14
<i>Schéma A-1-12: Synthèse de amino-1,2,4-triazoles.</i>	14
<i>Schéma A-1-13: Synthèse de 1H-1,2,4-triazol-3-amines</i>	14
<i>Schéma A-1-14: Synthèse de 3-trifluorométhyl-1,2,4-triazoles</i>	15
<i>Schéma B-2 : Résumé de synthèse des composés finaux.</i>	41
<i>Schéma B-2-1 : Voie synthétique des composés étudiés.</i>	48
<i>Schéma B-2-2: Synthèse L'ester de diéthyle adipate.</i>	49
<i>Schéma B-2-3: Synthèse du composé 3.</i>	49
<i>Schéma B-2-4: Synthèse du composé 4</i>	51
<i>Schéma B-2-5: Synthèse du composé 5.</i>	53
<i>Schéma B-3-1 : Synthèse du complexe de Cobalt (II).</i>	51
<i>Schéma B-3-2 : Synthèse du complexe de Nickel (II).</i>	53
<i>Schéma B-3-3 : Synthèse du complexe de Cuivre (II).</i>	55
<i>Schéma B-3-4 : Synthèse du complexe de Plomb (II).</i>	57

Liste des tableaux

Tableau A-3-1: Propriété des triazole.	12
Tableau A-2: Les propriétés de la première série des éléments de transition.	31
Tableau B-1-1- : Liste des produits chimiques utilisés.	47
Tableau B-4-1: Souches bactériennes testées.	65
Tableau B-4-2: Evaluation de l'activité antibactérienne vis-à-vis de la croissance de	71
Tableau B-4-3: évaluation de l'activité antibactérienne vis-à-vis de la croissance de	71

Sommaire

Sommaire

Liste des figures	
Liste des schémas	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
Introduction générale	01
Référence	03

Chapitre A-1 : Les hétérocycles a cinq chainon de type 1.2.4 triazole et 1.3.4 oxadiazole

A-1-1 Introduction	05
A-1-2 Chimie des oxadiazoles.....	05
A-1-2-1 Les propriétés chimiques.....	06
A-1-2-2 Les propriétés spectroscopiques.....	06
A-1-2-3 Stabilité thermique.....	06
A-1-2-4 Méthode de synthèse de 1.3.4 oxadiazole.....	06
A-1-2-5 Médicaments contenant un noyau 1,3,4-oxadiazole.....	09
A-1-3 Chimie des triazole.....	11
A-1-3-1 Tautomères de 1,2,4-triazoles.....	11
A-1-3-2 Aromaticité et stabilité.....	12
A-1-3-3 Propriétés physique des triazole.....	12
A-1-3-4 Propriétés spectroscopique du 1,2,4-triazole.....	13
A-1-3-5 Spectroscopie ultraviolette (UV).....	13
A-1-3-6 Spectroscopie infrarouge (IR)	13
A-1-3-7 Résonance magnétique nucléaire (RMN).....	13
A-1-3-8 Méthode de synthèse de 1.3.4 oxadiazole.....	14
A-1-3-9 Médicaments contenant un noyau 1.2.4 triazole.....	15
Référence	17

Chapitre A-2 : Chimie De Coordination

A-2-1 Introduction.....	22
A-2-2 Définition des ligands	22
A-2-3 Classification des Ligands	23

A-2-3-1 Les ligands monodentés	23
A-2-3-2 Les ligands bidentés	24
A-2-3-3 Le ligand tridenté.....	24
A-2-3-4 Le ligand tétradenté.....	24
A-2-3-5 Le ligand pentadenté	25
A-2-3-6 Les ligands polydentés.....	25
A-2-3-7 Ligands macrocycliques.....	25
A-2-3-8 Les ligands Chélatants	26
A-2-3-9 Les ligands pontants.....	26
A-2-3-10 Les ligands ambidentés.....	27
A-2-4 Définition d'un complexe.....	28
A-2-4-1 Structure d'un complexe.....	29
A-2-4-2 Le nombre de coordination	30
A-2-5 Métaux de transition.....	31
A-2-5-1 Définition	31
A-2-5-2 Propriétés des métaux de transition	31
A-2-5-3 Quelques caractéristiques générales des métaux de transition.....	31
A-2-5-4 Caractéristiques communes des métaux de transition	32
A-2-5-5 Propriétés chimiques des métaux de transitions.....	33
A-2-5-6 Importance des métaux de transition.....	33
Référence	36

Partie B(Expérimentale)

Généralités	40
-------------------	----

Chapitre B-1 : Techniques Et Appareillages Utilisés

B-1-1- Généralités.....	42
B-1-1-1- Techniques et appareillages utilisés	42
B-1-1-2 Techniques spectroscopiques.....	45
B-1-1-3- La liste des produits chimiques utilisés	47

Chapitre B-2 Synthèse et caractérisation du ligand

B-2-1- Introduction.....	48
B-2-2- Préparation du diéthyle adipate.....	49
B-2-2-1- Caractérisation spectrale.....	49
B-2-3- Synthèse de Adipique Acide dihydrazide 3	50
B-2-3-1- Caractérisation spectrale.....	50
B-2-4- Synthèse de 2,2'-butane-1,4-diylbis [5- (bromométhyl) -1,3,4-oxadiazole] ...	51
B-2-4-1- Caractérisation spectrale.....	52
B-2-5- Synthèse de 3,3'-butane-1,4-diylbis[5-(1-amino-2-phenylethyl)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-amine]	53
B-2-5-1- Caractérisation spectrale.....	54

Chapitre B-3 Synthèse des complexes

B-3-1 Synthèse du complexe de Cobalt (II).....	56
B-3-1-1 Caractérisation par spectroscopie infrarouge du complexe de Cobalt (II)	57
B-3-1-2 Caractérisation par UV-Visible du complexe de Cobalt (II).....	57
B-3-2 Synthèse du complexe de Nickel (II).....	58
B-3-2-1 Caractérisation par spectroscopie infrarouge du complexe de Nickel (II)	59
B-3-2-2 Caractérisation par UV-Visible du complexe de Nickel (II).....	60
B-3-3 Synthèse du complexe de Cuivre (II)	60
B-3-3-1 Caractérisation par spectroscopie infrarouge du complexe de Cuivre (II)	61
B-3-3-2 Caractérisation par UV-Visible du complexe de Cuivre (II).....	62
B-3-4 Synthèse du complexe de Plombe (II).....	62
B-3-4-1 Caractérisation par spectroscopie infrarouge du complexe de plombe (II)	63
B-3-4-2 Caractérisation par UV-Visible du complexe de Plomb (II).....	64

Chapitre B-4 Les Tests De L'Activités Biologiques

B-4-1 Introduction.....	65
B-4-2 Activité antibactérienne.....	65
B-4-2-1 Généralités sur Les microorganismes utilisés.....	65
B-4-2-2 Protocole expérimentale.....	67
B-4-2-3 Résultats et discussion.....	70

Référence	73
Conclusion générales.....	74
Annexe.....	75

Liste des abréviations

g	Gramme.
mol	Mole.
°C	Degrés Celsius.
CCM	Chromatographie sur Couche Mince.
R_f	Rapport frontal.
L₁	Distance entre la ligne de dépôt et le centre de la tache.
L₂	Distance parcourue par l'éluant.
UV-VIS	Ultraviolette-visible.
IR	Infrarouge.
MeOH	Méthanol.
EtOH	Ethanol
T_f	Température de fusion.

Introduction générale

Introduction générale :

Les composés hétérocycliques, en particulier les cycles à cinq chaînons, jouent un rôle impératif dans la découverte et le développement de nouvelles molécules médicamenteuses [1] présentant la plus grande puissance et la plus faible toxicité [2], les cycles contenant un atome N, O ou S sont devenus un pôle d'attraction dans le domaine de la chimie de synthèse afin de développer de nouveaux composés médicinaux en raison de leur énorme potentiel thérapeutique [3]. Les recherches portant sur différents types de fractions hétérocycliques, oxadiazoles et triazoles ont montré un attrait ces dernières années . Les études de la littérature ont montré que de légères modifications dans la structure du 1,2,4- triazole peuvent entraîner des variations quantitatives et qualitatives de l'activité biologique [4].

Les acides aminés jouent un rôle fondamental dans la régulation de la réponse cellulaire aux médicaments [5]. Ces molécules, qui forment les protéines, agissent comme des briques qui communiquent entre elles au sein d'une structure [6]. Ainsi, elles agissent ensemble pour réguler la réponse cellulaire [7], ce qui pourrait contribuer au développement de traitements plus efficaces et plus sûrs. Les acides aminés ont des effets importants : ils soulagent le stress, sont des sources d'azote et sont des précurseurs d'hormones. Ils peuvent être utilisés comme matériaux de départ pour la synthèse totale de produits naturels [8].

L'un de ces acides aminés est la L-phénylalanine, un acide aminé aromatique, essentiel, ce qui signifie qu'elle ne peut pas être fabriquée par l'organisme et doit être ingérée dans l'alimentation [9]. La littérature est pauvre en synthèses et en applications des hétérocycles dérivés des acides aminés naturels.

Les complexes métalliques sont largement utilisés en chimie et en physique grâce à leurs propriétés électroniques et stéréochimiques uniques [10]. Depuis des décennies, leur utilisation à des fins médicales est envisagée et démontrée [11]. Les caractéristiques spécifiques des complexes métalliques, notamment leurs géométries moléculaires (difficilement accessibles aux molécules organiques), ainsi que leurs réactions d'échange de ligands, d'oxydoréduction, de catalyse et de photophysique, confèrent à ces composés le potentiel d'interagir et de réagir avec les biomolécules de manière unique et par des mécanismes d'action distincts [12]. Le potentiel des complexes métalliques à agir comme composants thérapeutiques bioactifs [13].

Par suite de toutes ces observations, nous avons synthétisé des complexes métalliques contenant du bis-1,2,4 triazole avec un acide aminé. Les différentes méthodes spectroscopiques (IR et UV-Visible) ont été mises à profit pour établir les caractéristiques structurales des composés synthétisés.

Ce manuscrit s'articule en deux principales parties :

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

Dans le premier chapitre, nous passerons en revue quelques méthodes de synthèse décrites dans la littérature pour la préparation oxadiazole et triazole ensuite nous rappelons leurs intérêts thérapeutiques.

Le deuxième chapitre, sera consacré à un rappel bibliographique sur la chimie des complexes métalliques, leurs structures et leurs types et applications, ainsi un bref aperçu sur les ligands et métaux de transition.

La deuxième partie B de cette mémoire, sera entièrement consacrée à la synthèse et la caractérisation du ligand et ses métaux complexes de Cu(II), Co(II), Pb(II), et du Ni(II). Elle comporte quatre principaux chapitres.

Le premier chapitre B-1 traite les techniques expérimentales utilisées lors de la synthèse ou pour caractériser les produits préparés

Le deuxième chapitre B-2 Nous décrirons la voie de synthèse et l'étude spectroscopique du ligand on décrivant sa route de synthèse.

Le troisième chapitre B-3 nous présentons les modes opératoires de la synthèse et la Caractérisation des complexes des métaux de Cu(II), Co(II), Pb(II), et du Ni(II),

Le quatrième chapitre B-4 il illustre le mode opératoire pour les tests de l'activité biologique.

Enfin, nous clôturons ce manuscrit par une conclusion générale ou nous présentons un résumé sur l'ensemble des résultats obtenus, ainsi que les perspectives engendrées découlant de ces travaux réalisés pour poursuivre cette recherche.

Référence :

- [1].Pibiri I. Recent Advances: Heterocycles in Drugs and Drug Discovery, *International Journal of Molecular Sciences*, **2024**, 25, 17, 9503. <https://doi.org/10.3390/ijms25179503>.
- [2].Barbuceanu S-F, Rosca E-V, Apostol T-V, Socea L-I, Draghici C, Farcasanu IC, Ruta LL, Nitulescu GM, Iscrulescu L, Pahontu E-M, New Heterocyclic Compounds from Oxazol-5(4*H*)-one and 1,2,4-Triazin-6(5*H*)-one Classes: Synthesis, Characterization and Toxicity Evaluation, *Molecules*, **2023**, 28, 12, 4834. <https://doi.org/10.3390/molecules28124834>.
- [3].Zeinab Mohammadpour Ziaei, Masoud Mokhtary, A Theoretical Investigation of Heterocycles with N–O Bonds Understanding the Biological Effects and Theoretical Studies: From Theory to Application, *Journal of Chemical Reviews*, **2025**, 7, 2, 166-190. <https://doi.org/10.48309/JCR.2025.503047.1411>.
- [4].Yan-Mei Liao, Long Cheng, Rong-Shuang Luo, Qian Guo, Wu-Bin Shao, Yu-Mei Feng, Xiang Zhou, Li-Wei Liu, Song Yang, Discovery of New 1,2,4-Triazole/1,3,4-Oxadiazole-Decorated Quinolinones as Agrochemical Alternatives for Controlling Viral Infection by Inhibiting the Viral Replication and Self-Assembly Process, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **2024**, 72, 50, 27750–27761. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.4c05234>.
- [5].Heidarzadeh, A. Role of amino acids in plant growth, development, and stress responses: a comprehensive review, *Discov. Plants*, **2025**, 2, 237. <https://doi.org/10.1007/s44372-025-00322-0>.
- [6].Lopez MJ, Mohiuddin SS. Biochemistry, Essential Amino Acids. In: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; **2025**. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557845/>.
- [7].He, Z., Shang, X., Wang, X, The contribution of Ca and Mg to the accumulation of amino acids in maize: from the response of physiological and biochemical processes. *BMC Plant Biology*, **2024**, 24, 579. <https://doi.org/10.1186/s12870-024-05287-y>.
- [8].Henderson, B.C.R., Sanderson, J.M. & Fowles, A. A review of the foliar application of individual amino acids as biostimulants in plants. *Discover Agriculture*, **2025**, 3, 2, 69. <https://doi.org/10.1007/s44279-025-00222-7>.

- [9].Lopez MJ, Mohiuddin SS. Biochemistry, Essential Amino Acids, In: Stat Pearls. Treasure Island: Stat Pearls Publishing; 2025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557845/>.
- [10]. Philipp S. Steinlandt, Lili Zhang, Eric Meggers, Metal Stereogenicity in Asymmetric Transition Metal Catalysis, *Chemical Reviews*, 2023, 123, 8, 4764–4794. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.2c00724>
- [11]. Samuel Talari, S. M. Ibrahim, Bhavani. P, Ch. Lakshmi Prasanna, Raji Thomas, G. Srinivasa Ra, Advancements in Coordination Chemistry: Design and Applications of Metal Complexes, *oriental journal of chemistry*, 2025, 41, 3, 708-716. <http://dx.doi.org/10.13005/ojc/410302>.
- [12]. Faheem, S. M. ., El-Tabl, A. S. ., Abd-El Wahed, M. M. ., Kaid, M., & Younes, S. M, Current Advances in Biological Activities of New Metal Complexes Bearing Aromatic Hydroxy Schiff-base Ligand. *TWIST journal*, 2024, 19, 1, 36-57. <https://twistjournal.net/twist/article/view/91>.
- [13]. Dilend Patle, Narendra Pratap Singh Sengar, Bio-Conjugated Metallic Complexes in Drug Design, *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 2025, 59, 1, DOI: 10.5530/ijper.20255296.

Partie A

Partie théorique

Chapitre A-1:

**Les hétérocycles a cinq chaînon de
type 1.2.4 triazole et 1.3.4 oxadiazole**

Chapitre A-1 : Les hétérocycles a cinq chaînon de type 1.2.4 triazole et 1.3.4 oxadiazole

A-1-1 Introduction :

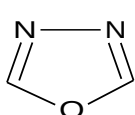
Les composés hétérocycliques sont des molécules organiques cycliques contenant au moins un hétéroatome [1]. Leur capacité à guérir un large éventail de maladies les place parmi les classes importantes de produits chimiques organiques utilisés dans de nombreux domaines biologiques [2]. De nombreux matériaux biologiques, notamment les vitamines, les hormones, l'ADN, l'ARN, l'hémoglobine et d'autres, ont des systèmes hétérocycliques comme élément structurel principal [3].

Les composés hétérocycliques à cinq chaînons, qui sont des dérivés du 1,3,4-oxadiazole et 1.2.4 triazole sont les éléments de base de nombreux composés présentant des activités biologiques souhaitables en médecine [4]. Ces hétérocycles sont des pharmacophore bien connu depuis environ 85 ans et est très demandé dans de nombreux domaines biologiques et chimiques [5].

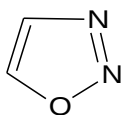
A-1-2 Chimie des oxadiazoles :

Les hétérocycliques comme le 1,3,4 oxadiazole sont constitués de cinq éléments, un atome d'oxygène et deux atomes d'azote. La substitution de deux groupes azotés (-N=) de type pyridine par deux groupes -CH= est considérée comme la source du furane [6].

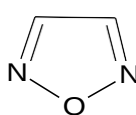
Ces composés sont constitués d'un cycle hétérocyclique à cinq chaînons contenant deux atomes d'azote et un atome d'oxygène. En raison de la disposition différente de l'hétérocycle, L'oxadiazole possède quatre isomères possibles : 1,3,4-oxadiazole (1), 1,2,4-oxadiazole (2), 1,2,3-oxadiazole (3) et 1,2,5-oxadiazole [7].



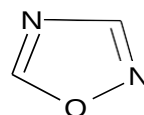
1,3,4-oxadiazole



1,2,3-oxadiazole



1,2,5-oxadiazole



1,2,4-oxadiazole

Figure A-1-1: Les isomères de l'oxadiazole.

Le groupement oxadiazole, de formule $C_2H_2ON_2$, a une masse moléculaire de 70,05 g/mol et est soluble dans l'eau.

A-1-2-1 Les propriétés chimiques :

L'oxadiazole se caractérise par une faible basicité due à la présence d'hétéroatomes attracteurs d'électrons. Le remplacement de groupes vinylènes par des atomes d'azote réduit son caractère aromatique, rapprochant sa structure d'un système diène conjugué. La substitution électrophile sur le cycle est peu favorable, sauf en présence de substituants donneurs d'électrons, où les attaques peuvent viser les atomes d'azote. Quant aux réactions nucléophiles, elles restent rares mais possibles sur des positions halogénées [8].

A-1-2-2 Les propriétés spectroscopiques:

Le spectre infrarouge du 1,3,4-oxadiazole présente des bandes caractéristiques attribuées aux liaisons C=N (1640–1560 cm⁻¹) et C–O (1030–1020 cm⁻¹), qui constituent les principales absorptions [9].

A-1-2-3 Stabilité thermique :

Les oxadiazoles sont des composés thermiquement stables et leur énergie de résonance calculée est égale à 167,4 kJ/mol. La stabilité thermique des oxadiazoles est augmentée par la substitution en deuxième position [10].

A-1-2-4 Méthode de synthèse de 1.3.4 oxadiazole :

Ce cycle hétérocyclique a été synthétisé pour la première fois par Ainsworth en 1965, par la réaction de décomposition thermique de l'hydrazine [11].

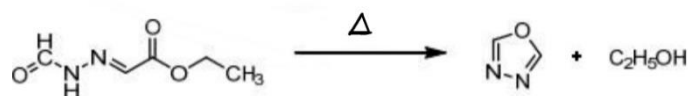


Schéma A-1-1: Préparations de 1.3.4 oxadiazole par thermolyse.

Une réaction d'oxydative directe sans métal, facile et pratique, de l'acétonitrile, suivie d'une cyclisation avec de l'aroylhydrazide, permet d'obtenir des 1,3,4-oxadiazoles disubstitués avec de bons rendements. De plus, la réaction des aroylhydrazides avec le thioacétamide et le cyanothioacétamide a donné respectivement les 5-méthyl-2-aryl-1,3,4-thiadiazoles et les 2-aryl-1,3,4-oxadiazole-2-acétonitriles [12].

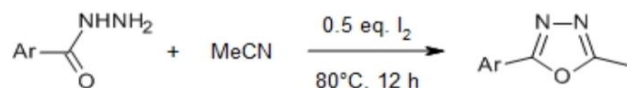


Schéma A-1-2: synthèse de 1,3,4-oxadiazoles disubstitués.

La synthèse mécano-chimique de 1,3,4-oxadiazoles 2,5-disubstitués constitue une alternative écologique aux méthodes conventionnelles à base de solvants. En présence de triphénylphosphine et d'acide trichloroisocyanurique, les N-acylbenzotriazoles se condensent avec des acylhydrazides pour produire des dérivés d'oxadiazoles avec de très bons rendements en quelques minutes. Une gamme de fonctionnalités réactives a été bien tolérée [13].

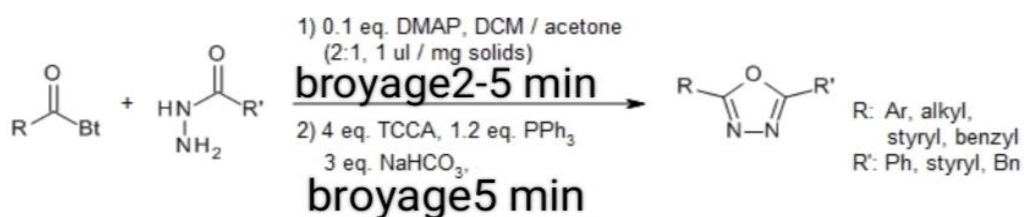


Schéma A-1-3: Synthèse mécano-chimique de 1,3,4-oxadiazoles 2,5-disubstitués

La réaction des acides carboxyliques avec le N-isocyaniminotriphénylphosphorane (NIITP), suivie d'un couplage in situ catalysé par le cuivre avec des iodures d'aryle, produit des 1,3,4-oxadiazoles 2,5-disubstitués. Une extension de la synthèse de 1,3,4-oxadiazoles aminés utilisant des partenaires de couplage N-benzoyloxyamine a également été démontrée [14].

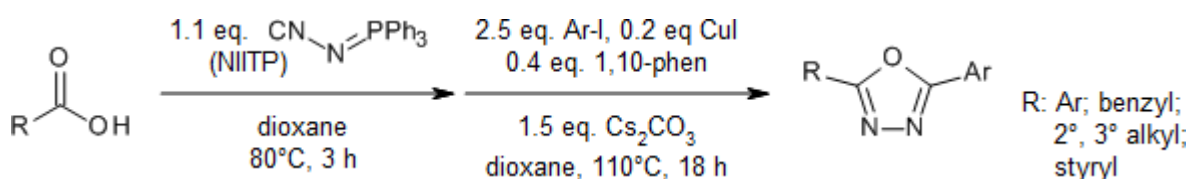


Schéma A-1-4: Synthèse de 1,3,4-oxadiazoles 2,5-disubstitués

Une réaction de cyclisation de couplage induite par la lumière visible de triflates d' α -diazosulfonium avec des acides α -oxocarboxyliques ou des alcynes fournit un ensemble diversifié de 1,3,4-oxadiazoles 2,5-disubstitués et de 1H-pyrazoles 3,5-disubstitués avec une excellente régiosélectivité en une seule étape via des radicaux diazométhyles générés in situ comme intermédiaires clés [15].

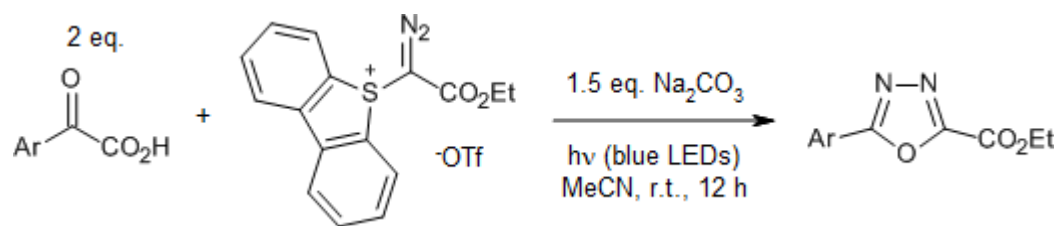


Schéma A-1-5: Synthèse régiosélective 1,3,4-oxadiazoles 2,5-disubstitués

Une réaction de cyclisation régiosélective, catalysée par un acide, d'alkyl 2-(méthylthio)-2-thioxoacétates ou d'alkyl 2-amino-2-thioxoacétates avec des acyl hydrazides produit des 1,3,4-thiadiazoles et des 1,3,4-oxadiazoles 2,5-disubstitués. Les méthodes décrites sont simples d'utilisation et très efficaces en conditions sans métaux, et démontrent une compatibilité fonctionnelle significative [16].

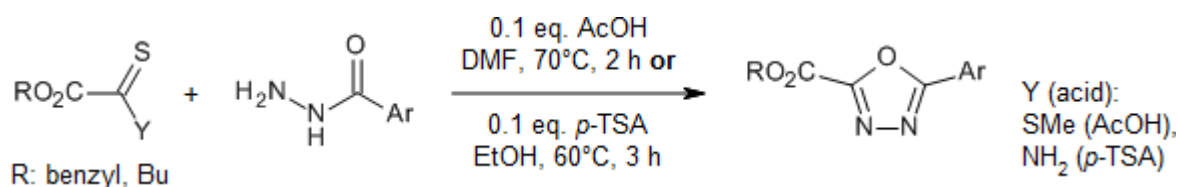


Schéma A-1-6: cyclisation régiosélective d'alkyl 2-amino-2-thioxoacétates

La cycloaddition induite par la lumière visible d'un réactif d'iode (III) hypervalent avec des α -cétoacides permet la formation de 5-CF₃-1,3,4-oxadiazoles. La réaction se déroule sans problème, sans photocatalyseur, métal ni additif, dans des conditions douces [17].

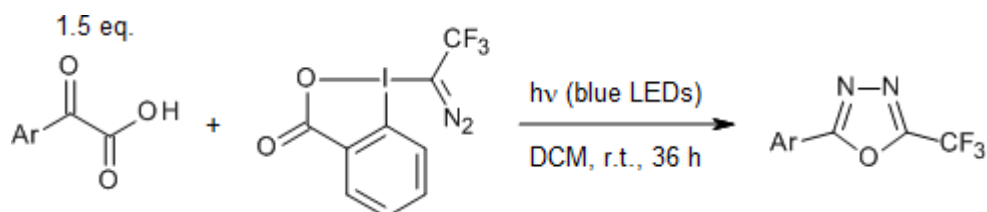


Schéma A-1-7: Réaction cycloaddition par la lumière visible d'un réactif d'iode.

A-1-2-5 Médicaments contenant un noyau 1,3,4-oxadiazole :**Antirétroviral :**

Le raltégravir est un inhibiteur de l'intégrase du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), actif contre le VIH-1, permet de bloquer la réplication virale, de rétablir l'immunité, de diminuer fortement les infections opportunistes [18].

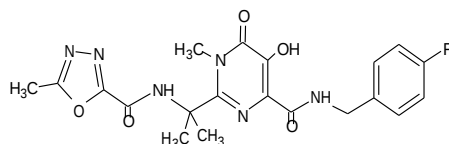


Figure A-1-2: Structure de raltégravir.

Anti-cancer:

Zibotentan est un médicament anticancéreux expérimental qui a été étudié pour diverses indications, notamment le cancer de la prostate et la maladie rénale chronique (MRC). Il a montré des résultats prometteurs [19].

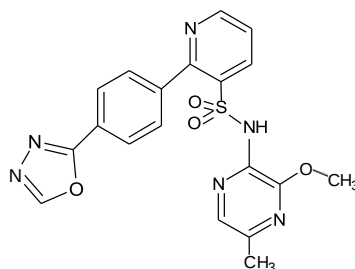


Figure A-1-3: Structure de Zibotentan.

Antiarythmique:

Le nésapidil est un dérivé du 1,3,4-oxadiazole aux propriétés anti-arythmiques, [20]

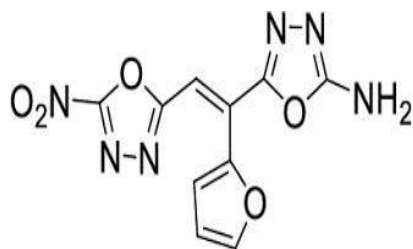


Figure A-1-4: Structure de Nésapidil.

Agent antibactérien:

Le furamizole est un agent antibactérien dérivé du nitrofurane contenant un cycle 1,3,4-oxadiazole [21].

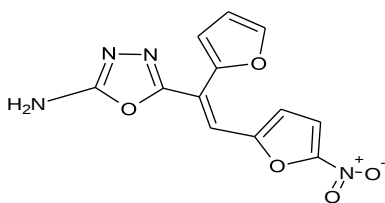


Figure A-1-5: Structure de Furamizole.

Antihypertenseur:

La tiodazosine est un composé récemment développé qui fait actuellement l'objet de recherches pour son utilisation dans l'hypertension [22].

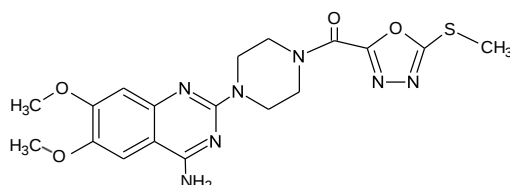


Figure A-1-6: Structure de La tiodazosine.

fénadiazole est un médicament, Un déprimeur du système nerveux central utilisé pour induire la somnolence ou le sommeil ou pour réduire l'excitation psychologique ou l'anxiété [23].

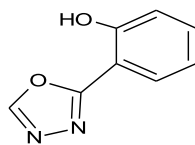


Figure A-1-7: Structure de Fenadiazole.

A-1-3 Chimie des triazole :

Le triazole, également appelé pyrodiazole, est une classe de composés organiques hétérocycliques possédant une structure cyclique diinsaturée à cinq chaînons, composée de trois atomes d'azote et de deux atomes de carbone non adjacents, dont la formule moléculaire est $C_2H_3N_3$. Deux isomères du triazole sont le 1,2,4-triazole (1) et le 1,2,3-triazole (2) [24]:

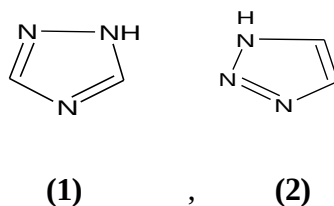


Schéma A-1-8 : Isomères du 1,2,4-triazoles.

A-1-3-1 Tautomères de 1,2,4-triazoles :

Les 1,2,4-triazoles existent sous deux formes tautomères. 1H et 4H-1,2,4-triazole. La forme triazole 2 n'existe ni à l'état solide ni sous forme de solution. En général, amino-substitué. Les 1,2,4-triazoles étaient électriquement préférés en équilibre tautomère avec le 1H plus préféré formulaire 4 [25].

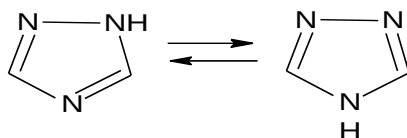


Schéma A-1-9: Tautomères de 1,2,4-triazoles.

Tableau A-3-1: Propriété des triazole.

Propriétés du 1, 2, 3-triazole	Propriétés du 1, 2, 4-triazole
Formule moléculaire $C_2H_3N_3$	Formule moléculaire - $C_2H_3N_3$
Masse molaire 69,0654	Masse molaire 69,0654
Point d'ébullition 203 °C	Point d'ébullition 260
Point de fusion 23-25 °C	Point de fusion 120-121°C
Densité 1,192 g/cm ³	Densité 1,394 g/cm ³
Aspect liquide incolore	Aspect solide blanc
Solubilité dans l'eau très soluble	Solubilité dans l'eau très soluble
Basicité (pK_b) 9,4	Basicité (pK_b) 10,3
Acidité (pK_a) 1,2	Acidité (pK_a) 2,2
Pression de vapeur 0,4 mmhg (25°C)	Pression de vapeur 0,02 mmhg (25°C)

A-1-3-2 Aromaticité et stabilité :

L'aromaticité est la principale raison de la stabilité du noyau triazole. Un système aromatique est formé par le don d'un électron π de chaque atome relié par des doubles liaisons, en plus des électrons restants d'un atome d'azote [26].

A-1-3-3 Propriétés physique des triazole :

Le 1, 2, 4-triazole et ses dérivés existent généralement sous forme solide. 1, 2, 4-triazole et ses dérivés fondent avec la thermolyse à haute température lorsqu'il est chauffé à 316 °C pendant 30 minutes [27].

Les dérivés de 1, 2, 4-triazole sont facilement solubles dans les solvants polaires et seulement une légère solubilité dans les solvants non polaires, cependant, la solubilité dans

des solvants non polaires peuvent être augmentées par substitution sur l'atome de nitrogène [28].

A-1-3-4 Propriétés spectroscopique du 1,2,4-triazole :

Les études spectroscopiques dans l'ultraviolet (UV), l'infrarouge (IR), la résonance magnétique nucléaire (RMN) sont très informatives sur la structure des 1, 2, 4-triazoles et de leurs dérivés.

A-1-3-5 Spectroscopie ultraviolette (UV) :

Govdi AI et all [29], ont observé que dans le spectre d'absorption (UV), les triazoles non substitués sont plus faciles à identifier que les triazoles substitués d'absorption (UV), le 1,2,4-triazole non substitué présente une très faible absorption à 205 nm.

A-1-3-6 Spectroscopie infrarouge (IR) :

La spectroscopie infrarouge est très importante pour la caractérisation des composés triazoles. Les bandes d'absorption à $1570-1550\text{ cm}^{-1}$ dues à N-N et dans la région de $1600-1411\text{ cm}^{-1}$ dues aux fonctions C=N sont les caractéristiques diagnostiques. Les vibrations primaires d'étirement N-H ont été observées sous la forme de deux faibles bandes d'absorption proches de 3350 et 3250 cm^{-1} , De même, l'apparition de bandes N-H dans les régions de $3200-3100\text{ cm}^{-1}$ [30].

A-1-3-7 Résonance magnétique nucléaire (RMN) :

Les RMN ^1H et ^{13}C sont importantes pour vérifier la structure des dérivés de 1.2.4 triazole. Les déplacements chimiques des protons iminique apparaît sous forme d'un singulet à $\delta = 8,95$ et $\delta = 8,97$ et que pour les imines du triazole ce proton apparaît vers $\delta = 8,61$ et $\delta = 8,57$.

La RMN ^{13}C est un outil puissant pour caractériser des triazole. les valeurs de déplacement sont à environ $164-173\text{ ppm}$ pour l'imine (C=N) [31].

A-1-3-8 Méthode de synthèse de 1.3.4 oxadiazole :

Un complexe Ni(0) stable à l'air, disponible dans le commerce, catalyse la transformation d'isoxazoles et d'oxadiazoles en pyrazoles et 1,2,4-triazoles correspondants en une seule étape. La réaction est un processus formel d'échange d'atomes au niveau des hétéroatomes internes du cycle aromatique. Ces travaux permettent l'évaluation rapide de différents échafaudages azolés à cinq chaînons, évitant ainsi les synthèses de novo [32].

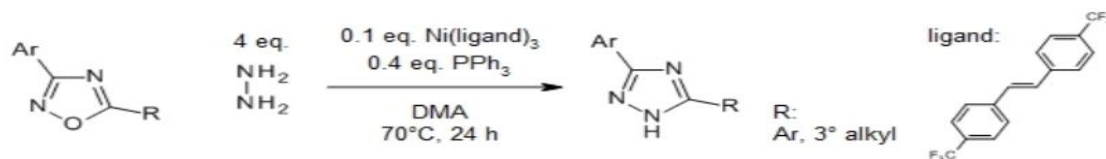


Schéma A-1-10: Réaction d'isoxazoles et d'oxadiazoles en pyrazoles et 1,2,4-triazoles.

Une réaction à trois composants de 2-diazoacétonitriles, de nitriles et de sels d'aryldiazonium facilement disponibles permet d'obtenir une large gamme de 1-aryl 5-cyano-1,2,4-triazoles. Cette synthèse régiospécifique repose sur une annulation dipolaire d'un ylure de nitrile formé in situ avec le sel d'aryldiazonium [33].

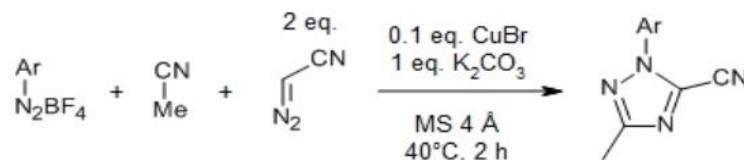


Schéma A-1-11: Synthèse régiospécifique de 1-aryl 5-cyano-1,2,4-triazoles

Les N'-nitro-2-hydrocarbylidène-hydrazinecarboximidamides, facilement accessibles, peuvent être cyclisés en 1H- et 4H-1,2,4-triazoles disubstitués avec de bons rendements dans des conditions de réaction douces. Alors que les réactions redox intramoléculaires en conditions acides produisent des amino-1,2,4-triazoles, des conditions neutres avec de l'eau comme solvant et de l'air comme oxydant donnent des nitroimino-1,2,4-triazoles [34].

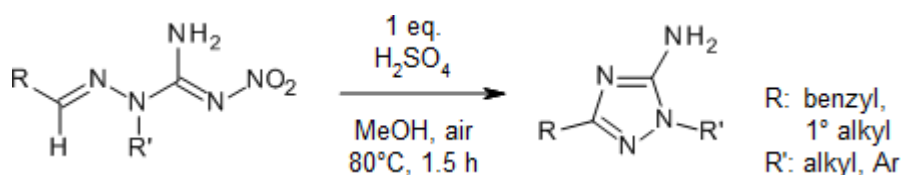


Schéma A-1-12: Synthèse de amino-1,2,4-triazoles.

Une condensation de désulfuration et de désamination à trois composants, sans métal ni oxydant, d'amidines, d'isothiocyanates et d'hydrazines permet d'obtenir des 1H-1,2,4-triazol-3-amines entièrement substituées et structurellement diversifiées. Cette stratégie de cyclisation [2 + 1 + 2] offre des conditions de réactions douces, un respect de l'environnement et des applications faciles à l'échelle du gramme [35].

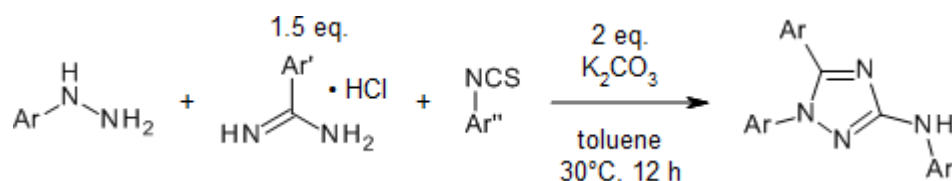


Schéma A-1-13: Synthèse de 1H-1,2,4-triazol-3-amines

Une cycloaddition à médiation basique de chlorures de trifluoroacétohydrazoneyle avec des imidates produit des 3-trifluorométhyl-1,2,4-triazoles. Cette réaction pratique offre de bons rendements, une large gamme de substrats et une excellente régiosélectivité [36].

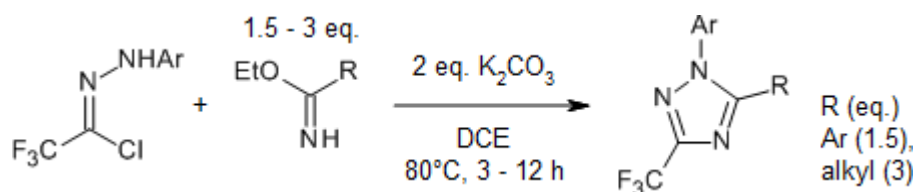


Schéma A-1-14: Synthèse de 3-trifluorométhyl-1,2,4-triazoles

A-1-3-9 Médicaments contenant un noyau 1.2.4 triazole :

Antimigrain :

Le rizatriptan est un médicament utilisé pour traiter les crises de migraine chez l'adulte, qui agissent en réduisant le gonflement des vaisseaux sanguins autour du cerveau, ce qui contribue à soulager les maux de tête migraineux [37].

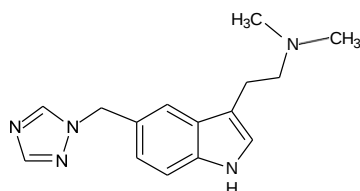


Figure A-1-8: Structure de Rizatriptan

Anticancer :

Vorozole est un médicament d'hormonothérapie utilisé pour traiter le cancer du sein chez les femmes ménopausées [38].

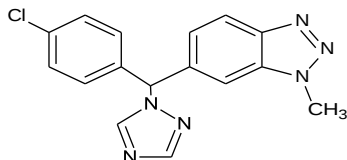


Figure A-1-9: Structure de Vorozole

Antiviral :

La ribavirine est utilisée comme traitement d'appoint dans certains cas d'hépatite C chronique généralement en association avec d'autres médicaments antiviraux à action directe. Elle peut aussi être envisagée dans le traitement de certaines fièvres hémorragiques virales, comme la fièvre de Lassa [39].

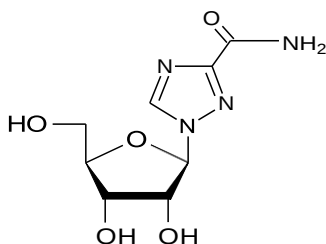


Figure A-1-10 : Structure de Ribavirin

Référence:

- [1]. Shilpi Srivastava, the significance of heterocyclic compounds in biological activity and medicinal chemistry: a review study, *International Journal Of Novel Research And Development*, **2024**, 9, 12. <https://www.ijnrd.org/papers/IJNRD2409330.pdf>.
- [2]. Aatif Mohammad, Muhammad Asam Raza, Khadija Javed, Swah Mohd. Nashre-ul-Islam, Mohd Farhan, Mir Waqas Alam, Potential Nitrogen-Based Heterocyclic Compounds for Treating Infectious Diseases: A Literature Review, *Antibiotics*, **2022**, 11, 12, 1750. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11121750>
- [3]. Morris AL, Mohiuddin SS, Biochemistry, Nutrients. In: StatPearls .Treasure Island Stat Pearls Publishing, **2025**. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554545/>.
- [4]. Tejashree Khamkar , Rushikesh Kadam, Sachin S Mali , Babaso Udugade, Sudarshan Singh, Recent Advances in Synthetic Approaches for 1,3,4- Oxadiazole Derivatives: A Comprehensive Review on Therapeutic Applications, *the open medicinal chemistry journal*, **2025**, 19, e18741045372896. <http://dx.doi.org/10.2174/0118741045372896250619051210>
- [5]. Barbuceanu, Stefania-Felicia, Octavian Tudorel Olaru, Synthesis and Evaluation of Biologically Active Compounds from Heterocycles Class, *Molecules*, **2025**, 30, 2, 394. <https://doi.org/10.3390/molecules30020394>
- [6]. Wołek, Barbara, Agnieszka Kudelko, Synthetic Approaches to 1,3,4-Oxadiazole-Containing Boronic Derivatives, *Applied Sciences*, **2025**, 15, 14, 8054. <https://doi.org/10.3390/app15148054>
- [7]. Matthew Wardab, Niamh M O'Boyle, Analysis of the structural diversity of heterocycles amongst European medicines agency approved pharmaceuticals (2014–2023), *RSC Medicinal Chemistry*, **2025**, doi: [10.1039/D5MD00403A](https://doi.org/10.1039/D5MD00403A) .
- [8]. Abu Sulman, Aleeha Afzal, Hadiqa Arif, Asbah Muatter, Zarish Aamir, Malaika Fatima Alvi, Hafiz Aamir Ali Kharl, Oxadiazole Derivatives: A Comprehensive Review of Their Chemistry, Synthesis, and Pharmacological Potential, *Journal of Pharma and Biomedics*, **2025**, 03, 02, 37-50, DOI: 10.39401/jpbm.003.02.0050.
- [9]. kurup SS, Jat RK, A Review Exploring Therapeutic Effect of 1,3,4-Oxadiazole Compounds, *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, **2023**, 13, 10, 147-148. DOI: <http://dx.doi.org/10.22270/jddt.v13i10.5979>

- [10]. Somashekhar M, R B Kotnal, Recent Advances in the Application of Oxadiazoles in Multicomponent Reactions from 2015-16: A Review, *Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2018**, 05, 08. <http://doi.org/10.5281/zenodo.1400684>
- [11]. Ruiz Pablo, Sara Bucheli, Paula Fernández, Silvia Quijano, Jairo Quijano, Jair Gaviria, Thermal Decomposition of Compounds Derived from 2H-Dihydropyran: A Computational Study, *Chemistry*, **2024**, 6, 6, 1385-1395. <https://doi.org/10.3390/chemistry6060082>
- [12]. Fang Liu, Ping Lei, Akbar Sohail, Keyume Ablajan, I₂-Mediated Synthesis of 1,3,4-Oxa/thiadiazoles from Aroylhydrazide and Acetonitrile/Thioacetamide, *The Journal of Organic Chemistry*, **2024**, 89, 21, 15490–15496, <https://doi.org/10.1021/acs.joc.4c01513>.
- [13]. Dolnaya Yamano, Nittaya Wiriya, Wong Phakhodee, Sirawit Wet-osot, Mookda Pattarawarapan, , Mechanochemical Synthesis of 2,5-Disubstituted 1,3,4-Oxadiazoles Mediated by PPh₃-TCCA, *Synlett*, **2022**, 33, 1458-1462. DOI: [10.1055/s-0040-1719867](https://doi.org/10.1055/s-0040-1719867)
- [14]. Daniel Matheau-Raven , Darren J. Dixon, A One-Pot Synthesis-Functionalization Strategy for Streamlined Access to 2,5-Disubstituted 1,3,4-Oxadiazoles from Carboxylic Acids, *The Journal of Organic Chemistry*., **2022**, 87, 12498-12505. DOI: [10.1021/acs.joc.2c01669](https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c01669).
- [15]. Xue-Cen Xu, Dan-Ni Wu, Yong-Xin Liang, Ming Yang, Hai-Yan Yuan, Yu-Long Zhao, Visible Light-Induced Coupling Cyclization Reaction of α -Diazosulfonium Triflates with α -Oxocarboxylic Acids or Alkynes, *The Journal of Organic Chemistry*, **2022**, 87, 16604-16616. DOI: [10.1021/acs.joc.2c02267](https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c02267).
- [16]. anthosh C, Singh KR, Sheela K, Swaroop TR, Sadashiva MP. Regioselective Synthesis of 2,5-Disubstituted-1,3,4-thiadiazoles and 1,3,4-Oxadiazoles via Alkyl 2-(Methylthio)-2-thioacetates and Alkyl 2-Amino-2-thioacetates. *The Journal of Organic Chemistry* . **2023**, 88, 16, 11486-11496. doi: [10.1021/acs.joc.3c00589](https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c00589).
- [17]. Wen-Wen Zhao, Yong-Chao Shao, An-Ni Wang, Jia-Li Huang, Chun-Yang He, Bao-Dong Cui, Nan-Wei Wan, Yong-Zheng Chen, Wen-Yong Han, Diazotrifluoroethyl Radical: A C_{F3}-Containing Building Block in [3 + 2] Cycloaddition, *Organic Letters*, **2021**, 23, 9256-9261. DOI: [10.1021/acs.orglett.1c03603](https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c03603).
- [18]. Sabaghian H, Yoosefian, M. Analysis of raltegravir analogs to enhance inhibitory efficiency against HIV integrase. *Scientific Reports*, **2025**, 15, 16665. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-01666-z>.

- [19]. Stern EP, Host LV, Wanjiku I, Escott KJ, Gilmour PS, Ochiel R, Unwin R, Burns A, Ong VH, Cadiou H, O'Keeffe AG, Denton CP, Zibotentan in systemic sclerosis-associated chronic kidney disease: a phase II randomised placebo-controlled trial, *Arthritis Research and Therapy*. **2022**, 1, 24, 1, 130. doi: [10.1186/s13075-022-02818-6](https://doi.org/10.1186/s13075-022-02818-6).
- [20]. Bai Jieyun, Yijie Zhu, Andy Lo, Meng Gao, Yaosheng Lu, Jichao Zhao, Henggui Zhang, In Silico Assessment of Class I Antiarrhythmic Drug Effects on *Pitx2*-Induced Atrial Fibrillation: Insights from Populations of Electrophysiological Models of Human Atrial Cells and Tissues, *International Journal of Molecular Sciences*, **2021**, 22, 3, 1265. <https://doi.org/10.3390/ijms22031265>
- [21]. El-Masry, Rana M, Hanan H Kadry, Azza T Taher, Sahar M Abou-Seri, Comparative Study of the Synthetic Approaches and Biological Activities of the Bioisosteres of 1,3,4-Oxadiazoles and 1,3,4-Thiadiazoles over the Past Decade, *Molecules* , **2022**, 27, 9, 2709. <https://doi.org/10.3390/molecules27092709>.
- [22]. Kim J, Nguyen H. Doxazosin. In: StatPearls . Treasure Island (FL): StatPearls **2025** , <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557459/>
- [23]. Jatav V, Mishra P, Kashaw S, Stables JP. CNS depressant and anticonvulsant activities of some novel 3-[5-substituted 1,3,4-thiadiazole-2-yl]-2-styryl quinazoline-4(3H)-ones. *The European Journal of Medicinal Chemistry*, **2008**, 43, 9, 1945-54. doi: [10.1016/j.ejmech.2007.12.003](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2007.12.003).
- [24]. Ameziane El Hassani, Issam, Khoulood Rouzi, Anouar Ameziane El Hassani, Khalid Karrouchi, and M'hammed Ansar ,Recent Developments Towards the Synthesis of Triazole Derivatives: A Review, *Organics*, **2024**, 5, 4, 450-471. <https://doi.org/10.3390/org5040024>.
- [25]. Matin MM, Matin P, Rahman MR, Ben Hadda T, Almalki FA, Mahmud S, Ghoneim MM, Alruwaily M, Alshehri S, Triazoles and Their Derivatives: Chemistry, Synthesis, and Therapeutic Applications. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **2022**, 9, 864286. doi: [10.3389/fmolb.2022.864286](https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.864286).
- [26]. Saha P K, Mallick A, Turley AT, . Rupturing aromaticity by periphery overcrowding, *Nature Chemistry*, **2023**, 15, 516–525. <https://doi.org/10.1038/s41557-023-01149-6>.
- [27]. Amaral L M P F, Carvalho T M T, da Silva, M D M C R, Thermochemistry of amino-1,2,4-triazole derivatives. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, **2025**, 150, 6899–6907. <https://doi.org/10.1007/s10973-024-13161-0>.

- [28]. Alimamad H Malani, Atul H Makwana, Hetal Makwana, A brief review article: Various synthesis and therapeutic importance of 1, 2, 4-triazole and its derivatives. / *Moroccan Journal of Chemistry*, **2017**, 5, 41-58, <http://revues.imist.ma/?journal=morjchem&page=login>.
- [29]. Govdi AI, Tokareva PV, Rumyantsev AM, Panov MS, Stellmacher J, Alexiev U, Danilkina NA, Balova IA. 4,5-Bis(arylethynyl)-1,2,3-triazoles-A New Class of Fluorescent Labels: Synthesis and Applications, *Molecules*. **2022**, 27, 10, 3191. doi: [10.3390/molecules27103191](https://doi.org/10.3390/molecules27103191).
- [30]. Kuodis Zenonas, Ieva Matulaitienė, Marija Špandyrevė, Linas Labanauskas, Sigita Stončius, Olegas Eicher-Lorka, Rita Sadzevičienė, Gediminas Niaura, Reflection Absorption Infrared Spectroscopy Characterization of SAM Formation from 8-Mercapto-*N*-(phenethyl)octanamide Thiols with Phe Ring and Amide Groups, *Molecules*, **2020**, 25, 23, 5633. <https://doi.org/10.3390/molecules25235633>.
- [31]. Felli IC, Pierattelli R. ¹³C Direct Detected NMR for Challenging Systems. *Chemical Reviews*. **2022**, 122, 10, 9468-9496. doi: 10.1021/acs.chemrev.1c00871.
- [32]. Davide Spinnato, Markus Leutzsch, Feng Wang, Josep Cornella, Internal Atom Exchange in Oxazole Rings: A Blueprint for Azole Scaffold Evaluation, *Synlett*, **2024**, 35, 1015-1018. DOI: [10.1055/a-2201-9285](https://doi.org/10.1055/a-2201-9285).
- [33]. Lu-Nan Zhou, Fang-Fang Feng, Chi Wai Cheung, Jun-An Ma, Cu-Enabled [3 + 2] Annulation of In Situ Formed Nitrile Ylides with Aryldiazonium Salts: Access to 5-Cyano-1,2,4-Triazoles, .-A. Ma, *Organic Letters*, **2021**, 23, 739-744. DOI: [10.1021/acs.orglett.0c03960](https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c03960).
- [34]. Fenghai Zhao, Thishana Singh, Yumei Xiao, Wangcang Su, Dongyan Yang, Changqing Jia, Jia-Qi Li, Zhaohai Qin, Divergent Synthesis of Substituted Amino-1,2,4-triazole Derivatives, *Synthesis*, **2021**, 53, 1901-1910. DOI: [10.1055/a-1477-4630](https://doi.org/10.1055/a-1477-4630).
- [35]. Na Yang, Gaoqing Yuan, A Multicomponent Electrosynthesis of 1,5-Disubstituted and 1-Aryl 1,2,4-Triazoles, *The Journal of Organic Chemistry*, **2018**, 83, 11963-11969. DOI: [10.1021/acs.joc.8b01808](https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b01808).
- [36]. Yue Zhang, Jun-Liang Zeng, Zhen Chen, Ren Wang, Base-Promoted (3 + 2) Cycloaddition of Trifluoroacetylhydrazonoyl Chlorides with Imidates En Route to Trifluoromethyl-1,2,4-Triazoles, *The Journal of Organic Chemistry*, **2022**, 87, 14514-14522. DOI: [10.1021/acs.joc.2c01926](https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c01926).

- [37]. Göbel C H, Heinze A, Cirkel A, Rizatriptan as an Over-the-Counter Triptan in the Treatment of Migraine Attacks, *Pain and Therapy*, 2024, 13, 813–827 .
<https://doi.org/10.1007/s40122-024-00625-2>
- [38]. Janowska S, Holota S, Lesyk R, Wujec M. Aromatase Inhibitors as a Promising Direction for the Search for New Anticancer Drugs, *Molecules*, 2024 ,10, 29, 2, 346. [doi: 10.3390/molecules29020346](https://doi.org/10.3390/molecules29020346).
- [39]. Keshav Raj Paudel , Manisha Singh , Gabriele De Rubis, Popat Kumbhar , Samir Mehndiratta, Sofia Kokkinis, Tammam El-Sherkawi , Gaurav Gupta, Sachin Kumar Singh, Md. Zubbair Malik , Yousuf Mohammed , Brian G. Oliver, John Disouza, Vandana Patravale, Philip Michael Hansbro , Kamal Dua, Computational and biological approaches in repurposing ribavirin for lung cancer treatment: Unveiling antitumorigenic strategies, *Life Sciences*, 2024, 352, 1 , 122859, <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.122859>.

Chapitre A-2 :
Chimie De Coordinations

Chapitre A-2 : Chimie De Coordination

A-2-1 Introduction :

La chimie de coordination est née des travaux d'Alfred Werner, un chimiste suisse qui a étudié différents composés [1]. Un complexe de coordination est un ensemble constitué d'un atome ou ion métallique central et de molécules ou ions (dits ligands) qui lui sont liés par des liaisons covalentes de coordination [2]. Les médicaments à base de composés de coordination sont essentiels pour cibler diverses maladies en raison de leur structure spécifique. Ils jouent également un rôle important dans les systèmes biologiques, y compris chez l'homme [3]. Par exemple, l'hémoglobine, un transporteur d'oxygène dans le sang, est un complexe métallique d'ions Fe(II) vital pour la vie humaine [4]. En tant que composés thérapeutiques, les complexes métalliques sont largement utilisés dans le traitement de nombreuses maladies humaines, notamment les tumeurs malignes, les lymphomes, les infections et le diabète, en plus des troubles neurologiques et des maladies anti- inflammatoires [5].

A-2-2 Définition des ligands :

Les molécules « ligands » comportent des atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre qui, grâce à leur doublet libre, jouent le rôle de donneurs d'électrons. Les molécules ayant des électrons p, c'est-à-dire des doubles liaisons (alkènes) ou des triples liaisons (alkynes) peuvent aussi jouer le rôle de donneur d'électrons aux éléments. Ainsi les acides gras polyinsaturés peuvent établir des liaisons avec des éléments accepteurs d'électrons [6].

Les ligands sont des composés ayant toujours un doublet libre d'électrons porté par l'atome d'azote qui lui confère un caractère nucléophile très fort, il permet d'attaquer facilement les centres actifs de faible densité électronique tels que l'atome de carbone, du groupement carbonyle et les ions des métaux de transition Zn, Cu, Cd, Ni, Co...[7]

Ces ligands sont susceptibles d'accepter un transfert électronique du métal vers le ligand puisque qu'ils possèdent des orbitales vacantes d, selon les points de fixation avec l'ion métallique c'est-à-dire selon le nombre de sites chélatants il existe plusieurs types de ligands : mono, bi, tri, tétra ... [8]

A-2-3 Classification des Ligands :

Beaucoup de molécules organiques ou inorganiques ont un grand nombre de paires électroniques libres et de nombreux arrangements géométriques possibles, il est tout à fait utile de mettre au point une classification générale des ligands, selon leurs structures et leurs nombres d'atomes donneurs.

- Les Ligands donneurs, simples ou classiques, agissent en tant que donneurs d'une paire d'électrons à des molécules ou ions accepteurs; ils forment des complexes avec tout type d'acides de Lewis, d'ions métalliques, ou de molécules.
- Les Ligands non-classiques, liants-II ou ligands acides-II, forment des composés presque uniquement avec les atomes de transition(2). Cette interaction survient puisqu'il existe des propriétés spéciales du métal et du ligand. Le métal possède des orbitales d qui peuvent être utilisées dans la formation de liaisons. Le ligand ne possède pas seulement une capacité de donneur mais possède aussi des orbitales de type accepteur.
- Bases de Lewis

Dans le cas des complexes des cations métalliques de degré d'oxydation moyen ou élevé, la liaison métal–ligand (ou liaison de coordination) est assurée par un (ou plusieurs) doublet(s) d'électrons apporte(s) par le ligand (liaison dative) : le ligand est base de Lewis ; le cation métallique est acide de Lewis

Denticité du ligand de façon générale, le nombre total d'atomes liants d'un ligand permet de définir un degré de denticité. Nous parlons alors de ligands bidentates, tridentates...et, de façon plus générale, de ligands polydentes [9] .

A-2-3-1 Les ligands monodentés :

Les coordinats sont des anions ou des molécules avec un doublet libre qu'ils fournissent à l'atome central comme : F- (Fluoro), Cl- (Chloro), Br- (Bromo), I - (Iodo), H - (Hydrido), CN- (Cyano), OH - (Hydroxo), NH₃ (Ammino), C=O (Carbonyl) [10].

A-2-3-2 Les ligands bidentés :

Le ligand bidenté est un ligand qui a deux "dents" ou deux atomes qui se coordonnent directement à l'atome central dans un complexe. Un exemple d'un ligand bidenté est l'éthylènediamine dont les atomes d'azote peuvent former deux liaisons avec l'ion métallique [11] (Figure A-2-1).

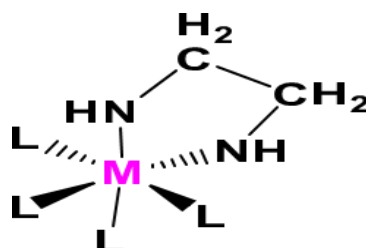


Figure A-2-1: Mode de coordination de l'éthylènediamine

A-2-3-3 Le ligand tridenté

Le ligand tridenté est un ligand qui a trois "dents" ou trois atomes qui se coordonnent directement à l'atome central dans un complexe [12].

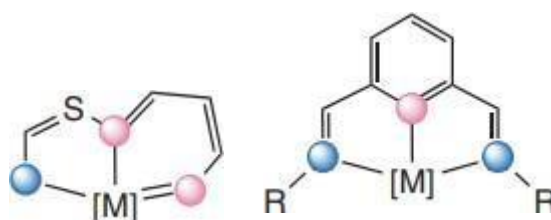


Figure A-2-2: Exemple d'un ligand tridenté

A-2-3-4 Le ligand tétradenté

Le ligand tétradenté est un ligand qui a quatre "dents" ou quatre atomes qui se coordonnent directement à l'atome central dans un complexe [13]



Figure A-2-3: Exemple d'un ligand tétradenté.

A-2-3-5 Le ligand pentadenté :

Le ligand pentadenté est un ligand qui a cinq "dents" ou cinq atomes qui se coordonnent directement à l'atome central dans un complexe [14]

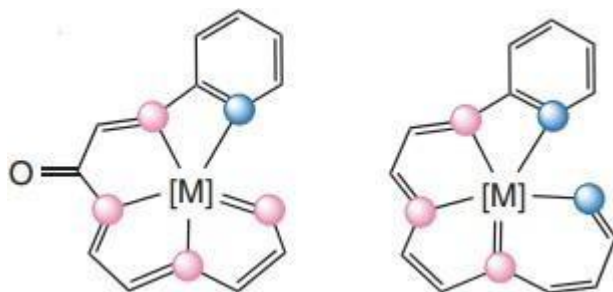


Figure A-2-4: Exemple d'un ligand pentadenté.

A-2-3-6 Les ligands polydentés:

Ligands polydentés on peut citer l'exemple de l'ion éthylène diamine tétra-acétique (EDTA^{4-}) comme ligand hexadentate [15] (Figure A-2-5),

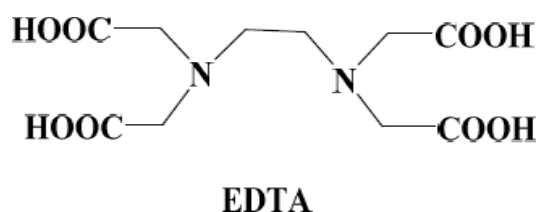


Figure A-2-5: Exemple d'un ligand polydentés.

A-2-3-7 Ligands macrocycliques :

Un ligand macrocyclique est un macrocycle avec une taille de cycle d'au moins neuf (y compris tous les hétéroatomes) et trois sites donneurs ou plus. Les ligands macrocycliques présentent une affinité particulièrement élevée pour les ions métalliques [16].



Figure A-2-6: Exemple d'un ligand macrocyclique.

On peut classer les ligands selon plusieurs méthodes tel que : le nombre d'électrons fournis sur le métal ou selon le nombre des liaisons formées avec l'ion métallique. Nous distinguons les ligands unis dentés ayant une liaison avec le centre métallique, et les ligands poly dentés ayant plusieurs liaisons avec le centre métallique [17].

A-2-3-8 Les ligands Chélatants :

Les ligands polydentates peuvent donner naissance à un chélate (d'un mot grec signifiant « pince ». Un ligand chélatant a plusieurs atomes donneurs arrangés convenablement pour occuper plusieurs places de coordination d'un seul métal. Un exemple est le ligand bidentateéthylènediamine , qui forme un cycle ou un anneau chélatant à cinq atomes lorsque les deux atomes d'azotes sont liés au même atome métallique [18].

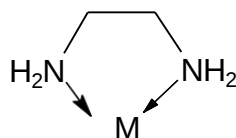


Figure A-2-7: Exemple d'un Complexe d'un ligand chélate.

Les complexes possédant des ligands chélatants sont plus stables que les complexes possédant des ligands unidentés correspondants

A-2-3-9 Les ligands pontants:

Un ligand pontant fait un pont entre plusieurs cations. Les ligands qui pontent deux centres métalliques sont indiqués par le préfixe μ - placé devant le nom du ligand concerné, comme pour le μ -oxo-bis (pentaamminechrome (III)) [19].

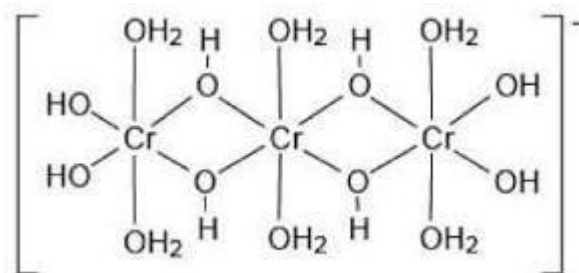


Figure A-2-8: Exemple d'un Complexe d'un ligand pontant.

- Le ligand hydroxyle fait le pont entre deux cations métalliques [20]

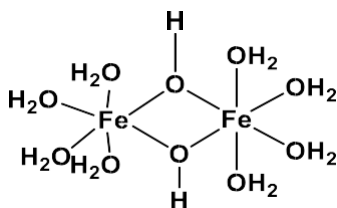


Figure A-2-9: Complexe avec un ligand ponté (OH) Les ligands ponts les plus courants sont : OH^- , S^{2-} , CO_3^{2-} , PO_4^{3-} , NH_2^- .

A-2-3-10 Les ligands ambidentés:

Un ligand qui possède plusieurs atomes donneurs est appelé ligand ambident, c'est à dire que le ligand a les atomes qui peuvent se lier avec le centre métallique mais leur arrangement stérique ne leur permet pas de former un anneau chélatant avec le métal. On peut citer comme exemple NO_2^- est un Ligand ambident sous la forme M-NO_2 , le ligand est nitro sous forme M-ONO , il est nitrito [21]

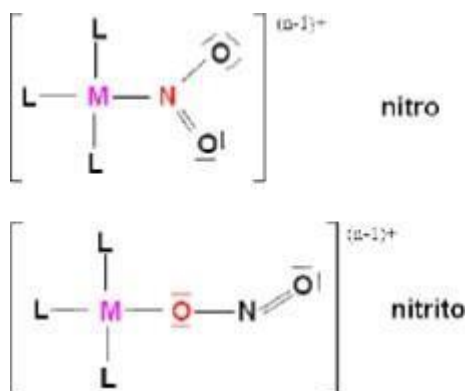


Figure A-2-10: Complexe avec ligand ambidenté

L'existence de ces ligands rend possible l'isomérisation d'enchaînement, dans laquelle un même ligand peut se lier par des atomes différents.

Les métaux de transition jouent un rôle très important dans la vie de tous les jours. Ces éléments occupent 90 % de la classification périodique. Leur particularité est leurs

orbitales d qui leur confèrent certaines propriétés particulières : couleur, magnétisme, conductivité...etc. [22].

Ils ont une chimie extrêmement riche, de multiples degrés d'oxydation, de nombreux types de liaison, des complexes moléculaires de structures très variables. Ils sont très utilisés pour leur réactivité en catalyse et comme centres actifs en chimie biologique (métalloprotéines). Le fer est, parmi eux, le plus abondant et le plus utilisé.

Les complexes de coordination constituent le groupe le plus nombreux et le plus varié des composés inorganiques ainsi que de nombreux composés organométalliques qui établissent un lien entre la chimie minérale et la chimie organique [23]. Pour une meilleure approche de la chimie des complexes, il est nécessaire de faire appel à leurs notions élémentaires qui sont étudiés en chimie de coordination [24]. Cette dernière a été fondée par le chimiste alsacien Alfred Werner (1866-1919, prix Nobel en 1913) [25].

A-2-4 Définition d'un complexe :

Le terme complexe ou un composé de coordination est un édifice moléculaire constituée d'un atome ou un ion métallique central entouré d'un ensemble des molécules neutre ou d'ions appelée ligands ou (coordinats).

C'est une association entre un acide de Lewis M et une base de Lewis L pour forme une liaison covalente de coordination.

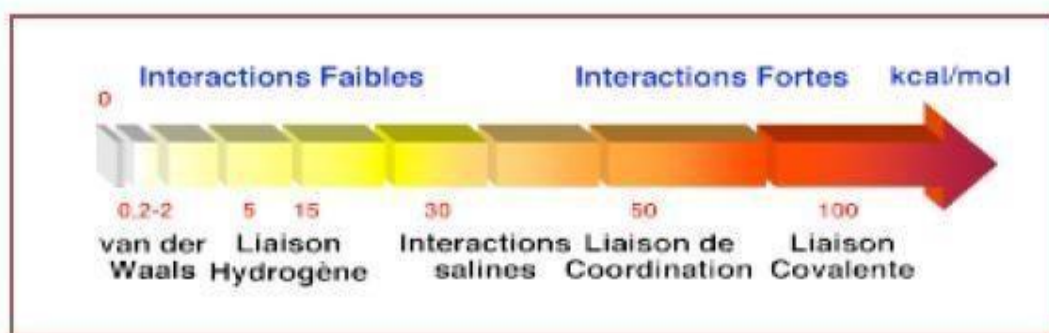


Figure A-2-11: Interaction des complexes

❖ L'ensemble des complexes ont une formule générale comme suit :



M : atome central (métal).

L : ligands pairs (apporte une ou plusieurs paires d'électrons au métal)

X : ligands radicalaires (apporte une ou un nombre impair d'électrons au métal) **q** : charge du complexe (si elle n'est pas nulle)

L : nombre de ligands de type L coordonnés

x : nombre de ligands de type X coordonnés

Dans la formule d'un complexe, on indique l'ion métallique en premier, suivi des ligands chargés négativement puis neutres et enfin ceux chargés positivement.

- La nomenclature détaillée des composés de coordination est assez compliqué mais pour un très grand nombre d'entre eux les règles suivantes suffisent. [26]

Je représente la nomenclature selon les règles de l'IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry). [27]

Pour écrire le nom d'un complexe, on nomme d'abord les ligands (indépendamment de leur charge, noter la différence par rapport à la formule) par ordre alphabétique (on ne tient pas compte du préfixe numérique pour les classer) et on met une terminaison « o » pour les anions à la fin de leurs noms, les molécules et les cations ne change pas mais on peut citer quatre exceptions : H₂O : aqua ; NH₃ : amine ; CO : carbonyle ; NO : nitrosyle. Puis on met le nom du métal suivi de son nombre d'oxydation si celui-ci est différent de **0** (Le nombre d'oxydation de l'atome central est indiqué par un chiffre romain pour bien accentuer son caractère formel), pour les complexes anioniques, on ajoute la terminaison « **ate** » au nom du métal.

A-2-4-1 Structure d'un complexe

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

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

La plupart des ions peuvent accepter plusieurs nombres de coordination, adoptant alors des géométries différentes. Pour les métaux de transition de la série 3d, qui incluent les métaux d'intérêt biologique (et qui sont les plus abondants sur terre) tels

que le fer, le manganèse, le zinc, le cuivre... le nombre de coordination est habituellement compris entre 4 et 6. De par leur grande taille, les lanthanides, les actinides et les métaux de transition des séries 4d et 5d pourront avoir des nombres de coordination plus grands (> 6) [28].

A-2-4-2 Le nombre de coordination :

La structure d'un complexe dépend de son nombre de coordination, égal au nombre de liaisons σ entre les ligands et l'atome central), qui indique le nombre de liaisons aux quelles participe le métal selon sa valence variée de 2 à 9. Peu de métaux possèdent le même nombre de coordination dans tous les complexes, c'est le cas de Co^{3+} ou $n=6$ dans $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]^{3+}$, $[\text{Co}(\text{NH}_3)_4\text{Cl}_2]^+$... [29]

Le nombre de liaisons métal-ligand dépend de la taille, de la charge et de la configuration électronique de l'ion métallique. La plupart des ions peuvent accepter plusieurs nombres de coordination, adoptant alors des géométries différentes. La chimie des complexes est dominée par les interactions entre les orbitales moléculaires s et p des ligands et les orbitales atomiques d (ou f) de l'ion central. Les orbitales s , p et d du métal peuvent accepter un total de 18 électrons (pour les éléments du bloc f , ce maximum augmente à 32 électrons). Le nombre de coordination maximal dépend donc de la configuration électronique du métal (plus particulièrement du nombre d'orbitales vacantes qui peuvent engendrer une liaison σ ligand-métal). Toutefois, contrairement à la règle de l'octet en chimie organique, la règle des 18 électrons n'est pas absolue et de nombreux complexes stables ne la respectent pas [30].

Le nombre de coordination d'un complexe dépend aussi de la taille des ligands et du cation

Métallique. De petits ligands autour d'un gros cation vont entraîner un faible encombrement stérique, ce qui conduit à de grands nombres de coordination. Exemple : $[\text{Mo}(\text{CN})_8]^{4-}$

-De petits cations entourés de gros ligands vont avoir des nombres de coordination faibles.

Exemple : $\text{Pt}[\text{P}(\text{CMe}_3)_3]_2$

Pour les métaux de transition de la série **3d**, qui incluent les métaux d'intérêt biologique (qui sont les plus abondants sur Terre) tels que le fer, le manganèse, le zinc, le cuivre, le nickel, le cobalt etc... Le nombre de coordination est habituellement compris entre 4

et 6. De par leur grande taille, les lanthanides, les actinides et les métaux de transition des séries **4d** et **5d** pourront avoir des nombres de coordination plus grands (> 6).

A-2-5 Métaux de transition :

A-2-5-1 Définition :

Un élément métal de transition est un élément qui forme un ou plusieurs ions stables avec des orbitales *d* incomplètes. Sur la base de cette définition, le scandium et le zinc ne sont pas des métaux de transition, même s'ils font partie du bloc *d*.

A-2-5-2 Propriétés des métaux de transition :

Les éléments de transition sont des métaux : leur dureté, température de fusion et d'ébullition sont élevés. Ces propriétés suggèrent l'existence de force intense entre les atomes dans le réseau métallique. Elles sont beaucoup plus importantes que celles qui s'exercent entre les atomes des éléments des blocs **sou p** [31]

Le tableau ci-dessus représente les propriétés physiques de la première série des éléments de transition (**Tableau I.2**).

Tableau I.2: Les propriétés de la première série des éléments de transition.

Éléments	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn
Densité	3,2	4,5	6,0	7,1	7,4	7,9	8,7	8,9	8,9	7,1
T°f(°K)	1673	1950	2190	2176	1517	1812	1768	1728	1356	693
T°éb(°K)	2750	3550	3650	2915	2314	3160	3150	3110	2855	1181

A-2-5-3 Quelques caractéristiques générales des métaux de transition :

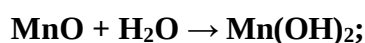
Les métaux de transition possèdent des propriétés intéressantes pour l'industrie, la construction et la vie quotidienne [32].

- Ce sont de bons conducteurs thermiques et électriques.
- Ce sont malléable et ductiles.

- Ils ont une vitesse d'oxydation modérée par l'air.
- Ils sont beaucoup plus rigides que les métaux du groupe 1 et 2.
- Les métaux du bloc d forment aussi une gamme beaucoup plus étendue de composés de coordination et de composés organométalliques.

A-2-5-4 Caractéristiques communes des métaux de transition :

- Ils forment des composés colorés ;
- Ils possèdent de nombreux états d'oxydation ;
- Ce sont de bons catalyseurs ;
- Ils peuvent former des complexes.
- Températures de fusion élevée (sauf Zn) $> 1000^{\circ}\text{C}$;
- Métaux durs et conducteurs (Cu);
- Plusieurs degrés d'oxydation possibles ;
- Composés paramagnétiques,
- Complexe en coordination 6 ou 4. appelle coordination ce nombre de coordination et il considère qu'il s'agit d'un invariant prenant le plus souvent les valeurs 4 ou 6 pour des familles de complexes d'un même cation métallique.
- Les oxydes des degrés supérieurs (1 $\rightarrow$ 3) sont basiques :



- Les oxydes des degrés inférieurs (6 $\rightarrow$ 7) sont acides :



- Degrés d'oxydations les plus courantes +II et +III : Degré +I : Observé pour Cu, Ag et Au ;

Degré 0 : Observé pour les métaux carbonyles (dans ces composés, le métal tend à adopter la structure électronique d'un gaz moins 18 électrons de valence)

- Les rayons ioniques : ils sont sensibles au champ cristallin.

A-2-5-5 Propriétés chimiques des métaux de transitions:

Excepté les éléments de la première colonne (Sc, Y et La), la plupart des métaux d'éléments d sont peu réactifs vis à vis de l'eau à température ordinaire. Au contact de l'atmosphère, ils se recouvrent d'une fine pellicule d'oxyde qui protège le métal d'attaque chimique dans les conditions standards. Notons que le fer à l'état métallique subit des phénomènes de corrosion si importants qu'ils conduisent à la destruction du métal pour former la rouille (oxyde de Fe^{III} : Fe₂O₃) [33].

Quant au cuivre, il réagit avec l'humidité et le gaz carbonique de l'air et forme au cours de cette réaction du carbonate hydraté vert. C'est lui qui est responsable du manteau vert des toits de cuivre.

La couleur des dérivés des éléments de transition :

De nombreux dérivés des métaux de transition et en particulier les complexes sont colorés. Cette coloration résulte de l'absorption de lumière visible. L'absorption d'énergie lumineuse est associée à une transition d'un niveau d'énergie à un niveau supérieur [6].

Degrés d'oxydation et chimie redox :

La chimie des éléments d est largement gouvernée par la formation d'ions. Les métaux de transition étant dans leur grande majorité très électropositifs (l'électronégativité n'excède pas 2.5, cas de l'or), ils forment facilement des complexes. Leur caractéristique la plus importante est la gamme [34].

A-2-5-6 Importance des métaux de transition***Importance biologique :***

Certains des éléments de transition sont essentiels à la vie :

- transfert d'électrons – protéines fer-soufre, protéines bleues à cuivre, cytochromes -Fe.
- transport de substrats, transfert de groupes : dioxyde de carbone (anhydride carbonique-Zn-), de dioxygène (hémoglobine, hémérythrine-Fe-), oxotransférases au molybdène, superoxyde dismutase –Cu, Fe, Mn-, co-enzyme B12 – Co-.

Un certain nombre d'éléments du bloc d sont dangereux : cadmium, mercure. Mais le plus souvent les éléments peuvent être à la fois indispensables (le fer) et toxiques quand ils

sont en excès : le fer en excès contribue à créer des radicaux à base d'oxygène qui font des dégâts irréversibles dans les tissus (stress oxydant). Les complexes de platine (II) peuvent être très toxiques mais sont utilisés dans des traitements anticancéreux pour s'attaquer davantage aux tissus cancéreux qu'aux autres [35].

Les métaux de transition, notamment le fer, le cuivre, le manganèse, le cobalt et le molybdène, sont des catalyseurs des peroxydations lipidiques. Leur structure électronique leur permet d'être complexés par des ligands (ou chélateurs), au moyen de liaisons de coordination laissant libres leurs liaisons de valence. Les complexes métalliques ainsi formés permettent la fixation d'O₂ sur des molécules organiques. Les hèmes, groupements prosthétiques d'un grand nombre d'enzymes, des cytochromes, de l'hémoglobine et de la myoglobine, sont constitués par un atome de fer complexé par une porphyrine. Aux très faibles concentrations (ordre de la micromole), ils catalysent énergiquement la peroxydation des lipides. Des traces d'hémoglobine provoquent le rancissement du lard, c'est-à-dire la peroxydation des graisses non saturées de cet aliment [36]. Exemple : (Figure A-2-12).

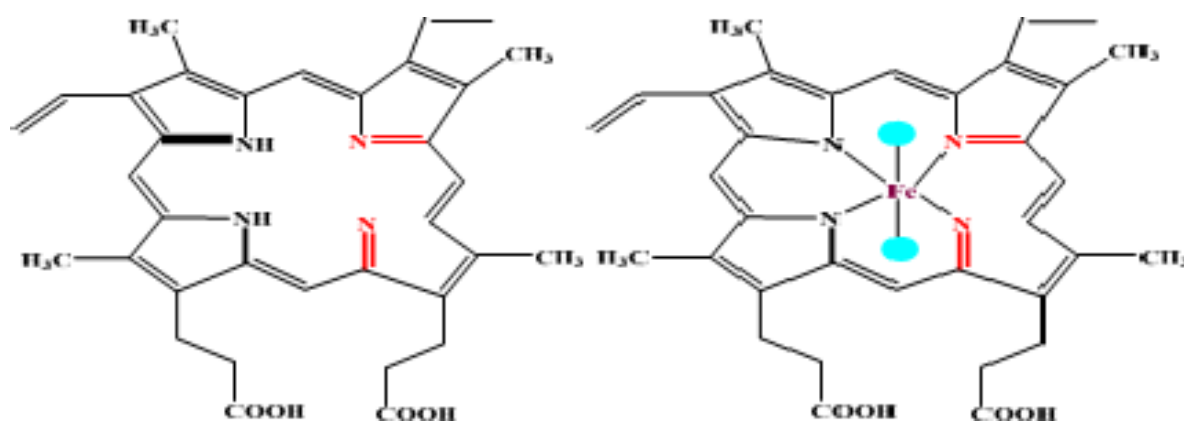


Figure A-2-12: Porphyrine (à gauche) et son association à un atome de fer pour former un hème (à droite).

Importance industrielle et économique

On trouve les éléments de transition partout, de l'industrie mécanique comme éléments structuraux (fer, aciers, fonte) aux industries électriques et électrotechniques (conductivité magnétisme), de l'industrie des pigments (fer – bleu de Prusse-, titane, zinc ...) à la catalyse homogène et hétérogène

Beaucoup de métaux de transition sont utilisés directement comme catalyseurs dans des procédés chimiques industriels et dans les convertisseurs catalytiques anti-pollution dans les pots d'échappement, par exemple

- Le fer est utilisé dans le procédé Haber pour la synthèse de l'ammoniac.
- Le platine et le rhodium sont utilisés dans les convertisseurs catalytiques dans les pots d'échappement pour réduire les émissions de monoxyde de carbone et le monoxyde d'azote, qui sont convertis à l'azote non polluant gaz et gaz carbonique.
- Le nickel est le catalyseur pour 'hydrogénation' dans l'industrie de la margarine. Elle catalyse l'addition d'hydrogène à un atome de carbone alcène = double liaison carbone. Ce processus convertit les huiles végétales insaturées en fusion plus élevée de graisses saturées qui sont plus simples «à tartiner» avec un couteau.
- Les films ultraminces ferromagnétiques à base de métaux de transition sont utilisés dans les nouvelles technologies de stockage de l'information. [37].

Référence :

- [1]. Kauffman, George B. *Alfred Werner: founder of coordination chemistry*. Springer Science & Business Media, 2013. https://books.google.com/books?hl=fr&lr=&id=uXDmCAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA1&dq=Coordination+chemistry+originated+from+the+work+of+Alfred+Werner,+a+Swiss+chemist+who+studied+different+compounds&ots=Ok0q_x0VwP&sig=ulqgnn84qarJ7Isz0XLMRzIleEY
- [2]. Aziz Kwestan N, Ahmed Karzan Mahmood, Omer Rebaz A, Qader Aryan F, Abdulkareem Eman I, A review of coordination compounds: structure, stability, and biological significance, *Reviews in Inorganic Chemistry*, 2025, 45, 1, 1-19. <https://doi.org/10.1515/revic-2024-0035>.
- [3]. El-Lateef Hany M Abd, Tarek El-Dabea, Mai M. Khalaf, Ahmed M Abu-Dief, Recent Overview of Potent Antioxidant Activity of Coordination Compounds, *Antioxidants*, 2023, 12, 2, 213. <https://doi.org/10.3390/antiox12020213>.
- [4]. Abdu Alayash, MINI REVIEW article, Sec. Regenerative Technologies, *Frontiers in Medical Technology*, 2022, 4, <https://doi.org/10.3389/fmedt.2022.1068972>
- [5]. MuchavPaulina, Anna Skoczyńska, Magdalena Małecka, Paweł Hikisz, Elzbieta Budzisz, Overview of the Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities of Selected Plant Compounds and Their Metal Ions Complexes, *Molecules*, 2021, 26, 16, 4886. <https://doi.org/10.3390/molecules26164886>.
- [6]. Ismael Bassam M, Divalent transition metal complexes of multidentate nitrogen, oxygen and sulfur containing ligand: Design, spectroscopic, theoretical molecular modeling and antioxidant like activity, *Egyptian Journal of Chemistry*, 2022, 65, 9, 639-655. <https://dx.doi.org/10.21608/ejchem.2022.118264.5331>
- [7]. Suarez Alma I, Olivos, Complexes with nitrogen-centered radical ligands: classification, spectroscopic features, reactivity, and catalytic applications, *Angewandte Chemie International Edition*, 2013, 52, 48, 12510-12529. <https://doi.org/10.1002/anie.201301487>.
- [8]. Kim Yoonhee, Soohyun Ji, Jwa-Min Nam, A chemist's view on electronic and steric effects of surface ligands on plasmonic metal nanostructures, *Accounts of Chemical Research*, 2023, 56, 16, 2139-2150. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.3c00196>.

- [9]. Ling Hongcai, "Influence of denticity and combined soft–hard strategy on the interaction of picolinic-type ligands with NpO_2^+ , *RSC Advances*, **2017**, 7,20, 12236-12246. <https://doi.org/10.1039/C6RA26114K>.
- [10]. Melník Milan, Veronika Mikušová, Peter Mikuš, Monodentate Ligands in X-Cu (I)-Y Complexes—Structural Aspects, *Inorganics* , **2024**, 12, 11, 279. <https://doi.org/10.3390/inorganics12110279>.
- [11]. Ugwu, David Izuchukwu, Jeanet Conradie, Metal complexes derived from bidentate ligands: Synthesis, catalytic and biological applications, *Inorganica Chimica Acta* , **2023**, 553, 121518. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2023.121518>.
- [12]. Wang Heng, Jialin Wen, Xumu Zhang, Chiral tridentate ligands in transition metal-catalyzed asymmetric hydrogenation, *Chemical Reviews*, **2021**, 121, 13, 7530-7567. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00075>.
- [13]. Chomitz Wayne A, John Arnold, Use of tetradentate monoanionic ligands for stabilizing reactive metal complexes, *Chemistry—A European Journal*, **2009**, 15, 9, 2020-2030. <https://doi.org/10.1002/chem.200801069>.
- [14]. Smith Jeremy M, Jeffrey R Long, First-row transition metal complexes of the strongly donating pentadentate ligand PY4Im, *Inorganic chemistry*, **2010**, 49. 23, 11223-11230. <https://doi.org/10.1021/ic1018407>.
- [15]. El-Boraey Hanaa A, Mogda A El-Salamony, Transition metal complexes with polydentate ligand: synthesis, characterization, 3D molecular modelling, anticancer, antioxidant and antibacterial evaluation, *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials* , **2019**, 29, 3, 684-700. <https://doi.org/10.1007/s10904-018-1042-1>.
- [16]. Mewis Ryan E, Stephen J Archibald, Biomedical applications of macrocyclic ligand complexes, *Coordination Chemistry Reviews*, **2010**, 254, 15, 16, 1686-1712. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2010.02.025>.
- [17]. Shiekh Rayees Ahmad, Transition metal complexes with mixed Nitrogen-Sulphur (NS) donor macrocyclic Schiff base ligand: synthesis, spectral, electrochemical and antimicrobial Studies, *International Journal of Electrochemical Science*, **2013**, 8, 5 , 6972-6987. [https://doi.org/10.1016/S1452-3981\(23\)14821-8](https://doi.org/10.1016/S1452-3981(23)14821-8).
- [18]. Debata Niladri Bihari, Debakanta Tripathy, Dillip Kumar Chand, Self-assembled coordination complexes from various palladium (II) components and bidentate or polydentate ligands, *Coordination Chemistry Reviews*, **2012**, 256.17,18, 1831-1945. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.04.001>

- [19]. Li Jian-Rong, Hong-Cai Zhou, Bridging-ligand-substitution strategy for the preparation of metal–organic polyhedral, *Nature chemistry*, **2010**, 2, 10, 893-898. <https://doi.org/10.1038/nchem.803>.
- [20]. Yang Xin, Unveiling the Axial Hydroxyl Ligand on Fe N₄ C Electrocatalysts and Its Impact on the pH-Dependent Oxygen Reduction Activities and Poisoning Kinetics, *Advanced Science*, **2020**, 7, 12, 2000176. <https://doi.org/10.1002/advs.202000176>.
- [21]. Walczak, Anna, High catalytic activity and selectivity in hydrosilylation of new Pt (II) metallocupramolecular complexes based on ambidentate ligands, *Journal of Catalysis*, **2019**, 373, 139-146. <https://doi.org/10.1016/j.jcat.2019.03.041>.
- [22]. Van Cleave, Cameron, and Debbie C. Crans. "The first-row transition metals in the periodic table of medicine, *Inorganics*, **2019**, 7, 9, 111. <https://doi.org/10.3390/inorganics7090111>.
- [23]. Schaller Chris P, Kate J Graham, Brian J Johnson, Modules for Introducing Organometallic Reactions: A Bridge between Organic and Inorganic Chemistry, *Journal of Chemical Education*, **2015**, 92, 6, 986-992. <https://doi.org/10.1021/ed500817m>.
- [24]. Bernhardt, Paul, Geoffrey A. Lawrance. *Introduction to coordination chemistry*. John Wiley & Sons, **2025**. <https://books.google.com/books?hl=fr&lr=&id=3Rk4EQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR9&dq=chemistry+of+complexes,+it+is+necessary+to+use+their+elementary+notions+which+are+studied+in+coordination+chemistry&ots=teh7KHOoys&sig=qSwBM2xaLzn8k3r5p4Gk5oZY3tI>
- [25]. Stadler Adrian-Mihail, Jack Harrowfield, Juan Ramírez, Places and chemistry: Mulhouse. Chemists in Werner's birth city up to the 1st half of the 20th century, *Polyhedron*, **2013**, 52, 1465-1470. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2013.01.022>.
- [26]. Kinraide Thomas B, Uri Yermiyahu, A scale of metal ion binding strengths correlating with ionic charge, Pauling electronegativity, toxicity, and other physiological effects, *Journal of inorganic biochemistry*, **2007**, 101, 9, 1201-1213. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2007.06.003>.
- [27]. Tatsumi Kazuyuki, International Union of Pure and Applied Chemistry, **2012**, <https://www.scientificlib.com/en/Chemistry/IUPAC.html>.

- [28]. Alvarez Santiago, The transition from 4f to 5d elements from the structural point of view, *Cryst Eng Comm*, **2020**, 22, 43, 7229-7232. <https://doi.org/10.1039/D0CE00029A>.
- [29]. Ruiz-Martínez, Antonio, Santiago Alvarez, Stereochemistry of compounds with coordination number ten, *Chemistry—A European Journal*, **2009**, 15, 30, 7470-7480. <https://doi.org/10.1002/chem.200900547>.
- [30]. Armentrout, P B, 18 electrons and counting, *Science*, **2018**, 361, 6405, 849-850. <https://doi.org/10.1126/science.aau6622>.
- [31]. Halka Monica, Brian Nordstrom, *Transition metals*. Info base Holdings, Inc, **2019**. https://books.google.com/books?hl=fr&lr=&id=-WiLEAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Transition+elements+are+metals:+their+hardness,+melting+temperature+and+boiling+point+are+high.+These+properties+suggest+the+existence+of+intense+force+between+atoms+in+the+metal+lattice.&ots=FvVPgH9uHz&sig=Qbd0fgnQnawx1VfB8t3Ui_I0sOo.
- [32]. Malinowski Jacek, Application of coordination compounds with transition metal ions in the chemical industry—A review, *International Journal of Molecular Sciences*, **2020**, 21, 15, 5443. <https://doi.org/10.3390/ijms21155443>.
- [33]. Kitchin John R, Trends in the chemical properties of early transition metal carbide surfaces: A density functional study, *Catalysis Today*, **2005**, 105, 1, 66-73. <https://doi.org/10.1016/j.cattod.2005.04.008>.
- [34]. Koch Daniel, Density-based descriptors of redox reactions involving transition metal compounds as a reality-anchored framework: a perspective, *Molecules*, **2021**, 26, 18, 5541. <https://doi.org/10.3390/molecules26185541>.
- [35]. Ndagi Umar, Ndumiso Mhlongo, Mahmoud E. Soliman, Metal complexes in cancer therapy—an update from drug design perspective, *Drug design, development and therapy*, **2017**, 599-616. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S119488>.
- [36]. Dragoev Stefan G, Lipid peroxidation in muscle foods: Impact on quality, safety and human health. *Foods*, **2024**, 13, 5, 797. <https://doi.org/10.3390/foods13050797>.
- [37]. WANG Hao, WEN Yao, ZENG Hui, 2D ferroic materials for nonvolatile memory applications. *Advanced Materials*, **2025**, 37, 31, 2305044. <https://doi.org/10.1002/adma.202305044>.

Partie B

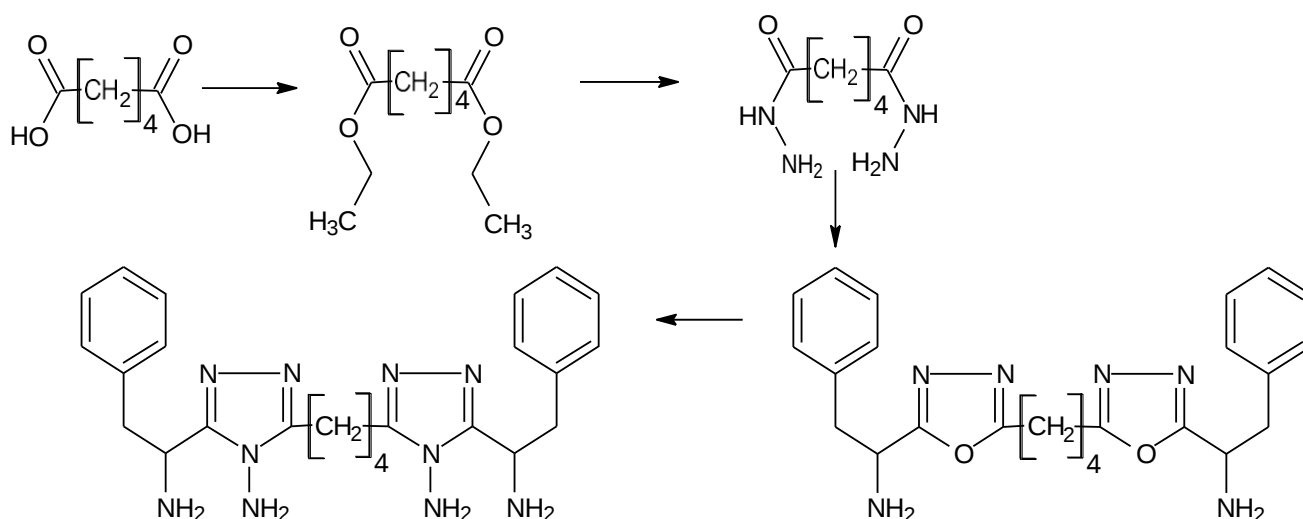
Expérimentale

Généralités :

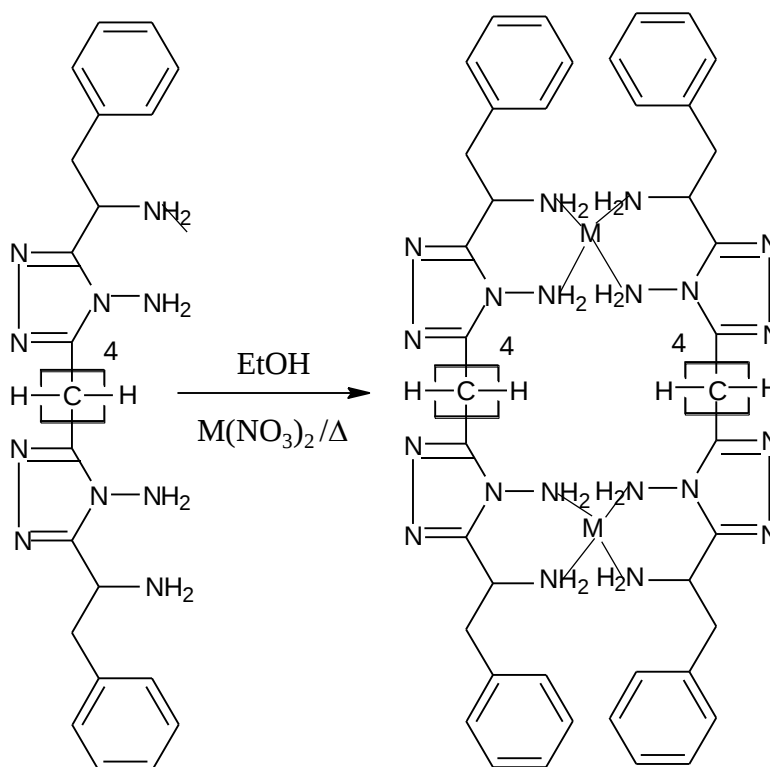
En chimie, un acide aminé est un composé organique qui contient à la fois un groupe fonctionnel amino ($-\text{NH}_2$) et acide carboxylique ($-\text{COOH}$), amino-1.2.4 Triazole sont des hétérocycliques polyvalents ont présenté une large gamme de propriétés biologiques. Dans la conception de nouveaux composés bioactive, la combinaison de différents groupement peut conduire à des composés bioactifs avec des intérêts biologiques très intéressent.

Compte tenu de ce qui précédé, l'objectif de notre travail basés sur la synthétisé des nouveaux composés polyfonctionnels contenant des cycles hétérocycliques à cinq chaînon de type 1.2.4 triazole à partir d'acides aminés essentiels le L-phénylalanine, selon le schéma **B**.

Etape 01 : Synthèse de ligand



Etape 02 : Synthèse des complexes métalliques.

**Schéma B :** Résumé de synthèse des composés finaux.

La structure de tous les composés synthétisés a été caractérisée par les méthodes d'analyse physico-chimiques à savoir CCM, Tf, IR. Ces composés ont fait l'objectif d'une évaluation biologique sur une grande variété de micro-organisme tel que les bactéries et fongiques. Les différentes méthodes de synthèses effectuées dans le présent travail, la caractérisation spectroscopique, et l'interprétation de l'ensemble des résultats de la synthèse, sont exposées et discutés, dans les chapitres suivants :

- **Chapitre B-1 :** Techniques Et Appareillages Utilisés.
- **Chapitre B-2 :** Synthèse et caractérisation de ligand dérivés de l'acide adipiques.
- **Chapitre B-3 :** Synthèse et caractérisation des complexes métalliques.
- **Chapitre B-4 :** Résultats de l'activité biologique des composés testés.

Chapitre B-1
Techniques et appareillages
utilisées

Chapitre B-1 : Techniques Et Appareillages Utilisés

B-1-1- Généralités

B-1-1-1- Techniques et appareillages utilisés :

➤ *La pesée*

La pesée des réactifs a été effectuée par l'emploi d'une balance électrique analytique précise de type SCALTEC. Sa précision est de 10^{-4} g.

➤ *Chauffage*

Le mélange réactionnel est porté au reflux sur bain de huiles à l'aide d'une plaque chauffante.



Figure B-1-1: plaque chauffante de type HEIDOLPH.

➤ *Température de fusion :*

Tous les points de fusion des produits synthétisés ont été déterminés sur un appareil Électrothermique de type Wagner & Muntz (Tmax= 260°C).



Figure B-1-2: Appareil Électrothermique de type Wagner & Muntz.

➤ **Mesure de température**

Les températures sont mesurés avec du thermomètre.

➤ **Montage a reflux :**

Le montage à chauffage à reflux est un montage expérimental qui permet de chauffer un mélange réactionnel et en accélérer la réaction chimique, la température étant un facteur cinétique. Le reflux empêche la perte de réactif ou de solvant par vaporisation.



Figure B-1-3: Montage a reflux

➤ **Montage de distillation :**

Pour l'élimination de l'excès de solvant nous avons effectuée le montage de distillation qui consiste à porter le mélange à ébullition et à recueillir, après une succession de vaporisations et de condensations, une fraction dite légère appelée le distillat. Celui-ci correspond au produit le plus volatil qui a le point d'ébullition le plus bas et qui distille en premier.



Figure B-1-4: Montage de distillation.

➤ **Extraction liquide-liquide :**

Pour la purification des produits synthétisés nous avons utilisées l'extraction liquide-liquide c'est est une méthode de purification basée sur la différence de solubilité d'un soluté dans deux phases non miscibles

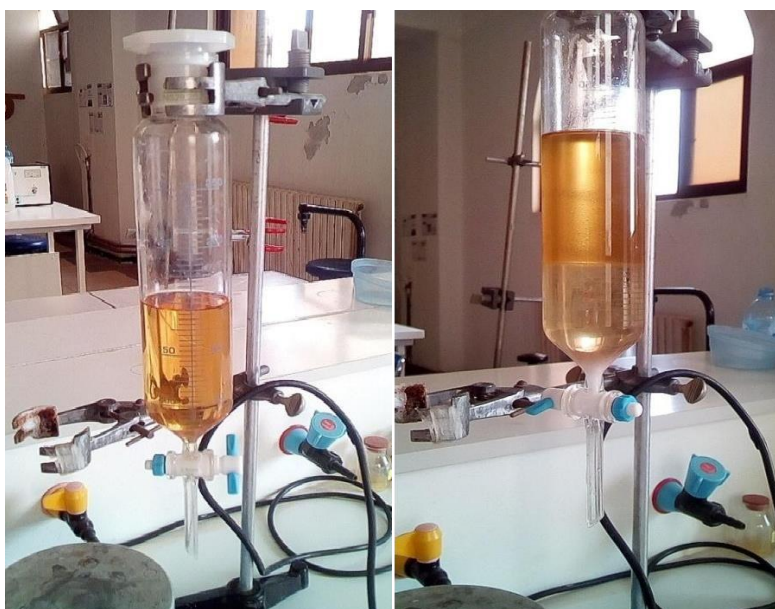


Figure B-1-5: Purification des produits synthétisés par l'extraction liquide-liquide.

➤ **La chromatographie sur couche mince (CCM)**

La chromatographie sur couche mince est une technique d'analyse extrêmement utile.

On l'utilise en générale pour suivre l'avancement des réactions, connaître la composition de fraction séparée sur colonne ou contrôler la pureté des produits. Il existe différentes sortes de plaques et d'adsorbants. Parmi les plaques commerciales, certaines sont traitées par substance fluorescente qui permet la révélation en UV. Les adsorbants peuvent être : les gels de silice, ce sont de loin les plus courants ; l'alumine, fréquemment utilisée pour l'analyse de substances basiques. L'adsorbant peut être déposé sur différents supports : plaques d'aluminium, de plastique ou de verre.

Les rapports des hauteurs de migration du composé et du front de l'éluant est appelé rapport frontale, noté R_f défini par le rapport suivant :

$$R_f = \frac{d_{\text{substance}}}{d_{\text{solvant}}}$$

➤ Dans lequel :

$d_{\text{substance}}$: Distance parcourue par le composé (mesurée au centre de la tache)

d_{solvant} : Distance parcourue par le front du solvant.

L'éluant doit être choisi de telle sorte que produits et réactifs aient des R_f différents, afin de pouvoir les distinguer sur plaque.

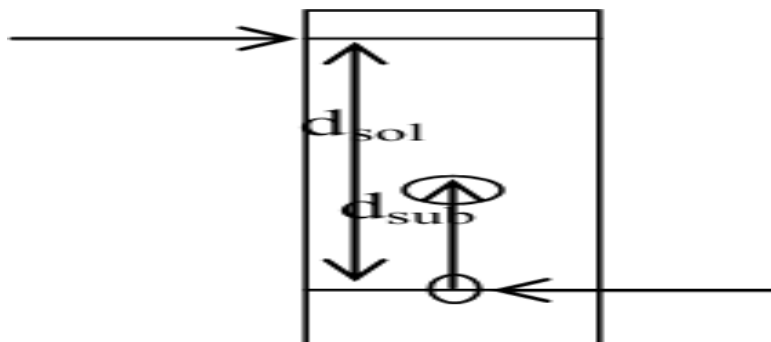


Figure B-1-6: Plaque de CCM (chromatographie sur couche mince).

B-1-1-2 Techniques spectroscopiques

Pour analyser un produit synthétisé, on dispose des techniques physiques diverses telles que la spectroscopie infrarouge et UV-Visible. Ces méthodes d'étude physiques des composés organiques mettent en jeu l'interaction d'une onde électromagnétique avec la matière. Selon le domaine d'énergie impliqué, différentes transitions peuvent être excitées. Le principe consiste en l'enregistrement de l'énergie absorbée ou de l'énergie émise en fonction de la fréquence de l'onde incidente ou de sa longueur d'onde.

➤ Spectrophotométrie IR

Les principes à la base de la spectroscopie IR sont très proches de ceux qui régissent la spectroscopie UV-visible. La différence provient des niveaux d'énergies sollicités par cette technique : il s'agit des énergies de vibration moléculaire. 0,5 à 2 mg de la substance à analyser sont mélangés avec 100 mg de dispersif (KBr) dans un mortier. Le mélange est broyé très finement.

L'appareil spectrophotométrique IR utilisé dans ce travail pratique est de la référence Shimadzu série FTIR-8300. Le domaine de scanne est entre 400-4000 cm^{-1} .



Figure B-1-7 : Spectrophotomètre IR [Shimadzu série FTIR-8300].

Spectroscopie UV- Visible:

Les spectres électroniques ont été enregistrés sur un spectrophotomètre de type shimadzu, en utilisant des cuves de quartz de 1cm d'épaisseur, entre 180 et 800 nm sur des solution de 10^{-4} mol/l en utilisant l'eau comme solvant.



Figure B-1-8: Spectromètre Shimadzu UV-2401PC.

B-1-1-3- La liste des produits chimiques utilisés :

Tous les solvants et les réactifs chimique utilisés durant cetteétude sont obtenue de sigma Aldrich et Biochem.

Tableau B-1-1- : Liste des produits chimiques utilisés.

Produits (pureté%)	Formule brute	g/mol	T _f °C	T _{eb} °C	dg/cm ³
Les solvants					
Ether diéthylique	C ₂ H ₅ OC ₂ H ₅	74.12	-116	35	0.715
Chloroforme (99.6)	CHCl ₃	119.38	-63.5	61.2	1.48
Méthanol (99%)	CH ₃ OH	32.04	-98	64.5	0.79
Ethanol	C ₂ H ₅ OH	46.07	-117	79	0.78
Eau distillée	H ₂ O	18.01	00	100	01
Réactifs et catalyseur					
acide adipique	C ₆ H ₁₀ O ₄	146,14	152	338	1,36
L-Phénylalanine	C ₉ H ₁₁ NO ₂	165	275	-	-
Hydroxyde de potassium	KOH	56.10	380	1 324	2,04
Hydrazine	N ₂ H ₄	32.04	2	114	1.01
oxychlorure de phosphore	POCl ₃	153.33	1.2	106	1.6
Iode	I ₂	126.9	113.7	184.3	-
Hydroxyde de sodium	NaOH	39.99	318	1390	2.1
Les Métaux					
Nitrate de Cobalt(II)	Co(NO ₃) ₂	182.94	-	-	2.49
Nitrate de Nickel(II)	Ni(NO ₃) ₂	182.70	56.7	136.7	2.05
Nitrate de Cuivre(II)	Cu(NO ₃) ₂	187.55	114.5	170	2.32
Nitrate de Plomb(II)	Pb (NO ₃) ₂	331.2	83	83	4.53

Chapitre B-2
Synthèse et caractérisation
du ligand

Chapitre B-2 Synthèse et caractérisation du ligand

B-2-1- Introduction

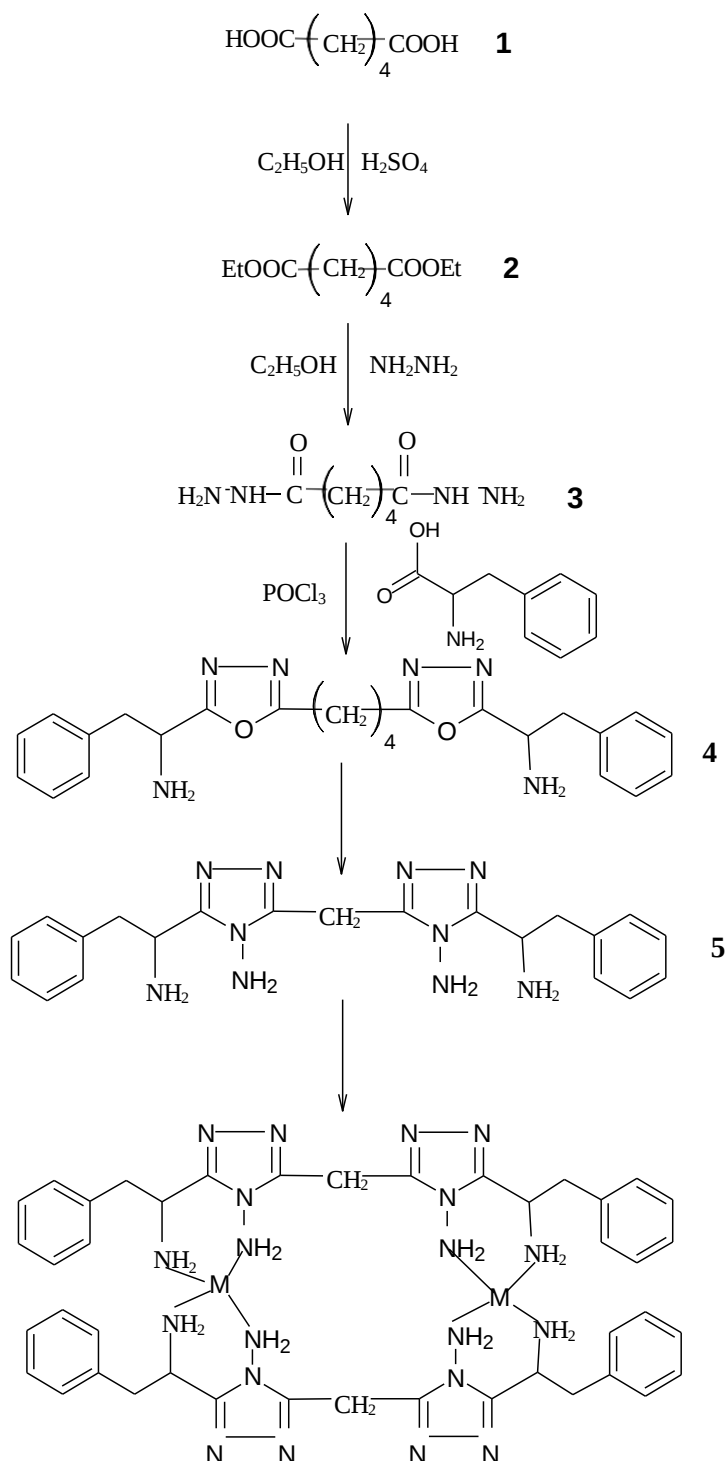


Schéma B-2-1: Voie synthétique des composés étudiés.

B-2-2- Préparation du diéthyle adipate :

L'ester de diéthyle adipate a été préparé selon le schéma réactionnel par l'action l'acide adipique (10g ,0.069 mol) dans un excès de d'éthanol absolu (60ml) en présence de quelques gouttes de l'acide sulfurique. Le mélange est chauffé sous reflux à 80 ° C et agitation magnétique pendant 8 heures.

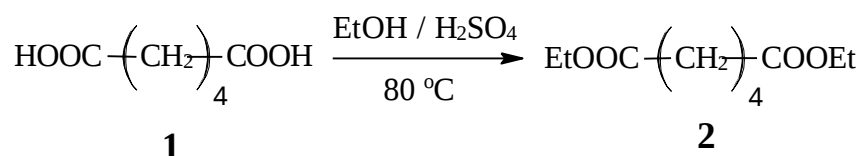


Schéma B-2-2: Synthèse L'ester de diéthyle adipate.

L'analyse CCM indique l'apparition de la tache de $R_f=0.45$ dans l'éluant ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH} = 8/2$), en obtient l'ester sous forme d'un liquide visqueux de couleur transparent avec un rendement de 77 %.

L'aspect de produit et sous de forme poudre de couleur claire.

B-2-2-1- Caractérisation par infrarouge IR:

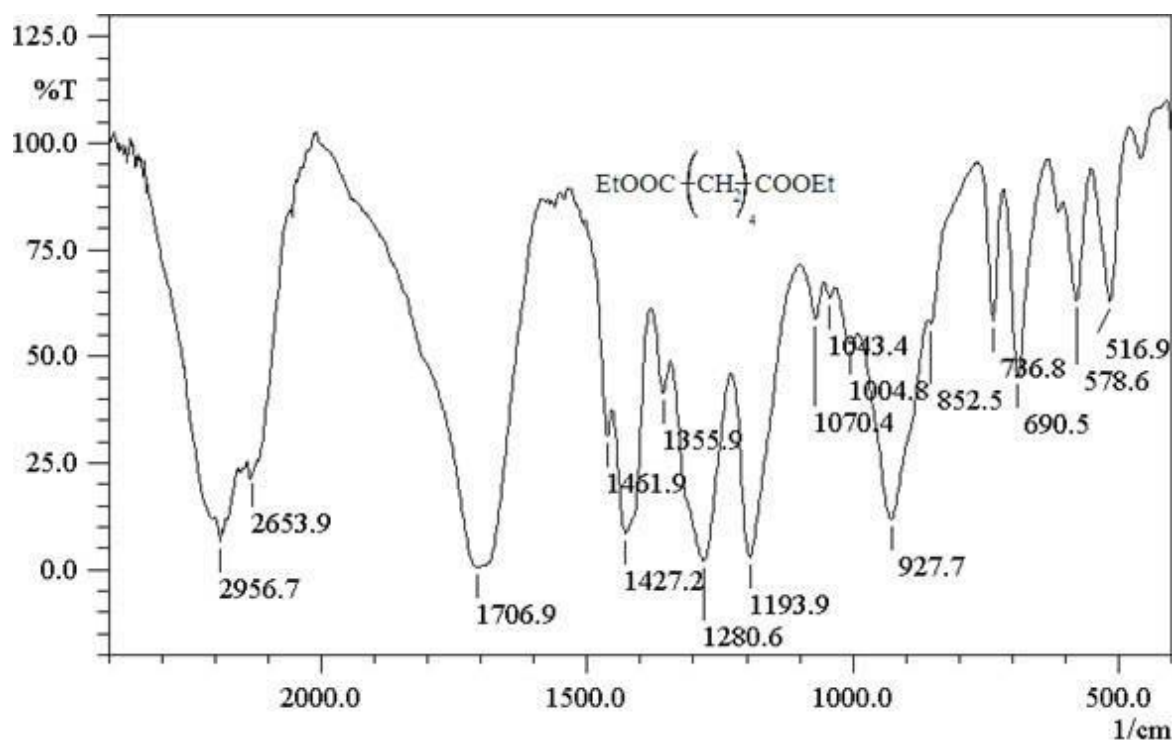


Figure B-2-1: Spectre infrarouge du composé 2.

Le spectre infrarouge du composé diethyle adipate (**2**) montre une forte bande d'absorption pour l'élongation du groupement carbonyle (C=O) à 1706.9 cm^{-1} ainsi la présence de la bande du groupe (C-O-C) de l'ester à 1070.4 cm^{-1} .

B-2-3- Synthèse d'adipique acide dihydrazide **3** :

La formation de l'acide hydrazide a été obtenu par un mélange d'adipate de diethyle (**2**) (4g ,0.020mol) dans un excès d'hydrate d'hydrazine (5ml) dans l'éthanol absolu (50ml), selon le schéma réactionnel B-2-2. Le mélange est porté sous reflux pendant 6 heures.

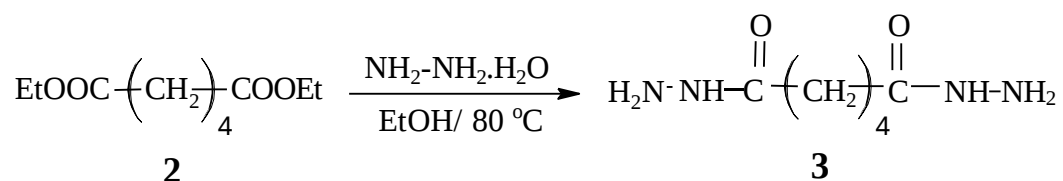


Schéma B-2-3: Synthèse du composé 3.

L'analyse par CCM indique l'apparition d'une tache d'adipique acide dihydrazide (**3**) de $R_f=0.40$ dans l'éluant ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH} = 9/1$) avec un rendement de 67 %, le produit est obtenu sous forme de cristaux de couleur blanche de température de fusion = $180\text{-}181^\circ\text{C}$.

B-2-3-1- Caractérisation par infrarouge IR:

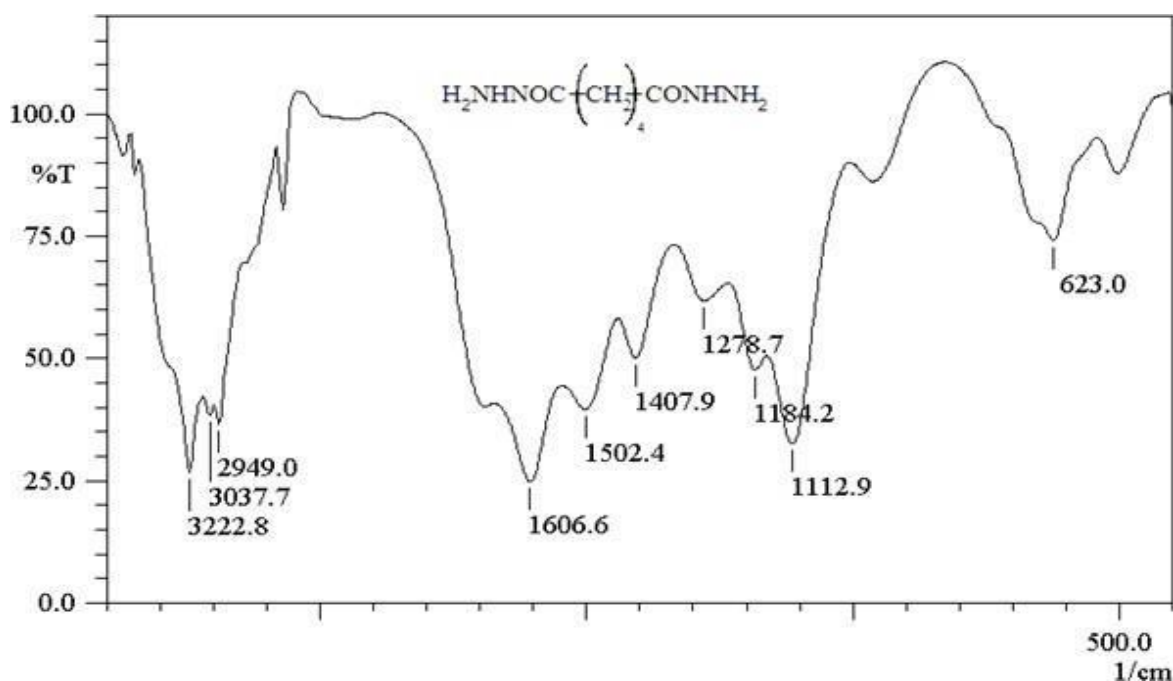


Figure B-2-2: Spectre infrarouge du composé 3.

Les résultats de la caractérisation par spectroscopie infrarouge du composé adipique acide hydrazide (**3**) présente une importante bande qui confirme la formation de l'acide hydrazide située à 3222.8 cm^{-1} du groupement (NH-NH₂), ainsi que le déplacement de la bande carbonyle (C=O) de la fonction amide vers 1606.6 cm^{-1} .

B-2-4- Synthèse du 2,2'-butane-1,4-diylbis [5-(bromométhyl)-1,3,4-oxadiazole] **4** :

Le composé (**4**) a été synthétisé par la réaction de cyclisation en faisant réagir l'adipique acide dihydrazide (4g ,0.022mol) avec le l'acide aminé phénylalanine (3.65g ,0.044mol) dans le trichlorure de phosphore (15ml) selon le schéma réactionnel **B-2-3**.

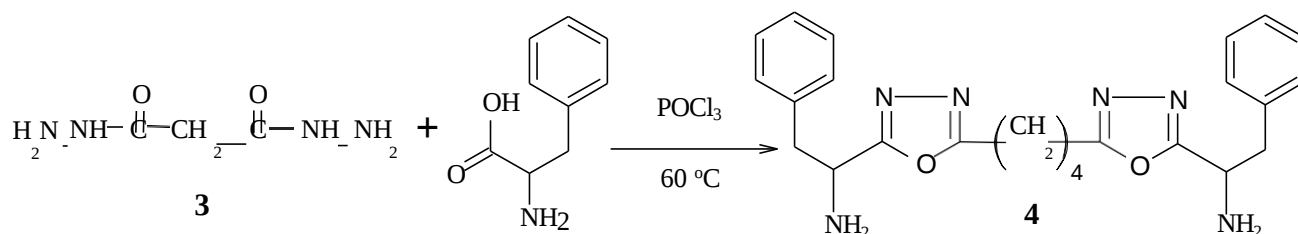


Schéma B-2-4: Synthèse du composé 4

Après 6 heures sous reflux l'analyse par CCM dévoile l'apparition d'une nouvelle tache de $R_f = 0.42$ dans l'éluant ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH} = 8/2$) le produit final et obtenu sous forme de poudre de couleur marron claire avec un rendement de 85% et de température de fusion = $114-115\text{ }^\circ\text{C}$.

B-2-4-1- Caractérisation par infrarouge IR:

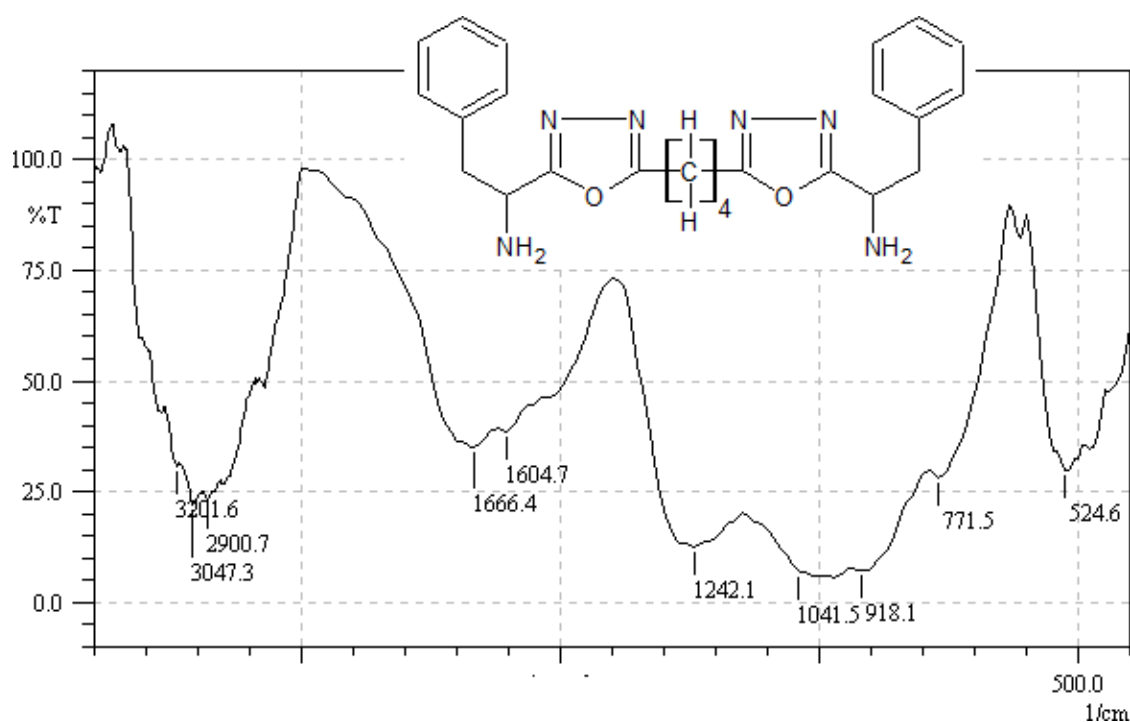


Figure B-2-3: Spectre infrarouge du composé 4.

Le spectre IR du composé (**4**) présente une bande située à 1666.4 cm⁻¹ du groupement (C=N), comme nous remarquons une autre bande située à 1041.5 cm⁻¹ de la fonction éther (C-O-C) du cycle 1.3.4 oxadiazole qui confirme la formation du cycle. Ainsi la présence de la bande du groupement (NH₂) située à 3201.6 cm⁻¹, la bande C=C est observée à 1604.7 cm⁻¹ du cycle aromatique.

B-2-5- Synthèse de 3,3'-butane-1,4-diylbis[5-(1-amino-2-phenylethyl)-4H-1,2,4-triazol-4-amine] (ligand):

La réaction de transformation du noyau 1.3.4 oxadiazole en 1.2.4 amino triazole a été réalisé par l'action du composé 4 (5g, 0,011 mol) avec hydrazine hydraté (5ml)

le mélange et dissout dans l'éthanol, puis porté sous reflux pendant 7 h sur un bain de huile à une température de 80°C selon le schéma réactionnel Schéma B-2-4:

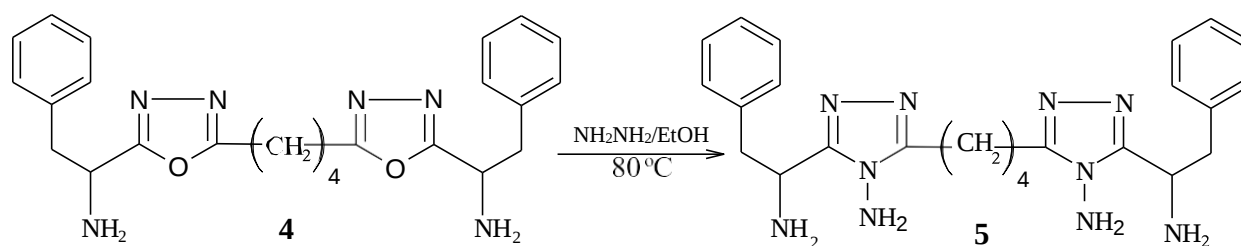


Schéma B-2-5: Synthèse du composé 5.

À la fin de la réaction, la CCM, indique une seul tache dans l'éluant (CHCl₃/MeOH 8/2) de R_f= 0.37, en suite le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante, le produit est obtenu après évaporation de solvant sous forme de solide de couleur marron claire.

Rendement : 81%

Température de fusion : 118°C

Conductivité : 96.4 μS.

B-2-5-1 Caractérisation par infrarouge IR:

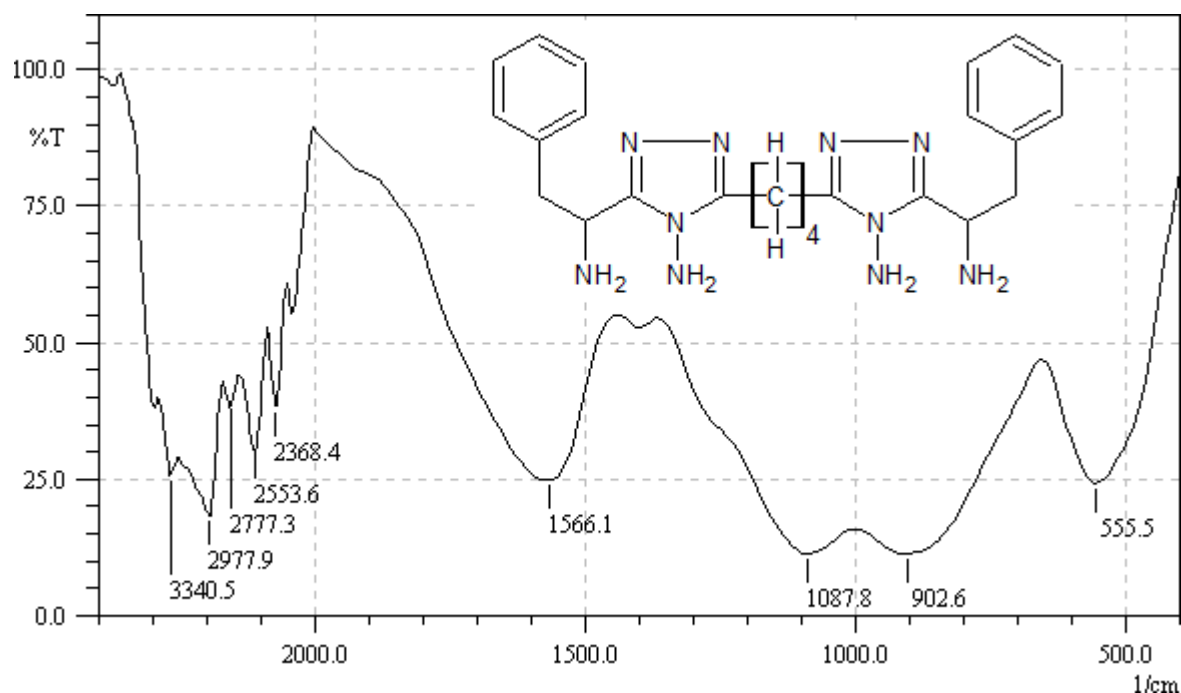


Figure B-2-4: Spectre infrarouge du ligand du composé 5.

Le spectre IR du composé 4 (Figure B-2-4) est constitué de plusieurs bandes. Chaque bande provient d'élongation ou déformation d'une liaison chimique. Une bande forte et large à 3340.5 cm^{-1} provient d'élongation de la liaison N-H du groupement amine et une bande forte située à 2977.9 cm^{-1} caractérise d'élongation de la liaison C-H du groupement alcane et une bande forte et intense à 1566.1 cm^{-1} correspond d'élongation de la liaison C=N.

B-2-5-2 Caractérisation par UV-Vis :

Le spectre électronique du ligand enregistré dans une solution aqueuse montre deux bandes dans le domaine ultraviolet, attribuées à la transition $n \rightarrow \pi^*$ à 216.5 nm et à la transition $\pi \rightarrow \pi^*$ à 258 nm.

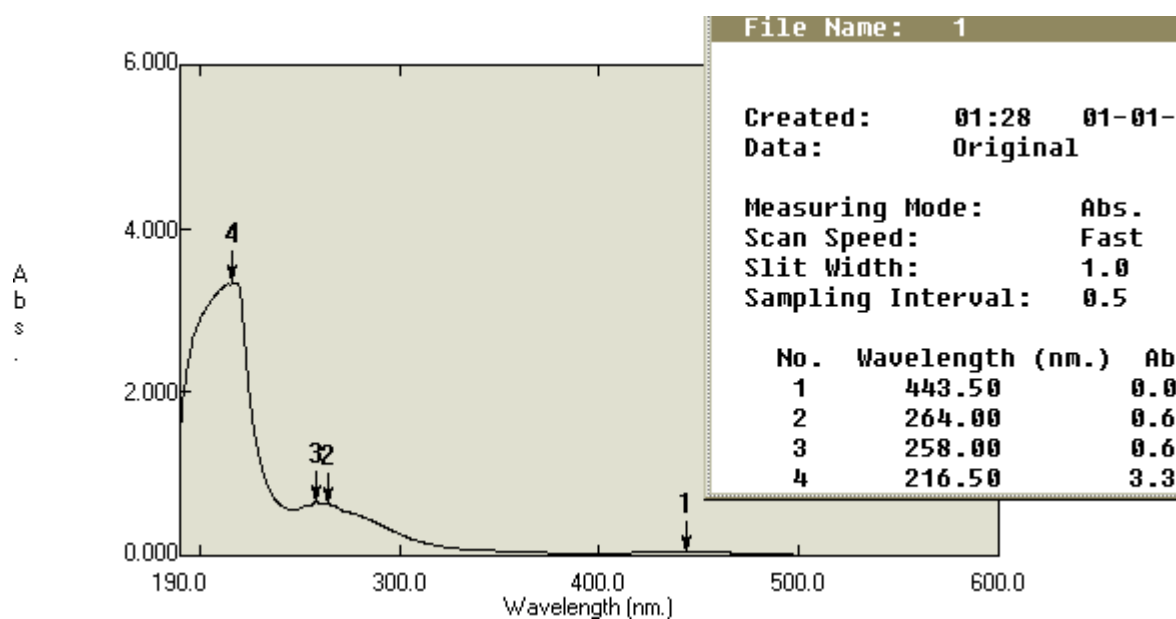


Figure B-2-5: Spectre UV-Visible du ligand composé 5.

Chapitre B-3

Synthèse des complexes

Chapitre B-3 Synthèse des complexes

B-3-1 Synthèse du complexe de Cobalt (II) :

Le complexe de cobalt a été synthétisé selon le schéma réactionnel **B-3-1**, dans un ballon on introduit le ligand composé **5** (2g, 0.0043 mol) dissous dans le méthanol et une solution méthanoïque de nitrate de cobalt $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$ (0.4g, 0.0021mol), le mélange est porté à reflux. Un précipité commence à se former au bout de 4 h. après refroidir la réaction à température ambiante, le produit est récupéré par filtration, et laisser sécher à l'air libre. Puis lavée plusieurs fois par du éther éthylique. L'analyse par CCM révèle une tache du produit de $R_f = 0.44$ dans l'éluant ($\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ 8/2).

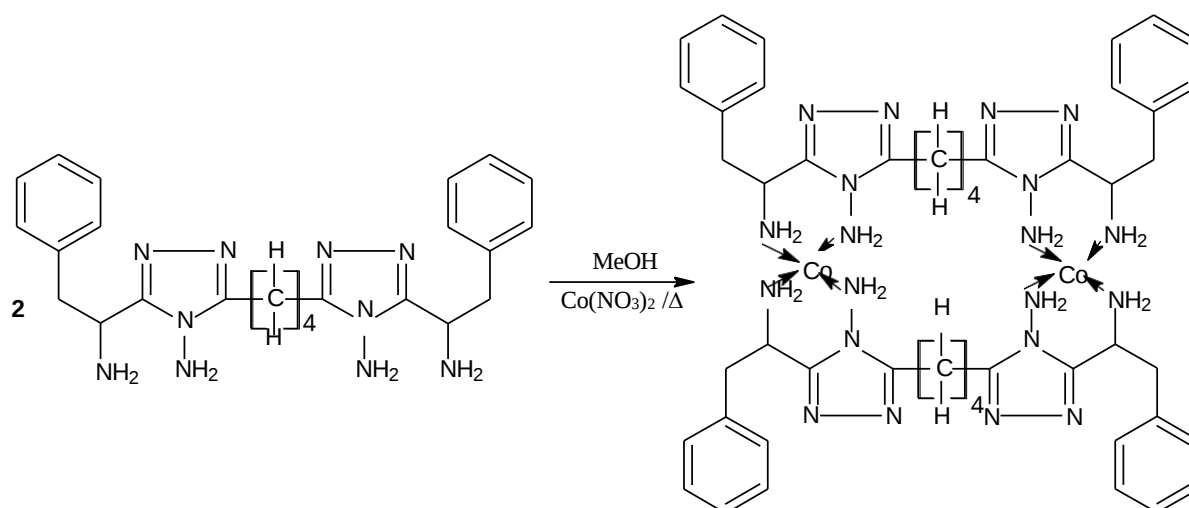


Schéma B-3-1 : Synthèse du complexe de Cobalt (II).

L'aspect de produit est sous forme poudre de couleur rose claire.

Rendement : 62%

Température de fusion : 196°C

Conductivité : 557 μS

B-3-1-1 Caractérisation par spectroscopie infrarouge du complexe de Cobalt (II) :

Parmi les bandes caractérisant le spectre IR du complexe du Cobalt (Figure B-3-1) est constitué d'une bande forte et intense à 1612.4 cm^{-1} correspond d'élongation de la liaison C=N du groupement imine et une bande large à 3301.9 cm^{-1} correspond d'élongation de la liaison N-H du groupement amine et une bande faible à 563.2 cm^{-1} provient d'élongation de la liaison du groupement N-Co.

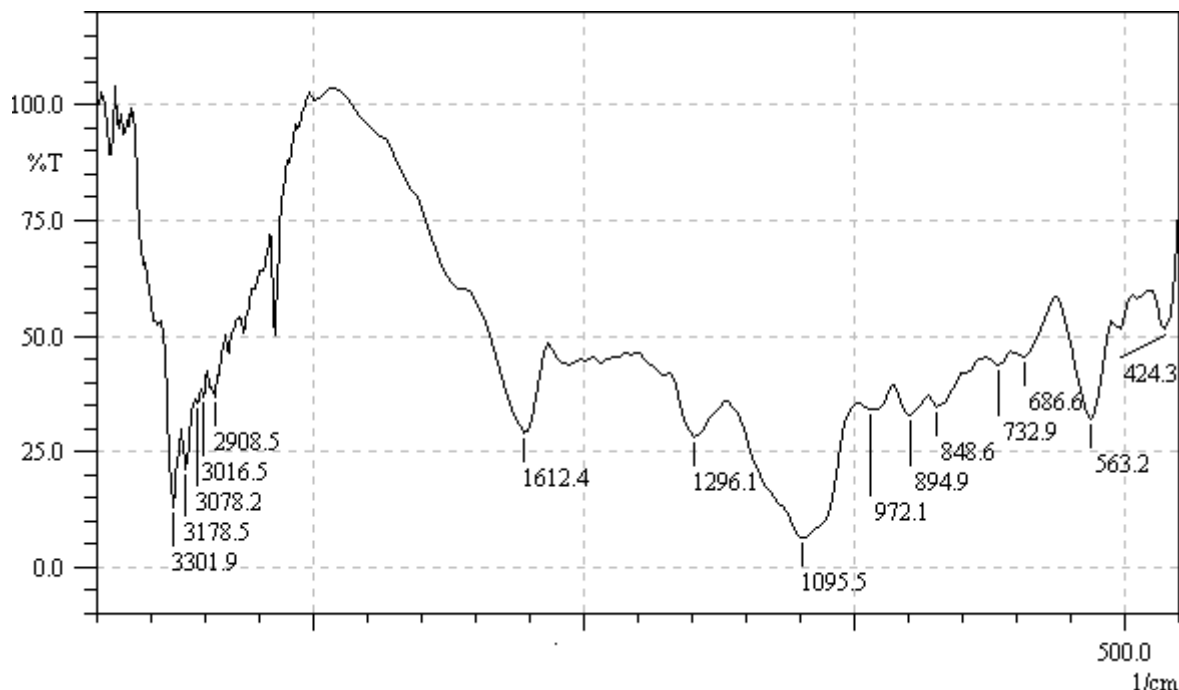


Figure B-3-1: Spectre infrarouge du complexe de Cobalt (II) dans le KBr.

B-3-1-2 Caractérisation par UV-Visible du complexe de Cobalt (II) :

Le spectre électronique du complexe du Cobalt (Figure B-3-2) montre que la bande d'absorption unique dans la région UV correspond à la transition électronique de type $\pi \rightarrow \pi^*$ à 194 nm.

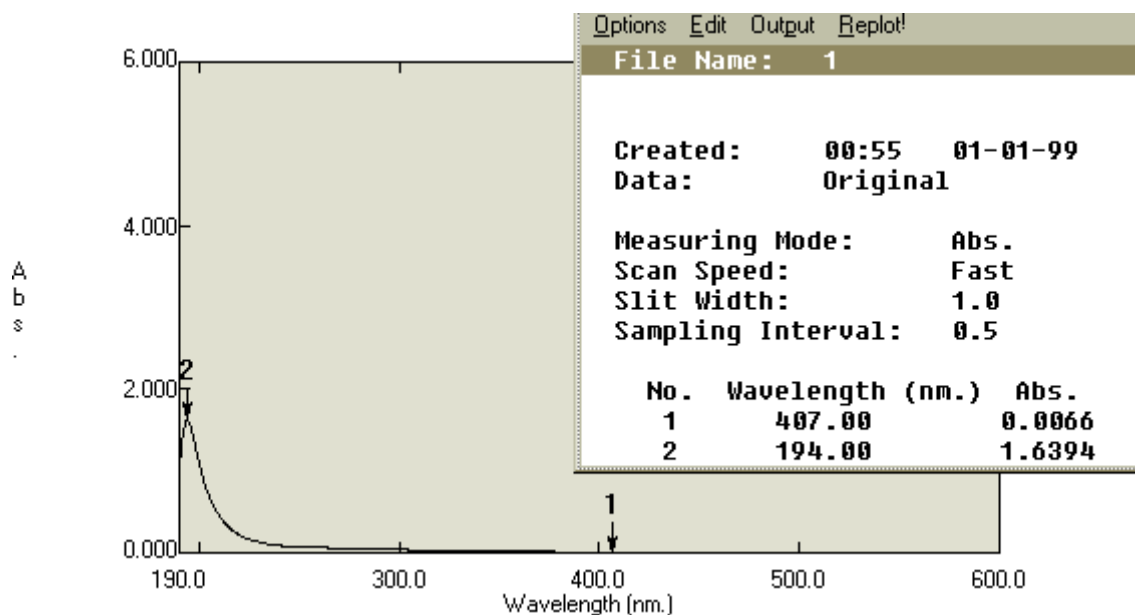


Figure B-3-2: Spectre UV-Visible du complexe Cobalt (II).

B-3-2 Synthèse du complexe de Nickel (II) :

Le complexe du nickel a été préparé par un mélange du ligand composé 5 (2g, 0.0063 mol) dissous dans le méthanol est une solution méthanolique du nitrate de Nickel $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$ (0.39g, 0.0021 mol) préparé séparativement, le mélange est porté au reflux dans un bain mari pendant 4 heures, après l'achèvement de la réaction un précipité de couleur bleu de métal complexé a été obtenu avec un $R_f=0.45$ dans l'éluant CHCl_3/Me 8/2.

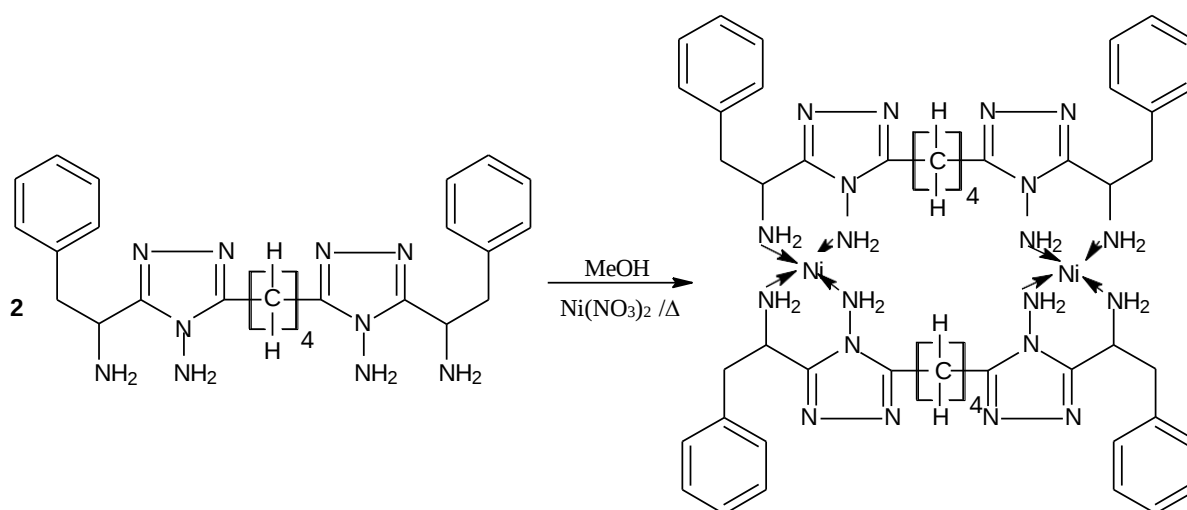


Schéma B-3-2 : Synthèse du complexe de Nickel (II).

Rendement : 89%

Température de fusion : 156°C

Conductivité : 692 μS

B-3-2-1 Caractérisation par spectroscopie infrarouge du complexe de Nickel (II)

Le spectre IR du complexe du nickel, montre la présence de la bande de la fonction imine C=N à 1620.1 cm^{-1} , comme nous remarquons une nouvelle bande à 1496.7 cm^{-1} de la fonction C=C, la fréquence de vibration des liaisons C-H se manifeste vers 2923.9 cm^{-1} , la fréquence de vibration de la liaison N-Ni est observée vers 547.7 cm^{-1} comme le montre Figure ci-dessous (Figure B-3-3) :

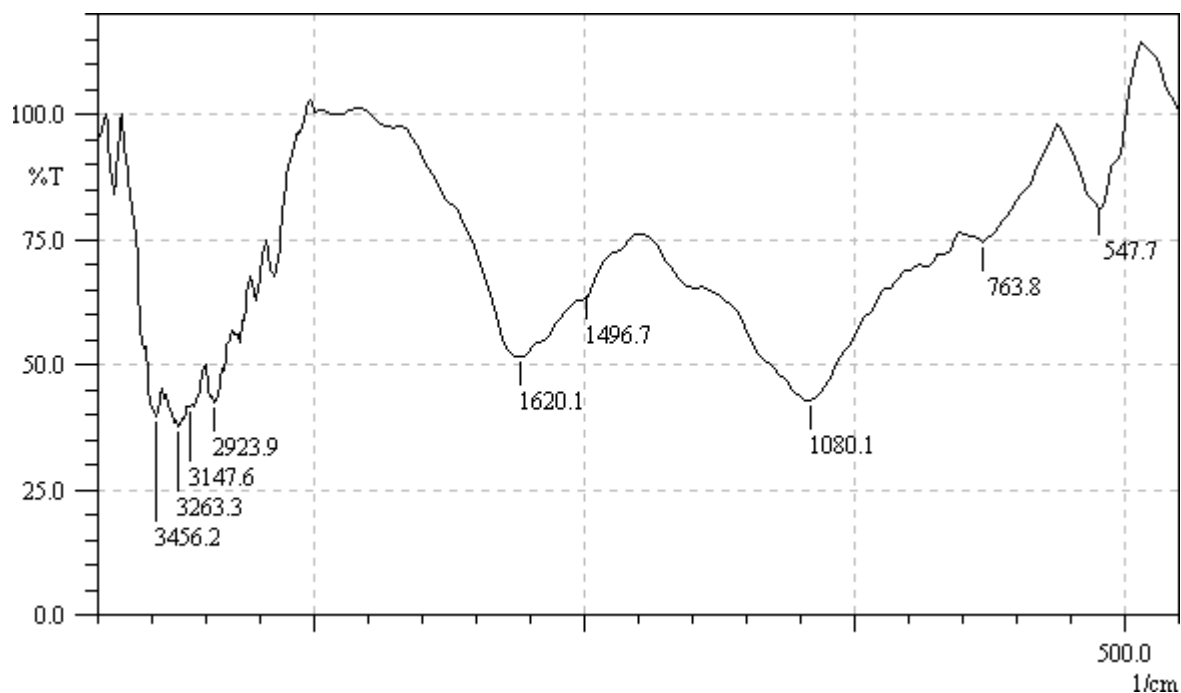


Figure B-3-3: Spectre infrarouge du complexe de Nickel (II) dans le KBr.

B-3-2-2 Caractérisation par UV-Visible du complexe de Nickel (II) :

Le spectre électronique ultraviolet-visible du complexe de Nickel donne une absorption à 198 nm correspond à la transition de type $\pi \rightarrow \pi^*$.

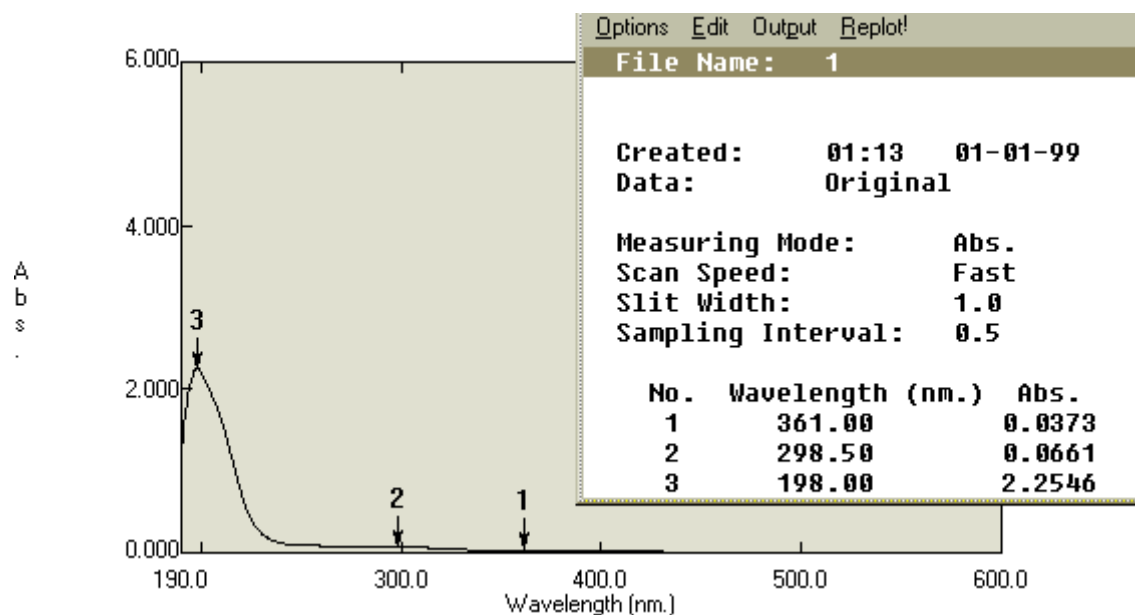


Figure B-3-4: Spectre UV-Visible du complexe Nickel (II).

B-3-3 Synthèse du complexe de Cuivre (II) :

La synthèse des complexes de cuivre (II) a été réalisée par les mêmes procédures citées précédemment, par l'action du ligand composé 5 (2g, 0.0043 mol) et le nitrate de cuivre (0,4g, 0,0021mol) dissous dans le méthanol, le mélange et chauffée au reflux puis on obtient un précipité, après filtration le produit du complexe donne un $R_f=0,31$ dans l'éluant $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 8/2.

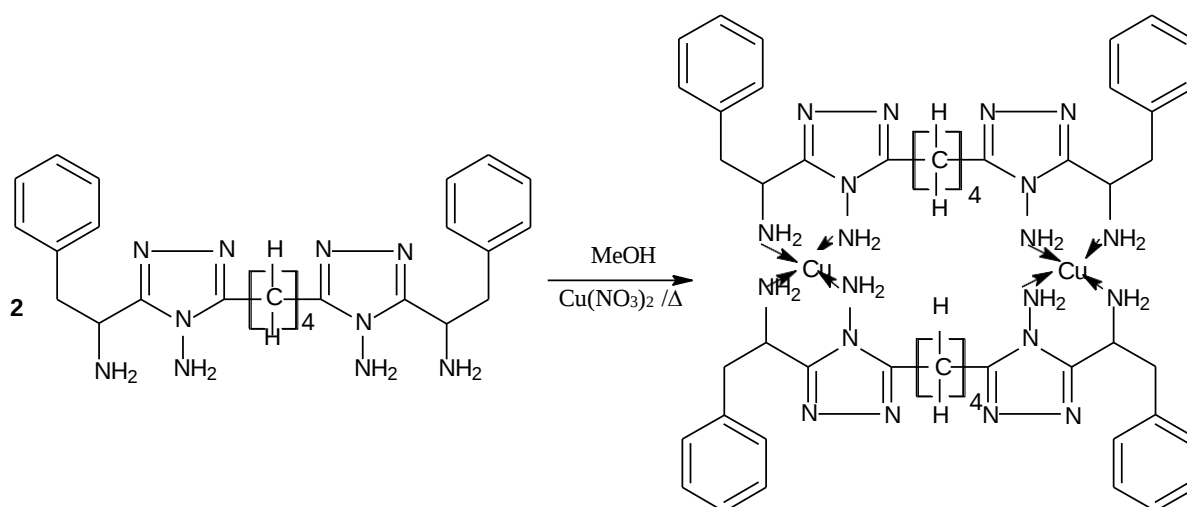


Schéma B-3-3 : Synthèse du complexe de Cuivre (II).

L'aspect de produit et sous de forme poudre de couleur marron claire.

Rendement : 55%

Température de fusion : 270°C

Conductivité : 174.3 μS

B-3-3-1 Caractérisation par spectroscopie infrarouge du complexe de Cuivre (II) :

L'analyse par spectroscopie IR du complexe de Cuivre (Figure B-3-5) montre la présence de la bande du groupement imine C=N à 1666.4 cm^{-1} , ainsi que la bande C=C est observé à 1450.4 cm^{-1} , le groupement N-Cu est observé à 563.2 cm^{-1} . La bande amine N-H est observée à 3224.8 cm^{-1} .

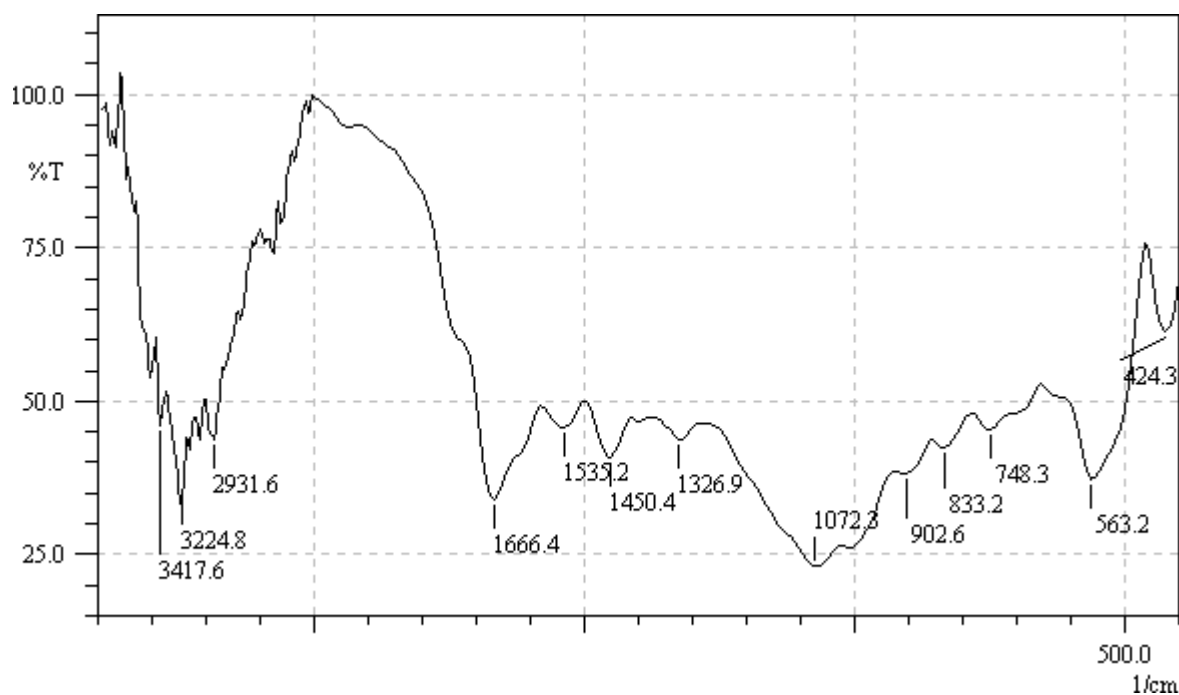


Figure B-3-5: Spectre infrarouge du complexe de Cuivre (II) dans le KBr.

B-3-3-2 Caractérisation par UV-Visible du complexe de Cuivre (II):

Le spectre électronique de l'ultraviolet-visible du complexe de cuivre (Figure B-3-6) révèle qu'il existe une seule bande forte en ultraviolet à 194 nm, qui est attribuée aux électrons du groupe insaturé de la fonction imine de transition $\pi \rightarrow \pi^*$.

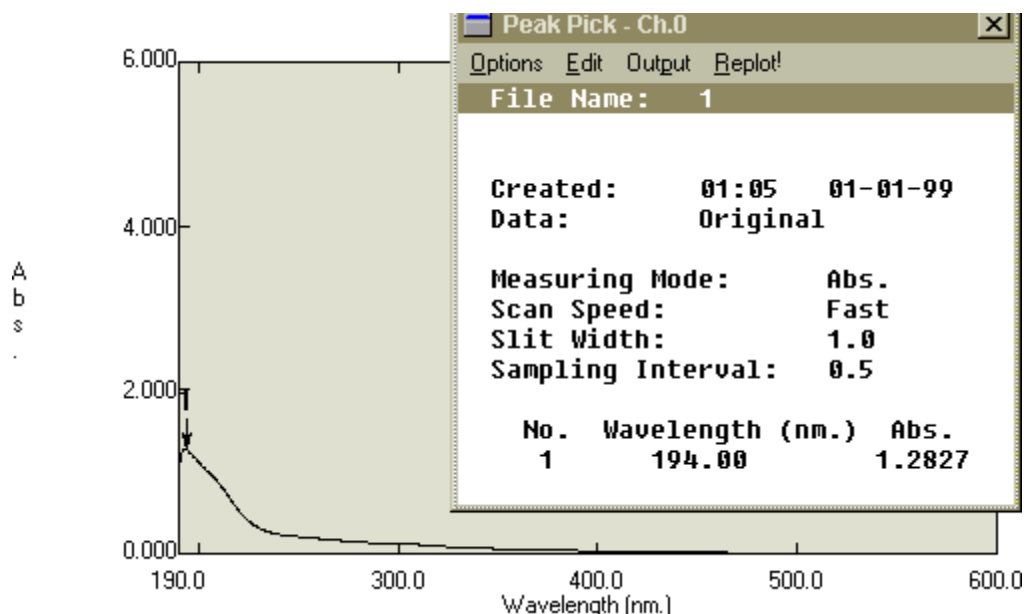


Figure B-3-6: Spectre UV-Visible du complexe Cuivre (II).

B-3-4 Synthèse du complexe de Plombe (II) :

Le complexe de Plomb à été synthétisé selon le schéma réactionnel **B-3-4**, dans un ballon on introduit le ligand composé 5 (2g, 0.0043 mol) dissous dans le méthanol et une solution méthanoïque de nitrate de plomb $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ (0.7g, 0.0021mol), le mélange est porté à reflux à 80°C . Un précipité commence à se former au bout de 4 h. après refroidir la réaction à température ambiante, le produit est récupéré par filtration, et laisser sécher à l'air libre. L'analyse par CCM révèle une tache du produit de $R_f = 0.21$ dans l'éluant ($\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ 8/2).

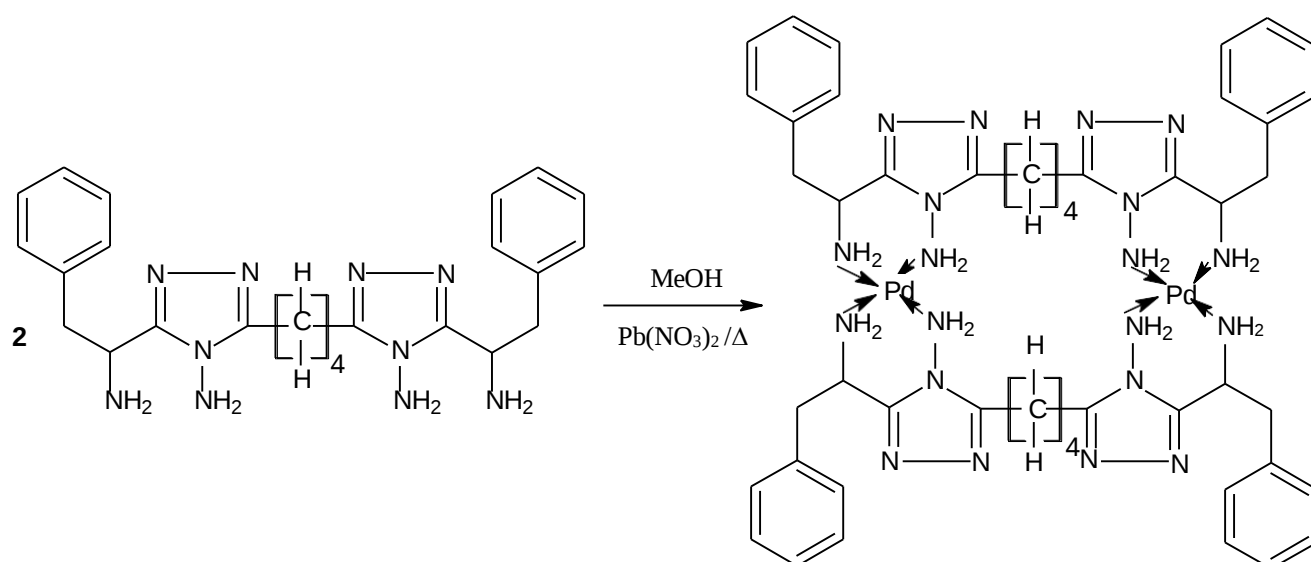


Schéma B-3-4 : Synthèse du complexe de Plomb (II).

L'aspect de produit et sous de forme solide de couleur blanc.

Rendement : 30%

Conductivité : 337 μS

B-3-4-1 Caractérisation par spectroscopie infrarouge du complexe de plomb (II):

Le spectre IR du complexe Plomb (Figure B-3-7) reflète l'apparition de la bande (C=N) à 1620.1 cm^{-1} et une bande à 532.3 cm^{-1} correspond à la liaison (N-Pb), une bande large et intense à 1542 cm^{-1} correspondant aux élongations des bandes (C=C).

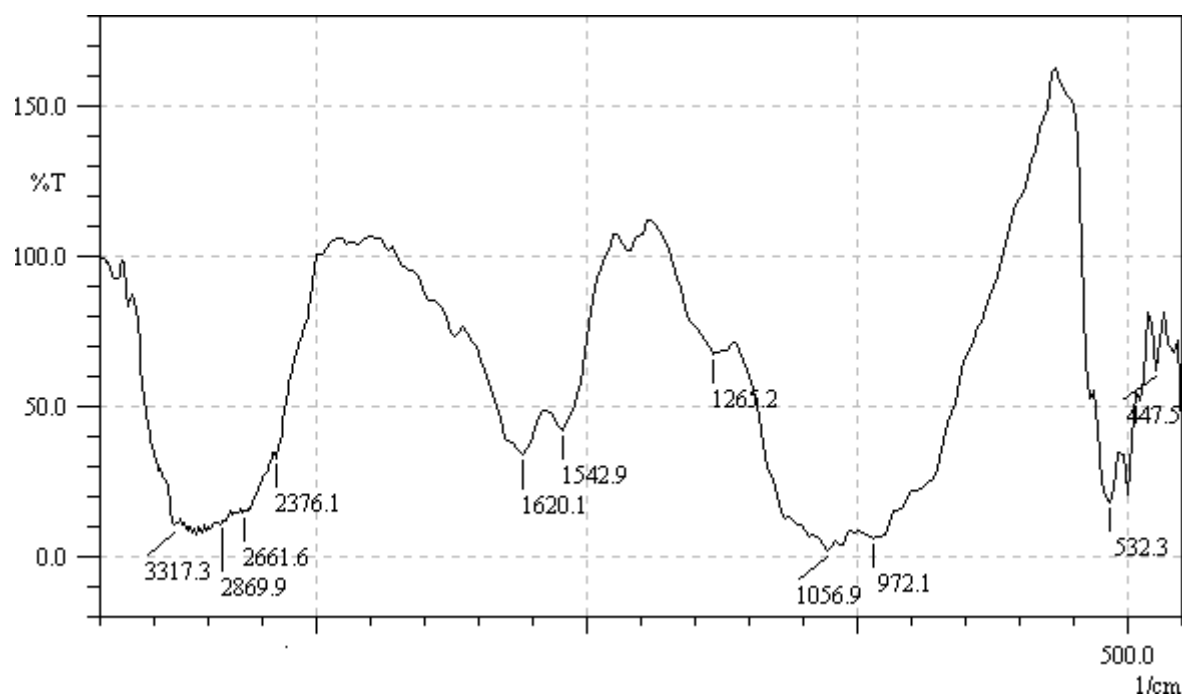


Figure B-3-7: Spectre infrarouge du complexe de Plomb (II) dans le KBr.

B-3-4-2 Caractérisation par UV-Visible du complexe de Plomb (II):

Les spectres électroniques du complexe du Plomb (Figure B-3-8) présentent une seule bande d'absorption dans la région du UV correspond à des transitions électronique de type $\pi \rightarrow \pi^*$ à 193.50 nm.

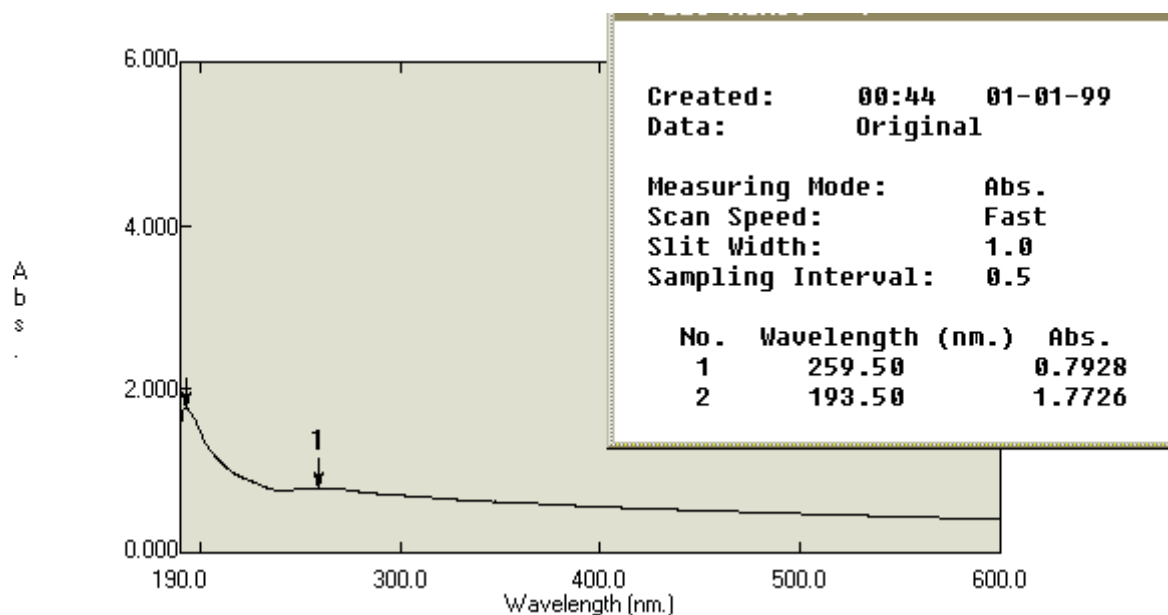


Figure B-3-8: Spectre UV-Visible du complexe Plomb (II).

Chapitre B-4

Les Tests De L'Activités Biologiques

Chapitre B-4 Les Tests De L'Activités Biologiques

B-4-1 Introduction

Les activités antimicrobiennes des composés finaux ont été évaluées in vitro en utilisant deux souches bactériennes représentatives : une bactérie à Gram positif (*Bacillus cereus*) et une bactérie à Gram négatif (*Escherichia coli*). L'étude comparative de l'efficacité des composés vis-à-vis de ces deux types de micro-organismes permet ainsi de mieux évaluer leur potentiel biologique et de déterminer leur spectre d'action.

B-4-2 Activité antibactérienne

B-4-2-1 Généralités sur Les microorganismes utilisés

Notre étude a porté sur deux souches bactériennes isolées et identifiées selon les méthodes classiques d'isolement et d'identification [1].

Les souches bactériennes utilisées dans l'essai antibactérien sont: une bactérie à Gram négative (*Escherichia coli*) et une autre bactérie à Gram positive (*Bacillus cereus*).

Les espèces bactériennes sur lesquelles nous avons travaillé sont motionnés dans le Tableau B-4-1

Tableau B-4-1: Souches bactériennes testées.

Souches bactériennes	
bactéries à Gram négative	bactéries à Gram positive
<i>Escherichia coli</i>	<i>Bacillus cereus</i>

➤ *Escherichia coli*

Il s'agit d'une bactérie appartenant à la famille des *Enterobacteriaceae*, classée parmi les bacilles à Gram négatif. Elle présente une croissance optimale à 37 °C en 24 heures sur milieux gélosés, où elle forme des colonies circulaires, lisses et aux contours réguliers. Sur le plan pathologique, cette espèce est impliquée aussi bien dans des infections intestinales, telles que les diarrhées, que dans des infections extra-intestinales, notamment les infections urinaires et certaines méningites [2].



Figure B-4-1 : *Escherichia coli* aux microscopes.

➤ ***Bacillus cereus***

Bacillus cereus est une bactérie à Gram positif, aérobie, mobile grâce à ses flagelles péritriches, et caractérisée par sa capacité à former des endospores. Ces spores lui permettent de résister aux conditions environnementales défavorables, notamment aux traitements thermiques. On la retrouve fréquemment dans le sol, l'eau, ainsi que dans divers produits alimentaires. Sur le plan pathologique, *B. cereus* est reconnu comme un agent de toxoinfections alimentaires, responsable de syndromes diarrhéiques et émétisants liés à la production de toxines [3].



Figure B-4-2 : *Bacillus cereus* aux microscopes.

B-4-2-2 Protocole expérimental [04]:**➤ Étape d'enrichissement :**

L'enrichissement a été réalisé au minimum 24 heures avant l'incubation des souches. Cette opération avait pour objectif la régénération des micro-organismes par leur transfert d'un milieu initial vers un milieu liquide nutritif frais. Cette mise en condition optimale a permis d'obtenir des cultures jeunes, viables et métaboliquement actives, tout en limitant la croissance de la flore microbienne indésirable.

➤ Préparation du milieu de culture :

Le milieu Mueller-Hinton a été préparé conformément aux normes de référence, car il constitue le milieu solide standard utilisé pour l'évaluation de la sensibilité bactérienne aux agents antimicrobiens, aussi bien par la méthode de diffusion que par celle de dilution en gélose. Pour cela, la poudre déshydratée a été dissoute puis stérilisée, avant d'être coulée aseptiquement dans des boîtes de Pétri stériles, de manière à obtenir une surface homogène, régulière et dépourvue de toute contamination.



Figure B-4-3 : Le milieu de culture Mueller-Hinton.

➤ Prélèvement des échantillons :

Les échantillons ont été collectés à l'aide d'écouvillons stériles préalablement imbibés de méthanol. Les particules solides recueillies ont été solubilisées dans le méthanol, utilisé ici comme solvant.



Figure B-4-4: Prélèvement des échantillons.

➤ **L'ensemencement :**

L'ensemencement a été effectué dans des conditions strictement aseptiques afin de garantir la fiabilité des résultats et d'éviter toute contamination. À partir des cultures préalablement enrichies, une suspension bactérienne standardisée a été préparée. Celle-ci a ensuite été répartie uniformément à la surface du milieu Mueller-Hinton solidifié, en utilisant une anse stérile ou un écouvillon stérile, afin d'obtenir une répartition homogène des micro-organismes sur toute la surface de la gélose.



Figure B-4-5 : L'ensemencement des germes sur la boîte péterrie.

➤ **Application des disques imprégnés pour le test antibactérien :**

le papier joseph a été découpé sous forme de disques, puis imbibé par les solutions testées.

Les disques ont été soumis à un processus de stérilisation dans un étuve à une température de 38 °C et d'une durée de quatre heures, et garantissant leur asepsie avant utilisation. Chaque disque imprégné a ensuite été déposé délicatement à la surface du milieu ensemencé.

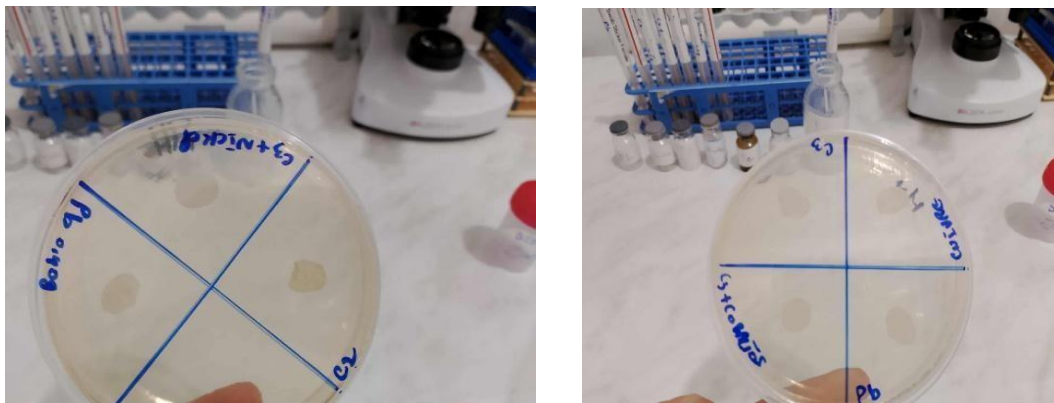


Figure B-4-6 : Application des disques imprégnés pour le test antibactérien.

➤ **Incubation et analyse**

Les boîtes de pétrie ont été incubées pendant 24 heures à une température de 37°C dans des conditions appropriées.



Figure B-4-7: Incubation des boîtes pétries.

A l'issue de l'incubation, l'activité antimicrobienne a été évaluée par observation des zones éventuelles d'inhibition de la croissance bactérienne autour des disques.

Après 24 h d'incubation des disques utilisés pour le dépistage de l'activité biologique, on a pu faire une lecture, l'absence de croissance microbienne se traduit par un halo translucide autour du disque. L'activité antibactérienne s'est manifestée par l'apparition des zones d'inhibition autour des disques imprégnés des solutions de produits synthétisés.

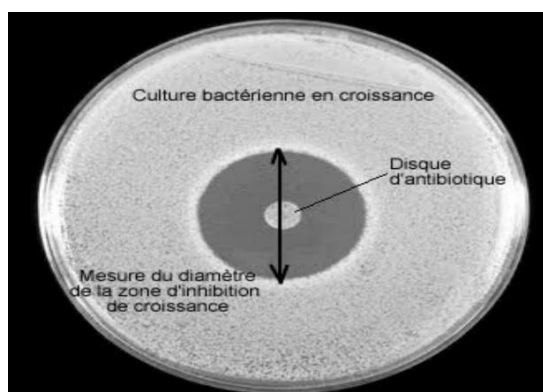


Figure B-4-8: Méthodes de mesure la zone.

B-4-2-3 Résultats et discussion :

L'activité antimicrobienne des composés testés a été évaluée à partir de souches microbiennes de référence, sélectionnées pour leur pertinence dans les tests de sensibilité. Les résultats obtenus, présentés dans les figures correspondantes, mettent en évidence l'efficacité variable des composés testés des micro-organismes testés, traduisant ainsi leur potentiel biologique et leur intérêt dans la recherche de nouvelles substances antimicrobiennes.

➤ Bactérie Gram négatif (*E. coli*)



Figure B-4-8: Activité bactérienne des composés tester vis-à-vis la souche *Escherichia coli* après 24 h d'incubation.

Tableau : Evaluation de l'activité antibactérienne vis-à-vis de la croissance de bactérie à Gram négatif

Composés	Diamètres de zone d'inhibition (mm)	Remarque
Composé 4	-	résistante
Composé 5	15	intermédiaire
Complexe de cobalt (II)	-	résistante
Complexe de nickel (II)	12	intermédiaire
Complexe de cuivre (II)	-	résistante
Complexe de plomb(II)	30	sensible

➤ *Bactérie Gram positif (Bacillus cereus)*



Figure B-4-9: Activité bactérienne des composés tester vis-à-vis la souche *Bacillus cereus* après 24 h d'incubation.

Tableau : évaluation de l'activité antibactérienne vis-à-vis de la croissance de bactérie à Gram négatif

Composés	Diamètre de zone d'inhibition (mm)	remarque
Composé 4	-	résistante
Composé 5	11	intermédiaire
Complexe cobalt (II)	-	résistante
Complexe cuivre (II)	-	résistante
Complexe nickel (II)	15	intermédiaire
Complexe plomb (II)	-	résistante

L'analyse des zones d'inhibition obtenues avec *Escherichia coli* montre une variabilité de sensibilité selon les molécules testées. Les résultats indiquent que certaines substances comme le complexe Pb(II) se révèlent sensibles (zone = 30 mm), traduisant une forte activité antibactérienne. En revanche, plusieurs composés tels que le complexe de Cuivre (II), et Cobalt (II) ne présentent aucune activité, suggérant une inefficacité contre la souche étudiée. Par ailleurs, le complexe de Nickel (II) (12 mm) et le composé 5 (15 mm) se classent en catégorie intermédiaire, montrant une activité modérée mais non suffisante pour une inhibition complète. Ces observations témoignent d'un spectre d'action différencié des molécules vis-à-vis d'E. Coli, soulignant l'intérêt de comparer leur efficacité et de privilégier celles qui induisent une sensibilité marquée.

Les résultats montrent que *Bacillus cereus* est résistant à la majorité des composés testés (composé 4, complexes de cobalt(II), cuivre(II) et plomb(II)). En revanche, le composé 5 (11 mm) et surtout le complexe de nickel(II)(15 mm) présentent une activité antibactérienne intermédiaire. Cette sensibilité partielle suggère que certains complexes, en particulier celui du nickel, pourraient constituer des candidats intéressants pour de futures études antimicrobiennes.

Référence :

- [1].Esposito, Roberta, Serena Federico, Amalia Amato, Thomas Viel, Davide Caramiello, Alberto Macina, Marco Miralto, Luca Ambrosino, Maria Luisa Chiusano, Mariacristina Cocca, Isolation and Identification of Bacterial Strains Colonizing the Surface of Biodegradable Polymers, *Microorganisms* , 2025, 13, 3, 609. <https://doi.org/10.3390/microorganisms13030609>.
- [2].Mueller M, Tainter CR. Escherichia coli Infection, Treasure Island (FL), Stat Pearls, 2025, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564298/>.
- [3].Kameník, Josef, Marta Dušková, Alena Zouharová, Michaela Čutová, Kateřina Dorotíková, Michaela Králová, Blanka Macharáčková, and Radka Hulánková, The Germination and Growth of Two Strains of *Bacillus cereus* in Selected Hot Dishes After Cooking, *Foods*,2025, 14, 2, 194. <https://doi.org/10.3390/foods14020194>.
- [4]. Abd El-Raheem, G.O.H., Dihesh, M.E.A., Elmardi, M.E.B. Antimicrobial susceptibility at intensive care units in Sudan, antibiogram development. *BMC Microbiol*, 2025, 25, 290 . <https://doi.org/10.1186/s12866-025-04021-4>.

Conclusion générale

Conclusion générales :

Les composés hétérocycliques, c'est-à-dire les cycles à 5 chaînons, jouent un rôle essentiel dans la découverte et le développement de nouvelles molécules médicamenteuses présentant une puissance maximale et une toxicité réduite.

Le 1,2,4-triazole possède un large éventail de candidats-médicaments thérapeutiquement intéressants. Certains des médicaments modernes contenant un noyau triazole les puissants agents antifongiques contiennent dans leur structure un cycle azoté de type 1,2,4-triazole.

La possibilité de former des complexes dans lesquels un ligand de type amino 1,2,4-triazole est associé à un métal de transition suscite l'espoir d'obtenir des propriétés nouvelles. Cependant, la différence de comportement chimique entre le ligand et les métaux de transition des séries d fait que la synthèse de ces composés représente toujours, pour le chimiste, un véritable défi.

Dans ce travail un ligand et ses métaux complexes ont été synthétisés avec succès. Le ligand était traité par quatre différents métaux de transition afin d'obtenir les complexes. Le groupement amine du ligand se fixe sur l'atome de métal résultant dans le centre de métal.

La caractérisation des composés synthétisés a été effectuée par les méthodes physico-chimiques et spectroscopiques telles que CCM, Tf, la conductivité, UV-Visible et l'infrarouge. Ce qui a permis de confirmer la formation des ligands et des métaux complexes.

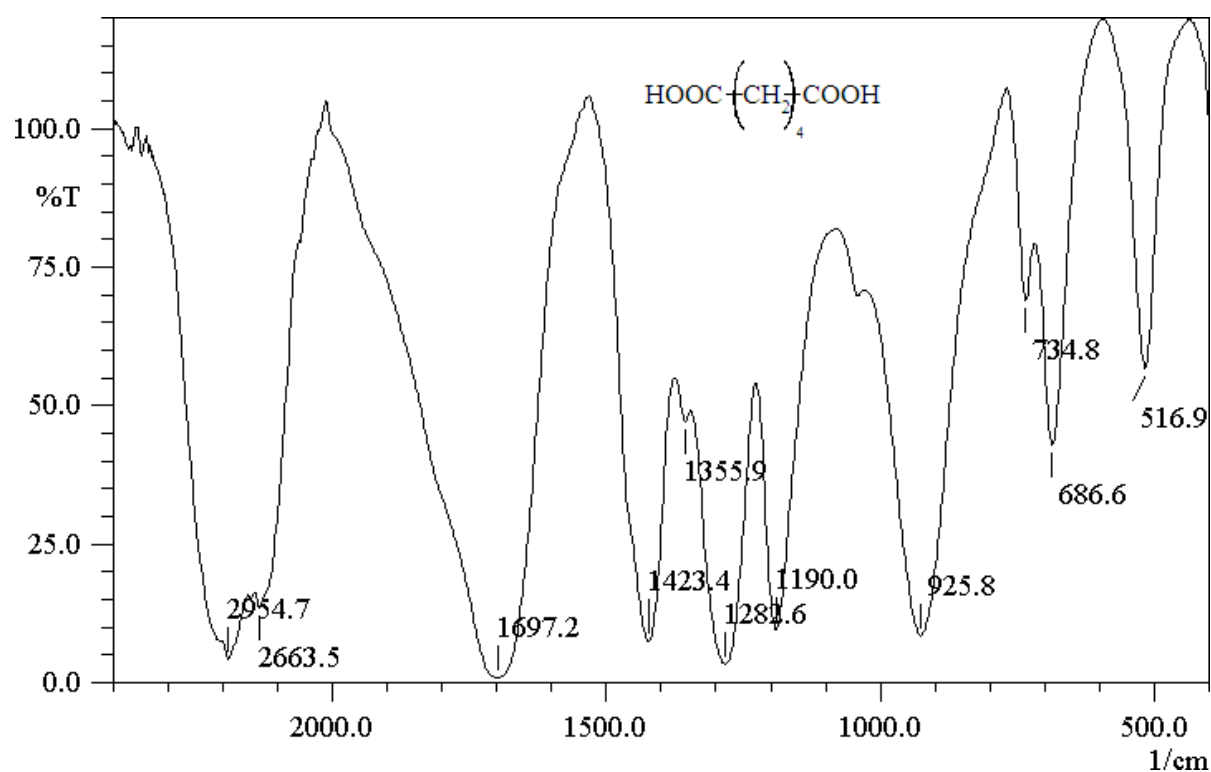
L'étude des spectres UV-Vis du ligand et des métaux complexes a permis de voir les changements dans les niveaux d'énergie électroniques au sein de la molécule résultant en raison du transfert d'électrons d'orbitales non-liantes n . Le spectre de ligand révèle deux bandes d'absorptions par contre tous les complexes ont montré une seule absorption de la transition $\pi \rightarrow \pi^*$ et la disparition des transitions de type $n \rightarrow \pi^*$ de orbitales non-liantes n .

La coordination du complexe est confirmée en spectroscopie IR par le doublet libre de la fonction amine -N-H ainsi que l'apparition de la bande N-Métal du complexe.

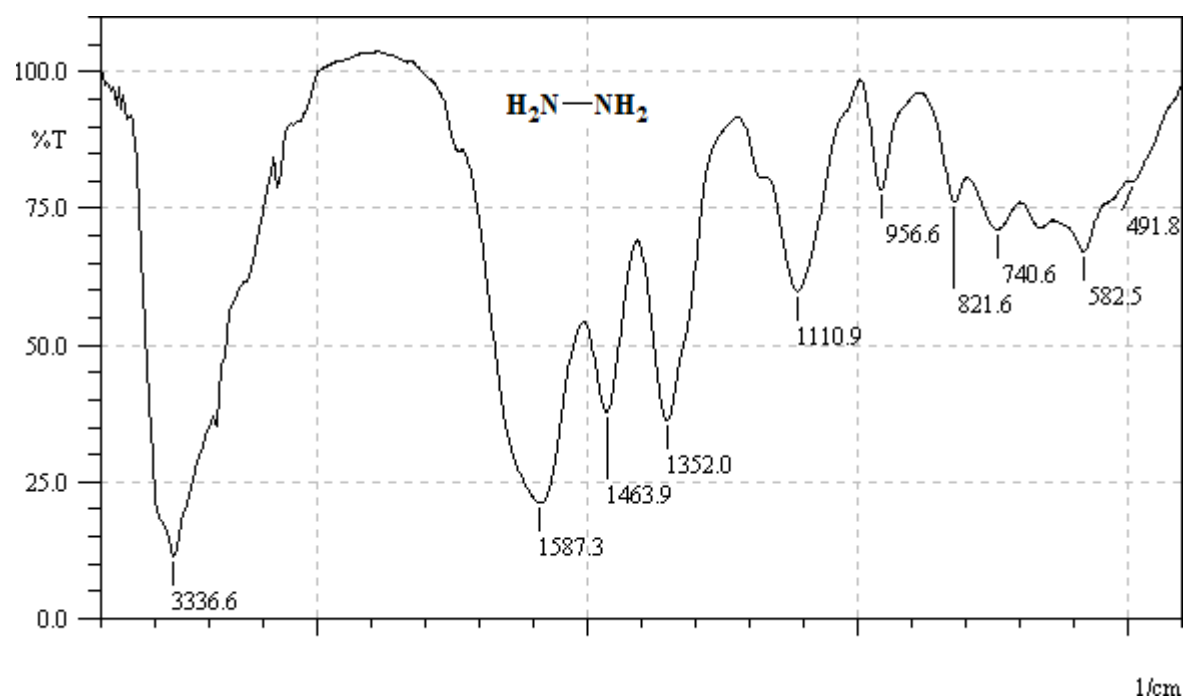
Les produits synthétisés ont fait l'objet de tests biologiques et une étude antimicrobienne *in vitro* a été effectuée contre des bactéries à gram négative et à gram positive, ainsi que sur une souche fongique, qui ont montré une activité remarquable et une interaction significative vis à vis des souches étudiées.

La littérature révèle une importance utilisation biologique des complexes et ces composes présente un excellent champ pour leur utilisation biologique. Les 1,2,4-triazoles offrent également de belles perspectives d'utilisation comme agents anticancéreux, antioxydants et anticonvulsivants.

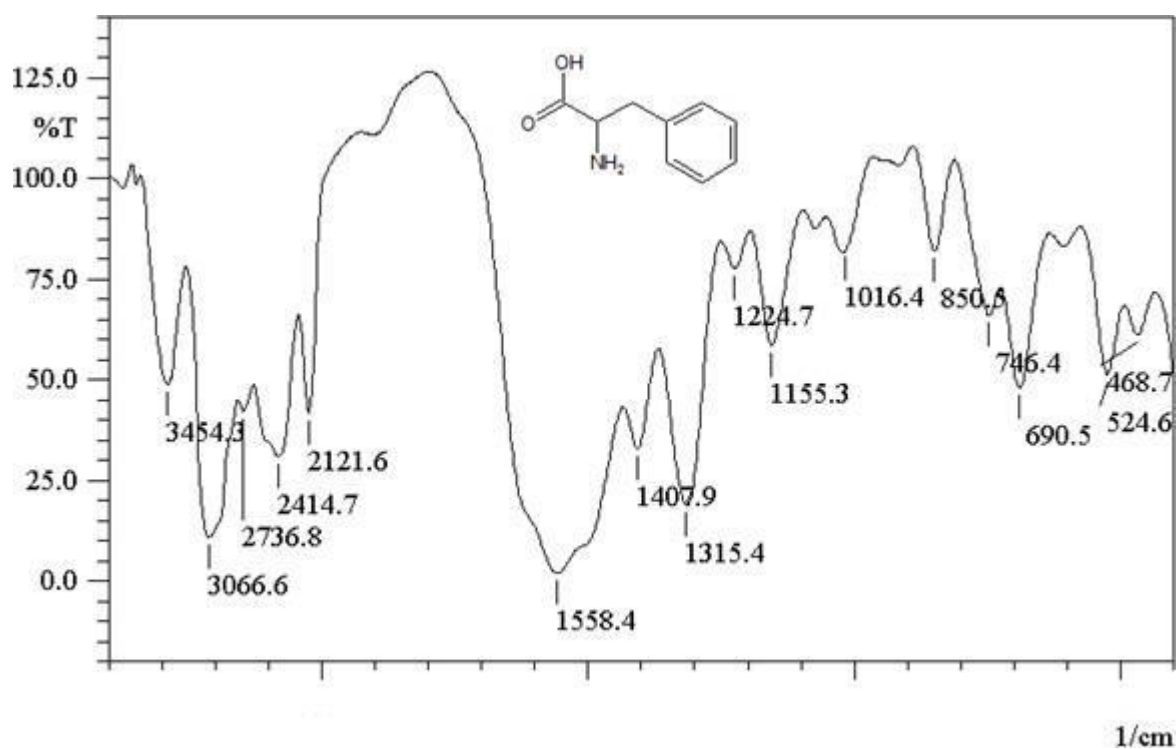
Annexe



Annexe-1- spectre infrarouge du acide adipic dans le KBr



Annexe-2- Spectre infrarouge de l'hydrazine dans le KBr.



Annexe-3- Spectre infrarouge de la phénylalanine dans le KBr.

Résumé :

Ce manuscrit décrit la synthèse et l'étude de l'activité antibactériennes d'une nouvelle molécule organique bioactive contenant un deux cycle de type 1.2.4 triazole dérivés d'acide adipic avec une party d' acide aminé le phénylalanine, ces ligands on permis la formation des complexe métallique avec quatre métaux de transition tel que Co(II), Cu(II), Ni(II), et Pb(II) Le ligand et ses complexes métalliques ont été synthétisés et caractérisés par les méthodes physico-chimique tel que la CCM, Tf, conductivité , IR et UV-Vis, ces composés ont été évalué pour leurs pouvoir antimicrobienne contre deux souches bactériennes a gramme positive et a gramme négative.

Mots clés: acide aminé, 1.2.4 triazole, Activité antimicrobienne.

الملخص

يصف هذا العمل تركيب ودراسة النشاط المضاد للبكتيريا لجزيئة عضوي حيوي جديد تحتوي على مشتق ثلاثي ازول 4.2.1 ثنائي الحلقة من حمض الأديبيك مع مجموعات حمض أميني فينيل ألانين، سمحت هذه السندات بتكوين معقدات معدنية مع أربعة معادن انتقالية مثل Co (II) و Cu (II) و Ni (II) و Pb (II). تم تصنيع السندات ومعقداتها المعدنية وتحليلها بطرق فيزيائية كيميائية مثل TLC و Tf والأشعة تحت الحمراء والأشعة فوق البنفسجية المرئية، وتم دراسة هذه المركبات لفعاليتها المضادة للميكروبات ضد سلالات من البكتيريا إيجابية الجرام وسالبة الجرام. الكلمات المفتاحية: حمض أميني، 4.2.1 تريازول، النشاط المضاد للميكروبات.

Abstract

This manuscript describes the synthesis and study of the antibacterial activity of a new bioactive organic molecule containing a two-cycle 1,2,4 triazole derivative from adipic acid with a phenylalanine amino acid moieties, these ligands allowed the formation of metal complexes with four transition metals such as Co(II), Cu(II), Ni(II), and Pb(II) The ligand and its metal complexes were synthesized and characterized by physicochemical methods such as TLC, Tf, conductivity, IR and UV-Vis, these compounds were evaluated for their antimicrobial power against two gram-positive and gram-negative bacteria strains.

Keywords: amino acid, 1.2.4 triazole, Antimicrobial activity..