



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID - TLEMCEM

MEMOIRE

Présenté à :

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

MASTER EN CHIMIE

Spécialité : Chimie Des produits Naturels

Par :

Melle ICHOU Meriem

Sur le thème

Synthèse, Etude Théorique et Evaluation de l'activité antioxydante des Complexes de Métaux de Transition Dérivés de la 2-Aminopyridine.

Soutenu le **11 juillet 2021** à Tlemcen devant le jury composé de :

MR DIB MOHAMMED EL AMINE	Professeur	Université de Tlemcen	Président
MR BENSALD OKKACHA	Professeur	Université de Tlemcen	Examineur
MME MERAD NOURIA	Professeur	Université de Tlemcen	Encadrante
MME CHEMOURI HAFIDA	Docteur	Université de Tlemcen	Co-encadrante

Remerciements

Notre parfaite gratitude et nos remerciements à ALLAH au premier lieu, le plus puissant qui nous a donné la force, le courage et la volonté pour aboutir à notre objectif.

Ce travail a été réalisé dans le laboratoire des substances naturelles et Bioactives (LASNABIO de la faculté des sciences à l'université de Tlemcen.

C'est avec une profonde reconnaissance et considération particulière que je remercie mon encadreur Madame « **MERAD Nouria** » pour son soutien, conseils judicieux et sa grande bienveillance durant l'élaboration de ce projet et pour avoir bénéficié de ses compétences scientifiques et aussi pour sa disponibilité.

J'exprime mes reconnaissances aux membres de jury Mr le président **Pr DIB Mohammed El AMINE** et Mr l'examineur **Pr BENSAID Okkacha** d'avoir accepté de lire, de présider et d'examiner ce modeste travail et d'apporter les critiques nécessaires à la mise en forme de ce projet.

Je remercie également mon Co-encadreur Madame « **CHEMOURI Hafida** », pour son aide pour réaliser ce mémoire.

Je tiens à exprimer tous mes remerciements à **Pr. CHOUKCHOU-BRAHAM Nouredine**, directeur du laboratoire de catalyse et synthèse en chimie organique (LCSCO) de l'université Abou-Bakr Belkaid Tlemcen et à Madame **MOKRI Fatima Zahra** pour nous avoir procuré de l'aide qui a donné naissance à notre travail.

Je remercie également le doctorante **ACHIRI Rajaa** pour toute l'aide qu'elle m'a apporté pour ce mémoire.

Je tiens à remercier tous mes collègues du laboratoire pour leur bonne humeur, leur gentillesse et l'ambiance joyeuse mise au laboratoire.

Je n'oublie pas de remercier tous les enseignants qui ont assurés ma formation de master et je remercie également notre équipe de laboratoire monsieur **BENMENSOUR Boumediene**, et madame **MEHIAOUI Kheira**.

Merci.

Dédicaces

Tout d'abord je tiens à remercier Dieu le tout puissant de m'avoir donné la santé, la patience, la volonté et de m'avoir fourni sa bénédiction ;

Je dédie ce modeste travail ;

A mes chers parents pour leur soutien, leur patience, leur encouragement durant mon parcours scolaire.

À mon très chère frère Abdelkader

A mes chères et meilleurs amies Ikram et Fatima.

A tous mes amies l'ensemble des étudiantes de la promotion master chimie produit naturel.

Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce mémoire soit possible, je vous dis merci.

ICHOU Meriem.

SOMMAIRE

Introduction générale	1
-----------------------------	---

Chapitre I : Etude Bibliographique

I. INTRODUCTION :	2
II. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES SUR LA CHIMIE DE COORDINATION	2
II.1. GENERALITES SUR LES COMPLEXES DE COORDINATION	2
II.1.1. Complexe de Coordination	2
II.1.2. Ligand	2
II.1.3. Facteurs Influençant la Stabilité des Complexes de Coordination	2
II.2. GENERALITES SUR LES METAUX DE TRANSITION	3
II.3. ZINC, COBALT, NICKEL	3
II.4. GEOMETRIES DES COMPLEXES DE ZINC, COBALT ET NICKEL	4
III. GENERALITES SUR LES BASES DE SCHIFF ET LES 2-AMINOPYRIDINES	5
III.1. LES BASES DE SCHIFF	5
III.1.1. Définition et Classification des Bases de Schiff	5
III.1.2. Synthèse	6
III.2. LES 2-AMINOPYRIDINES	7
III.3. EXEMPLES DE SYNTHESE DES 2-AMINOPYRIDINES ET DES BASES DE SCHIFF DERIVES DES 2-AMINOPYRIDINES	7
IV. QUELQUES SYNTHESSES DES COMPLEXES DE COORDINATION DECRITES DANS LA LITTERATURE	8

Chapitre II : SYNTHESE ET CARACTERISATION DES COMPLEXES ET L'EVALUATION DE L'ACTIVITE ANTIOXYDANTE

I. SYNTHESE ET CARACTERISATION DES COMPLEXES	14
II. RESULTATS ET DISCUSSION	14
II.1. PROPRIETES DES COMPLEXES	14
II.1.1. Stabilité	14
II.1.2. Solubilité	14
III. CARACTERISATION DES COMPLEXES PAR LES METHODES SPECTROSCOPIQUES :	15
III.1. SPECTROMETRIE INFRAROUGE	15
III.2. SPECTROMETRIE UV- VISIBLE	18
III.3. ABSORPTION ATOMIQUE	19

III.4. CONCLUSION	20
IV. EVALUATION DE L'ACTIVITE ANTIOXYDANTE DES LIGANDS ET COMPLEXES SYNTHETISES.....	20
IV. 1. RAPPELS ET DEFINITION	20
IV.1.1 Activité Antioxydante :.....	20
IV.1.2. Stress Oxydatif, Radicaux Libres et Antioxydant	20
□ Stress oxydatif	20
□ Les radicaux libres	20
□ Antioxydant	21
IV.2. LES METHODES ANALYTIQUES UTILISEES L'EVALUATION DE L'ACTIVITE ANTIOXYDANTE	21
IV.2.1. METHODE DU PIEGEAGE DU RADICAL LIBRE DPPH•	21
IV.2.2. L'ACTIVITE DE CHELATION DES METAUX (CHELATION DU FER FERREUX $FeCl_2$).....	22
IV.3. MATERIELS ET METHODES	22
IV.3.1. METHODE DU PIEGEAGE DU RADICAL LIBRE DPPH•	22
IV.3.2. L'ACTIVITE DE CHELATION DES METAUX (CHELATION DU FER FERREUX $FeCl_2$).....	26
V. PARTIE EXPERIMENTALE	30
V.1. MATERIELS ET METHODES :.....	30
V.2. SYNTHESSES DES COMPLEXES :	30

Chapitre III : ELUCIDATION DU MECANISME DE LA COMPLEXATION DES BASES DE SCHIFF AVEC LES METAUX DE TRANSITION. UNE ETUDE DFT

I. INTRODUCTION :.....	33
II. APERÇU SUR DES THEORIES ET METHODOLOGIES DE CALCUL	33
II.1 LES THEORIES UTILISEES	33
II.1.1. La Théorie de l'Etat de Transition TST.....	34
II.1.2. La Théorie des Orbitales Moléculaires Frontières	35
II.1.3. Concepts de la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité.....	36
II.2. METHODOLOGIE DE CALCUL	38
III. RESULTATS ET DISCUSSION :.....	39
III.1. ETUDE DE LA REACTIVITE GLOBALE DE LA COORDINATION LIGAND-METAL EN UTILISANT LES INDICES GLOBAUX DE LA DFT CONCEPTUELLE	39

III.2. ETUDE DE LA REACTIVITE LOCALE DE LA COORDINATION LIGAND-METAL EN UTILISANT LES INDICES LOCAUX DE LA DFT CONCEPTUELLE.....	41
III.3. ETUDE CINETIQUE ET THERMODYNAMIQUE DE LA COORDINATION LIGAND-METAL :.....	43
Conclusion générale	48
Références	
Annexes	

Listes figures :

Chapitre I : Etude Bibliographique

Figure I. 1:Structure générale d'une base de Schiff.	5
Figure I. 2:La 2-aminopyridine.	7

Chapitre II : SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DES COMPLEXES ET L'ÉVALUATION DE L'ACTIVITÉ ANTIOXYDANTE

Figure II. 1:Spectre infrarouge du complexe CI1 avec ligand 2-aminopyridine	17
Figure II. 2:Spectre infrarouge du complexe CI6 avec ligand benzylidène-pyridin-2-yl-amine.	17
Figure II. 3:Spectre infrarouge de Complexe CI4 avec le ligand 2-amino-4,6 diphenylnicotinonitrile.	18
Figure II. 4:Spectre électronique de complexe CI6 avec ligand base de Schiff.	19
Figure II. 5:Spectre électronique de complexe CI7 avec ligand base de Schiff.	19
Figure II. 6:les structures proposées des complexes.	19
Figure II. 7:Mécanisme réactionnel du test DPPH• entre l'espèce radicalaire DPPH• et un antioxydant (RH).	21
Figure II. 8:Méthode DDPH.	23
Figure II. 9:Pourcentage d'inhibition des radicaux libre par DPPH de 2-aminopyridine	23
Figure II. 10:Pourcentage d'inhibition des radicaux libre par DPPH de CI1.	23
Figure II. 11:Pourcentage d'inhibition des radicaux libre par DPPH de CI3.	23
Figure II. 12:Pourcentage d'inhibition des radicaux libre par DPPH de 2-amino-4,6 diphenylnicotinonitrile.	23
Figure II. 13:Pourcentage d'inhibition des radicaux libre par DPPH de la base de Schiff.	23
Figure II. 14:Pourcentage d'inhibition des radicaux libre par DPPH De CI6.	23
Figure II. 15:Pourcentage d'inhibition des radicaux libre par DPPH de CI7.	24
Figure II. 16:Pourcentage d'inhibition des radicaux libre par DPPH de l'acide ascorbique.	24
Figure II. 17:Histogramme de CI50 des complexes et les ligands par la méthode DDPH.	25
.Figure II. 18:Pourcentage de chélation de Fe ²⁺ par 2-aminopyridine.	27
Figure II. 19:Pourcentage de chélation de Fe ²⁺ par CI1.	27
Figure II. 20:Pourcentage de chélation de Fe ²⁺ par CI3.	27
Figure II. 21:Pourcentage de chélation de Fe ²⁺ par 2-amino-4,6 diphenylnicotinonitrile.	27
Figure II. 22:Pourcentage de chélation de Fe ²⁺ par la base de Schiff.	27
Figure II. 23:Pourcentage de chélation de Fe ²⁺ par CI6.	27
Figure II. 24:Pourcentage de chélation de Fe ²⁺ par CI7.	27
Figure II. 25:Pourcentage de chélation de Fe ²⁺ par le EDTA.	27
Figure II. 26:Histogramme des CI50 des complexes et les ligands par la méthode FeCl ₂	29

**Chapitre III : ELUCIDATION DU MECANISME DE LA COMPLEXATION DES BASES
DE SCHIFF AVEC LES METAUX DE TRANSITION. UNE ETUDE DFT**

Figure III. 1:Profile énergétique d'une réaction chimique.	35
Figure III. 2:Diagramme énergétique des orbitales moléculaires frontières.	36
Figure III. 3:Première et deuxième dérivées de E [N; v (r)] par rapport à N et v (r).	37
Figure III. 4:illustration de l'interaction électrophile-nucléophile biculture favorisée entre les atomes d'azotes des ligands et l'atome métallique pour les différents sels métalliques. Les valeurs de N_k et ω_k sont données respectivement pour le ligand et pour le métal.	42
Figure III. 5:Géométries des états de transition correspondent à la coordination mono et bidentée de Ligand 4 avec les sels métalliques de Cuivre et de Zinc.	44
Figure III. 6:Profils énergétiques comparatifs correspondent aux coordinations mono et bidentée du des sels du Cuivre et du Zinc avec le Ligand 4.	46

Listes Schéma :

Chapitre I : Etude Bibliographique

Schéma I. 1:Classification des bases de Schiff.	6
Schéma I. 2:Stratégie de synthèse des 2-aminopyridines sans solvant et sans catalyseur.	7
Schéma I. 3:Stratégie de synthèse des 2-aminopyridines sans solvant et avec catalyseur.	7
Schéma I. 4:Synthèse des bases de Schiff dérivées de 2-aminopyridine.	8
Schéma I. 5:Synthèse de R. Kalarani et coll.	8
Schéma I. 6:Structure de complexe de Zinc.	9
Schéma I. 7:Synthèse U. Sani et coll.	9
Schéma I. 8:Structures des complexes de cuivre (II) avec les ligands L1 et L2.	10
Schéma I. 9:Synthèse M. Jafari et coll.	10
Schéma I. 10:Synthèse Hijazi Abu Ali et coll.	11
Schéma I. 11:Synthèse de F. Shabani.	11
Schéma I. 12:Synthèse Abdel-Nasser M.A. Alaghaz.	12
Schéma I. 13:Synthèse K. Venu Gopal.	13
Schéma I. 14:Synthèses de LUO MEI.	13

Listes des tableaux :

Chapitre I : Etude Bibliographique

Tableau I. 1:Géométrie de coordination du cobalt, nickel, cuivre et zinc dans la Cambridge Structural Database (CSD).....	5
---	---

Chapitre II : SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DES COMPLEXES ET L'ÉVALUATION DE L'ACTIVITÉ ANTIOXYDANTE

Tableau II. 1 : Résultats expérimentaux de la synthèse des complexes.	14
Tableau II. 2:Solubilité des complexes synthétisés.	15
Tableau II. 3:Solubilité des ligands synthétisés.	15
Tableau II. 4:Bandes principales d'absorption IR des Complexes et des Ligands.	16
Tableau II. 5:Bandes principales des spectres électroniques des complexes isolés.	18
Tableau II. 6:Résultat de l'absorption atomique des complexes de Zn et Ni.	19
Tableau II. 7:Le pourcentage (%) d'inhibition du DDPH• en fonction des concentrations des échantillons et l'acide ascorbique à différentes concentrations.	24
Tableau II. 8:Le pourcentage (%) d'inhibition du chélation Fe^{2+} en fonction des concentrations des échantillons et de l'EDTA à différentes concentrations.	28

Chapitre III : ELUCIDATION DU MÉCANISME DE LA COMPLEXATION DES BASES DE SCHIFF AVEC LES MÉTAUX DE TRANSITION. UNE ÉTUDE DFT

Tableau III. 1:Energies HOMO, LUMO, dureté η , potentiel chimique électronique μ , mollesse S, électrophilie ω et nucléophilie N et ΔN_{max} des systèmes réactifs.	40
Tableau III. 2:Gap énergétique HOMO (ligand) - LUMO (sel métallique) et différence d'électrophilie $\Delta\omega$. Les valeurs sont données en eV.	41
Tableau III. 3:Energies E et Energie relatives ΔE des systèmes réactifs, des états de transition et des complexes.	45

Introduction générale

La chimie de coordination est l'un des domaines qui suscite le plus d'intérêt en chimie inorganique essentiellement des métaux transition.

Les hétérocycles azotés à cinq ou six chaînons sont utilisés dans différents domaines, celui des colorants, cosmétiques ou pharmacologiques et montrent des activités biologiques diverses.

De nos jours, les chercheurs ont montré un grand intérêt pour les complexes de ligands hétérocycliques avec des sites donneurs (tels que l'azote, l'oxygène et le soufre). Les cavités de ces ligands sont abondantes en électrons pour accueillir les ions métalliques.

Les 2-aminopyridines constituent une très large classe de hétérocycles azotés, qui montrent diverses activités biologiques. Les molécules organiques ont une grande capacité de former des complexes avec les métaux de transition. Elles sont également très actives en biologie, et de nombreuses études ont montré que la complexation peut affecter leur activité biologique.

Les bases de Schiff ont joué un rôle important dans le développement de la chimie de coordination car elles forment facilement des complexes stables avec la plupart des métaux de transition. Bien que les imines soient facilement hydrolysables en milieu aqueux, ils sont généralement stabilisés dans des complexes métalliques.

Le développement de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) a conduit à un énorme changement dans le domaine de la chimie de coordination. Les calculs DFT sont devenus un outil reconnu pour analyser la structure, la liaison, la réactivité et les sélectivités de différentes coordinations possibles entre le métal et les ligands

Depuis plusieurs années, une des activités de notre équipe de recherche est consacrée à la synthèse des complexes de coordination de métaux de transition des hétérocycles azotés notamment les 2-aminopyridines et les bases de Schiff dérivés des 2-aminopyridines.

Dans ce contexte, nous avons réalisé ce travail de master qui s'organise en trois chapitres :

Le premier chapitre présente un résumé de notre étude bibliographique sur la synthèse des complexes des métaux de transition avec la 2-aminopyridine et ses dérivés.

Le deuxième chapitre est consacré d'une part, à la synthèse et la caractérisation des complexes de Zn (II), Ni (II) et Co (II) avec la 2-amino-pyridine et ses dérivés et d'une autre part à l'évaluation de l'activité antioxydante réalisée sur les complexes synthétisés et les ligands seuls.

Dans le troisième chapitre, nous avons utilisé les méthodes de calcul DFT pour étudier la réactivité et la sélectivité des différentes coordination entre le métal et le ligand pour la description et la compréhension de la réactivité et la géométrie de coordination des complexes.

I. INTRODUCTION :

La chimie de coordination des composés hétérocycliques s'est largement développée; en raison de l'intérêt que dévoilent les complexes organiques et particulièrement les complexes de métaux de transition, en biologie, catalyse chimique, catalyse biomimétique, en pharmacie etc. [1-3].

Les 2-aminopyridines et leurs dérivés sont un exemple de ces ligands polyfonctionnels. Cet hétérocycle azoté à six chaînons est un composé aromatique appartenant à la famille des amidines hétérocycliques connu pour ses propriétés de coordination vis-à-vis des différents ions métalliques. Les bases de Schiff portant des groupes aryle ou des hétérocycliques azotés ont attiré l'attention de nombreux chercheurs car elles ont dévoilé d'excellentes activités biologiques [1,4]. On sait par ailleurs que les complexes métalliques de ces ligands présentent souvent de meilleures activités biologiques que les ligands libres [5-7].

II. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES SUR LA CHIMIE DE COORDINATION

II.1. GENERALITES SUR LES COMPLEXES DE COORDINATION

II.1.1. Complexe de Coordination

Un complexe de coordination peut être défini comme une entité composée d'un ou plusieurs ions métalliques entouré d'un certain nombre de molécules ou d'ions appelés ligands. L'ion métallique, possédant des cases vides, accepte une ou plusieurs paires d'électrons des sites donneurs pour former une liaison de coordination. Cette entité peut être électriquement neutre ou chargée négativement [8].

II.1.2. Ligand

Un ligand peut être un atome, un ion ou une molécule neutre ou chargée et sont généralement des donneurs, donc des bases. On appelle coordinaat (ligand) monodenté, un coordinaat fixé par un seul atome donneur à l'ion métallique. Les molécules ou les ions possédant deux ou plusieurs atomes donneurs sont susceptibles de former deux, trois, ou plusieurs liaisons de coordination ; de tels ligands sont alors bidentés, tridentés, tétradentés et plus généralement multidentés.

II.1.3. Facteurs Influençant la Stabilité des Complexes de Coordination

La stabilité d'un complexe dépend de plusieurs facteurs :

- La nature du cation métallique
- L'encombrement stérique du ligand
- Un facteur thermodynamique dans le cas des ligands polydentés (chélates).

II.2.GENERALITES SUR LES METAUX DE TRANSITION

Les métaux de transition ou éléments du bloc « d » du tableau périodique tiennent leur nom de leur position dans le tableau périodique placé entre les éléments du bloc s et les éléments du bloc p. Ce sont des éléments dont l'atome possède une sous couche d partiellement remplie ou qui peut former un cation dont la sous couche d est partiellement remplie. En effet ces éléments possèdent des petits ions, très chargés avec des orbitales vides aptes à recevoir des doublets électroniques, apportés par d'autres groupes appelés ligands ou coordinats.

Aussi, les éléments de transition ont l'aptitude à posséder plusieurs valences. Contrairement aux éléments du bloc s et p, ils forment de nombreux composés de coordination.

II.3. ZINC, COBALT, NICKEL

- **Zinc :**

Le zinc (symbole : Zn, masse molaire :65.38 g/mole, Numéro atomique : 30) c'est un élément du groupe 12 et de la quatrième période.

Le zinc est un oligoélément de propriétés antioxydantes. C'est le plus abondant dans le corps humain après le fer. Environ 2.3 g de zinc 30% se trouve dans les os et 60% dans les muscles.

Le zinc intervient dans de nombreuses réactions enzymatiques, il joue un rôle important dans le métabolisme des protéines, glucides et les lipides. Il est essentiel à l'activité de plus de 300 enzymes, couvrant les six classes d'enzyme. Le premier métalloenzyme de zinc est l'anhydrase carbonique [3].

- **Cobalt**

Le cobalt (symbole : Co, masse molaire :59.93 g/mole, Numéro atomique : 29) c'est un élément du groupe 9 et de la quatrième période.

Le cobalt est un oligoélément entrant dans la composition de la vitamine B12. A ce titre, il est essentiel au bon fonctionnement de l'organisme. Le cobalt n'étant pas fabriqué par le corps, il doit être apporté quotidiennement par l'alimentation. On le retrouve surtout dans les aliments d'origine animale comme les abats, les viandes, les poissons et les fruits de mer.

La vitamine B12, présente dans le corps humain, est un complexe de cobalt (III) qui possède un ligand plan comportant quatre atomes d'azote liés au métal et qu'on appelle ligand corrine. Cette co-enzyme agit avec la méthyltransférase pour catalyser le transfert d'un méthyle sur plusieurs substrats [9].

- **Le Nickel**

Le nickel de symbole Ni est de numéro atomique 28, sa masse atomique est de 58,6934 et sa masse volumique de 8,902 g.cm⁻³. Le nickel est particulièrement utilisé pour la réalisation d'alliages et de pièces de monnaie.

C'est un métal très répandu mais également un allergène. C'est un régulateur de la glycémie car il a tendance à augmenter l'effet de l'insuline, peut être utilisé pour traiter l'anémie et il a un effet hypertenseur. Le nickel se trouve dans certains produits de la mer et dans les végétaux. Il est toxique s'il est consommé en excès.

L'uréase est un complexe nucléaire de nickel, elle fut la première enzyme contenant du nickel à avoir été caractérisée. Elle catalyse l'hydrolyse de l'urée en dioxyde de carbone et en ammoniac, elle est essentielle au métabolisme de l'azote de beaucoup d'organismes et ainsi, participe de façon fondamentale, au cycle global de l'azote [10].

II.4. GEOMETRIES DES COMPLEXES DE ZINC, COBALT ET NICKEL

Les nombres de coordination 4 et 6 sont les plus répandus pour le zinc, 7 et 8 beaucoup moins observés et dépendent de types de ligand et de la nature de l'atome donneur. L'encombrement stérique dû à la coordination de ligands encombrés peut modifier la géométrie des complexes. Les tétraédriques distordues, plan carrée, pyramidale à base carré et octaédrique sont les géométries les plus observées dans le cas des complexes de coordination de zinc [11].

Le nickel et le cobalt adoptent majoritairement des géométries octaédriques dans les protéines tandis que le zinc est penta ou tétracoordonné. On retrouve la préférence du cobalt pour l'hexacoordination. Dans ces types de complexes, le nickel peut être tétra ou hexacoordonné tout comme le zinc. Il est certain que la nature du métal influe fortement sur le type de coordination qu'il va adopter dans les protéines ou dans les complexes chimiques.

Le tableau suivant résume les géométries de coordination du cobalt, nickel, et zinc dans la Cambridge Structural Database (CSD). La CSD regroupe les informations structurales essentielles des molécules organiques et des composés métallo-organiques [12].

Nombre de ligands	Géométrie de coordination	Nombre de cas recensés dans la Cambridge Structural Database		
		Zn ²⁺	Co ²⁺	Ni ²⁺
≥ 7		3	12	7
6		108	210	415
	<i>Octaédrique</i>	64	131	272

5		69	18	19
	<i>Trigonale bipyramidale</i>	18	0	0
	<i>Pyramidale carrée</i>	8	0	0
4		110	71	430
	<i>Tétraédrique</i>	43	15	2
	<i>Planaire carrée</i>	22	26	346
3		2	1	1
2		0	0	1

Tableau I. 1: Géométrie de coordination du cobalt, nickel, cuivre et zinc dans la Cambridge Structural Database (CSD).

III. GENERALITES SUR LES BASES DE SCHIFF ET LES 2-AMINOPYRIDINES

III.1. LES BASES DE SCHIFF

Les bases de Schiff qui portent le nom de leur inventeur Hugo Schiff, constituent une famille de composés organiques. Le grand intérêt accordé à ces composés est dû principalement à la facilité de leur synthèse et la diversité de leurs structures, leur grande stabilité thermique ainsi que leur grand pouvoir de coordination avec les métaux de transition, en solution ou à l'état solide. Ces composés ont montré un large éventail d'activités biologiques, notamment des propriétés antifongiques, antibactériennes, antipaludiques, anti-inflammatoires, antivirales et antipyrétiques. Aussi, ces systèmes trouvent des applications dans divers domaines : en chimie analytique, chimie biomimétique, comme inhibiteur de corrosion, domaine des polymères et des colorants [13].

III.1.1. Définition et Classification des Bases de Schiff

a. Définition

Une base de Schiff est synonyme d'azoméline, elle est définie comme étant le produit résultant de la condensation d'une amine primaire avec une cétone ou aldéhyde, comportant une double liaison C=N avec l'atome d'azote lié à un groupe aryle ou alkyle [13]. Elles sont de formule générale $R_1R_2C=NR_3$, où R est une chaîne organique.

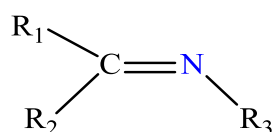


Figure I. 1: Structure générale d'une base de Schiff.

Selon la nature des radicaux R_1 , R_2 et R_3 (aliphatique ou aromatique), les bases de Schiff acquièrent des comportements différents quant à leurs modes de coordination, leur stabilité, leur basicité et les différents domaines d'application.

b. Classification des bases de Schiff

La classification des bases de Schiff peut se faire selon leur nombre d'atomes donneurs (bidentée, tridentée...) ou selon la nature de leurs structures (linéaires ou cycliques).

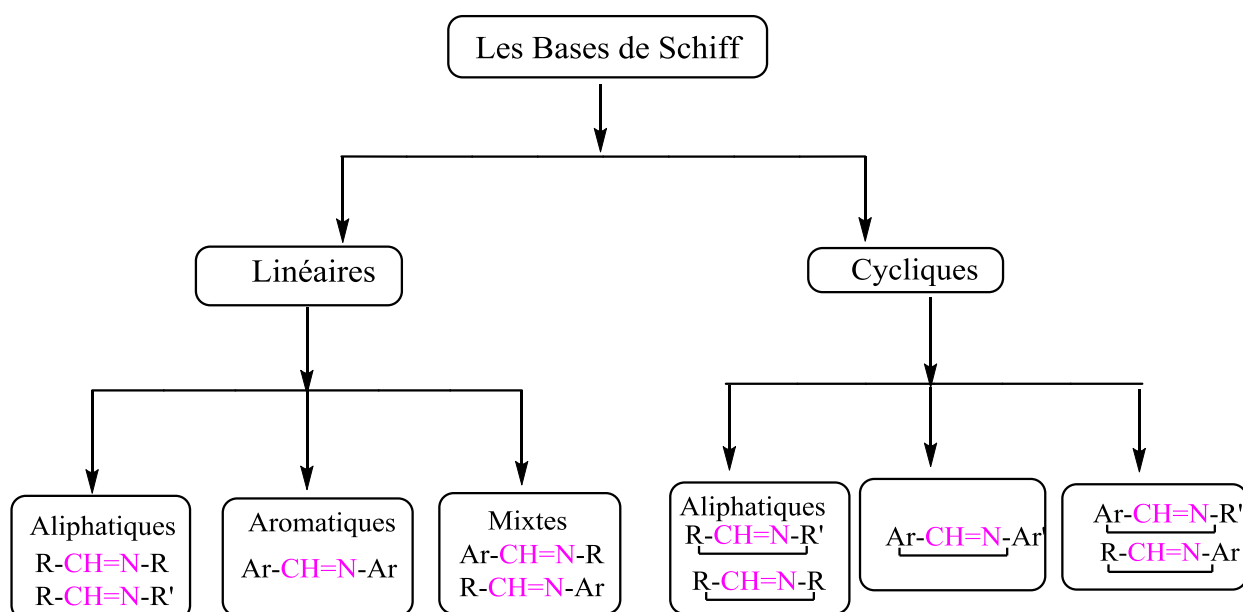


Schéma I. 1: Classification des bases de Schiff.

Les bases de Schiff polydentées sont les plus étudiées dans la synthèse des complexes car elles présentent une grande habilité à chélater les ions métalliques, et les complexes ainsi formés s'avèrent être stabilisés par leur structures relatives. En plus, la présence d'un cycle aromatique dans leurs structures constitue un site de coordination supplémentaire et leur confère une plus grande stabilité. Cependant, les bases de Schiff cycliques sont plus exploitées dans le domaine biologique. Elles sont très utilisées dans le domaine de la catalyse biomimétique afin d'imiter l'efficacité des mécanismes biosynthétiques en simulant les réactions biologiques dans les systèmes vivants.

III.1.2. Synthèse

En raison de la grande flexibilité et de la diversité structurelle des bases de Schiff, une large gamme de ces derniers a été synthétisé et leurs modes de complexation ont été étudiés. Elles ont été synthétisées à partir d'une variété de composés, tels que les aminothiazoles, les aldéhydes aromatiques, les cétones, les cycles triazoles, acides aminés, les 2-aminopyrines.

III.2. LES 2-AMINOPYRIDINES

Les 2-aminopyridines sont une classe importante de composés hétérocycliques azotés avec un large éventail d'activités biologiques et ont un grand intérêt pharmacologique. Elles sont souvent utilisées comme ligands en chimie inorganique et organométallique en raison de leur capacité de chélation. Pour ces raisons, il existe un nombre considérable de méthodes de synthèse décrites dans la littérature [14].

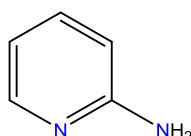


Figure I. 2: La 2-aminopyridine.

III.3. EXEMPLES DE SYNTHÈSE DES 2-AMINOPYRIDINES ET DES BASES DE SCHIFF DERIVÉS DES 2-AMINOPYRIDINES

F. Nouali et Coll. ont développé une approche efficace à quatre composants en "one pot" sans catalyseur pour la synthèse des 2-aminopyridines [15]. Cette approche se déroule en un seul processus dans lequel les quatre composants sont mis ensemble pour donner les produits désirés (Schéma thèse Nouali p 29). Après 3 heures de chauffage à 100°C, les produits obtenus ont été purifiés par chromatographie sur colonne et isolés avec des rendements allant de 65 à 76%.

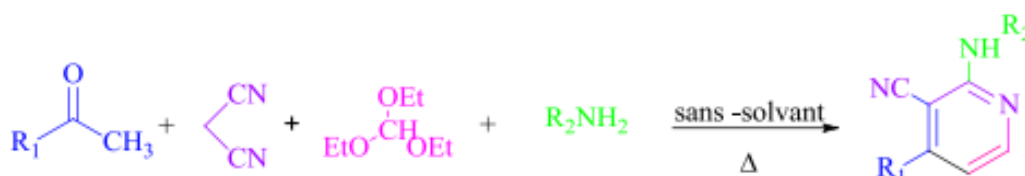


Schéma I. 2: Stratégie de synthèse des 2-aminopyridines sans solvant et sans catalyseur.

Une autre approche a été utilisée par la même équipe pour la synthèse des 2-aminopyridines. C'est une stratégie simple basée sur une réaction MCR en utilisant les matériaux X-MCM-41 (X : Al, Ga ou Si) comme catalyseur puissant, recyclable pour la préparation des 2-aminopyridines. La réaction s'est déroulée à température ambiante sans chauffage en présence de Si-MCM-41 pour fournir un bon rendement de 89 % avec un temps de 15 min.

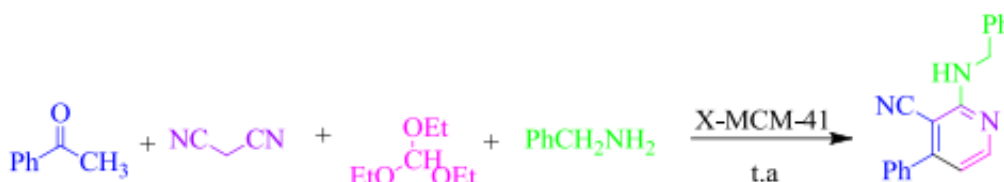


Schéma I. 3: Stratégie de synthèse des 2-aminopyridines sans solvant et avec catalyseur.

Chapitre I : Etude Bibliographique

Les bases de Schiff sont préparées par une réaction de condensation entre une amine primaire (2-aminopyridines) et le benzaldéhyde. La réaction est réalisée à 60°C entre 1 et 2 heures [15].

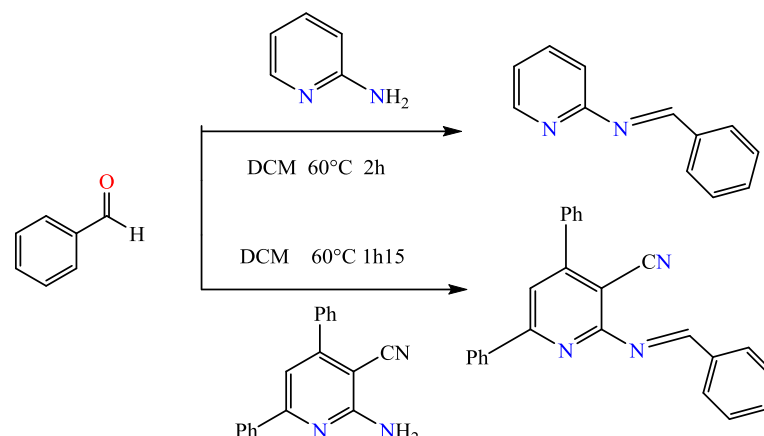


Schéma I. 4: Synthèse des bases de Schiff dérivées de 2-aminopyridine.

IV. QUELQUES SYNTHÈSES DES COMPLEXES DE COORDINATION DECRITES DANS LA LITTÉRATURE

En 2020, R. Kalarani et coll [16], ont synthétisé des complexes de Co (II), Cu (II) et Zn (II) avec des bases de Schiff dérivées de la 2-l'aminobenzimidazole et le 4-hydroxy benzaldéhyde. Les complexes isolés ont été caractérisés par la micro-analyse et les méthodes spectrales. Une étude théorique moyennant la DFT confirme le processus de complexation. Ces complexes présentent une géométrie octaédrique et possèdent une activité antimicrobienne.

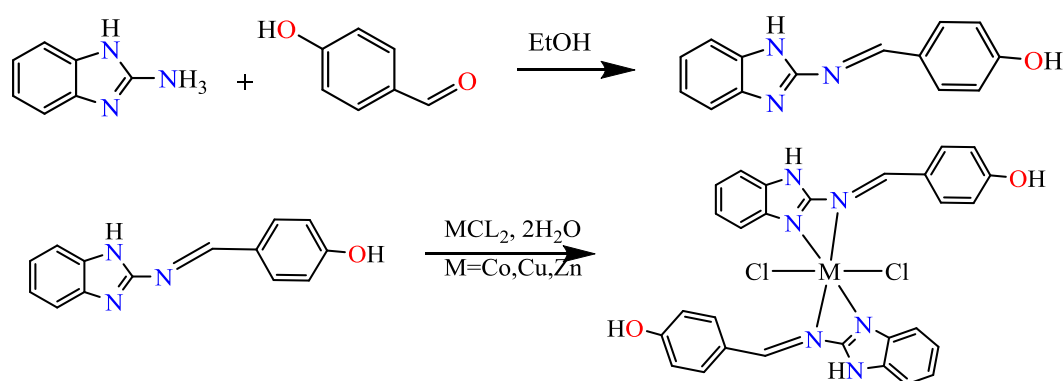


Schéma I. 5: Synthèse de R. Kalarani et coll.

En 2019, A. Nakhaei et coll [17], ont synthétisé des complexes de Zn (II) avec des bases de Schiff montrant des propriétés fluorescentes. L'identification et la caractérisation était réalisée par IR, RMN, UV-Visible.

Une étude théorique de la DFT a été utilisée pour confirmer la géométrie et les propriétés spectrales des composés synthétisés. Ces derniers ont révélé des propriétés antibactériennes.

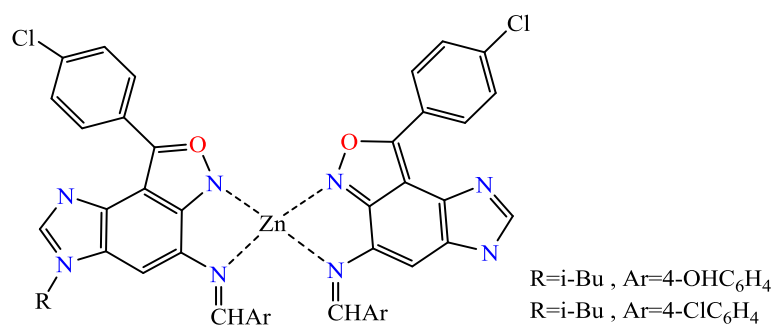


Schéma I. 6: Structure de complexe de Zinc.

En 2018, U. Sani et coll [18] ont synthétisée la base de Schiff par condensation de 2-aminopyridine et 2-méthoxybenzaldéhyde. Deux complexes métalliques ont été préparés par réaction de la base de Schiff avec les chlorures de Co (II) et Ni (II) dans le méthanol et présentent une géométrie octaédrique.

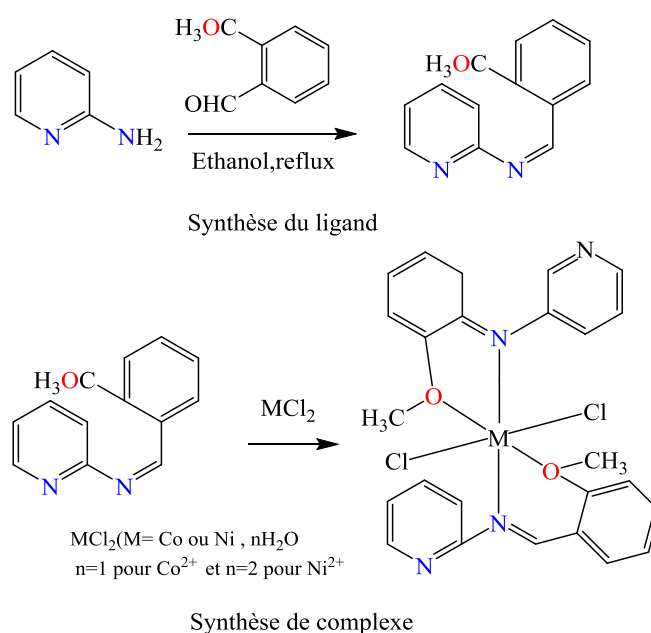


Schéma I. 7: Synthèse U. Sani et coll.

Des tests antimicrobiens ont été réalisés sur les ligands et les complexes correspondants et les résultats ont montré que les complexes présentent une meilleure activité que les ligands correspondants.

En 2018, A. O. SOBOLA et coll [19] ont synthétisé et caractérisé une série de complexes de Cu (II) avec des bases de Schiff dérivés de l'aminopyridine.

Chapitre I : Etude Bibliographique

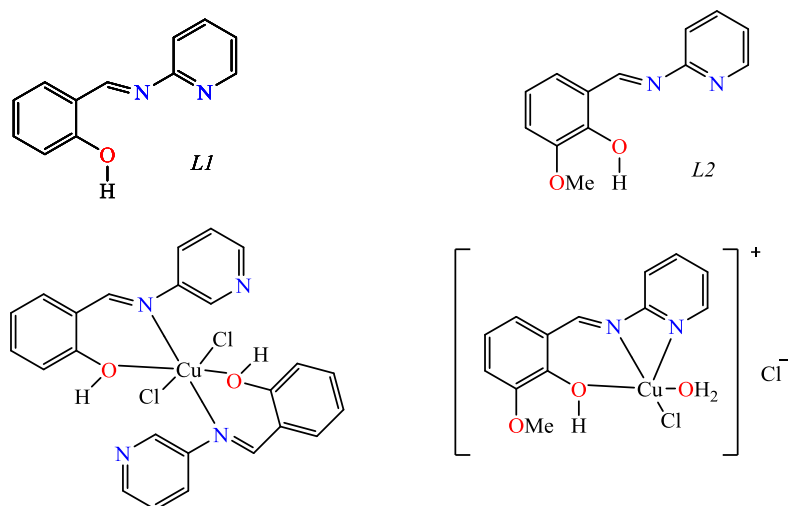


Schéma I. 8: Structures des complexes de cuivre (II) avec les ligands L1 et L2.

Les analyses spectroscopiques ont montré que les complexes synthétisés avec le ligand L1 présente une géométrie octaédrique et avec le ligand L2 une géométrie pyramidale à base carré.

Une évaluation de l'activité antimicrobienne des ligands et des complexes a révélé que la présence du groupe méthoxyle (OMe) dans les structures améliore cette dernière.

En 2017 M. Jafaria et Coll [20] ont synthétisé des complexes de Co (II) (1), Cu (II) (2), Ni (II) (3) et de Zinc (II) (4) avec des bases de Schiff dérivés de la 2-aminopyridine. Les structures cristallines des complexes (1) et (4) ont été caractérisées par DRX.

Une étude théorique utilisant les calculs de la DFT a permis de déterminer les structures et les propriétés électroniques des complexes synthétisés. Le complexe ne présente pas d'activité antibactérienne.

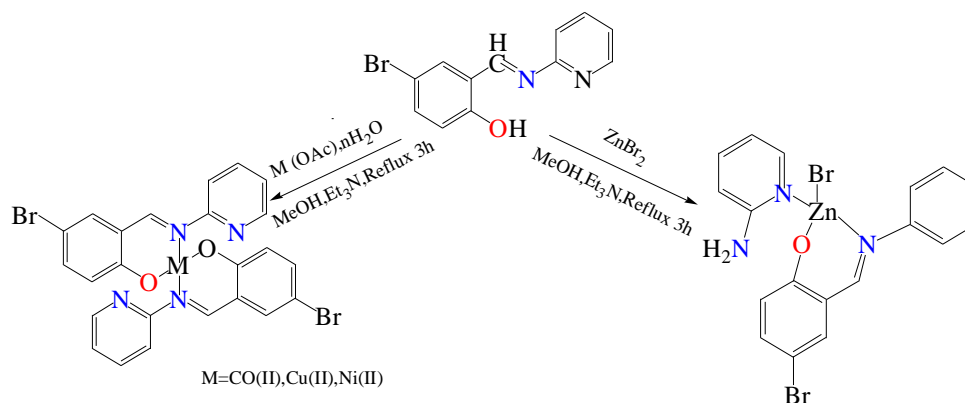


Schéma I. 9: Synthèse M. Jafari et coll.

Les quatre complexes synthétisés ont montré une activité antioxydante, la méthode FRAP a révélé que le complexe de Nickel était le plus actif.

Chapitre I : Etude Bibliographique

En 2016, Hijazi Abu Ali et coll [21] ont préparé le $[\text{Zn}(\text{ibup})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ en mélangeant une solution aqueuse de chlorure de zinc et d'ibuprofène. Des complexes de Zinc (II) à ligands mixtes ont été synthétisés avec le $[\text{Zn}(\text{ibup})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ et l'aminopyridine. L'identification et la caractérisation était réalisée par IR, RMN, UV-Visible. Les structures cristallines de (A) et (B) ont été déterminées par DRX.

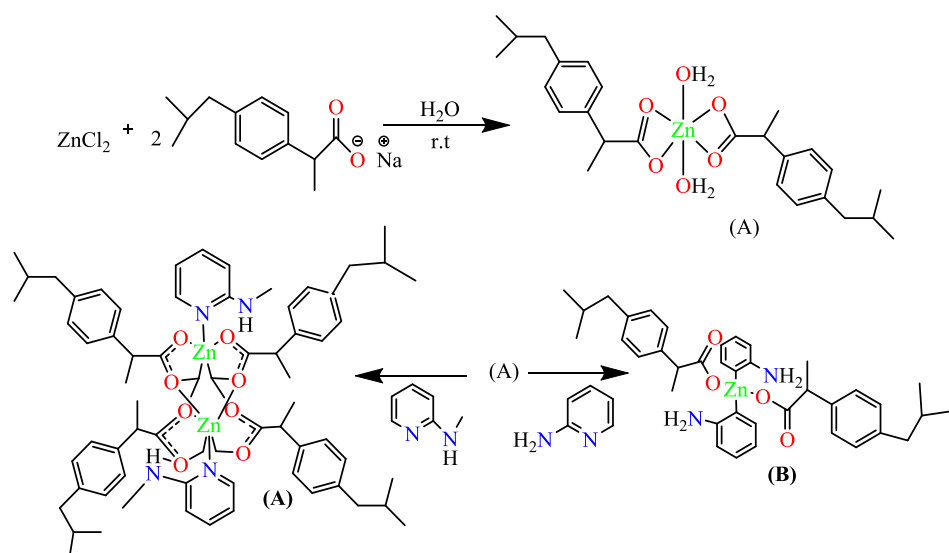


Schéma I. 10: Synthèse Hijazi Abu Ali et coll.

En 2015, F. Shabani et Coll [22] ont isolé et identifié un complexe de 2-aminopyridine trifluorotitane (IV). Ce complexe a été préparé par la réaction de 2-aminopyridine et le sel de tétrafluorure de titane dans l'acétonitrile. L'identification et la caractérisation était réalisée par analyse élémentaire, RMN, IR et UV-Visible. Une étude structurale théorique moyennant la DFT a confirmé les résultats expérimentaux.

Les résultats d'une étude de l'évaluation de l'efficacité inhibitrice du complexe et du ligand contre deux types de cellules cancéreuses ont dévoilé que le complexe a une meilleure efficacité que le ligand correspondant.

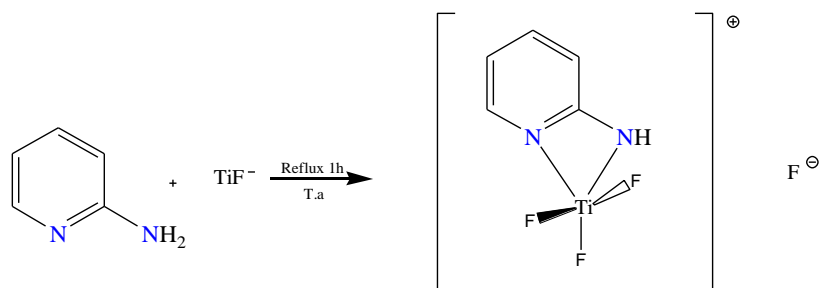


Schéma I. 11: Synthèse de F. Shabani.

Chapitre I : Etude Bibliographique

EN 2014, Abdel-Nasser M.A. Alaghaz [23] a synthétisé le cyclodi-phosph (V) azane 2-aminopyridine et de ces complexes de Zn(II). L'identification et la caractérisation était réalisée par l'analyse élémentaire, les mesures de conductance molaire, les études spectrales de masse, IR, UV, RMN, RDX.

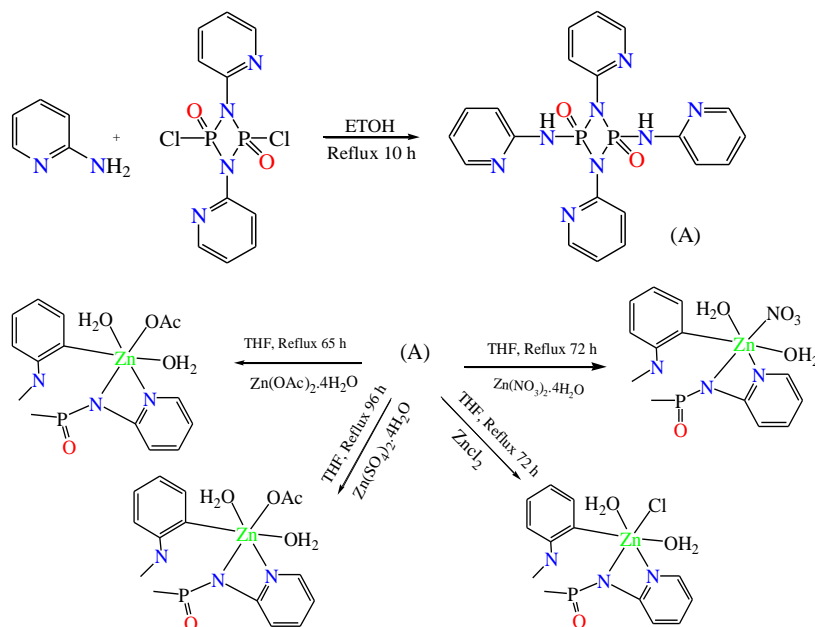


Schéma I. 12: Synthèse Abdel-Nasser M.A. Alaghaz.

Des activités antimicrobiennes efficaces ont été démontrées avec tous ces complexes de zinc (II).

En 2013, K. Venu Gopal [24] a synthétisé le ligand dithiocarbamate 2-amino pyridine et ses complexes métalliques de Cu (II) et de Co (II). Ces derniers ont été caractérisés par analyse élémentaire, IR, RMN ^1H , UV, ESR, diffraction des rayons X sur poudre et TGA – DTA. La réaction se déroule à température ambiante et reflux 8 h.

Ces complexes métalliques présentent une activité modérée et sélective envers certains des micro-organismes testés.

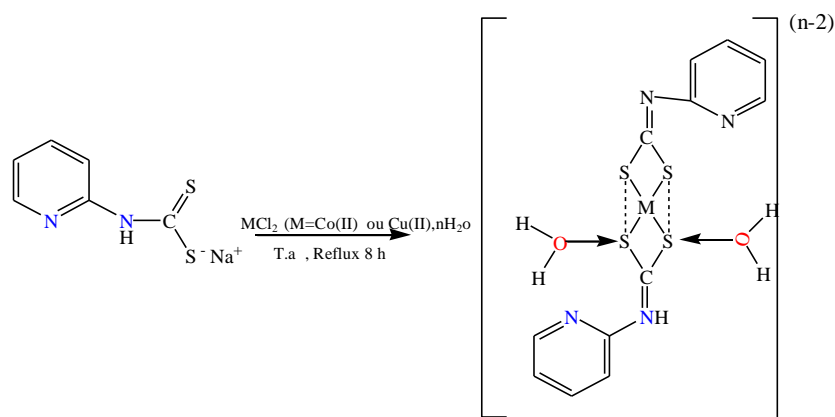


Schéma I. 13: Synthèse K. Venu Gopal.

En 2009, LUO MEI et coll [25] ont synthétisé et caractérisé une série de complexes de Zn (II) et de Cu (II) avec la 2-aminopyridine par une méthode simple « one pot ». Ces complexes sont utilisés comme catalyseurs dans des réactions chimiques

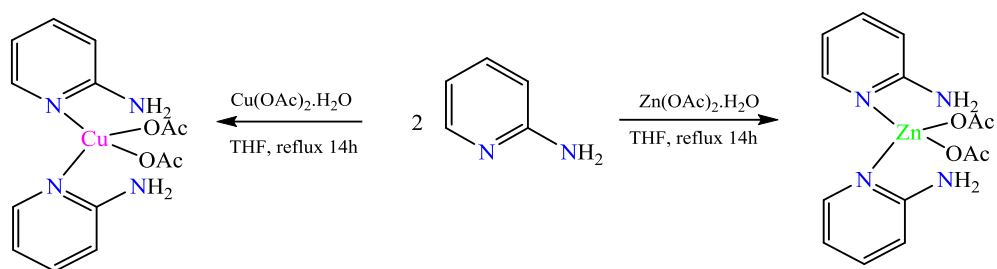


Schéma I. 14: Synthèses de LUO MEI.

I. SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DES COMPLEXES

Huit complexes dont cinq complexes de zinc, deux complexes de nickel et un complexe de cobalt ont été isolés et caractérisés par les analyses spectrales (IR, UV-visible) et AA.

Les complexes ont été préparés à partir de 2 équivalents de ligands et 1 équivalent de sel métallique ou à partir d'1 équivalent de ligand et 1 équivalent de sel dans l'éthanol à 60°C de 2 à 6 heures.

Les résultats expérimentaux sont rassemblés dans le tableau suivant :

Complexe	Couleur	Point fusion
CI1 (2-aminopyridine + Zn (CH ₃ COO) ₂)	Cristaux vert clair	176°
CI2 (2-aminopyridine + ZnCl ₂)	Poudre blanc	>260°
CI3 (2-aminopyridine + ZnCl ₂)	Cristaux jaune	158°
CI6 (ben-2-ampy+ ZnCl ₂)	Cristaux jaune	116°
CI7 (ben-2-ampy+ Zn (CH ₃ COO) ₂)	Cristaux jaune	148°
CF5 (2-aminopyridine + Ni (CH ₃ COO) ₂)	Poudre vert clair	>260°
CF6 (2-aminopyridine + CoCl ₂)	Bleu foncé	200°
CF7 (2-aminopyridine + NiCl ₂)	Poudre vert	220°

Tableau II. 1 : Résultats expérimentaux de la synthèse des complexes.

II. RESULTATS ET DISCUSSION

II.1. PROPRIÉTÉS DES COMPLEXES

II.1.1. Stabilité

Les complexes synthétisés sont stables et possèdent des points de fusion allant de 116°C à plus de 260°C.

II.1.2. Solubilité

Les complexes synthétisés sont insolubles dans la majorité des solvants organiques et inorganiques comme l'eau ce qui traduit l'existence de liaisons covalentes fortes entre le métal et le ligand.

Les résultats des tests de solubilité des complexes de zinc sont présentés dans le tableau suivant :

Solvant	Ether		DMSO		DMF		ETOH		Acétone		H ₂ O	
	F	C	F	C	F	C	F	C	F	C	F	C
CI1	-	-	-	+	++	++	-	+	-	+	-	-
CI2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CI3	-	-	-	-	+	+	-	+	-	+	-	-
CI4	-	-	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-

CF5	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
CF6	-	-	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-
CF7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tableau II. 2: Solubilité des complexes synthétisés.

Non soluble (-), partiellement soluble (+), soluble (++)

<i>Solvant</i>	<i>Ether</i>		<i>DMSO</i>		<i>DMF</i>		<i>EtOH</i>		<i>Acétone</i>	
	<i>F</i>	<i>C</i>	<i>F</i>	<i>C</i>	<i>F</i>	<i>C</i>	<i>F</i>	<i>C</i>	<i>F</i>	<i>C</i>
<i>2-aminopyridine</i>	+	+	+	+	+	+	++	+	+	+
<i>2-amino-4,6 diphenylnicotinonitrile</i>	-	-	+	++	+	++	-	++	++	++
<i>Base de Schiff</i>	/	/	/	/	+	++	-	++	+	++

Tableau II. 3: Solubilité des ligands synthétisés.

Non soluble (-), partiellement soluble (+), soluble (++)

III. CARACTÉRISATION DES COMPLEXES PAR LES MÉTHODES SPECTROSCOPIQUES :

III.1. SPECTROMÉTRIE INFRAROUGE

Les bandes caractéristiques des spectres IR des ligands et des complexes sont reportées dans le tableau II.4.

L'examen des bandes caractéristiques des complexes en comparaison avec ceux des ligands correspondants a permis de révéler les points suivants :

	$\nu \text{ En } (\text{cm}^{-1})$						
	$\nu (\text{C}=\text{N})$ Pyridine	$\nu (\text{NH}_2)$	$\nu (\text{CN})$	$\nu (\text{C}=\text{N})$ imine	$\nu (\text{Zn-N})$	$\nu (\text{Co-N})$	$\nu (\text{Ni-N})$
L1	1629	3303-3345	/	/	/	/	/
CI1	1647	3343-3427	/	/	463	/	/
CI2	1645	3450-3497	/	/	466	/	/
CI3	1645	3331-3408	/	/	462	/	/
CF5	1606	3346-3445	/	/	/	/	518
CF6	1663	3407-3551	/	/	/	458	/

CF7	1666	3153	/	/	/	/	465
L2	1637	3301-3463	2206	/	/	/	/
CI4	1636	3299-3464	2204	/	/	/	/
L3	1597	/	/	1584	/	/	/
CI6	1663	/	/	1636	509	/	/
CI7	1653	/	/	1598	499	/	/

Tableau II. 4:Bandes principales d'absorption IR des Complexes et des Ligands.

L'étude des spectres IR des complexes préparés avec la 2-aminopyridine (L1) , montre un déplacement positif des bandes caractéristiques de ν C=N de 15cm^{-1} à 37cm^{-1} dans le cas des complexes (CI1, CI2, CI3, CF6, CF7) par contre dans le cas du complexe CF5, on constate un déplacement négatif. Cependant, les bandes caractéristiques de la fonction νNH_2 montrent toutes un déplacement positif. Ceci nous permet de dire que le ligand est intervenu dans la complexation par l'azote pyridinique et l'azote de aminique NH_2 avec le métal (Ni, Zn, Co).

Cependant, l'étude du spectre IR du complexe préparé avec la 2-amino-4,6 diphenylnicotinonitrile (CI4) ne montre aucun déplacement chimique des bandes caractéristiques $\nu\text{C}=\text{N}$ et νNH_2 et νCN ce qui montre que ces groupements ne participe pas dans la coordination du métal (Zn) et par conséquent aucun complexe ne s'est formé dans ces conditions opératoires.

L'étude des spectres IR des complexes dérivés de la base de Schiff (CI6, CI7) montre un déplacement positif des bandes caractéristiques $\nu\text{C}=\text{N}$ pyridinique de 1597cm^{-1} à 1663cm^{-1} (CI6) et 1653cm^{-1} (CI7) et l'imine $\nu\text{C}=\text{N}$ imine de la base de Schiff de 1584cm^{-1} à 1636cm^{-1} ce qui laisse supposer que le ligand intervient dans la complexation par l'azote pyridinique et l'azote iminique avec le métal (Zn).

La coordination des ligands au zinc par l'atome d'azote dans les complexes synthétisés (CI1, CI2, CI3, CI6 et CI7) est caractérisée par l'apparition de nouvelles bandes respectivement (463cm^{-1} , 466cm^{-1} , 462cm^{-1} , 509cm^{-1} , 499cm^{-1}) due à la formation des liaisons Zn-N.

La coordination du ligand L1 au nickel (CF5), (CF7) et au cobalt (CF6) par l'atome d'azote est caractérisée par l'apparition de nouvelles bandes respectivement à 518cm^{-1} , 465cm^{-1} , 458cm^{-1} due à la formation des liaisons Ni-N et la liaison Co-N.

Chapitre II : SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DES COMPLEXES ET L'ÉVALUATION DE L'ACTIVITÉ ANTIOXYDANTE

D'après ces résultats, on peut dire que ces ligands forment des chélates avec un mode de coordination bidenté à travers l'atome d'azote de la pyridine, l'atome d'azote de l'amine, dans le cas du ligand L1 et l'atome d'azote de l'imine de la base de Schiff dans le cas du ligand L3



Figure II. 1: Spectre infrarouge du complexe CI1 et ligand 2-aminopyridine .

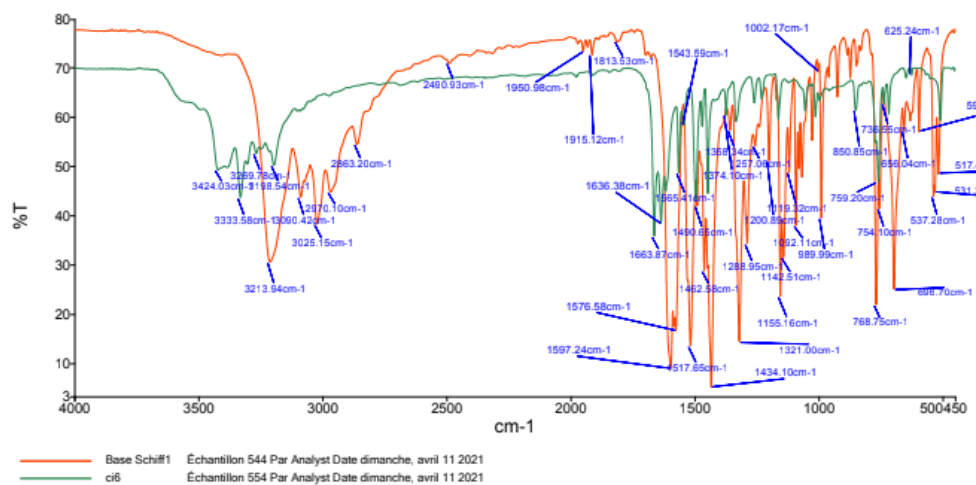


Figure II. 2: Spectre infrarouge du complexe CI6 et ligand benzylidene-pyridin-2-yl-amine.

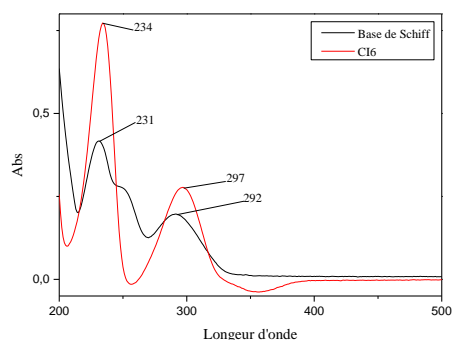


Figure II. 4: Spectre électronique de complexe CI6 avec ligand base de Schiff.

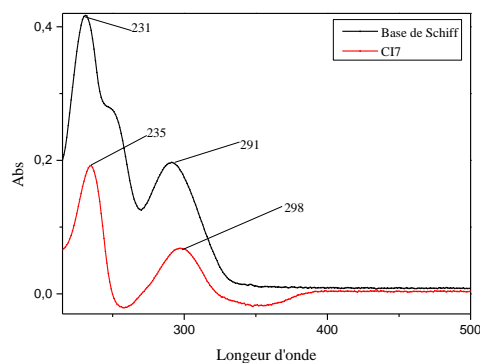


Figure II. 5: Spectre électronique de complexe CI7 avec ligand base de Schiff.

III.3. ABSORPTION ATOMIQUE

Les résultats de l'absorption atomique rassemblés dans le tableau suivant montrent bien la présence du zinc dans les structures CI1, CI2, CI3, CI6 et CI7, du nickel dans la structure CF5 et CF7. Ceci confirme la formation des complexes.

Complexe	CI1	CI2	CI3	CI6	CI7	CF5	CF7
Absorbance mg/l	0.078	0.201	0.042	0.085	0.101	0.587	1.635

Tableau II. 6: Résultat de l'absorption atomique des complexes de Zn et Ni.

Les résultats des analyses IR, UV-Visible et AA nous permettent de proposer les structures suivantes des complexes synthétisés.

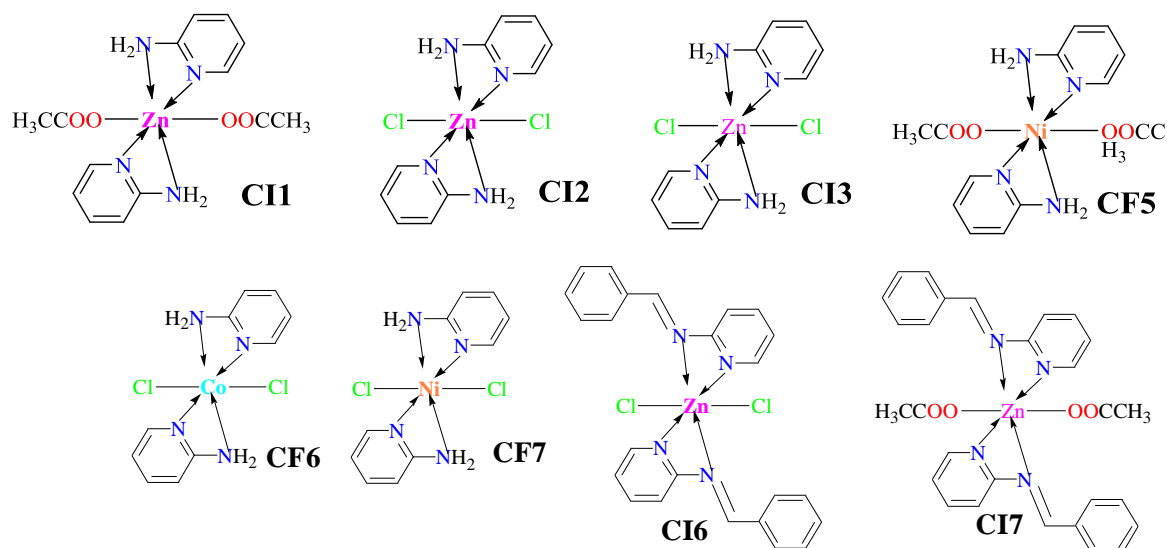


Figure II. 6: les structures proposées des complexes.

III.4. CONCLUSION

Les résultats des analyses des spectre infrarouge et UV-visible et de l'absorption atomique ont montré qu'on a obtenu des nouveaux complexes à base de zinc, nickel et cobalt, mais d'autres analyses sont indispensables pour déterminer les structures des complexes (DRX, analyse élémentaire.)

IV. ÉVALUATION DE L'ACTIVITÉ ANTIOXYDANTE DES LIGANDS ET COMPLEXES SYNTHÉTISÉS

IV. 1. RAPPELS ET DÉFINITION

IV.1.1 Activité Antioxydante :

La recherche sur la capacité antioxydante représente un enjeu scientifique important. Ce concept a été largement rapporté dans l'étude des caractéristiques biologiques.

L'oxygène à l'origine de toxicité, d'acidité, d'altération de dégénérescences est indispensable à notre vie et à notre capacité d'adaptation [26]. Il joue un rôle important dans la vie des êtres vivants en aérobie comme accepteur terminale d'électrons. En effet, l'utilisation de l'oxygène nécessite un mécanisme de protection pour résister à son pouvoir oxydant

Le stress oxydatif, les radicaux libres et les antioxydants dans le grand public de monde médicale sont connus comme des termes familiers [27].

IV.1.2. Stress Oxydatif, Radicaux Libres et Antioxydant

- **Stress oxydatif**

Les stress oxydatifs et définit comme un déséquilibre entre les oxydants et les antioxydants. A long terme, les ERO ont été considérés comme des sous-produits toxiques de l'oxygène et impliqués dans de nombreuses pathologies [28].

Lorsque les ERO s'accumulent dans la cellule, ils peuvent être neutralisés par des molécules antioxydantes, comme les vitamines E et C, polyphénol, etc. La production élevée de radicaux libres peut être liée à l'inflammation, au tabagisme, à une alimentation trop riche en graisses, à l'alcool...

L'accumulation des agressions par les radicaux libres favoriserait le vieillissement donc le stress oxydatif n'est pas une maladie mais un mécanisme physiopathologique

- **Les radicaux libres**

Radical libre définit comme une espèce chimique qui possède au moins un électron non apparié qui occupe une orbitale externe. La présence d'un électron non apparié confère à ces molécules une grande réactivité chimique, c'est-à-dire qu'elles sont extrêmement réactives et que leur durée de vie est courte. Ils peuvent être aussi bien des espèces oxydantes que réductrices.

Les radicaux libres se forment lors des différents processus biologiques comme par exemple la pollution atmosphérique, la cigarette, les métabolismes cellulaires ... [29].

- **Antioxydant**

L'antioxydant est une espèce chimique qui empêche des dégâts oxydatifs d'une molécule cible. On distingue 2 sources de l'antioxydant : l'une est apportée par l'alimentation se forme des fruits et légumes riches en vitamine C et E et l'autre qui est endogène et se compose d'enzymes [30].

Elles ont neutralisé les radicaux libres dans une réaction de réduction qui sont connues par leur capacité de réagir directement avec les radicaux. [29]

Les antioxydants peuvent être classés selon leur origine en 2 classes : les antioxydants enzymatiques et non enzymatiques. [29]

IV.2. LES MÉTHODES ANALYTIQUES UTILISÉES L'ÉVALUATION DE L'ACTIVITÉ ANTIOXYDANTE

IV.2.1. MÉTHODE DU PIÈGEAGE DU RADICAL LIBRE DPPH•

DDPH c'est une méthode simple et peu coûteuse utilisée pour mesurer la capacité antioxydante des aliments implique l'utilisation des radicaux libres 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl (DDPH). Cette méthode basée sur la réduction du DDPH, un agent libre stable radical.

Le composé DPPH•⁺ un cation radicalaire coloré et stable de couleur violette qui présente un maximum d'absorbance 517 nm, se transforme en DPPH-H, jaune pâle [31].

DDPH peut être trempé à la fois par l'électron et par transformation de l'atome hydrogène en séquences différentes [32].

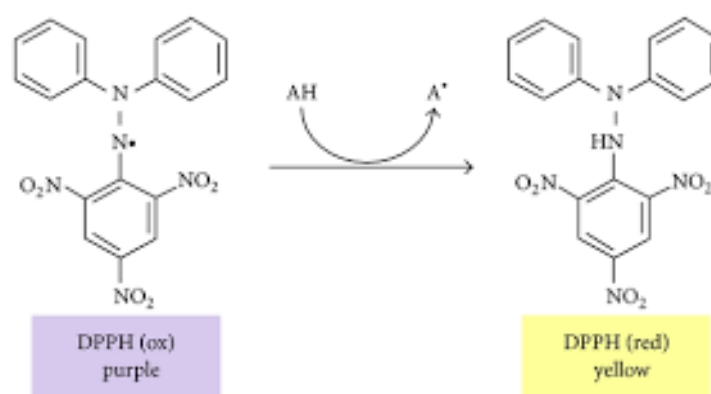


Figure II. 7: Mécanisme réactionnel du test DPPH• entre l'espèce radicalaire DPPH• et un antioxydant (RH).

IV.2.2. L'ACTIVITÉ DE CHELATION DES MÉTAUX (CHELATION DU FER FERREUX $FeCl_2$)

C'est une méthode pour mesurer la capacité antioxydante des composés par chélation de métal Fe. L'activité de chélation de Fe^{2+} est déterminée par mesure de la formation du complexe métallique Fe^{2+} -Ferrozine. La génération d'un complexe métallique donné par la liaison des ions fer avec ferrozine a été mesurée à 562 nm [33].

IV.3. MATÉRIELS ET MÉTHODES

IV.3.1. MÉTHODE DU PIÈGEAGE DU RADICAL LIBRE DPPH•

- **Mode opératoire**

Une solution de DPPH a été préparée en solubilisant 30mg de DPPH dans 100mL du solvant utilisé (solution violette). Les ligands et les complexes ont été préparés par dissolution dans l'éthanol à raison de 45mg/mL pour la base de Schiff et les complexes (CI6 et CI7), et à raison de 50 mg/mL pour les complexes (CI1, CI3,) préparés avec le ligand 2-aminopyridine ou la concentration mère était de 220mg/mL. Enfin pour le ligand 2-amino-4,6 diphenylnicotinonitrile dissout dans le DMF, la concentration initiale était de 50 mg/mL.

Les solutions mères ont subi des dilutions afin d'avoir des concentrations différentes dans des tubes à hémolyses. On a introduit 1mL de chaque dilution ainsi qu'un volume complémentaire de 1mL de la solution du DPPH, suivie par une incubation durant 30 min en obscurité à température ambiante. La mesure des absorbances est effectuée à 515nm contre le blanc correspondant (contrôle négatif contenant la solution avec les différents solvants et de DPPH).

Pour chaque échantillon, nous avons préparé un blanc constitué de la solution du DPPH et un contrôle positif (Acide ascorbique) qui est un antioxydant de référence à différente concentration. Les tests ont été réalisés en triplicata. Les valeurs des absorbances obtenues sont transformées en pourcentage via la formule suivante :

$$I\% = [(A_C - A_E) / A_C] \times 100$$

Où :

I% : Pourcentage inhibition.

A_C : Absorbance du contrôle.

A_E : Absorbance de l'échantillon.

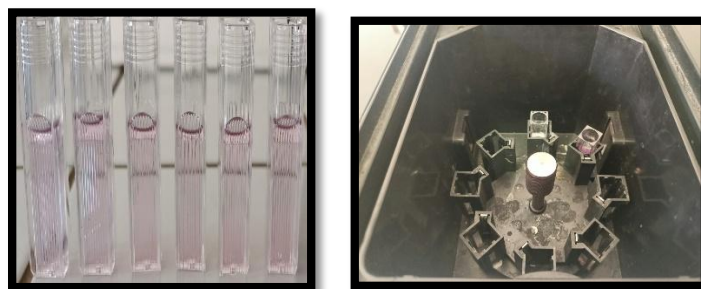


Figure II. 8: Méthode DDPH.

- **Calcul des CI_{50}**

CI_{50} (concentration inhibitrice de 50 %), est la concentration de l'échantillon testé qui peut réduire 50% du radical DPPH. Les CI_{50} sont calculées graphiquement par la formule de la régression linéaire des pourcentages d'inhibition en fonction de différentes concentrations des échantillons testés [34].

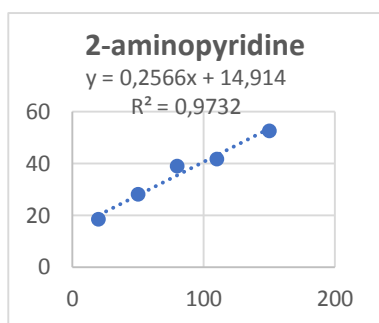


Figure II. 9: Pourcentage d'inhibition des radicaux libre par DPPH de 2-aminopyridine .

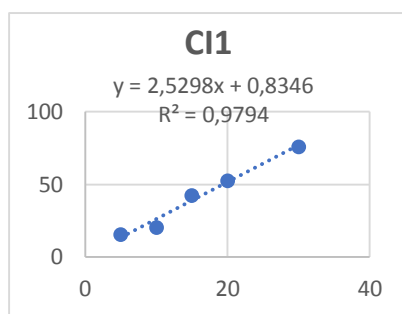


Figure II. 10: Pourcentage d'inhibition des radicaux libre par DPPH de CI1.

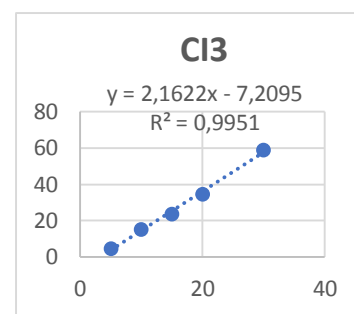


Figure II. 11: Pourcentage d'inhibition des radicaux libre par DPPH de CI3.

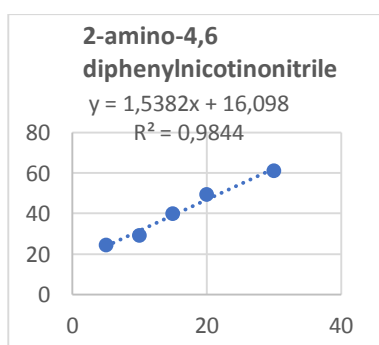


Figure II. 12: Pourcentage d'inhibition des radicaux libre par DPPH de 2-amino-4,6 diphenylnicotinonitrile..

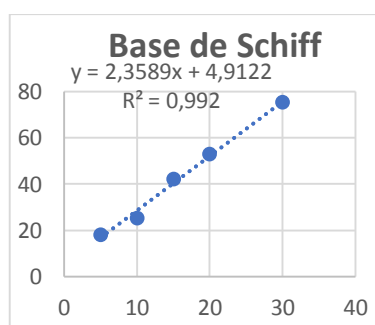


Figure II. 13: Pourcentage d'inhibition des radicaux libre par DPPH de la base de Schiff.

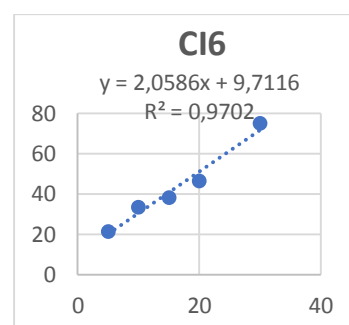


Figure II. 14: Pourcentage d'inhibition des radicaux libre par DPPH De CI6.

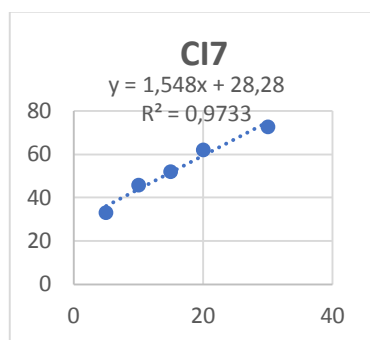


Figure II. 15: Pourcentage d'inhibition des radicaux libres par DPPH de CI7.

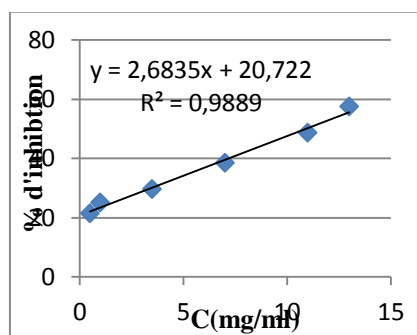


Figure II. 16: Pourcentage d'inhibition des radicaux libres par DPPH de l'acide ascorbique.

• **Résultats et Discussion**

Echantillons	Activité antioxydante						CI ₅₀	
2-aminopyridine	Concentration (mg/mL)	20	50	80	110	150		
	Effet du balayage sur le DPPH (%)	18.35	28	39.05	41.68	52.68	136.73	
CI1	Concentration (mg/mL)	5	10	15	20	30		
	Effet du balayage sur le DPPH (%)	15.49	20.49	42.27	52.47	75.84	19.43	
CI3	Concentration (mg/mL)	5	10	15	20	30		
	Effet du balayage sur le DPPH (%)	4.5	15.3	23.5	34.6	59.03	19.79	
2-amino-4,6 diphénylnicotinoni trile	Concentration (mg/mL)	5	10	15	20	30		
	Effet du balayage sur le DPPH (%)	24.35	29.05	39.9	49.23	61.02	22.04	
Base de Schiff	Concentration (mg/mL)	5	10	15	20	30		
	Effet du balayage sur le DPPH (%)	18.02	25.17	42	52.91	75.17	19.11	
CI6	Concentration (mg/mL)	5	10	15	20	30		
	Effet du balayage sur le DPPH (%)	21.09	33.18	38.05	46.22	74.71	19.57	
CI7	Concentration (mg/mL)	5	10	15	20	30		
	Effet du balayage sur le DPPH (%)	33.1	45.71	52	61.89	72.54	14.03	
Acide ascorbique	Concentration (mg/mL)	0.5	1	3.5	7	11	13	
	Effet du balayage sur le DPPH (%)	21.36	25.2	29.75	38.5	48.63	57.5	10.91

Tableau II. 7: Le pourcentage (%) d'inhibition du DPPH• en fonction des concentrations des échantillons et l'acide ascorbique à différentes concentrations.

L'activité antioxydante des ligands (2aminopyridine, base de Schiff) et les complexes (CI1, CI3, CI6, CI7) ainsi que l'antioxydant standard (acide ascorbique) par la méthode de DPPH a été évaluée

en mesurant la diminution de l'absorbance à 515 nm. La réduction du radical (DPPH•) qui est initialement violet devient jaune dès que l'électron célibataire s'apparie (DPPH-H).

D'après les résultats du pouvoir antioxydant par la méthode du DPPH, on remarque que le ligand 2-aminopyridine pour une concentration de 150 mg/mL a la capacité de réduire le radical DPPH• à un pourcentage de 52.68%. Pour le complexe CI1 une concentration de 30mg/mL a été nécessaire pour réduire le pourcentage d'inhibition à 75.84% et le CI3 à un pourcentage de 59.03%.

Tandis que le ligand 2-amino-4,6 diphenylnicotinonitrile à une concentration de 30mg/mL a pu réduire le radical DPPH• à un pourcentage de 61.02%.

Enfin pour le ligand base de Schiff l'inhibition de 75.17 % des radicaux libre exigeait l'emploi d'une concentration de l'ordre de 30 mg/mL, Idem pour le complexe CI6 pour l'inhibition de 74.71%, et le complexe CI7 pour l'inhibition de 72.54%.

Pour l'acide ascorbique une concentration de l'ordre de 13mg/mL était nécessaire pour réduire les radicaux libres à un pourcentage de 57.5%.

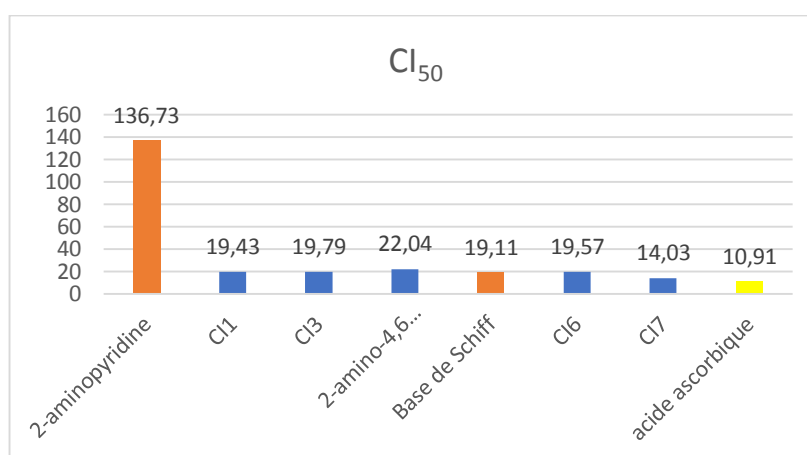


Figure II. 17: Histogramme de CI₅₀ des complexes et les ligands par la méthode DDPH.

Il faut rappeler que la valeur de la CI₅₀ est inversement liée à la capacité antioxydante. Les valeurs des CI₅₀ déterminées en mg/mL démontrent la concentration des échantillons qui causent la perte de 50% de l'activité du DPPH en dissolution dans les différents solvants utilisés (les valeurs obtenues pour les ligands et les complexes ainsi que l'antioxydant standard sont représentées sur la Figure 45).

Le complexe CI1, CI3 et le ligand 2-aminopyridine ont pu réduire le radical DDPH à un pourcentage de 50% avec des valeurs respectives 19.43mg/mL, 19.79mg/mL et 136.73 mg/mL ce qui signifie que les deux complexes (CI1, CI3) ont une activité antioxydante à peu près 12 fois plus forte que le ligand 2-aminopyridine seul. En comparant entre les deux complexes on remarque que le complexe

CI1 qui a été préparé à partir d'acétate de zinc a une meilleure activité que celle du complexe CI3 qui a été préparé à partir de chlorure de zinc.

Le ligand 2-amino-4,6 diphenylnicotinonitrile a pu réduire le radical DDPH à une concentration de l'ordre de 22.04mg/mL donc ce ligand a une meilleure activité antioxydante par rapport à le ligand 2-aminopyridine.

Le ligand base de Schiff et les complexes CI6, CI7 ont pu réduire le radical DDPH à un pourcentage de 50% à des valeurs de 19.11mg/mL, 19.57mg/mL et 14.03mg/mL respectivement. Cependant le complexe CI7, préparé à partir d'acétate de zinc est doté d'une meilleure activité que le ligand base de Schiff et le complexe CI6 préparé à partir de chlorure de zinc. L'acide ascorbique est le contrôle positif à une CI_{50} de l'ordre de 10,91mg/mL.

IV.3.2. L'ACTIVITÉ DE CHELATION DES MÉTAUX (CHELATION DU FER FERREUX $FeCl_2$)

- **Mode Opératoire :**

Des solutions mères à une concentration initiale de 10 mg/mL ont été diluées afin d'avoir des concentrations comprises entre 5-30mg/mL. Pour le ligand base de Schiff et les complexes (CI6, CI7) ont été préparées dans l'éthanol, tandis que le ligand 2-aminopyridine, 2-amino-4,6 diphenylnicotinonitrile et les complexes (CI1, CI3) ont été préparées dans le DMF.

Les solutions des échantillons et de l'antioxydant de référence EDTA (500 μ L) ont été initialement mélangées avec 100 μ L de $FeCl_2$ (0,6 mM dans l'eau distillée) et 900 μ L du solvant utilisé. Après 5 min, 100 μ L de Ferrozine (5 mM dans l'éthanol) sont ajoutés au milieu réactionnel. Le mélange a été bien agité puis laissé réagir pendant 10 minutes à température ambiante. Le contrôle négatif contient tous les réactifs à l'exception de l'échantillon à tester qui est remplacé par un volume égal du solvant utilisé. L'absorbance de la réaction a été mesurée à 562 nm et le rapport d'inhibition de la formation du complexe ferrozine Fe^{2+} a été calculé comme suit :

$$I\% = \frac{(ABS_{Contrôle} - ABS_{St})}{ABS_{Contrôle}} \times 100 \%$$

$ABS_{Contrôle}$: Absorbance du contrôle négatif.

ABS_{St} : Absorbance de l'échantillon

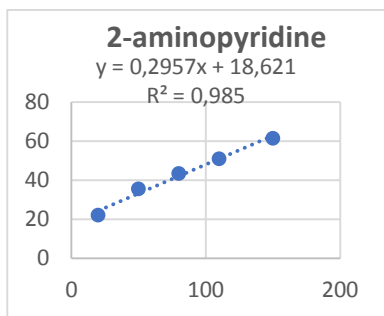


Figure II. 18: Pourcentage de chélation de Fe^{2+} par 2-aminopyridine.

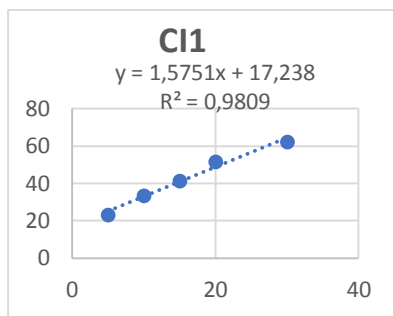


Figure II. 19: Pourcentage de chélation de Fe^{2+} par CI1.

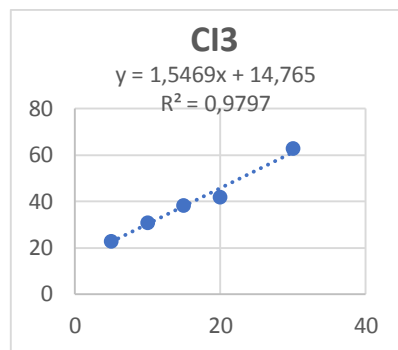


Figure II. 20: Pourcentage de chélation de Fe^{2+} par CI3.

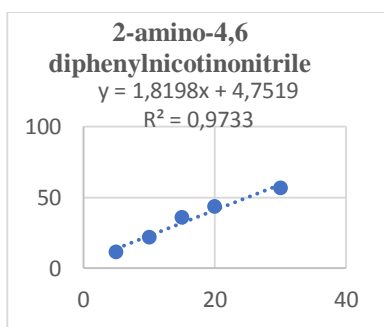


Figure II. 21: Pourcentage de chélation de Fe^{2+} par 2-amino-4,6-diphenylnicotinonitrile.

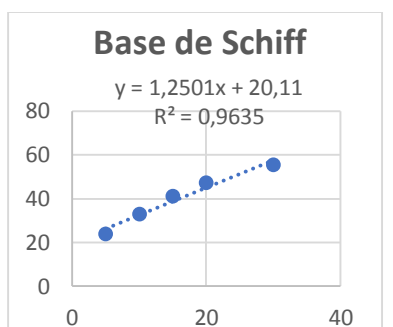


Figure II. 22: Pourcentage de chélation de Fe^{2+} par la base de Schiff.

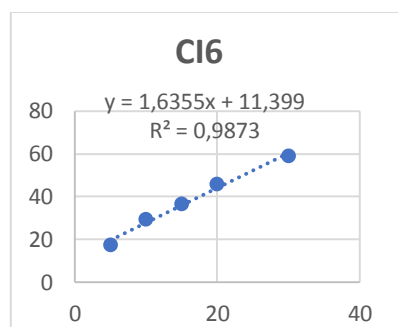


Figure II. 23: Pourcentage de chélation de Fe^{2+} par CI6.

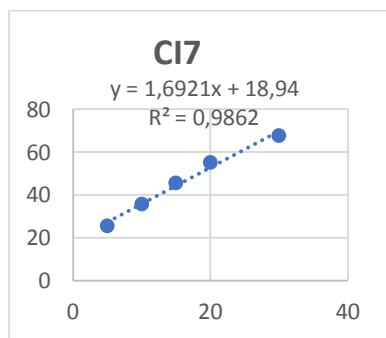


Figure II. 24: Pourcentage de chélation de Fe^{2+} par CI7.

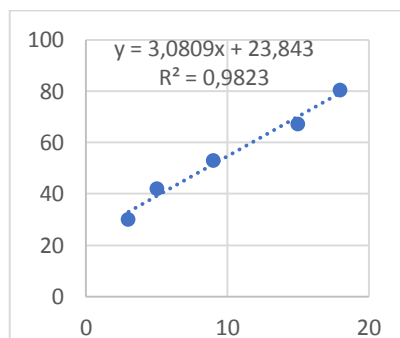


Figure II. 25: Pourcentage de chélation de Fe^{2+} par le EDTA.

• **Résultats et Discussion**

Echantillons		Activité antioxydante					IC50
<i>2-aminopyridine</i>	Concentration (mg/mL)	20	50	80	110	150	
	Test de réduction [%]	22.12	35.58	43.55	51.32	61.76	106.11
<i>CI1</i>	Concentration (mg/mL)	5	10	15	20	30	
	Test de réduction [%]	23.22	33.42	41.42	51.78	62.36	20.79
<i>CI3</i>	Concentration (mg/mL)	5	10	15	20	30	
	Test de réduction [%]	23.01	31.05	38.5	42	63.02	22.77
<i>2-amino-4,6 diphenylnicotino nitrile</i>	Concentration (mg/mL)	5	10	15	20	30	
	Test de réduction [%]	11.16	21.66	35.83	43.53	56.66	24.86
<i>Base de Schiff</i>	Concentration (mg/mL)	5	10	15	20	30	
	Test de réduction [%]	23.82	32.99	41.12	47.32	55.31	23.91
<i>CI6</i>	Concentration (mg/mL)	5	10	15	20	30	
	Test de réduction [%]	17.31	29.26	36.65	45.68	58.93	23.6
<i>CI7</i>	Concentration (mg/mL)	5	10	15	20	30	
	Test de réduction [%]	25.71	35.71	45.71	55.23	67.71	18.35
<i>EDTA</i>	Concentration (mg/mL)	3	5	9	15	18	
	Test de réduction [%]	30.21	42.13	53.12	67.3	80.5	8.49

Tableau II. 8: Le pourcentage (%) d'inhibition de la chélation Fe^{2+} en fonction des concentrations des échantillons et de l'EDTA à différentes concentrations.

D'après les résultats obtenus, on remarque que le ligand 2-aminopyridine a la capacité de faire une chélation à un pourcentage de 61.76% avec une concentration de l'ordre de 150mg/mL. Pour le complexe CI1, une concentration de 30 mg/mL est nécessaire pour réduire le pourcentage à 62.36% et le complexe CI3 à un pourcentage de 63.02%.

Concernant le ligand 2-amino-4,6 diphenylnicotinonitrile, pour une concentration de 150mg/mL le pourcentage de chélation été de 56.66%.

Cependant pour le ligand base de Schiff, le pourcentage de chélation est de 55.31% pour une concentration de 30mg/mL, et pour le complexe CI6 et CI7 des pourcentages de 58.93% et 67% sont affichés respectivement pour la même concentration. Enfin pour le contrôle positif EDTA un pourcentage de 80.5% est obtenu pour une concentration de 18mg/mL.

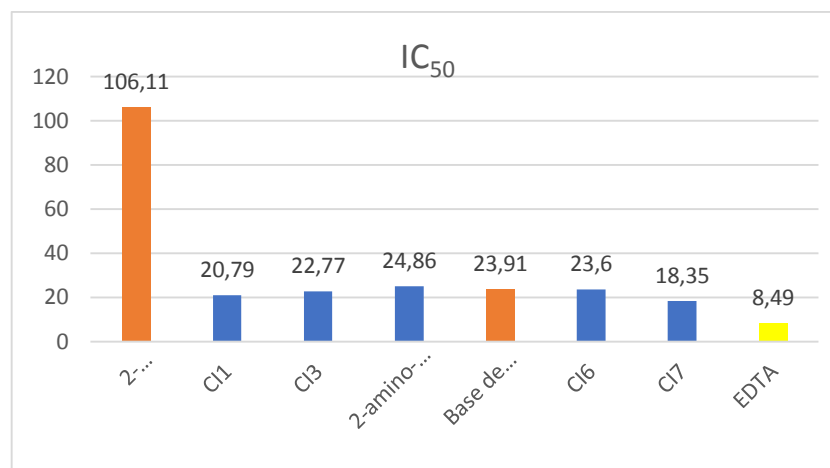


Figure II. 26: Histogramme des IC₅₀ des complexes et des ligands par la méthode FeCl₂.

D'après l'histogramme précédent et les IC₅₀ de chaque échantillon on remarque que :

Le complexe C11, C13 et le ligand 2-aminopyridine ont pu faire une chélation avec des concentrations de l'ordre de 20.79mg/mL, 22.77mg/mL, et 106.11mg/mL respectivement. Les deux complexes (C11, C13) ont une bonne activité antioxydante par rapport au ligand 2-aminopyridine. Ceci est en accord avec les résultats obtenus par le test du DPPH. Le complexe C11 préparée à partir d'acétate de zinc a une meilleure activité que le complexe C13 préparé à partir de chlorure de zinc.

Pour le ligand 2-amino-4,6 diphénylnicotinonitrile le pourcentage de chélation était pour une concentration de 24.86mg/mL donc ce ligand a une meilleure activité antioxydante par rapport au ligand 2-aminopyridine.

Le complexe C17, préparé avec d'acétate de zinc, montre un meilleur effet, la concentration nécessaire pour une chélation de 50% est de l'ordre de 18.35mg/mL alors que celle du complexe C16 préparée avec le chlorure de zinc est de 23.6mg/mL légèrement différente à celle du ligand base de Schiff qui est, de l'ordre de 23.91mg/mL. Cependant l'EDTA, l'antioxydant de référence, a nécessité une concentration de 8.49mg/mL pour la chélation.

IV.4. CONCLUSION

Les tests DPPH et FeCl₂ effectués pour l'évaluation de l'activité antioxydante ont révélé que les complexes ont une activité plus élevée que les ligands seuls et que les complexes préparés avec l'acétate de zinc ont une meilleure activité comparativement avec ceux préparés avec le chlorure de zinc. Ceci est probablement dû à la structure du ligand base de Schiff, riche en électrons possédant un hétérocycle aromatique et le groupement phényle.

V. PARTIE EXPERIMENTALE

V.1. MATÉRIELS ET MÉTHODES :

Les spectres d'absorption infrarouge ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer Spectrum Parkin-Elmer FT-IR. Les bandes d'absorption sont exprimées en cm^{-1} , seuls les pics significatifs sont listés.

Les spectres d'absorption UV ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer Spectrum. Les bandes d'absorption sont données en nm.

Absorption atomique ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer Atomic absorption spectrum. Les absorbances sont données en mg/l.

Température de fusion ont été mesurées sur un appareil Bank kofler HEIZBANK type WME 50-260°C.

V.2. SYNTHÈSES DES COMPLEXES :

- **Complexe CI1 (2aminopyridine + $\text{ZnCH}_3(\text{COO}^-)_2$)**

Dans un erlenmeyer, mélanger ($0.18 \text{ g } 10^{-3} \text{ mol}$) de $\text{ZnCH}_3(\text{COO}^-)_2$ dissout dans 10 ml MeOH avec ($0.18 \text{ g } ; 2 \cdot 10^{-3} \text{ mol}$) de ligand 2-aminopyridine dissout dans 1 ml de MeOH puis on ajoute la base CH_3COO^- . Le mélange est sous agitation pendant 3 heures à 60°C . Un précipité de couleur vert claire s'est formé après une cristallisation.

Aspect : Cristaux vert clair

Point fusion : 176°

- **Complexe CI2 (2-aminopyridine + ZnCl_2)**

Ce complexe est préparé par dissolution dans 2.2 ml d'éthanol de ZnCl_2 ($0.1207 \text{ g } ; 10^{-3} \text{ mol}$), à cette solution sont additionnés ($0.18 \text{ g } ; 2 \cdot 10^{-3} \text{ mol}$) de 2-aminopyridine dans 1 ml de l'éthanol. Le mélange est laissé sous agitation au reflux pendant 3 heures. Il se forme un précipité blanc. Ce précipité est filtré puis lavé avec l'éther diéthylique.

Aspect : Poudre blanc

Point fusion : $>260^\circ$

- **Complexe CI3 (2-aminopyridine + ZnCl_2)**

Ce complexe est préparé selon la procédure suivante :

($0.1357 \text{ g } ; 10^{-3} \text{ mol}$) de ZnCl_2 dissous dans 2.8 ml d'éthanol sont ajoutés ($0.18 \text{ g } ; 2 \cdot 10^{-3} \text{ mol}$) de ligand 2-aminopyridine dissout dans 1 ml. Puis la base NaOH ($m=4 \text{ g}$, $C=1 \text{ mol}$, $V=100 \text{ ml}$) sont ajoutés au mélange réactionnel jusqu'à $\text{pH}=8$ à 9 . Ce dernier est laissé sous agitation pendant 2h. La solution est laissée à température ambiante pour une cristallisation dans l'éther diéthylique durant 3 jours. Ils se forment des cristaux.

Aspect : Cristaux jaune

Point fusion : 158° .

- **Complexe CI4 (2-amino-4,6 diphenylnicotinonitrile + ZnCl₂)**

Dans un ballon, mélanger (0.0949 g ; $3.4 \cdot 10^{-4}$ mol) de 2-amino-4,6 diphenylnicotinonitrile dissout dans 3ml de EtOH avec (0.046g ; $3.4 \cdot 10^{-4}$ mol) de ZnCl₂ dissout dans 3 ml de EtOH. Ce dernier est laissé sous agitation pendant 6h. Il se forme un précipité de couleur blanc. Ce précipité est filtré puis lavé avec l'éther diéthylique.

Aspect : Poudre blanc

Point fusion : 197°

- **Complexe CI6 (Base de Schiff + ZnCl₂)**

Ce complexe est préparé par dissolution dans 3.4 ml d'éthanol de ZnCl₂ (0.1378 g ; 10^{-3} mol), à cette solution sont additionnés (0.18 g ; 10^{-3} mol) de ligand base Schiff dissout dans 2 ml de EtOH. Le mélange est laissé sous agitation au reflux pendant 3 heures. La solution est laissée à température ambiante pour une durée de 3 jours, du solide jaune safran a été formé.

Aspect : Cristaux jaune

Point fusion : 116°

- **Complexe CI7 (Base de Schiff + ZnCH₃(COO⁻)₂)**

Ce complexe est préparé selon la procédure suivante :

(0.1844 g ; 10^{-3} mol) de ZnCH₃(COO⁻)₂ dissous dans 3.5 ml d'éthanol sont ajoutés (0.18g ; 10^{-3} mol) de ligand base de Schiff dissout dans 2ml d'éthanol. Le mélange est laissé sous agitation au reflux pendant 3 heures. La solution est laissée à température ambiante pour une cristallisation durant 3 jours, du solide jaune safran a été formé.

Aspect : Cristaux jaune

Point fusion : 148°

- **Complexe CF5 (2-aminopyridine + NiCH₃(COO⁻)₂)**

Préparé selon le même mode opératoire précédent en utilisant : (0.094 g ; 10^{-3} mol) de Ni CH₃(COO⁻)₂ dissout dans 0.4 ml de EtOH et (0.177 g ; 10^{-3} mol) de 2-aminopyridine dissout dans 3 ml de EtOH en présence de l'acétate de sodium. Le mélange est porté au reflux pendant 7 h 30 min.

Aspect : Poudre vert clair

Point fusion : >260°

- **Complexe CF6 (2-aminopyridine + CoCl₂) :**

Sous agitation magnétique ; une solution de 2-aminopyridine (0.095 g, 10^{-3} mol) dissoute dans 0.6 ml d'éthanol a été ajoutée à CoCl₂ (0.129 g, 10^{-3} mol) dissout dans 1.1 ml puis ajouter (CH₃COO⁻, Na⁺). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 2 h 30min. Il se forme un précipité pâteux bleu qui lavé avec l'éther d'éthylique donne une poudre bleue.

Chapitre II : SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DES COMPLEXES ET L'ÉVALUATION DE L'ACTIVITÉ ANTIOXYDANTE

Aspect : Bleu foncé

Point fusion : 200°

- **Complexe CF7(2-aminopyridine+NiCl₂)**

Dans un erlenmeyer, on a mélangé une solution de 2-aminopyridine (0.18g, $2 \cdot 10^{-3}$ mol) dissoute dans 6 ml de EtOH à une solution de NiCl₂ dissoute dans 1.2 ml de EtOH puis on a ajouté (CH₃COO⁻, Na⁺). Le mélange porté au reflux pendant 1 h30min sous agitation. Quand on mélange les deux solutions, il y a un changement de couleur de vert foncé à vert clair. Il se forme un précipité vert clair.

Aspect : Poudre vert

Point fusion : 220°

I. INTRODUCTION :

Les bases de Schiff et leurs complexes de métaux de transition ont un large avantage en raison de la diversité de leurs intérêts biologique et pharmaceutique, tel que l'activité antioxydante, antitumorale, antifongique, antibactérienne, antimicrobienne et antihelminthique [35-46]. Les composés de ce type peuvent être fortement modifiés par l'introduction de différents substituants fournissant des composés modèles pour l'étude de différents processus chimiques. Il est important de souligner que ces bases de Schiff possèdent différents atomes donneurs (N, O, S, etc.) et ont une base de données extrêmement riche en particulier sur le plan structural et ceci selon le mode de coordination avec les métaux soit en monodenté, en bidenté, en tétradenté...etc. [47].

Le développement de la théorie de fonctionnelle de la densité (DFT) a conduit à un énorme changement dans le domaine de la chimie de coordination. Les calculs DFT sont devenus un outil reconnu pour analyser la structure, la liaison, la réactivité et les sélectivités de différentes coordinations possibles entre le métal et les ligands. Ils sont utilisés à la fois par des équipes de calcul spécialisés et par des équipes de recherches expérimentales. La raison de ce développement remarquable est que les calculs DFT sont relativement en bon accord avec l'expérience, et d'une grande précision. Cela signifie que des résultats intéressants peuvent être obtenus de manière routinière pour des modèles rationalistes de la molécule cible [48].

L'objectif principal de cette partie d'étude, est à la fois de confirmer les constatations expérimentales déduites dans la partie expérimentale de ce mémoire, et également de prédire et de rationaliser le comportement structural de ce type de complexation en mettant en évidence le mode de coordination avec les sels métalliques.

Afin de mener cette étude, nous avons utilisé des méthodes quanto-chimique décrites dans la section suivante.

II. APERÇU SUR DES THEORIES ET METHODOLOGIES DE CALCUL

II.1 LES THEORIES UTILISEES

Les méthodes de chimie quantique permettent le calcul de la structure électronique de systèmes tels que les atomes, les molécules neutres, les espèces radicalaires, les ions, les clusters d'atomes, les surfaces de solides, etc... en fonction des paramètres structuraux dans le but de prédire la structure la plus stable des composés étudiés. Les fonctions d'onde ainsi obtenues permettent de calculer les propriétés électriques et structurales, de même qu'elles conduisent à l'obtention d'indices de réactivité et d'autres caractéristiques. Ces méthodes permettent donc aussi l'interprétation des résultats expérimentaux, et la prédiction de certaines propriétés physico-chimiques. Les principales

méthodologies pour ces études sont : la théorie de l'état de transition (TST), la théorie de la fonctionnelle de la densité DFT, la théorie de orbitales moléculaire frontières FMO, les relations quantitatives structure-activité (QSAR), la simulation de la dynamique moléculaire (MD) et la modélisation moléculaire (MM). Ces méthodologies sont utilisées pour des processus rationnels de conception et de découverte des mécanismes inhibiteurs de certaines maladies comme le cancer, pour comprendre en détail l'interaction moléculaire et les facteurs structuraux liés à la réactivité de chaque inhibiteur.

Dans cette étude nous allons se baser sur les trois théories TST, DFT et FMO qui sont considérées comme les meilleures méthodologies de calcul utilisées pour l'analyse des phénomènes liés à l'étude de la réactivité des systèmes utilisés dans des phénomènes liés à la chimie de coordination.

II.1.1. La Théorie de l'Etat de Transition TST

La méthode des états de transition en cinétique chimique remonte à l'article important du physicien et chimiste français René Marcelin (1885–1914) [49,50] qui a exploré les bases du concept de surface d'énergie potentielle (PES). La théorie de l'état de transition (TST), largement acceptée aujourd'hui, décrit les taux de réactions élémentaires à l'échelle moléculaire. La théorie a été formulée par Eyring et Polanyi en 1935 (Le calcul des taux de réaction absolus [51] afin d'expliquer les réactions biomoléculaires basées sur la relation entre cinétique et thermodynamique [52,53]. Sur la base de leur hypothèse initiale selon laquelle les vitesses de réaction peuvent être calculées de manière absolue. La théorie est également appelée théorie des taux de réaction absolus (ART) [54].

En d'autres termes, la théorie du TST (ART) déclare que [55] :

« Les atomes et les molécules peuvent entrer en collision et se combiner pour former un complexe instable à haute énergie. Lorsque les molécules sortent de cet état de haute énergie, elles peuvent le faire en tant que molécules nouvelles et différentes, ou dans leur état d'origine. L'énergie nécessaire pour atteindre l'état activé doit être disponible pour que les molécules se transforment en quelque chose de nouveau. »

L'hypothèse de base de la théorie TST est l'existence d'un état activé (complexe activé), qui se forme via l'activation des réactifs, c'est-à-dire que la collision entre les molécules de réactifs ne forme pas directement le produit de la réaction.

Eyring a écrit [51] : *« L'état activé est de par sa définition toujours un point de selle à courbure positive à tous les degrés de liberté sauf celui qui correspond au franchissement de la barrière pour laquelle il est bien sûr négatif »* (Figure III. 1)

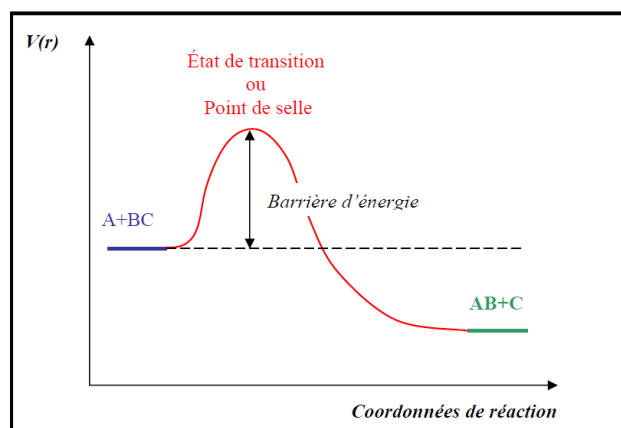


Figure III. 1: Profil énergétique d'une réaction chimique.

II.1.2. La Théorie des Orbitales Moléculaires Frontières

Fukui s'est rendu compte qu'une bonne approximation de la réactivité pouvait être trouvée en regardant les orbitales frontalières (HOMO / LUMO). Ceci était basé sur trois observations principales de la théorie orbitale moléculaire alors que deux molécules interagissent [56] :

- Les orbitales occupées de différentes molécules se repoussent.
- Les charges positives d'une molécule attirent les charges négatives de l'autre.
- Les orbitales occupées d'une molécule et les orbitales inoccupées de l'autre (en particulier l'HOMO et le LUMO) interagissent les unes avec les autres, provoquant une attraction.

En général, le changement énergétique total des réactifs à l'approche de l'état de transition est décrit par l'équation de Klopman-Salem, dérivée de la théorie de perturbation des orbitales moléculaires. La première et deuxième observation correspondent à la prise en considération des termes d'interaction rempli-rempli et d'interaction coulombique de l'équation, respectivement. En ce qui concerne la troisième observation, la principale considération de l'interaction HOMO-LUMO est justifiée par le fait que la plus grande contribution dans le terme d'interaction rempli-non rempli de l'équation de Klopman-Salem provient des orbitales moléculaires r et s qui sont les plus proches en énergie (c'est-à-dire la plus petite valeur ($E_r - E_s$ la plus petite) [57].

À partir de ces observations, la théorie des orbitales moléculaires frontalières (FMO) simplifie la prédiction de la réactivité à l'analyse de l'interaction entre l'appariement HOMO-LUMO le plus énergiquement apparié des deux réactifs [57].

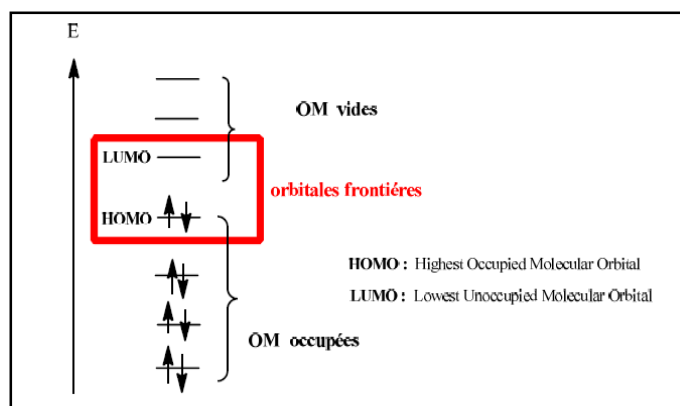


Figure III. 2: Diagramme énergétique des orbitales moléculaires frontières.

II.1.3. Concepts de la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité

Un des traits les plus pertinents du langage fonctionnel de la densité est son aptitude à définir et à élucider des concepts chimiques importants de structure moléculaire et de réactivité. Parallèlement au développement de modèles de chimie quantique pour approcher l'équation de Hohenberg-Kohn[58], Parr a développé la soi-disant «DFT conceptuelle» à la fin des années 1970 et au début des années 1980[59]. La DFT conceptuelle est un sous-champ DFT dans lequel on essaie d'extraire de la densité électronique des concepts et des principes pertinents qui permettent de comprendre et de prédire le comportement chimique d'une molécule. Parr et ses collègues, et plus tard une grande communauté de chimistes théoriciens ont été en mesure de donner des définitions précises de concepts chimiques qui étaient déjà connus et utilisés depuis de nombreuses années dans diverses branches de la chimie. Les indices les plus pertinents définis dans la DFT conceptuelle [60] pour l'étude de la réactivité organique seront discutés dans ce travail.

La DFT conceptuelle repose essentiellement sur le fait que l'énergie de l'état fondamental d'un système à N-électrons donnée par le théorème de Hohenberg-Kohn peut être considérée comme dépendant de nombre d'électrons N et le potentiel externe $v(r)$, eux-mêmes déterminés uniquement par la densité, c'est-à-dire $E[\rho] = E[N; v(r)]$. Dans ce contexte, les réponses du système aux changements du nombre de ses électrons, du potentiel externe ou des deux, renseignent sur sa réactivité. Les dérivés $E[N; v(r)]$ par rapport à N et $v(r)$ constituent une première série d'indicateurs de réactivité,

Le potentiel chimique électronique, qui est l'opposé de l'électronégativité, la dureté chimique, la fonction de Fukui $f(r)$ et la fonction de réponse linéaire à deux variables (r, r_1) , sont représentés dans le diagramme de la **Figure III. 3**. Les propriétés du côté gauche du diagramme sont des propriétés globales, tandis que celles du côté droit sont des fonctions locales d'une ou deux variables de coordonnées, c'est-à-dire que leurs valeurs dépendent de la position où elles sont évaluées.

Chapitre III : ELUCIDATION DU MECANISME DE LA COMPLEXATION DES BASES DE SCHIFF AVEC LES METAUX DE TRANSITION. UNE ETUDE DFT

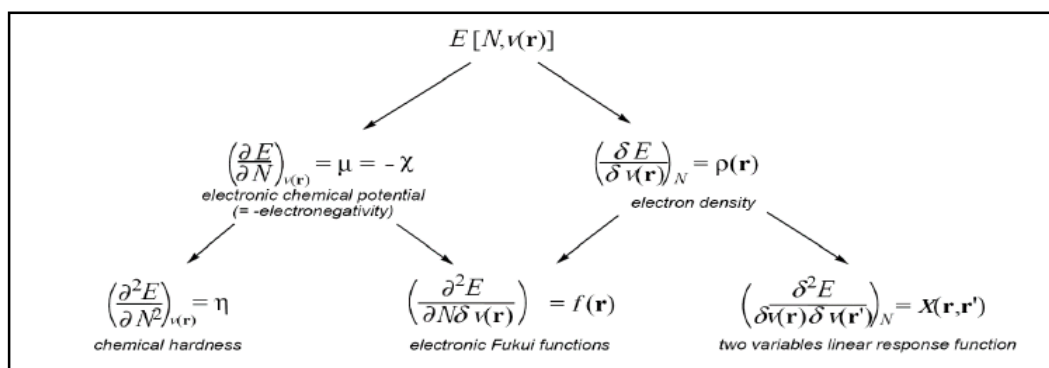


Figure III. 3: Première et deuxième dérivées de $E [N; v (\mathbf{r})]$ par rapport à N et $v (\mathbf{r})$.

L'indice global d'électrophilie [61] est identifié en fonction du potentiel chimique électronique μ et de la dureté chimique η par l'équation suivante :

$$\omega = (\mu^2/2\eta) \quad (1)$$

Les quantités μ et η sont exprimés respectivement en termes d'énergies d'orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO, ϵ_H et ϵ_L [61], ainsi:

$$\mu \approx (\epsilon_H + \epsilon_L)/2 \quad (2)$$

Et

$$\eta \approx (\epsilon_L - \epsilon_H) \quad (3)$$

L'indice de nucléophilie empirique (relatif), N [62,63], est défini comme suit :

$$N = E_{\text{HOMO}}(\text{Nu}) - E_{\text{HOMO}}(\text{TCE}) \quad (4)$$

On utilise les énergies HOMO de nucléophile et du TCNE (tetracyanoethylene), qui possède l'énergie HOMO la plus faible d'une grande série de molécules déjà classées en termes de cycloadditions polaires. Ce choix permet le traitement de l'échelle de nucléophilie pour les valeurs positives[64].

La variation de l'énergie d'un électrophile lors d'un transfert de charges à un potentiel externe constant est :

$$\Delta E = \mu \Delta N + \frac{1}{2} \Delta N^2 \quad (5)$$

Donc la stabilisation énergétique aura lieu lorsque la dérivée par rapport au transfert de charges sera nulle.

$$d(\mu \Delta N + \frac{1}{2} \eta \Delta N^2)/dN = 0 \quad (6)$$

$$\mu + \eta \Delta N = 0$$

$$\eta \Delta N = -\mu \quad (7)$$

Donc on aura un transfert maximal de charges ΔN_{max} qui nous permettra de définir le pouvoir électrophile d'un système défini par :

$$\Delta N_{\text{max}} = -\frac{\mu}{\eta} \quad (8)$$

L'indice d'électrophilie locale, ω_k [65], a été évalué à l'aide de l'expression suivante :

$$\omega_k^F = \omega f_k^+ \quad (9)$$

Où f_k^+ est la fonction de Fukui pour une l'attaque nucléophile [66].

L'indice de nucléophilie local N_k^F , est défini comme le produit de l'indice de nucléophilie global N et de l'indice de Fukui nucléophile [67,68] :

$$N_k^F = N f_k^- \quad (10)$$

Les indices de Parr locaux[69-71] sont définis par les équations suivantes:

$$p^-(r) = \rho_s^{rc}(r) \text{ pour l'attaque électrophilie} \quad (11)$$

Et

$$p^+(r) = \rho_s^{ra}(r) \text{ Pour l'attaque nucléophile} \quad (12)$$

Où $\rho_s^{rc}(r)$ est la densité de spin atomique (ASD) du cation radical, et $\rho_s^{ra}(r)$ est la ASD de l'anion radicalaire.

Les indices d'électrophilie et de nucléophilie locales peuvent être spécifiés en termes d'indices de Parr comme suit :

$$\omega_k^P = \omega p_k^+ \quad (13)$$

et

$$N_k^P = N p_k^+ . \quad (14)$$

II.2. METHODOLOGIE DE CALCUL

Ces dernières années, les méthodes théoriques basées sur la théorie de la fonctionnelle de la densité [61,72] (DFT) ont émergé comme une alternative aux méthodes *ab initio* traditionnelles dans l'étude de la structure et de la réactivité des systèmes chimiques. Ces méthodes montrent que les fonctionnelles qui incluent des corrections de gradient et des fonctions hybrides, telles que M06-2X [73,74], avec l'ensemble de base 6-31G (d,p)[75], conduisent à des barrières énergétiques potentielles (PEB) en bon accord avec les résultats expérimentaux.

Ainsi, dans la présente étude, des optimisations géométriques des points stationnaires le long de la surface d'énergie potentielle (PES) ont été réalisées au moyen de la méthode de calcul B3LYP / 6-31G (d,p). Les points stationnaires étaient caractérisés par des calculs de fréquence afin de vérifier que les minima (réactifs, intermédiaires et produits) n'ont aucune fréquence imaginaire et les structures de transition (TS) ont une fréquence imaginaire. Les optimisations ont été effectuées en utilisant la méthode d'optimisation du gradient analytique de Berny [76,77].

Les populations des points stationnaires ont été analysées par l'analyse de population naturelle (NPA)[78]. Tous les calculs DFT ont été réalisés sur le programme Gaussian 09W[79].

III.RESULTATS ET DISCUSSION :

Notre équipe étudie depuis longtemps les bases de Schiff et leurs complexes avec différents métaux sous différents aspects. La capacité antioxydante, et le comportement électronique et structural de ces complexes ont été discutés dans la partie expérimentale de ce mémoire. Ces résultats expérimentaux nous ont motivé à réaliser une étude théorique dans le but d'expliquer et de prédire des mécanismes de coordination entre le métal et le ligand pour arriver à modéliser la meilleure coordination entre le meilleur ligand et le meilleur métal qui mène à la formation des complexes d'intérêt biologique, pharmaceutique...etc.

Afin de mener cette étude, nous allons présenter différentes étapes d'étude computationnelle à savoir :

III.1. ETUDE DE LA REACTIVITE GLOBALE DE LA COORDINATION LIGAND-METAL EN UTILISANT LES INDICES GLOBAUX DE LA DFT CONCEPTUELLE

La réactivité d'une molécule pourrait être expliquée en tenant compte des différents concepts dérivant de la DFT (dureté η , potentiel chimique électronique μ , la mollesse S , électrophilie ω et nucléophilie N) qui sont directement liés aux énergies HOMO-LUMO. Les valeurs de ces indices pour les systèmes **Ligands 1,2,3 et 4** et les sels métalliques ***Cu (OOCCH₃)₂, Zn (OOCCH₃)₂, Cu (Cl)₂, Zn(Cl)₂, Co(OOCCH₃)₂, Ni(OOCCH₃)₂, Co(Cl)₂, et Ni(Cl)₂*** sont rassemblés dans le **tableau III. 1.**

Les résultats obtenus montrent que :

i. Le principe Hard and Soft Acides and Basis (HSAB) est bien vérifié, en effet les calculs montrent que ces interactions sont considérées comme des interactions molles-molles (voir **tableau III. 1** colonne de la mollesse S), ce qui nous a permis d'utiliser les indices de la DFT pour expliquer la réactivité de ces systèmes, de plus les calculs de la mollesse et de la dureté montrent bien que la meilleure coordination molle-molle se fait entre le **Ligand 4** (base de Schiff) et l'acétate de cuivre (II) ***Cu(OOCCH₃)₂***.

Chapitre III : ELUCIDATION DU MECANISME DE LA COMPLEXATION DES BASES DE SCHIFF AVEC LES METAUX DE TRANSITION. UNE ETUDE DFT

système	HOMO(u.a.)	LUMO(u.a.)	μ (u.a.)	η (u.a.)	S(u.a.)	ω (eV)	N(eV)	ΔN_{\max}
Ligand 1	-0.3201	0.0010	-0.1595	0.3211	1.5573	1.078	1.907	0.50
Ligand 2	-0.2499	-0.0116	-0.1308	0.2383	2.0984	0.976	3.815	0.55
Ligand 3	-0.2458	-0.0001	-0.1229	0.2457	2.0353	0.837	3.927	0.50
Ligand 4	-0.1906	-0.0097	-0.1001	0.1808	2.7649	0.754	5.429	0.55
ZnCl ₂	-0.3241	-0.1042	-0.2141	0.2199	2.2736	2.836	1.797	0.97
CuCl ₂	-0.3795	-0.1135	-0.2465	0.2660	1.8797	3.107	0.290	0.93
CoCl ₂	-0.3008	-0.0024	-0.1516	0.2984	1.6756	1.048	2.430	0.51
NiCl ₂	-0.3006	-0.0013	-0.1510	0.2993	1.6705	1.035	2.436	0.50
Zn(OOCCH ₃)	-0.3833	-0.1281	-0.2557	0.2551	1.9599	3.485	0.188	1.00
Cu(OOCCH ₃)	-0.3571	-0.1445	-0.2508	0.2126	2.3518	4.024	0.899	1.18
Co(OOCCH ₃)	-0.3302	-0.0049	-0.1676	0.3253	1.5370	1.174	1.631	0.52
Ni(OOCCH ₃)	-0.3314	-0.0200	-0.1757	0.3114	1.6057	1.348	1.598	0.56

Tableau III. 1: Energies HOMO, LUMO, dureté η , potentiel chimique électronique μ , mollesse S, électrophilie ω et nucléophilie N et ΔN_{\max} des systèmes réactifs.

ii. Les calculs de l'indice d'électrophilie ω justifient bien le caractère électrophile des sels métalliques, de plus ces calculs montrent que le sel **Cu (OOCCH₃)₂** présente la plus grande électrophilie ($\omega = 4.024$ eV), donc c'est le meilleur agent électrophile parmi les autres sels métalliques. Ces résultats sont également confirmés par le calcul de ΔN_{\max} qui montre que le sel métallique **Cu(OOCCH₃)** peut acquérir la plus grande charge électronique (ΔN_{\max} (**Cu(OOCCH₃)**) = 1.18). Ces résultats sont en parfait accord avec les constatations expérimentales.

iii. Les calculs de l'indice de nucléophilie N justifient bien le caractère nucléophile des bases de Schiff en particulier le **Ligand 4** qui présente la plus grande valeur de nucléophilie (N (**Ligand4**) = 5.43 eV).

iv. La meilleure coordination ligand-Métal peut être rationalisée par :

v. Le calcul des différences d'électrophilie $\Delta\omega$ entre l'électrophilie du ligand et l'électrophilie du sel métallique. Cette entité conceptuelle montre que la meilleure interaction correspond à la plus grande valeur de différence d'électrophilie $\Delta\omega$ c'est-à-dire une grande polarité de la réaction.

Egalement par le calcul des gaps énergétiques $|\text{HOMO}_{(\text{ligand})} - \text{LUMO}_{(\text{sel métallique})}|$. La meilleure interaction correspond à la plus petite valeur du gap énergétique $|\text{HOMO}_{(\text{ligand})} - \text{LUMO}_{(\text{sel métallique})}|$.

Les résultats trouvés sont rassemblés dans le **Tableau III.2**

Chapitre III : ELUCIDATION DU MECANISME DE LA COMPLEXATION DES BASES DE SCHIFF AVEC LES METAUX DE TRANSITION. UNE ETUDE DFT

	Zn(OOCCH ₃) ₂		Cu(OOCCH ₃) ₂		Co(OOCCH ₃) ₂		Ni(OOCCH ₃) ₂		Zn(Cl) ₂		Cu(Cl) ₂		Co(Cl) ₂		Ni(Cl) ₂	
	Gap	$\Delta\omega$	Gap	$\Delta\omega$	Gap	$\Delta\omega$	Gap	$\Delta\omega$	Gap	$\Delta\omega$	Gap	$\Delta\omega$	Gap	$\Delta\omega$	Gap	$\Delta\omega$
Ligand1	5.220	2.407	4.775	2.946	8.572	0.096	8.162	0.270	8.733	1.758	5.618	2.029	8.640	0.030	8.670	0.043
Ligand2	3.312	2.510	2.867	3.048	6.664	0.198	6.253	0.372	6.825	1.860	3.710	2.131	6.732	0.072	2.867	0.060
Ligand3	3.200	2.649	2.755	3.187	6.552	0.337	6.141	0.511	6.712	1.999	3.598	2.270	6.620	0.211	3.200	0.199
Ligand4	1.698	2.731	1.253	3.270	5.050	0.420	4.639	0.594	5.210	2.082	2.096	2.353	5.117	0.294	5.050	0.281

Tableau III. 2:Gap énergétique |HOMO (ligand) - LUMO (sel métallique) | et différence d'électrophilie $\Delta\omega$. Les valeurs sont données en eV.

Ces résultats montrent que :

La coordination entre les bases de Schiff en particulier le **Ligand 4** et le sel métallique **Cu(OOCCH₃)₂** présente une polarité importante traduite par la plus grande valeur de $\Delta\omega$ entre l'électrophilie du **Ligand 4** et celle de **Cu(OOCCH₃)₂** ($\Delta\omega = 3.27$ eV) et le plus petit gap énergétique ($|\text{HOMO}_{(\text{ligand4})} - \text{LUMO}_{(\text{Cu}(\text{OOCCH}_3)_2)}| = 1.25$ eV). Ce résultat explique clairement la préférence expérimentale qui favorise la coordination de la base de Schiff **Ligand 4** avec le sel métallique **Cu(OOCCH₃)₂**.

En conclusion

Ces résultats confirment que l'acétate de cuivre (II) Cu (OOCCH₃)₂ avec le caractère électrophile le plus élevé est le choix approprié pour la coordination avec Ligand 4 qui est le meilleur nucléophile.

III.2. ETUDE DE LA REACTIVITE LOCALE DE LA COORDINATION LIGAND-METAL EN UTILISANT LES INDICES LOCAUX DE LA DFT CONCEPTUELLE

L'analyse des indices locaux d'électrophilie ω_k et de nucléophilie N_k dans une molécule permet de caractériser les centres les plus électrophiles et les plus nucléophiles dans la molécule. De nombreux travaux théoriques consacrés à l'étude des mécanismes moléculaires des réactions polaires impliquant des réactifs non symétriques ont montré que l'interaction électrophile –nucléophile la plus favorable est celle associée à l'interaction à deux centres entre le centre le plus électrophile de l'électrophile et le centre le plus nucléophile de l'autre molécule nucléophile [80].

Dans la disposition de notre étude, nous avons utilisé ce modèle polaire en se basant sur la fonction de Parr pour calculer les indices locaux ω_k et N_k (voir **section I**).

Les indices d'électrophilie locales ω_k des atomes métalliques dans les sels métalliques électrophiles (électrophiles) et les indices des nucléophilies locales N_k des atomes d'azote des ligands sont mentionnés dans la **Figure III. 4**.

Chapitre III : ELUCIDATION DU MECANISME DE LA COMPLEXATION DES BASES DE SCHIFF AVEC LES METAUX DE TRANSITION. UNE ETUDE DFT

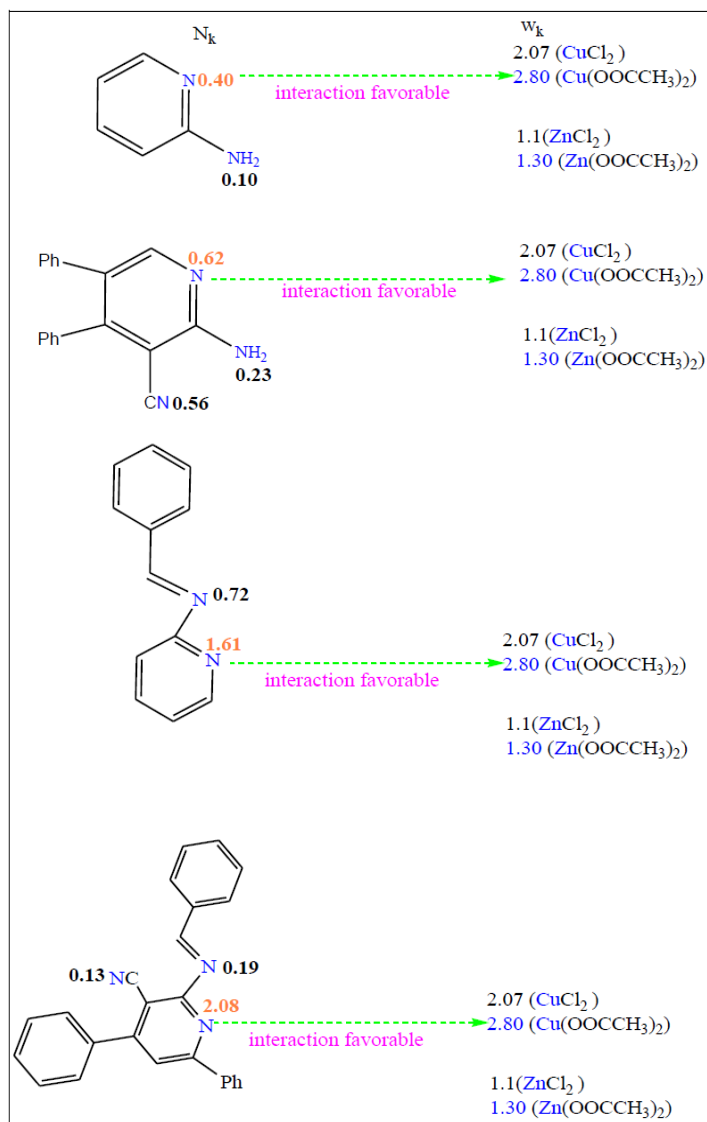


Figure III. 4: Illustration de l'interaction électrophile-nucléophile bicentre favorisée entre les atomes d'azotes des ligands et l'atome métallique pour les différents sels métalliques. Les valeurs de N_k et ω_k sont données respectivement pour le ligand et pour le métal.

Les résultats illustrés dans la **figure III. 4** montrent que :

- i. Les **ligands 1** et **2** sont liés au métal *via* une coordination entre le N-pyridine et le N-NH₂ et le métal, tandis que les bases de Schiff, **ligand 3** et **4** vont se coordonner avec le métal *via* l'interaction entre les atomes N-pyridine et le N=C et le métal.
- ii. L'interaction électrophile-nucléophile la plus favorisée aura lieu entre le N-pyridine (le site le plus nucléophile dans tous les ligands) et l'atome métallique.
- iii. L'indice d'électrophilie du site du métal augmente en passant du Zn au Cu et cette augmentation est remarquable dans le cas du sel métallique **Cu (OOCCH₃)₂**. De même, l'indice de nucléophilie du site N-pyridine augmente en passant de **Ligand 1** au **Ligand 4** ce qui conduit à une

Chapitre III : ELUCIDATION DU MECANISME DE LA COMPLEXATION DES BASES DE SCHIFF AVEC LES METAUX DE TRANSITION. UNE ETUDE DFT

augmentation de la polarité de la liaison N-pyridine...Métal en particulier, dans le cas de la coordination entre **Ligand 4**...Cu (OOCCH₃)₂.

iv. Ce résultat confirme bien les constatations tirées de la section **III.1.**, de plus et à partir de ces résultats on a déduit que :

- *Les sites responsables au caractère nucléophile des ligands sont sans aucun doute, le N-pyridine avec une intervention du N- NH- dans le cas des bases de Schiff.*
- *Le site responsable à l'électrophilie des sels métalliques est bien le métal.*
- *La coordination la plus favorisée aura lieu entre le **Ligand 4** et le sel métallique Cu(OOCCH₃)₂.*

III.3. ETUDE CINETIQUE ET THERMODYNAMIQUE DE LA COORDINATION LIGAND-METAL :

Afin de confirmer les résultats expérimentaux qui montrent que la meilleure coordination c'est-à-dire celle qui conduit au complexe le plus stable, s'effectue en **bidenté** entre le **ligand 4** et le sel Cu(OOCCH₃)₂. Nous avons mené une étude cinétique et thermodynamique comparative des coordinations mono- et bidenté entre le **Ligand 4** qui est sélectionné comme le meilleur ligand dans les sections **II.** et **III.** et les sels métalliques Cu(OOCCH₃)₂, Zn(OOCCH₃)₂, CuCl₂, et ZnCl₂ .

Les géométries des états de transition TS-Ligand4-Cu(OOCCH₃)₂, TS-Ligand4-Zn(OOCCH₃)₂, TS-Ligand4-Cu(Cl)₂, TS-Ligand4-Zn(Cl)₂, TS-(Ligand4)₂-Cu(OOCCH₃)₂, TS-(Ligand4)₂-Zn(OOCCH₃)₂, TS-(Ligand4)₂-Cu(Cl)₂, et TS-(Ligand4)₂-Zn(Cl)₂ qui correspondent respectivement aux coordinations mono et bidentées entre le **Ligand 4** et les sels Cu(OOCCH₃)₂, Zn(OOCCH₃)₂, CuCl₂, et ZnCl₂ sont illustrées dans la **figure III. 5.**

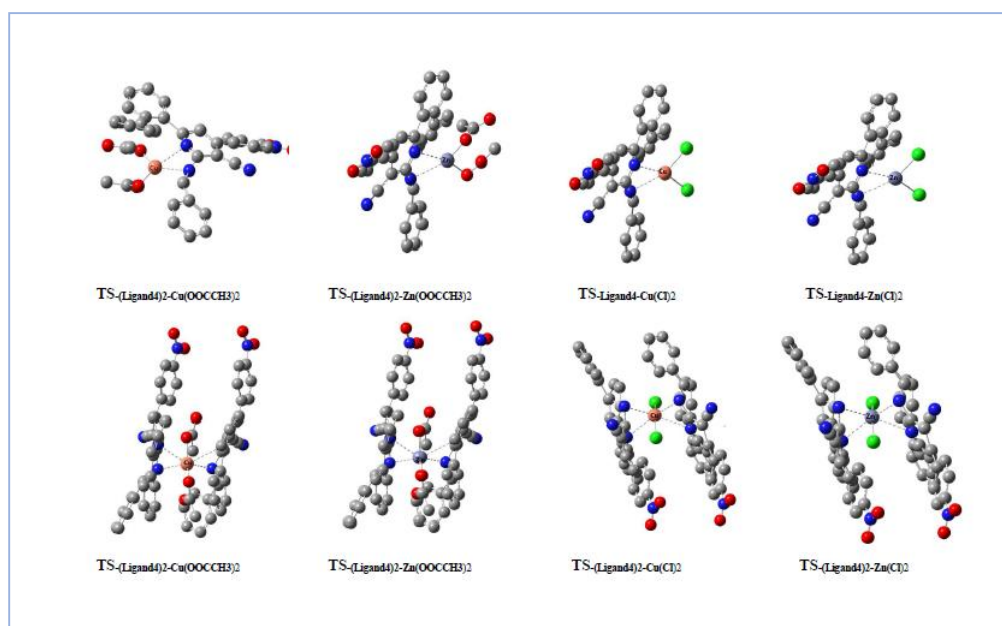


Figure III. 5: Géométries des états de transition correspondant à la coordination mono et bidentée de Ligand 4 avec les sels métalliques de Cuivre et de Zinc.

Les calculs des énergies, des barrières d'activations et des énergies de réaction des sels métallique **Cu(OOCCH₃)₂**, **Zn(OOCCH₃)₂**, **Cu(Cl)₂**, et **Zn(Cl)₂**, de **Ligand 4**, des états de transition **TS-Ligand4-Cu(OOCCH₃)₂**, **TS-Ligand4-Zn(OOCCH₃)₂**, **TS-Ligand4-Cu(Cl)₂**, **TS-Ligand4-Zn(Cl)₂**, **TS-(Ligand4)₂-Cu(OOCCH₃)₂**, **TS-(Ligand4)₂-Zn(OOCCH₃)₂**, **TS-(Ligand4)₂-Cu(Cl)₂**, et **TS-(Ligand4)₂-Zn(Cl)₂** et des complexes **C-Ligand4-Cu(OOCCH₃)₂**, **C-Ligand4-Zn(OOCCH₃)₂**, **C-Ligand4-Cu(Cl)₂**, **C-Ligand4-Zn(Cl)₂**, **C-(Ligand4)₂-Cu(OOCCH₃)₂**, **C-(Ligand4)₂-Zn(OOCCH₃)₂**, **C-(Ligand4)₂-Cu(Cl)₂**, et **C-(Ligand4)₂-Zn(Cl)₂** sont résumés dans le **tableau III.3**.

Chapitre III : ELUCIDATION DU MECANISME DE LA COMPLEXATION DES BASES DE SCHIFF AVEC LES METAUX DE TRANSITION. UNE ETUDE DFT

systeme	E (u.a.)	ΔE (kcal/mol)
Ligand4	-1562.6812	
CuCl ₂	-2560.5770	
ZnCl ₂	-2699.4860	
Cu(OOCCH ₃) ₂	-2247.2915	
Zn(OOCCH ₃) ₂	-2386.2912	
TS-Ligand4-Cu(Cl) ₂	-4123.2359	14.0
TS-Ligand4-Zn(Cl) ₂	-4262.1410	16.4
C-Ligand4-Cu(Cl) ₂	-4123.2689	-6.7
C-Ligand4-Zn(Cl) ₂	-4262.1692	-1.3
TS-Ligand4-Cu(OOCCH ₃) ₂	-3809.9600	8.0
TS-Ligand4-Zn(OOCCH ₃) ₂	-3948.9580	9.0
C-Ligand4-Cu(OOCCH ₃) ₂	-3809.9882	-9.7
C-Ligand4-Zn(OOCCH ₃) ₂	-3948.9770	-2.9
TS-(Ligand4) ₂ -Cu(Cl) ₂	-5685.9281	7.1
TS-(Ligand4) ₂ -Zn(Cl) ₂	-5824.8350	8.4
C-(Ligand4) ₂ -Cu(Cl) ₂	-5685.9520	-7.9
C-(Ligand4) ₂ -Zn(Cl) ₂	-5824.8550	-4.1
TS-(Ligand4) ₂ -Cu(OOCCH ₃) ₂	-5372.6510	1.8
TS-(Ligand4) ₂ -Zn(OOCCH ₃) ₂	-5511.6480	3.5
C-(Ligand4) ₂ -Cu(OOCCH ₃) ₂	-5372.6760	-13.9
C-(Ligand4) ₂ -Zn(OOCCH ₃) ₂	-5511.6698	-10.2

Tableau III. 3: Energies E et Energie relatives ΔE des systèmes réactifs, des états de transition et des complexes.

Les profils énergétiques comparatifs correspondent aux coordinations mono- et bidenté est illustrée dans la **Figure III. 6**.

Chapitre III : ELUCIDATION DU MECANISME DE LA COMPLEXATION DES BASES DE SCHIFF AVEC LES METAUX DE TRANSITION. UNE ETUDE DFT

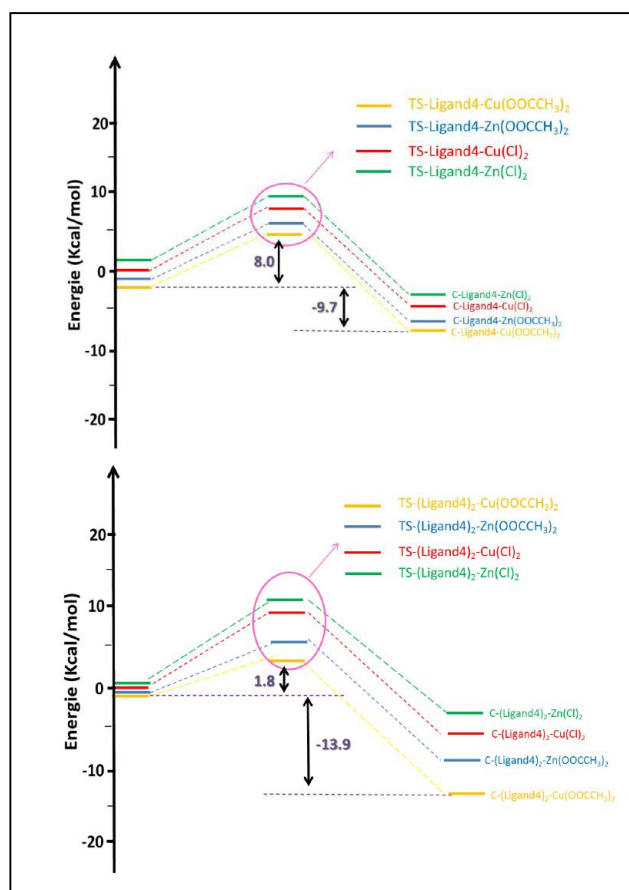


Figure III. 6: Profils énergétiques comparatifs correspondent aux coordinations mono et bidentée du des sels du Cuivre et du Zinc avec le Ligand 4.

L'analyse des structures géométriques et des énergies montre que :

- la coordination monodentée entre le **Ligand 4** et les sels métalliques s'effectue dans un arrangement **plan carré**, tandis que les coordinations bidentées ont une géométrie **octaédrique**.
- Les barrières d'activation correspondant aux coordinations bidentées sont plus faibles que celles correspondant aux coordinations monodentées, donc les complexes bidentés sont favorisés cinétiquement par rapport aux complexes monodentés.
- L'analyse des profils énergétiques montre que le complexe **C-(Ligand4)₂-Cu (OOCCH₃)₂** est favorisé cinétiquement (a la barrière d'activation la plus faible $\Delta E^\ddagger = 1.8$ kcal/mol) et thermodynamiquement (a l'énergie de réaction la plus faible $\Delta E^\ddagger = -13.9$ kcal/mol), en effet, la barrière d'activation a été diminuée de 6.2 kcal/mol en passant de la coordination monodentée à la coordination bidentée.
- Ces résultats justifient que les métaux se coordonnent préférentiellement en bidenté et ceci confirme bien les constatations expérimentales trouvées dans la partie expérimentale du mémoire.

Chapitre III : ELUCIDATION DU MECANISME DE LA COMPLEXATION DES BASES DE SCHIFF AVEC LES METAUX DE TRANSITION. UNE ETUDE DFT

Conclusion

- ✓ Dans le contexte de ce chapitre et afin de mieux comprendre la réactivité des ligands vis à vis des sels métalliques, des indices globaux de la DFT conceptuelle ont été calculés. Ces descripteurs quanto-chimiques montrent que le **Cu (OOCCH₃)₂** avec le caractère électrophile le plus élevé est le choix approprié pour la coordination avec **Ligand 4** qui est le meilleur nucléophile.

- ✓ les sites responsables au caractère nucléophile des ligands sont sans aucun doute, le N-pyridine avec une intervention du N- NH- dans le cas des bases de Schiff et le site responsable à l'électrophilie des sels métallique est bien le métal. Ce résultat est bien rationalisé par le calcul des indices locaux de la DFT conceptuelle ω_k et N_k .

- ✓ L'analyse des géométries et des énergies des réactifs, états de transition et complexes montre que le complexe octaédrique **C-(Ligand4)₂-Cu(OOCCH₃)₂** est favorisé cinétiquement et thermodynamiquement. Ces résultats justifient que les métaux se coordonnent préférentiellement en bidenté et ceci confirment bien les constatations expérimentales trouvées dans la partie expérimentale du mémoire.

- ✓ Ceci représente un support important aidant l'expérimentateur à cibler son travail vers le complexe qui représente un intérêt biologique, pharmaceutique, électrochimique...etc.

Conclusion générale

Ce travail de mémoire comporte deux grandes parties, dans la première nous avons synthétisé et caractérisé une série de complexes de Zinc, Nickel et Cobalt avec la 2-aminopyridine et ses dérivées. Dans la deuxième partie, nous avons réalisé une étude théorique moyennant la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) dans le but de confirmer nos résultats expérimentaux.

Dans un premier temps nous avons préparé une série de complexes de zinc, nickel et cobalt avec le ligand 2-aminopyridine et ces dérivées. Ces complexes sont insolubles dans la majorité des solvant organiques. Nous avons caractérisé ces complexes par des analyses spectrales IR, UV-visible et par l'absorption atomique.

L'étude spectrale montrent que les ligand 2-aminopyridine se coordonne à l'atome d'azote N-pyridine et l'atome d'azote N aminique et pour le ligand benzylidene-pyridin-2-yl-amine se coordonne à l'atome d'azote N-pyridine et l'atome N-imine.

Dans un deuxième temps nous avons évalué l'activité antioxydante de ces ligands dérivée 2-aminopyrine et ces complexes synthétisés par 2 méthodes FeCl_2 et DDPH. Les résultats de ces études montrent que nos complexes ont un meilleur pouvoir antioxydant par rapport aux ligands seuls. Le 2-aminopyridine c'est le ligand qui a donné l'activité la plus faible par rapport aux autres ligands pour les deux méthodes.

Dans un troisième temps nous avons réalisé une étude théorique moyennant la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) pour confirmer les constatations expérimentales déduites dans la partie expérimentale, et de prédire le mode de coordination mono denté ou bidenté avec les sels métalliques. Les résultats de ces études montrent que les sites responsables au caractère nucléophile des ligands sont sans aucun doute, le N-pyridine avec une intervention du N- NH- dans le cas des bases de Schiff et le site responsable à l'électrophilie des sels métalliques est bien le métal. Ainsi les métaux se coordonnent préférentiellement en bidenté donc ce qui confirme les résultats expérimentaux.

Les résultats obtenus dans ce travail sont prometteurs et nous encourage à nous investir davantage dans ce domaine.

Nos objectifs sont :

- Essayer de cristalliser les complexes obtenus
- Faire des analyses DRX pour confirmer les structures proposées
- Faire une évaluation d'autres activités biologiques

Références

- [1] M. MARINESCU. 2-AMINOPYRIDINE – A CLASSIC AND TRENDY PHARMACOPHORE, *Int J Pharm Bio Sci*, 8(2),**2017**, 338-355.
- [2] M. Gerloch et EC.Constable ,*Transition metal chemistry*, Editions VCH., Weinheim, New York, Tokyo, 211 (2000).
- [3]McCall, K. A.; Huang, C.; Fierke, C. A. Function and Mechanism of Zinc Metalloenzymes. *J. Nutr.* **2000**, 130 (5), 1437S-1446S.
- [4] D. G. Barceloux .”Cobalt”. *Clinical Toxicology*, 37(2), **1999**,pp 201–216 .
- [5] S.Prashant., R.K.S. Dhakarey.*Synthesis Characterization And Antimicrobial Studies Of Metal Complexes With Schiff Bases Derived From 2-Thienyl Glyoxal*, *Rasayan j.chem.* Vol.2, No.4,**2009**, 869-874
- [6] P. A Kulkarni., S.I. Habib., D. V. Saraf., M. M. Deshpande. Synthesis, Spectral Analysis and Antimicrobial Activity of some new transition metal complexes derived from 2, 4-dihydroxy acetophenones, *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, vol 3,**2012**, 107-113.
- [7] Gudasi, K. B.; Goudar, T. R. Synthesis and Characterization of Lanthanide (III) Complexes Withsalicylidene-2-Aminopyridine. *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.* **2000**, 30 (10), 1859–1869.
- [8] A. Yamamoto, *Organotransition Metal Chemistry Fundamental Concepts and Applications*, John Wiley, New York., **1986**.
- [9] D. G. Barceloux . ”Cobalt”. *Clinical Toxicology*, 37(2), **1999**, pp 201–216.
- [10] Giuseppe Genchi. ,Alessia Carocci., Graziantonio Lauria,Maria Stefania Sinicropi., Alessia Catalano .”Nickel: Human Health and Environmental Toxicology”, **2020** Feb,17(3),679.
- [11]A.F.Chiboub,**1991** . Thèse doctorat « Propriétés thermodynamiques et spectroscopiques des chlorocomplexes de cobalt(ii) et de nickel(ii) dans quelques solvants aprotiques », Université Louis Pasteur (Stasbourg).
- [12] J.Trepreau ,**2011**. Thèse doctorat « Perception du stress métallique (nickel/cobalt) par le système de signalisation transmembranaire Cnr chez *Cupriavidus metallidurans* CH34 », 'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE.
- [13] Mokhnache, K.; Karbab, A.; Charef, N. SCHIFF BASES : CLASSIFICATION AND APPLICATIONS LES BASES DE SCHIFF : CLASSIFICATION ET APPLICATIONS. **2020**, 19 (4), 7
- [14] Benzenine, D.; Kibou, Z.; Belhadj, F.; Baba-Ahmed, I.; Vázquez-Tato, M. P.; Seijas, J. A.; Choukchou-Braham, N. Efficient Multicomponent Catalyst-Free Synthesis of Substituted 2-Aminopyridines. *Chem. Proc.* **2020**, 3 (1), 125
- [15]F.Nouali,**2019**, Thèse doctorat «Les 2-Aminopyridines : Synthèse, Coordination, Corrosion et Fluorescence. Synthèse des Isoindoline-1,3-diones ».Université de Tlemcen.

- [16] Kalarani, R.; Sankarganesh, M.; Kumar, G. G. V.; Kalanithi, M. Synthesis, Spectral, DFT Calculation, Sensor, Antimicrobial and DNA Binding Studies of Co(II), Cu(II) and Zn(II) Metal Complexes with 2-Amino Benzimidazole Schiff Base. *J. Mol. Struct.* **2020**, *1206*, 127725.
- [17] Nakhaei, A. ; Ramezani, S, Synthesis, Characterization, and Theoretical Studies of the New Antibacterial Zn(II) Complexes from New Fluorescent Schiff Bases Prepared by imidazo[4',5':3,4]benzo[1,2-c]isoxazole. *Iran. J. Chem. Chem. Eng.*, **38**(4), **2019**.
- [18] Sani, U.; Iliyasu, S. M. Synthesis, Characterization and Antimicrobial Studies on Schiff Base Derived from 2-Aminopyridine and 2-Methoxybenzaldehyde and Its Cobalt (II) and Nickel (II) Complexes. *Bayero J. Pure Appl. Sci.* **2019**, *11* (1), 214.
- [19] Sobola, A.; Watkins, G.; van, B. Synthesis, Characterization and Biological Study of Cu(II) Complexes of Aminopyridine and (Aminomethyl)Pyridine Schiff Bases. *J. Serbian Chem. Soc.* **2018**, *83* (7–8), 809–819.
- [20] Jafari, M.; Salehi, M.; Kubicki, M.; Arab, A.; Khaleghian, A. DFT Studies and Antioxidant Activity of Schiff Base Metal Complexes of 2-Aminopyridine. Crystal Structures of Cobalt(II) and Zinc(II) Complexes. *Inorganica Chim. Acta* **2017**, *462*, 329–335.
- [21] Abu Ali, H.; Omar, S. N.; Darawsheh, M. D.; Fares, H. Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity of Zinc(II) Ibuprofen Complexes with Nitrogen-Based Ligands. *J. Coord. Chem.* **2016**, *69* (6), 1110–1122.
- [22] Shabani, F.; Bozorghi, S. J.; Sheykhpour, M. Synthesis, Characterization, Theoretical Calculations and Anti-Tumor Study of 2-Aminopyridine Trifluorotitanium (IV) Complex. *J. Chem. Soc. Pak.*, **37**(06), 2015.
- [23] Alaghaz, A.-N. M. A. Synthesis, Spectral Characterization, Molecular Modeling and Antimicrobial Activity Studies on 2-Aminopyridine-Cyclodiphosph(V)Azane Derivative and Its Homo-Binuclear Zinc(II) Complexes. *J. Mol. Struct.* **2014**, *1068*, 27–42.
- [24] Gopal, K. V.; Jyothi, P. S.; Raju, P. A. G.; Rameshbabu, K.; Sreeramulu, J. Synthesis and Characterization of 2-Amino Pyridine Dithiocarbamate Ligand and Its Cu(II), Co(II) Metal Complexes. **2013**, *10*.
- [25] Mei, L.; Ming, T. H.; Rong, L. Q.; Jie, S.; Zhong, Y. S.; Liang, L. X. The Synthesis of N-Zn, N-Cu Complexes Involving 2-Amino Pyridine and Ethylenediamine Ligands and Application to the Henry Reaction. *J. Chem. Sci.* **2009**, *121* (4), 435–440.
- [26] Koechlin-Ramonatxo, C. Oxygène, stress oxydant et suppléments antioxydants ou un aspect différent de la nutrition dans les maladies respiratoires. *Nutr. Clin. Métabolisme* **2006**, *20* (4), 165–177.
- [27] Defraigne, J. O.; Pincemail, J. *Stress Oxydant Et Antioxydants : Rev Med Liège* **2008**, *63*, 10–19.
- [28] Migdal, C.; Serres, M. Espèces réactives de l’oxygène et stress oxydant. *médecine/sciences* **2011**, *27* (4), 405–412.
- [29] T. DESMIER., **2016**, thèse de doctorat « LES ANTIOXYDANTS DE NOS JOURS : DEFINITION ET APPLICATIONS », UNIVERSITÉ DE LIMOGES.

- [30] Haleng, J. ; Pincemail, J. ; Defraigne. J. O.; Charlier .C.; Chapelle.J.P. Le stress oxydant. *Rev Med Liege* **2007**, 62(10) ,628-638.
- [31] Shekhar, T. C.; Anju, G. Antioxidant Activity by DPPH Radical Scavenging Method of *Ageratum Conyzoides* Linn. Leaves. *Am. J. Ethnomedicine* 6. **2014**,1(4),244-249.
- [32] Xie, J.; Schaich, K. M. Re-Evaluation of the 2,2-Diphenyl-1-Picrylhydrazyl Free Radical (DPPH) Assay for Antioxidant Activity. *J. Agric. Food Chem.* **2014**, 62 (19), 4251–4260.
- [33] Martínez-Palma, N.; Martínez-Ayala, A.; Dávila-Ortiz, G. DETERMINATION OF ANTIOXIDANT AND CHELATING ACTIVITY OF PROTEIN HYDROLYSATES FROM SPIRULINA (*Arthrospira maxima*) OBTAINED BY SIMULATED GASTROINTESTINAL DIGESTION *Revista Mexicana de Ingeniería Química*, vol. 14(1), **2015**, pp. 25-34.
- [34] MECHERNENE, B., Évaluation de l'activité antioxydante de quelques extraits de la racine de *Bryonia dioica*. **2014**.
- [35] Mladenova, R.; Ignatova, M.; Manolova, N.; Petrova, T.; Rashkov, I. Synthesis, Structural Features and Evaluation of Antibacterial Activities of Two Schiff Bases Derived from 3, 4-Dihydroxybenzhydrazide. *EurPolym J***2002**, 38, 989–999.
- [36] Walsh, O.; Meegan, M.; Prendergast, R.; Al Nakib, T. Synthesis of 3-Acetoxyazetid-2-Ones and 3-Hydroxyazetid-2-Ones with Antifungal and Antibacterial Activity. *Eur. J. Med. Chem.***1996**, 31 (12), 989–1000.
- [37] Singh, K.; Barwa, M. S.; Tyagi, P. Synthesis, Characterization and Biological Studies of Co (II), Ni (II), Cu (II) and Zn (II) Complexes with Bidentate Schiff Bases Derived by Heterocyclic Ketone. *Eur. J. Med. Chem.***2006**, 41 (1), 147–153.
- [38] Zaiyin, H.; Yi, L.; Songsheng, Q.; Ying, F. A Comparative Study on Half-Inhibitory Concentration of Schiff Base-Metal Complexes Reacting with Bacteria. *Thermochim. Acta***1998**, 320 (1–2), 121–126.
- [39] Khan, M. H.; Alauddin, S. Fungitoxicity of the Mannich Bases of 7-Hydroxy-4-Methyl Coumarins. *Pestic. Res. J.***1998**, 10 (1), 105–108.
- [40] Panneerselvam, P.; Nair, R. R.; Vijayalakshmi, G.; Subramanian, E. H.; Sridhar, S. K. Synthesis of Schiff Bases of 4-(4-Aminophenyl)-Morpholine as Potential Antimicrobial Agents. *Eur. J. Med. Chem.***2005**, 40 (2), 225–229.
- [41] Čačić, M.; Molnar, M.; Šarkanj, B.; Has-Schön, E.; Rajković, V. Synthesis and Antioxidant Activity of Some New Coumarinyl-1, 3-Thiazolidine-4-Ones. *Molecules.***2010**, 15 (10), 6795–6809.
- [42] Pandeya, S.; Sriram, D.; Nath, G.; De Clercq, E. Synthesis and Antimicrobial Activity of Schiff and Mannich Bases of Isatin and Its Derivatives with Pyrimidine. *Il Farm.***1999**, 54 (9), 624–628.
- [43] Abu-Hussen, A. A. Synthesis and Spectroscopic Studies on Ternary Bis-Schiff-Base Complexes Having Oxygen and/or Nitrogen Donors. *J. Coord. Chem.***2006**, 59 (2), 157–176.

- [44] Karthikeyan, M. S.; Prasad, D. J.; Poojary, B.; Bhat, K. S.; Holla, B. S.; Kumari, N. S. Synthesis and Biological Activity of Schiff and Mannich Bases Bearing 2, 4-Dichloro-5-Fluorophenyl Moiety. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14* (22), 7482–7489.
- [45] Sharma, B.; Parsania, M.; Baxi, A. Synthesis of Some Azetidiones With Coumarinyl Moiety and Their Antimicrobial Activity. *Org Chem* **2008**, *4*, 304–308.
- [46] Husain, M. I.; Shukla, M.; Agarwal, S. SEARCH FOR POTENT ANTHELMINTICS. ART VII. HYDRAZONES DERIVED FROM 4-SUBSTITUTED 7-COUMARINYLOXYACETIC ACID HYDRAZIDES. *Chem. Informationsdienst* **1979**, *10* (42), no-no.
- [47] Nejo, A. A.; Kolawole, G. A.; Opoku, A. R.; Muller, C.; Wolowska, J. Synthesis, Characterization, and Insulin-Enhancing Studies of Unsymmetrical Tetradentate Schiff-Base Complexes of Oxovanadium (IV). *J. Coord. Chem.* **2009**, *62* (21), 3411–3424.
- [48] Harvey, J. N. On the Accuracy of Density Functional Theory in Transition Metal Chemistry. *Annu. Rep. Sect. C Physical Chem.* **2006**, *102*, 203–226.
- [49] Marcelin, M. R. Contribution à l'étude de La Cinétique Physico-Chimique. *Ann. Phys.* **1915**, *9* (3), 120–231. <https://doi.org/10.1051/anphys/191509030120>.
- [50] Bigeleisen, J. The Effects of Isotopic Substitution on the Rates of Chemical Reactions. *J. Phys. Chem.* **1952**, *56* (7), 823–828. <https://doi.org/10.1021/j150499a002>.
- [51] Eyring, H. The Activated Complex in Chemical Reactions. *J. Chem. Phys.* **1935**, *3* (2), 107–115. <https://doi.org/10.1063/1.1749604>.
- [52] Patra, B.; Samantray, B. *Engineering Chemistry I (for BPUT)*; Pearson Education India, 2010.
- [53] Gupta, M. C. *Statistical Thermodynamics*; **2017**.
- [54] Parker, R. H. *An Introduction to Chemical Metallurgy*; Pergamon Press: Oxford [England]; New York, 1978.
- [55] Dambrowitz, K.; Kuznicki, S. Henry Eyring: A Model Life. *Bull. Hist. Chem.* **2010**, *35* (1), 46.
- [56] Fukui, K.; Yonezawa, T.; Shingu, H. A Molecular Orbital Theory of Reactivity in Aromatic Hydrocarbons. *J. Chem. Phys.* **1952**, *20* (4), 722–725. <https://doi.org/10.1063/1.1700523>.
- [57] Fleming, I. *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Reprint.; Wiley: London, 2007.
- [58] Hohenberg, P.; Kohn, W. Inhomogeneous Electron Gas. *Phys. Rev.* **1964**, *136* (3B), B864.
- [59] Parr, R. G.; Yang, W. Density-Functional Theory of the Electronic Structure of Molecules. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **1995**, *46* (1), 701–728. <https://doi.org/10.1146/annurev.pc.46.100195.003413>.
- [60] Geerlings, P.; De Proft, F.; Langenaeker, W. Conceptual Density Functional Theory. *Chem. Rev.* **2003**, *103* (5), 1793–1874. <https://doi.org/10.1021/cr990029p>.

- [61] Parr, R. G. Density Functional Theory of Atoms and Molecules. In *Horizons of Quantum Chemistry*; Fukui, K., Pullman, B., Eds.; Springer Netherlands: Dordrecht, 1980; pp 5–15. https://doi.org/10.1007/978-94-009-9027-2_2.
- [62] Domingo, L. R.; Pérez, P. The Nucleophilicity N Index in Organic Chemistry. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9* (20), 7168. <https://doi.org/10.1039/c1ob05856h>.
- [63] Kohn, W.; Sham, L. J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Phys. Rev.* **1965**, *140* (4A), A1133–A1138. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.140.A1133>.
- [64] Contreras, R. R.; Fuentealba, P.; Galván, M.; Pérez, P. A Direct Evaluation of Regional Fukui Functions in Molecules. *Chem. Phys. Lett.* **1999**, *304* (5–6), 405–413. [https://doi.org/10.1016/S0009-2614\(99\)00325-5](https://doi.org/10.1016/S0009-2614(99)00325-5).
- [65] Yang, W.; Mortier, W. J. The Use of Global and Local Molecular Parameters for the Analysis of the Gas-Phase Basicity of Amines. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108* (19), 5708–5711.
- [66] Pérez, P.; Domingo, L. R.; Duque-Noreña, M.; Chamorro, E. A Condensed-to-Atom Nucleophilicity Index. An Application to the Director Effects on the Electrophilic Aromatic Substitutions. *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **2009**, *895* (1–3), 86–91.
- [67] Domingo, L. R.; Aurell, M. J.; Pérez, P.; Contreras, R. Quantitative Characterization of the Global Electrophilicity Power of Common Diene/Dienophile Pairs in Diels–Alder Reactions. *Tetrahedron* **2002**, *58* (22), 4417–4423.
- [68] R Domingo, L.; Pérez, P.; Jose Aurell, M.; A Saez, J. Understanding the Bond Formation in Hetero-Diels-Alder Reactions. An ELF Analysis of the Reaction of Nitroethylene with Dimethylvinylamine. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16* (19), 2343–2351.
- [69] Domingo, L. R.; Pérez, P.; Sáez, J. A. Origin of the Synchronicity in Bond Formation in Polar Diels–Alder Reactions: An ELF Analysis of the Reaction between Cyclopentadiene and Tetracyanoethylene. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10* (19), 3841–3851.
- [70] Domingo, L.; Aurell, M.; Pérez, P.; Sáez, J. Understanding the Origin of the Asynchronicity in Bond-Formation in Polar Cycloaddition Reactions. A DFT Study of the 1, 3-Dipolar Cycloaddition Reaction of Carbonyl Ylides with 1, 2-Benzoquinones. *RSC Adv.* **2012**, *2* (4), 1334–1342.
- [71] Domingo, L. R.; Pérez, P.; Sáez, J. A. Understanding the Regioselectivity in Hetero Diels–Alder Reactions. An ELF Analysis of the Reaction between Nitrosoethylene and 1-Vinylpyrrolidine. *Tetrahedron* **2013**, *69* (1), 107–114.
- [72] Ziegler, T. Approximate Density Functional Theory as a Practical Tool in Molecular Energetics and Dynamics. *Chem. Rev.* **1991**, *91* (5), 651–667.
- [73] Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. Development of the Colle-Salvetti Correlation-Energy Formula into a Functional of the Electron Density. *Phys. Rev. B* **1988**, *37* (2), 785–789. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.37.785>.

- [74] Becke, A. Density-Functional Thermochemistry. III. The Role of Exact Exchange (1993) *J. Chem Phys* **98**, 5648.
- [75] Francel, M.; Petro, W.; Hehre, W.; Binkley, J. MS; Gordon, DJ DeFrees and JA Pople. *J. Chem Phys* **1982**, 77 (3654), 16.
- [76] Schlegel, H. B. Optimization of Equilibrium Geometries and Transition Structures. *J. Comput. Chem.* **1982**, 3 (2), 214–218. <https://doi.org/10.1002/jcc.540030212>.
- [77] Schlegel, H. B. GEOMETRY OPTIMIZATION ON POTENTIAL ENERGY SURFACES. In *Advanced Series in Physical Chemistry*; World Scientific Publishing Company, 1995; Vol. 2, pp 459–500. https://doi.org/10.1142/9789812832108_0008.
- [78] Foster, a) J.; Weinhold, F. Natural Hybrid Orbitals. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102 (24), 7211–7218.
- [79] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc; Wallingford CT, 2009.
- [80] Domingo, L. R. A New C–C Bond Formation Model Based on the Quantum Chemical Topology of Electron Density. *RSC Adv.* **2014**, 4 (61), 32415–32428.

Annexes : Les spectres IR :

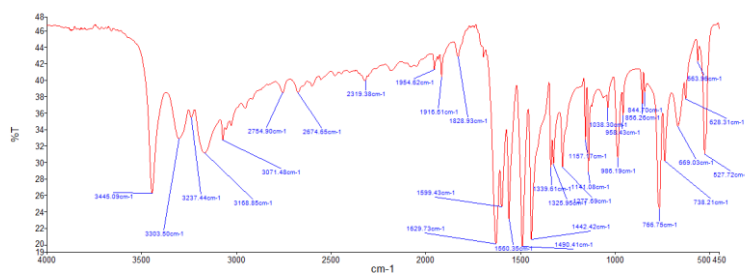


Figure1: Spectre infrarouge de 2-aminopyridine.

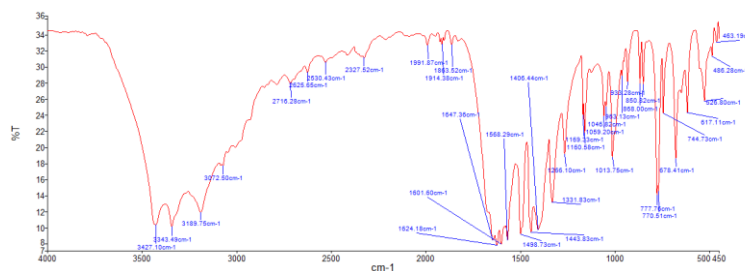


Figure2: Spectre infrarouge de Complexe CI1(2-aminopyridine+ZnCH₃(COO)₂).

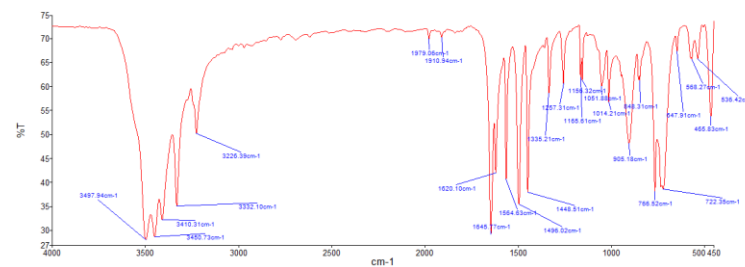


Figure3 : Spectre infrarouge de Complexe CI2(2-aminopyridine+ZnCl₂).

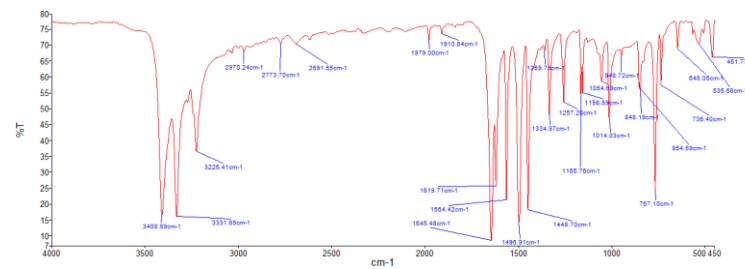


Figure4 : Spectre infrarouge de Complexe CI3(2-aminopyridine+ZnCl₂).

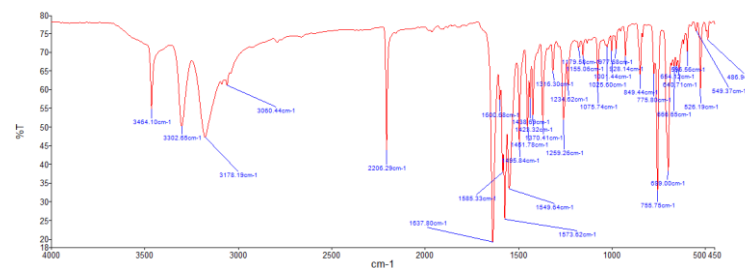


Figure5 : Spectre infrarouge de Complexe CI4(2-amino-4,6 diphenylnicotinonitrile +ZnCl₂).

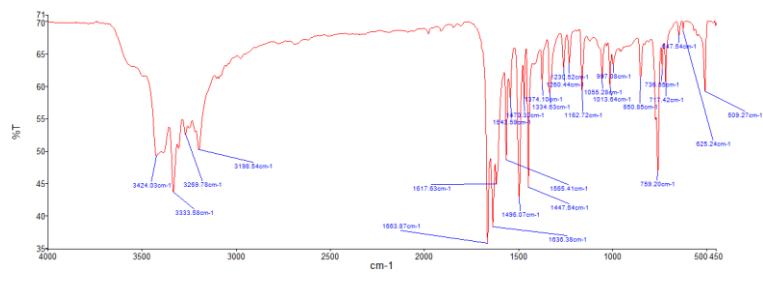


Figure 6 : Spectre infrarouge de Complexe CI6(base de Schiff +ZnCl₂).

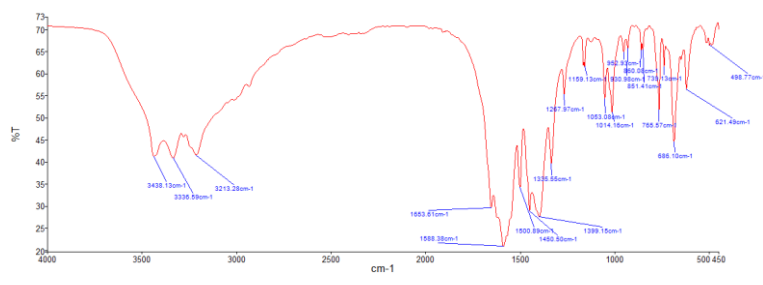


Figure 7 : Spectre infrarouge de Complexe CI7(base de Schiff +ZnCH₃(COO)₂).

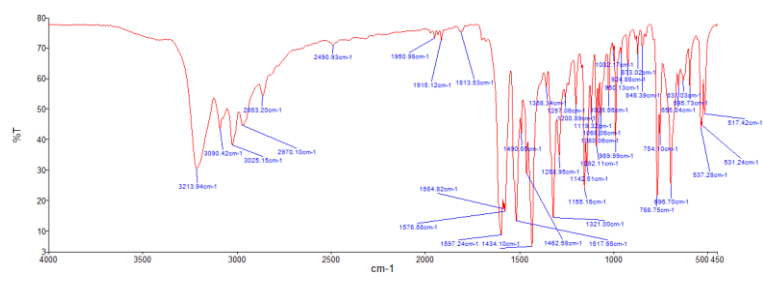


Figure 8 : Spectre infrarouge de base de Schiff.

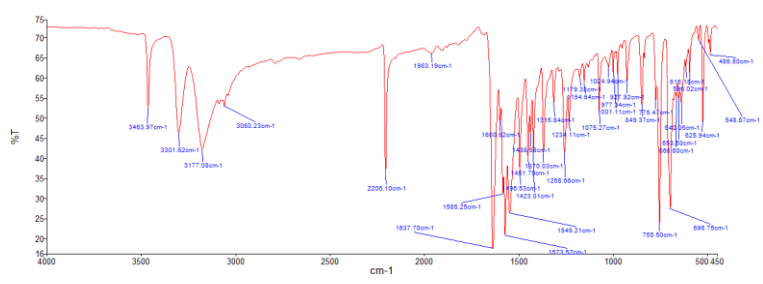


Figure9 : Spectre infrarouge de 2-amino-4,6 diphenylnicotinonitrile .

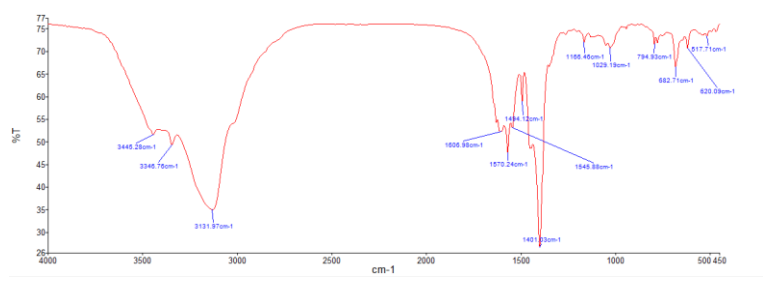


Figure10 : Spectre infrarouge de Complexe CF5(2-aminopyridne+NiCH₃(COO)₂).

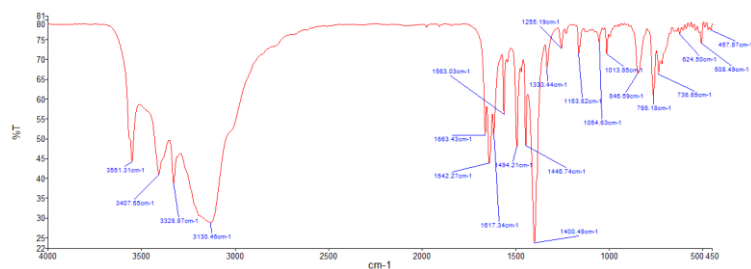


Figure11: Spectre infrarouge de Complexe CF6 (2-aminopyridine+CoCl₂).

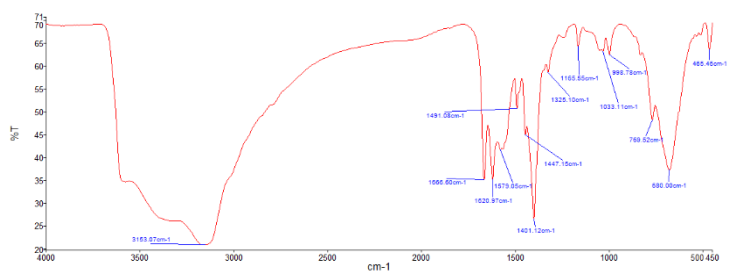


Figure12 : Spectre infrarouge de Complexe CF7(2-aminopyridine+NiCl₂).

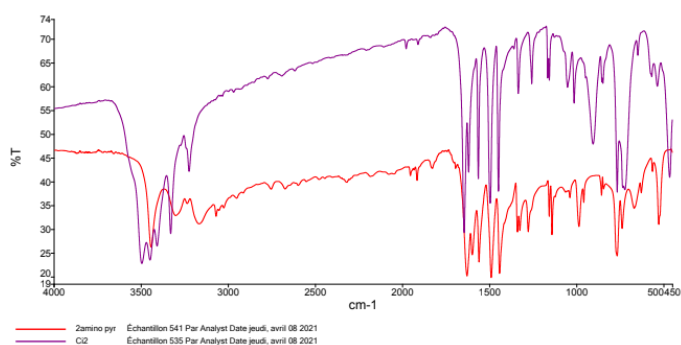


Figure13 : Spectre infrarouge du complexe CI2 et le ligand 2-aminopyridine.

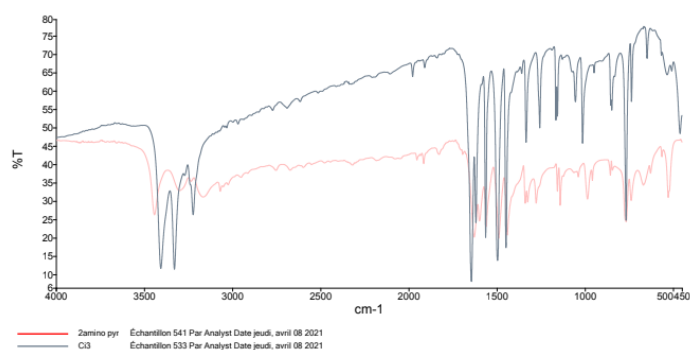


Figure14 : Spectre infrarouge du complexe CI3 et le ligand 2-aminopyridine.

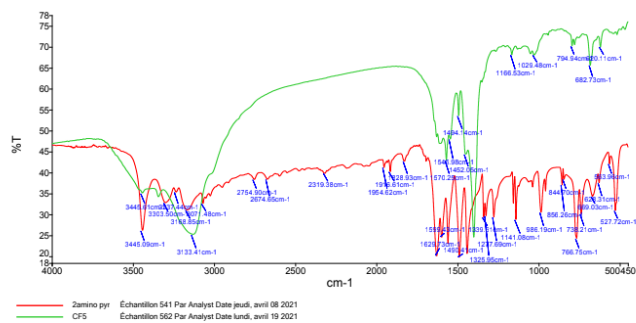


Figure15 : Spectre infrarouge du complexe CF5 et le ligand 2-aminopyridine.

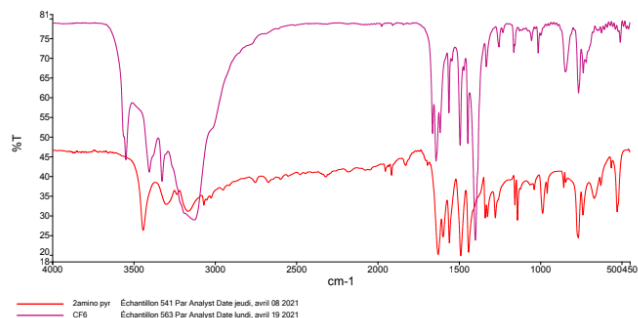


Figure16 : Spectre infrarouge du complexe CF6 et ligand 2-aminopyridine.

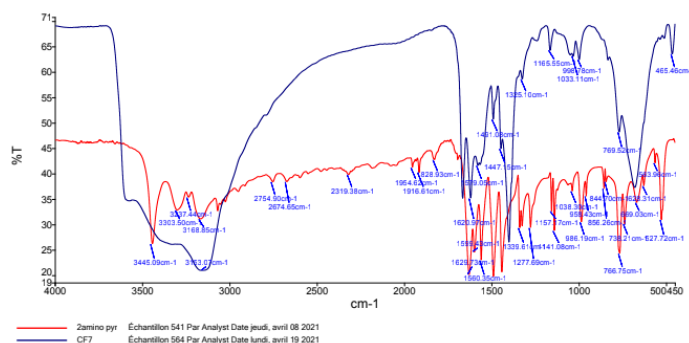


Figure17: Spectre infrarouge du complexe CF7 et le ligand 2-aminopyridine.

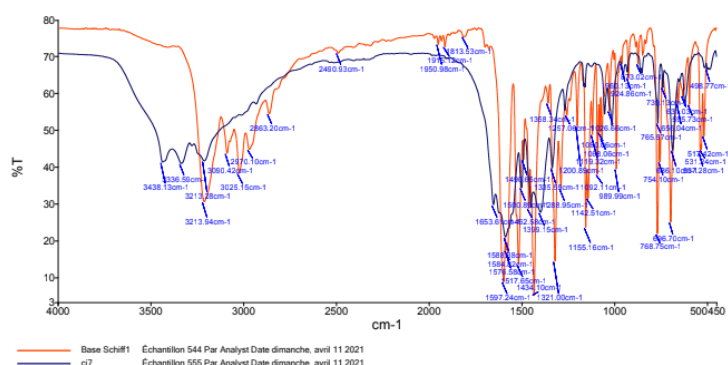


Figure18 : Spectre infrarouge du complexe CI7 et le ligand Base de Schiff.

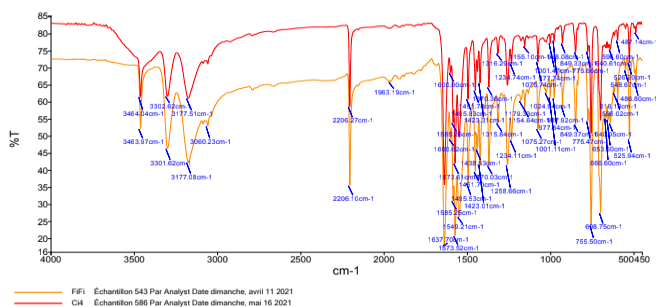


Figure19 : Spectre infrarouge de Complexe CI4 et le ligand 2-amino-4,6 diphenylnicotinonitrile .

Les spectres UV-visible :

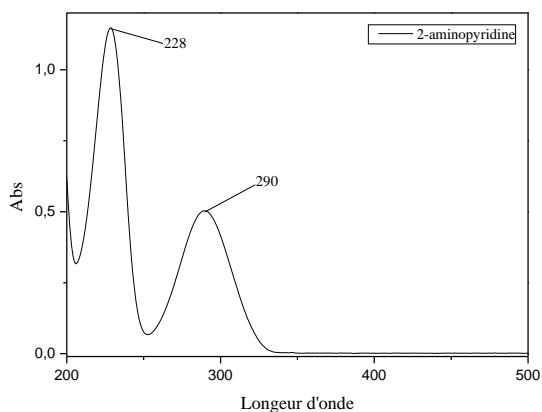


Figure 1: Spectre électronique de ligand 2-aminopyridine.

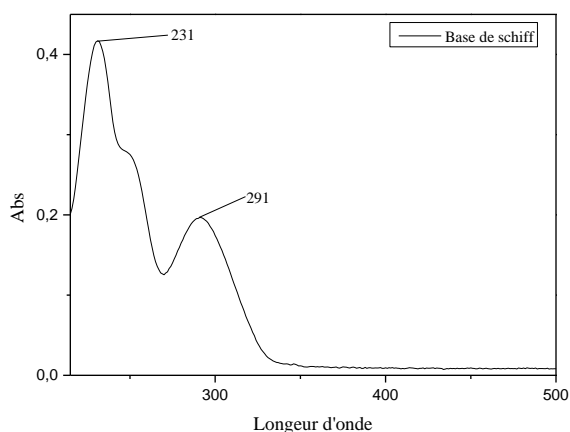


Figure 2: Spectre électronique de ligand Base de Schiff.

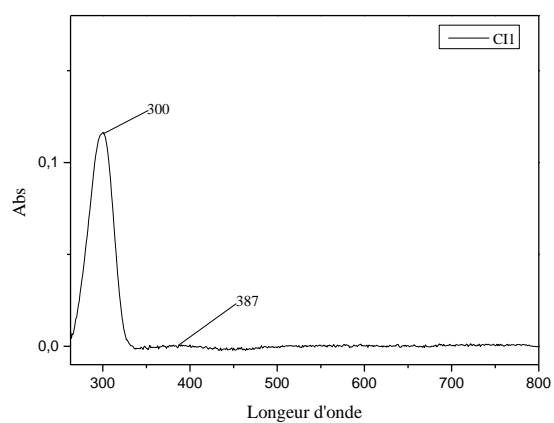


Figure 3: Spectre électronique de complexe CII.

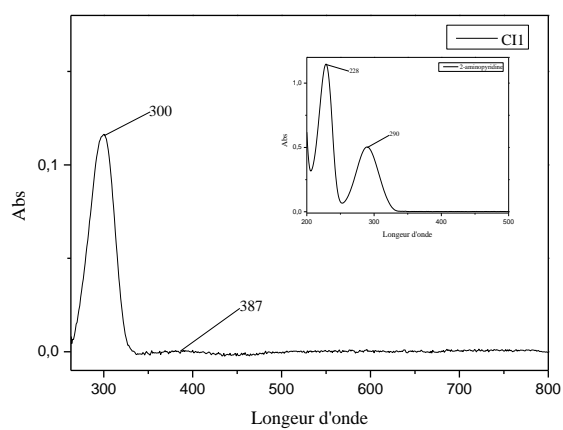


Figure 4: Spectre électronique de complexe CII avec ligand 2-aminopyridine.

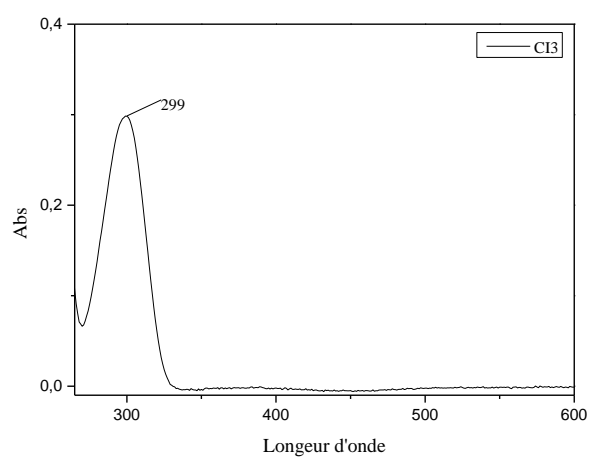


Figure 5: Spectre électronique de complexe CIII.

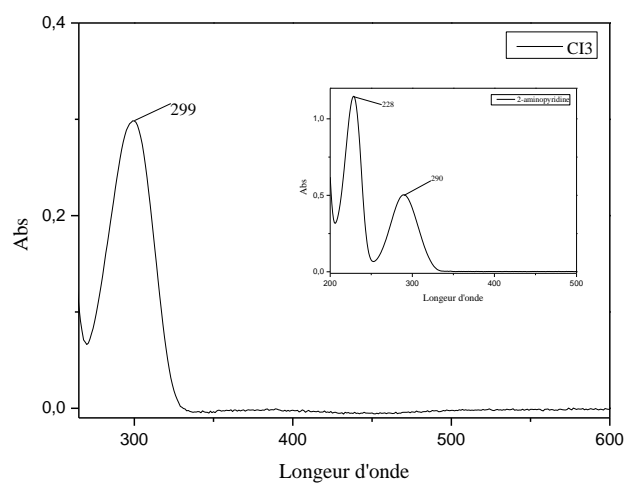


Figure 6: Spectre électronique de complexe CI3 avec ligand 2-aminopyridine.

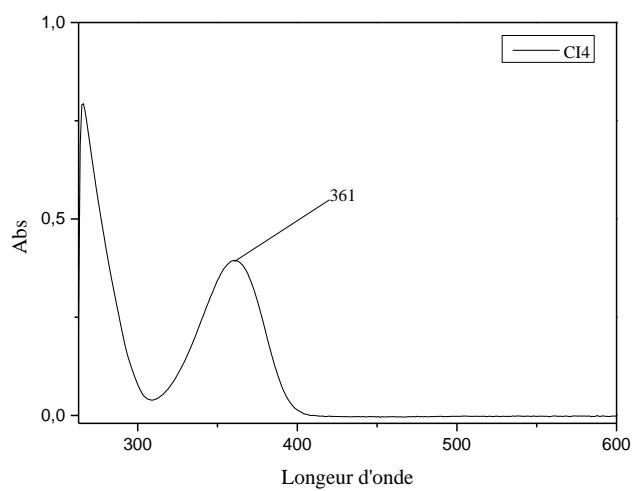


Figure 7: Spectre électronique de complexe CI4.

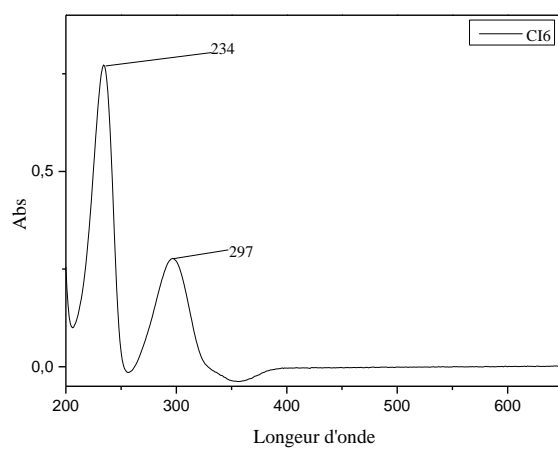


Figure 8: Spectre électronique de complexe CI6.

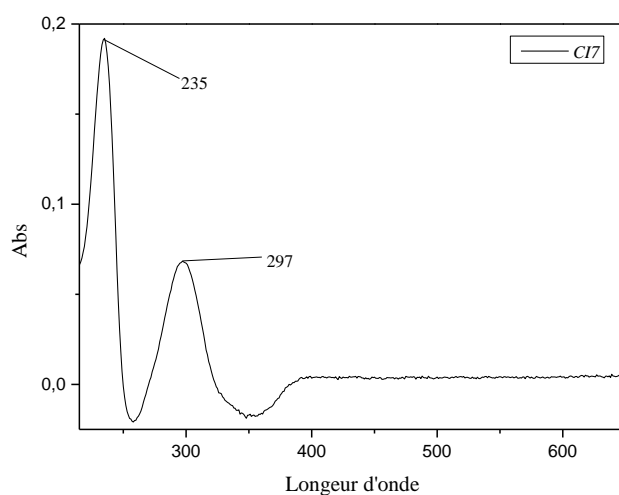


Figure 9: Spectre électronique de complexe CI7.

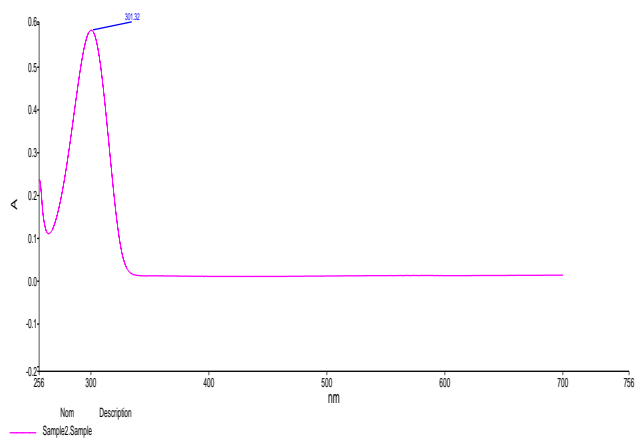


Figure 10: Spectre électronique de complexe CF6.

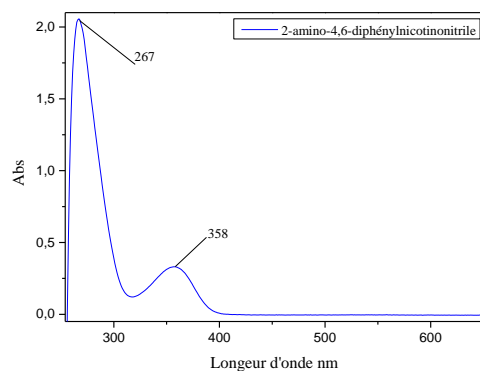


Figure 11: Spectre électronique de ligand 2-amino-4,6 diphenylnicotinonitrile.

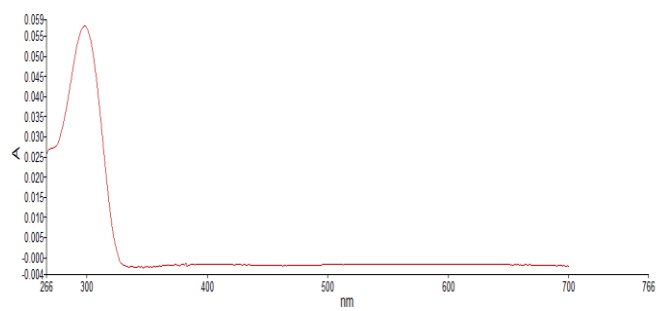


Figure 12 : Spectre électronique de complexe CF5.