

UNIVERSITE DE YAOUNDE I
FACULTÉ DES SCIENCES

CENTRE DE RECHERCHE ET DE
FORMATION DOCTORALE EN
SCIENCES, TECHNOLOGIES ET
GEOSCIENCES

UNITE DE RECHERCHE ET DE
FORMATION DOCTORALE EN
CHIMIE ET APPLICATIONS



UNIVERSITY OF YAOUNDE I
FACULTY OF SCIENCE

POSTGRADUATE SCHOOL OF
SCIENCE, TECHNOLOGY AND
GEOSCIENCE

POSTGRADUATE AND RESEARCH
TRAINING UNIT IN CHEMISTRY
AND APPLICATIONS

DÉPARTEMENT DE CHIMIE INORGANIQUE
INORGANIC CHEMISTRY DEPARTMENT

LABORATOIRE DE CHIMIE INORGANIQUE APPLIQUEE
APPLIED INORGANIC CHEMISTRY LABORATORY

Complexes de V(IV), Co(II), Ni(II) et Cu(II) avec les Bases de Schiff Hétérocycliques : Synthèse, Caractérisation et Activités Biologiques

Thèse présentée et soutenue en vue de l'obtention du **DOCTORAT/Ph.D**
en Chimie

Spécialité : Chimie Inorganique

Option : Chimie de Coordination

Par

NGOUNOU KAMGA Francis Aurelien

(*Matricule* : 07T373)

Master en Chimie Inorganique (UYI)

Sous la direction de :

NDIFON Peter TEKE

Professeur



Année 2022

RÉPUBLIQUE DU CAMEROUN
Paix – Travail – Patrie
UNIVERSITÉ DE YAOUNDÉ 1
FACULTÉ DES SCIENCES
BP 812 Yaoundé



REPUBLIC OF CAMEROON
Peace – Work – Fatherland
THE UNIVERSITY OF YAOUNDE 1
FACULTY OF SCIENCE
P.O. Box 812 Yaoundé

DÉPARTEMENT DE CHIMIE INORGANIQUE
DEPARTMENT OF INORGANIC CHEMISTRY

Attestation de correction du manuscrit de thèse de Doctorat/Ph.D

Nous soussignés, membre du jury de la soutenance de thèse de Doctorat/Ph.D de monsieur NGOUNOUE KAMGA Francis Aurelien, Matricule 07T373, soutenance autorisée par la correspondance N° 000954/UYI/CFRD/URFD/STG du 27 juillet 2018 de Monsieur le Recteur de l' Université de Yaoundé I, attestons que les corrections exigées au candidat lors de cette evaluation faite le lundi 9 mai 2022 ont été réellement effectuée et que le present document peut être déposé sous sa forme actuelle

En foi de quoi le présente attestation est établie et lui délivrée pour servir et valoir ce que de droit./-

Yaoundé le. 31 MAI 2022.....

Président du Jury

MBADCAM Joseph MBADCAM, PhD
Professor

Examineur

AGWARA Moïse ONDOH, PhD
Professor

DÉDICACE

A mes parents

KAMGA Moïse et DESSU pauline

REMERCIEMENTS

Nos sincères remerciements au Prof Agwara Moise Ondoh, Chef de Département de Chimie Inorganique pour son aide, son soutien, sa gentillesse et qui nous a donné l'opportunité de présenter ce travail de thèse.

Les travaux réalisés dans cette thèse ont été effectués au Laboratoire de Chimie Inorganique Appliquée (LCIA), de l'Université de Yaoundé 1 sous la direction du Prof NDIFON Peter TEKE. S'il m'est donné de présenter ce mémoire, c'est à lui que je suis redevable. Ses précieux conseils et la rigueur scientifique dont il fait preuve m'ont guidé, durant ces années de travail de recherche. Je le remercie également pour la formation qu'il m'a transmise, pour son investissement et ses conseils éclairés tout au long de la rédaction de cette thèse. Veuillez trouver ici, Professeur, le témoignage de ma profonde et sincère reconnaissance.

J'adresse également mes vifs remerciements et ma gratitude à tout le personnel du Département de Chimie Inorganique de l'Université de Yaoundé 1, en particulier aux Prof Belombe Michel, Prof Njopwouo Daniel, Prof Ketcha Joseph Mbadcam, Prof Ghogomu Paul Mingo, Prof Ngameni Emmanuel, Prof Laminsi Samuel, Prof Nenwa Justin, Prof Elimbi Antoine, Prof Ngomo Horace, Prof Djoufack Emmanuel, Prof Nanseu Njiki Charles, Prof Ndi Julius, Prof Acayanka Elie, Prof Bey Jean et le Prof Kenne Dedzo G, que je remercie pour l'aide qu'ils m'ont apportée, leurs encouragements et leurs qualités humaines.

Un remerciement spécial au Dr Ngandung Mainsah Evans de l'Université de Buea, pour son aide, ses précieux conseils et sa grande disponibilité pour l'aboutissement de ce travail.

Je suis profondément reconnaissant à mes camarades le Dr Pagna Issah Julio et Mr Noulala Tchatchouang Cedric pour leurs aides, assistances et caractérisation RMN (^1H et ^{13}C) de certains composés au sein des laboratoires de recherche de l'Université de Bielefeld, Allemagne. Mes sincères remerciements au Dr Munvera Fifen Aristide pour son aide et ses efforts dans l'explication et l'interprétation des spectres RMN.

Je tiens également à remercier le Dr Ngouana Thierry du Laboratoire de Phytobiochimie et d'Etudes sur les Plantes Médicinales au Département de Biochimie de l'Université de Yaoundé 1 pour son aide dans les applications biologiques.

Remerciements

Des remerciements vont aux Prof Paboudam Awawou, Prof Nyamen Linda, Prof Ndosiri Bridget et au Dr Nchimi Katia, mes camarades de l'équipe de recherche de Chimie de Coordination de la Faculté des Sciences de l'Université de Yaoundé 1. Une gratitude particulière au Dr Ketchemen Youssou Idriss Kevin, à Yepseu Pamen Adrien, Ngoudjou Line et mes amis Mr Godwin Agbor Tabi et Sandjon Tankio Génère qui ont continué à me soutenir pendant toutes les périodes difficiles de mon travail et pour leur aide et leur gentillesse.

Mes derniers remerciements – et non les moindres – vont enfin à mes petites sœurs Kengne Kamga Nelly Diane et Maouafo Kamga Mispa Adèle. Je leur suis reconnaissant pour leur soutien financier et leur compréhension pendant les périodes les plus difficiles qui ont émaillé la réalisation de ce travail.

SOMMAIRE

DÉDICACE.....	i
REMERCIEMENTS	ii
SOMMAIRE	iv
ACRONYMES ET ABREVIATIONS	vii
LISTE DES TABLEAUX	viii
LISTE DES FIGURES	ix
LISTE DES SCHEMAS	xii
RESUME.....	xiii
ABSTRACT	xv
INTRODUCTION GENERALE	1
I. CHAPITRE I : REVUE DE LA LITTÉRATURE	6
I.1 Les agents antimicrobiens : L’historique et la résistance aux médicaments	6
I.2 Les bases de Schiff	8
I.2.1 Classification des bases de Schiff.....	8
I.2.2 Applications des bases de Schiff	12
I.2.3 Méthodes de synthèse et caractérisation des bases de Schiff.....	14
I.3 Les complexes métalliques des bases de Schiff	16
I.3.1 Synthèse et caractérisation des complexes de bases de Schiff	17
I.3.2 Applications catalytiques des complexes métalliques des bases de Schiff.....	18
I.3.3 Applications biologiques des complexes métalliques des bases de Schiff	18
I.4 La Sulfanilamide.....	21
I.5 La 2-aminopyrimidine	24
I.6 Complexes de bases de Schiff dérivés des pyridines substituées et leurs applications 25	
I.7 Chimie bio-inorganique et propriétés thérapeutiques des métaux de transition	30

I.7.1	Chimie bio-inorganique du vanadium(IV).....	30
I.7.2	Chimie bio-inorganique du cobalt(Co).....	31
I.7.3	Chimie bio-inorganique du nickel(Ni)	31
I.7.4	Chimie bio-inorganique du cuivre(Cu).....	32
I.8	Les antioxydants	33
I.8.1	Les antioxydants naturels dans les aliments.....	33
I.8.2	Les radicaux libres et le stress oxydatif.....	34
I.9	Revue des microorganismes	36
I.10	Problématique	37
I.11	But et objectifs	38
II.	CHAPITRE II : PARTIE EXPÉRIMENTALE	39
II.1	Réactifs et solvants utilisés	39
II.2	Techniques et appareillages utilisés	39
II.2.1	Point de fusion.....	39
II.2.2	Analyse élémentaire.....	41
II.2.3	Résonance magnétique nucléaire(RMN).....	41
II.2.4	Spectroscopie infrarouge.....	42
II.2.5	Spectroscopie UV-visible	43
II.2.6	La diffraction des rayons X sur monocristal.....	43
II.2.7	Analyse thermique gravimétrique	43
II.2.8	Détermination de la conductivité molaire.....	43
II.3	Synthèse des ligands	44
II.3.1	Synthèse des bases de Schiff.....	44
II.3.2	Synthèse du ligand L_I	44
II.3.3	Synthèse du ligand L_{II}	45
II.4	Synthèses des complexes	45
II.4.1	Synthèse des complexes $VO L_I$, $Co L_I$, $Ni L_I$ et $Cu L_I$	45
II.4.2	Synthèse des complexes $VO L_{II}$, $Co L_{II}$, $Ni L_{II}$ et $Cu L_{II}$	45

II.5	Screening de l'activité antimicrobienne des produits de synthèse	45
II.5.1	Préparation des inocula	46
II.5.2	Préparation des milieux de culture et ensemencement.....	46
II.5.3	Préparation des disques et incubation	46
II.6	Tests d'Activités antioxydantes	47
II.6.1	Méthode DPPH(1,1-diphényl-2-picrylhydrazyle)	47
II.6.2	Méthode FRAP (Ferric Ion Reducing Antioxidant Power Assay)	48
III.	CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION	50
III.1	Propriétés physico-chimiques et synthèse des bases de Schiff	50
III.2	Caractérisation spectroscopique des bases de Schiff	51
III.2.1	Spectres infrarouges des bases de Schiff (L _I) et (L _{II}).....	51
III.2.2	Résonance magnétique nucléaire du proton et carbone	53
III.2.3	Spectres ultraviolets visibles des bases de Schiff (L _I) et (L _{II}).....	61
III.3	Synthèse, caractérisation et étude structurale des complexes de VO(II), Co(II), Ni(II) et Cu(II) isolés à l'état solide	62
III.3.1	Propriétés physiques des complexes de V(IV), Co(II), Ni(II) et Cu(II).....	62
III.3.2	Synthèses et propriétés physiques des complexes de L _{II} (l ₁ , l ₂).....	71
III.3.3	Etude des activités biologiques des composés synthétisés	84
III.3.4	Activités antioxydantes des produits de synthèse	85
	CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES	90
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	93
	ANNEXE 1 : Publications	111
	ANNEXE II : Données cristallographiques du complexe C₅₁H₄₀Cu₂N₇O₁₂	112
	ANNEXE III : Spectres infrarouges des ligands L et L_{II} et les complexes Co(L)₂ Cu(L)₂, [Co₂(l₁)₂(l₂)₂] et NiL_{II} superposés	122

ACRONYMES ET ABREVIATIONS

1D : Monodimensionnel

2D : Bidimensionnel

3D : Tridimensionnel

A : Absorbance

ATG : Analyse thermogravimétrique

CC : Chromatographie sur Colonne ouverte (Column Chromatography)

CCM : Chromatographie sur Colonne Mince

COSY : Correlation Spectroscopy (RMN)

d : Doublet (RMN)

dd : Double Doublet (RMN)

DEPT : Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer (RMN)

DMSO-d₆ : DiMéthylSulfOxyde hexaDeutérié (RMN)

EI : Ionisation par impact électronique (Electron Impact ionization, MS)

ESI-MS : Electrospray ionisation- Mass Spectrometry

ESI : Ionisation par électrospray (ElectroSpray Ionization, MS)

HMBC : Heteronuclear Multiple Bond Coherence (RMN)

HSQC : Heteronuclear Single Quantum Coherence (RMN)

HR : Haute Résolution (High Resolution, MS)

I_{C50} : Concentration inhibitrice à 50 % (Inhibitory Concentration of 50 %)

J : Constante de couplage (RMN)

L_I : 4-((phenyl(pyridin-2-yl)methylene)amino)benzenesulfonamide

L_{II} : 1-phenyl-1-(pyridin-2-yl)-N-(pyrimidin-2-yl) methanimine dihydrate

m : Multiplet (RMN)

MS : Spectrométrie de masse (Mass Spectrometry)

m/z : Rapport entre la masse et le nombre de charges élémentaires d'ions (MS)

RMN : Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (Nuclear Magnetic Resonance spectroscopy)

NOESY : Spectroscopie NOE et d'échange (Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy)

s : Singulet (RMN)

t : Triplet (RMN)

TMS : TétraMéthylSilane (RMN, référence pour l'échelle des 2)

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I :	Structures chimiques de certaines bases de Schiff hétérocycliques remarquables, les atomes métalliques impliqués dans la chélation et leurs potentielles activités biologiques.....	14
Tableau II :	Différents types de maladies dérivées de quelques microorganisme.....	37
Tableau III :	Réactifs utilisés.....	39
Tableau IV :	Caractéristiques physico-chimiques des bases Schiff (L _I) et (L _{II}).....	51
Tableau V :	Caractéristiques spectroscopiques IR des bases de Schiff (L _I) et (L _{II})....	53
Tableau VI :	Structure et déplacements chimiques de la RMN- ¹ H et ¹³ C observés dans la base de Schiff (L _I) (δ C, ppm).....	55
Tableau VII :	Structure et déplacements chimiques de la RMN- ¹ H et ¹³ C observés dans la base de Schiff (L _{II}) (δ C, ppm).....	59
Tableau VIII :	Assignations des spectres électroniques des bases de Schiff (L _I) et (L _{II})	61
Tableau IX :	Propriétés physiques et données analytiques de la base Schiff (L _I) et ses complexes.....	65
Tableau X :	Caractéristiques spectroscopiques IR des complexes M(L) ₂	68
Tableau XI :	Assignations des spectres électroniques du ligand L _I et les complexes M(L) ₂	70
Tableau XII :	Valeurs des conductivités molaires des complexes.....	70
Tableau XIII :	Propriétés physiques et données analytiques de la base Schiff (L _{II}) et ses complexes binucléaires.....	73
Tableau XIV :	Caractéristiques spectroscopiques IR des complexes ML _{II}	75
Tableau XV :	Assignations des spectres électroniques des complexes binucléaires ML _{II}	76
Tableau XVI :	Valeurs des conductivités molaires des complexes binucléaires ML _{II}	77
Tableau XVII :	Données Cristallographiques pour [Cu ₂ (l ₁) ₂ (l ₂) ₂](NO ₃) ₂ H ₂ O.CH ₃ CH ₂ O....	82
Tableaux VIII :	Longueurs et angles de liaison sélectionnés pour C ₅₁ H ₄₀ Cu ₂ N ₇ O ₁₂	83
Tableau XIX :	Diamètres des zones d'inhibitions (mm) à l'issue du screening de L _I et ses complexes.....	84
Tableau XX :	Diamètres des zones d'inhibitions à l'issue du screening de L _{II} et ses	85
Tableau XXI :	Activité de piégeage radicalaire à 50% (RSA ₅₀), concentration efficace à 50% (EC ₅₀) et pouvoir anti-radicalaire de L _I et complexes M(L) ₂ contre le radical DPPH.....	86
Tableau XXII :	Activité de piégeage radicalaire à 50% (RSA ₅₀), concentration efficace à 50% (EC ₅₀) et pouvoir anti-radicalaire de L _{II} et complexes ML _{II} contre le radical DPPH.....	87

LISTE DES FIGURES

Figure 1 :	Structure générale des bases de Schiff ⁴⁷	8
Figure 2 :	Structure moléculaire des bases de Schiff polydentées O, N, N, O.....	9
Figure 3 :	Exemple de bases Schiff linéaires N, N donneurs.....	10
Figure 4 :	Structures de quelques bases de Schiff à noyaux aromatiques présentées dans la littérature.....	10
Figure 5 :	Tautomerisation céto-énolique dans les bases de Schiff linéaire mixtes.....	11
Figure 6 :	Exemple de bases de Schiff hétérocycliques aliphatiques.....	11
Figure 7 :	Structure de quelques bases de Schiff hétérocycliques présentées dans la littérature.....	12
Figure 8 :	Applications des bases de Schiff dans les synthèses organique et inorganique.....	13
Figure 9 :	Complexes des bases de Schiff avec diverses applications biologiques ⁹⁴ ...	19
Figure 10 :	Complexes de base de Schiff dérivés de l'isoniazide à effet antibactérien, explorés par Mainsah et <i>al.</i> 2013.....	20
Figure 11 :	Complexes de bases de Schiff à activités antibactériennes.....	20
Figure 12 :	Base de Schiff étudiée par Kuate et <i>al.</i> et ayant conduit à une série de complexes bioactifs.....	21
Figure 13 :	La structure moléculaire de la sulfanilamide.....	22
Figure 14 :	Bases de Schiff à effet anti-inflammatoire, explorés par Omar et <i>al.</i>	22
Figure 15 :	4-((thiophene-2-yl) methyleneamino) phenyl sulfonamide.....	23
Figure 16 :	Bases de Schiff dérivées de la sulfanilamide et la 4-dimethylaminobenzaldehyde substitués	23
Figure 17 :	4-R-3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one Sulfanilamide.....	24
Figure 18 :	Structure de la 2-Aminopyrimidine.....	25
Figure 19 :	Synthèse de la pyrimido [1,2 -a] pyrimidine.....	25
Figure 20 :	N-((1H-pyrrol-2-yl)methylene)pyrimidin-2-amine.....	25
Figure 21 :	Bases de Schiff dérivées de la pyridine substituée à effet antimicrobien...	26
Figure 22 :	Structure de la N ¹ - (benzilidine)– pyridin-3-yl-carbohydrazide substituée..	26
Figure 23 :	Structure de la 2-Benzoylpyridine.....	27
Figure 24 :	tautomérisation Thione-thiol dans les ligands R-2-(diphenylmethyleneamino)ethanedithioate.....	27
Figure 25 :	Structure de la N(4)-para-tolyl-2-benzoylpyridine thiosemicarbazone.....	28
Figure 26 :	Structures de deux nouveaux complexes de Zinc(II) avec les bases de Schiff dérivées de la 2-benzoylpyridine et S-phenyldithiocarbazates.....	29

Figure 27 :	Structures moléculaires des complexes binucléaires de Cuivre(II) synthétisées et caractérisées par Ram et <i>al.</i> 2016.....	29
Figure 28 :	Mode d'action des principaux systèmes enzymatiques antioxydants et de leurs cofacteurs métalliques ^{162, 163}	34
Figure 29 :	Origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène impliqués en biologie ¹⁶⁶	35
Figure 30 :	Correlations COSY ¹⁸¹	41
Figure 31 :	Corrélations NOESY ¹⁸¹	42
Figure 32 :	Réduction du radical DPPH.....	47
Figure 33 :	Spectres IR des bases de Schiff (L _I) et (L _{II}) superposés.....	52
Figure 34 :	Spectre RMN- ¹ H et structure de la Schiff base (L _I).....	53
Figure 35 :	Comparaison du spectre RMN- ¹³ C avec le spectre RMN- ¹³ C en mode DEPT 135 de la base de Schiff (L _I).....	54
Figure 36 :	Les corrélations HSQC du composé L _I (a) – Les corrélations HMBC du composé L _I (b) montrant les différentes taches de corrélations HMBC.....	56
Figure 37 :	Corrélations COSY (a) et NOESY (b) de la base de Schiff (L _I). Les corrélations COSY de la base de Schiff (L _I) indiquant les protons voisins... ..	56
Figure 38 :	Structure proposée de la base Schiff (L _I).....	57
Figure 39 :	Spectre RMN- ¹ H et structure de la base de Schiff (L _{II}).....	57
Figure 40 :	Comparaison du spectre RMN- ¹³ C(b) avec le spectre RMN- ¹³ C en mode DEPT 135 (a) de la base de Schiff (L _{II}).....	58
Figure 41 :	Corrélations COSY (a) et NOESY (b) de la base de Schiff (L _{II}). Les corrélations COSY de la base de Schiff (L _{II}) indiquant les protons voisins.. ..	59
Figure 42 :	Les corrélations HSQC de la base de Schiff (L _{II}) (a) – Les corrélations HMBC de la base de Schiff (L _{II}) (b) montrant les différentes taches de corrélations HMBC.	60
Figure 43 :	Structure proposée de la Schiff base (L _{II}).....	60
Figure 44 :	Spectres UV-visibles des bases de Schiff (L _I) et (L _{II}) superposés.....	61
Figure 45 :	Spectres infrarouges de la Sulfanilamide (L) et le complexe VO(L) ₂ superposés.....	67
Figure 46 :	Spectres infrarouges de la Sulfanilamide et le complexe Ni(L) ₂ superposés.	68
Figure 47 :	Spectres UV-visibles du ligand L _I et ses complexes de VO(II), Co(II), Ni(II) et Cu(II) superposés.....	69
Figure 48 :	Structures proposées pour les complexes métalliques M(L _I) ₂	71
Figure 49 :	Spectres infrarouges de la base de Schiff (L _{II}) et le complexe binucléaire [Cu ₂ (l ₁) ₂ (l ₂) ₂].....	74
Figure 50 :	Spectres infrarouges de la base de Schiff (L _{II}) et le complexe binucléaire [Cu ₂ (l ₁) ₂ (l ₂) ₂].....	75
Figure 51 :	Spectres UV-visibles du ligand L _{II} et les complexes binucléaires de VO(II), Co(II), Ni(II) et Cu(II) superposés.....	76

Figure 52 :	Thermogrammes ATG et DSC superposés du complexe binucléaire [Cu ₂ (l ₁) ₂ (l ₂) ₂].	78
Figure 53 :	Structures proposées pour les complexes métalliques binucléaires de V(IV) et de Co(II).	79
Figure 54 :	Structure cristalline du complexe binucléaire [Cu ₂ (l ₁) ₂ (l ₂) ₂](NO ₃) ₂ H ₂ O.CH ₃ CH ₂ O.	81
Figure 55 :	Pouvoir réducteur des ions ferriques des complexes VO(L) ₂ , Co(L) ₂ et VitC.	87
Figure 56 :	Histogramme des DO des complexes VO(L) ₂ , Co(L) ₂ et VitC étudiés par FRAP en fonction de différentes concentrations	88
Figure 57 :	Pouvoir réducteur des ions ferriques des complexes VOL _{II} , CoL _{II} et VitC...	88
Figure 58 :	Histogramme des DO des complexes binucléaire VOL _{II} , CoL _{II} et VitC étudiés par FRAP en fonction de différentes concentrations.	89
Figure 59 :	Spectres infrarouges du ligand (L) et le complexe Co(L) ₂ superposés.	122
Figure 60 :	Spectres infrarouges du ligand (L) et le complexes Cu(L) ₂ superposés.	122
Figure 61 :	Spectres infrarouges de la base de Schiff (L _{II}) et le complexe binucléaire [Co ₂ (L ₁) ₂ (L ₂) ₂] superposés.	123
Figure 62 :	Spectres infrarouges de la base de Schiff (L _{II}) et le complexe binucléaire NiL _{II} .	123

LISTE DES SCHEMAS

Schéma 1: Equation de synthèse de la base de Schiff (L _I).....	50
Schéma 2 : Equation de synthèse de la base de Schiff (L _{II}).....	51
Schéma 3: Equation générale de l'hydrolyse des imines pour donner des	63
Schéma 4 : Mécanisme proposé de l'hydrolyse de la base de Schiff (L _I)	63
Schéma 5: Equation de synthèse des complexes VO(L) ₂ , Co(L) ₂ , Ni(L) ₂ et Cu(L) ₂	64
Schéma 6 : Mécanisme proposé de l'hydrolyse de la base de Schiff (L _{II}).....	72
Schéma 7: Equation de synthèse des complexes binucleaires VO _L II, CoL _{II} , NiL _{II} et CuL _{II}	72

RESUME

Deux bases de Schiff 4-((phenyl(pyridin-2-yl)methylene)amino)benzenesulfonamide (L_I) et 1-phenyl-1-(pyridin-2-yl)-N-(pyrimidin-2-yl) methanimine dihydrate (L_{II}) ont été synthétisées par une réaction de condensation entre la sulfanilamide, la 2-aminopyrimidine et la benzoylpyridine. Les réactions de la 4-((phenyl(pyridin-2-yl)methylene)amino)benzenesulfonamide (L_I) et la 1-phenyl-1-(pyridin-2-yl)-N-(pyrimidin-2-yl)methanimine dihydrate (L_{II}) avec des sels de V(IV), Co(II), Ni(II) et Cu(II) ont conduit à l'hydrolyse de L_I pour donner des complexes sulfanilamido-métalliques et de L_{II} pour donner des complexes métalliques binucléaires de 2-benzoylpyridine (l_1) et phényl (pyridin-2-yl) méthanediol (l_2).

Les ligands résultants et les complexes correspondants ont été caractérisés par RMN- $(^1H, ^{13}C)$, COSY, NOESY, DEPT 135, HSQC, HMBC, l'analyse micro-élémentaire, les méthodes spectroscopiques (IR, UV-vis) et ATG.

Les bases de Schiff (L_I) et (L_{II}) sont solubles dans le méthanol, l'éthanol, le DMSO, l'acétone et le DMF et fondent à des températures de 216°C et 64°C respectivement. La microanalyse et les études spectroscopiques ont indiqué que les complexes métalliques binucléaires ont été obtenus par la coordination de l'ion métallique à la 2-benzoylpyridine (l_1) et la phényl(pyridin-2-yl)méthanediol (l_2) issue de l'hydrolyse de la base de Schiff (L_{II}). Les analyses spectroscopiques visibles ont suggéré une géométrie octaédrique pour le complexe Ni(L) $_2$, une géométrie pyramidale et des géométries tétraédriques comprenant chacune deux molécules du ligand amino-monodentate (L) proposées pour les complexes VO(L) $_2$, Co(L) $_2$ et Cu(L) $_2$. Sur la base des spectres visibles obtenus des géométries pyramidales à base carrée sont proposées pour les complexes binucléaires de Cu(II) et V(IV) tandis qu'une géométrie plan carrée est proposée pour le complexe binucléaire de Co(II).

La structure aux rayons X monocristalline déterminée pour le complexe de cuivre(II) a révélé un complexe binucléaire de Cu(II) des ligands l_1 et l_2 résultant de l'hydrolyse de L_{II} . La structure cristalline est non centrosymétrique avec un noyau rectangulaire binucléaire (Cu-O-R) $_2$ et deux ligands l_1 et l_2 dans la cellule unitaire. Le composé cristallise dans un système cristallin monoclinique avec pour groupe d'espace P2 $_1$ /n (no. 14).

Les tests antimicrobiens *in vitro* dans le DMSO 10% contre trois souches bactériennes (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* et *Staphylococcus aureus*) et trois souches fongiques (*Candida albicans*, *Candida glabrata* et *Candida parapsilosis*) ont montré que le ligand L_I et les complexes $VO(L)_2$, $Co(L)_2$ et $Cu(L)_2$ se sont révélés actifs sur la bactérie *Staphylococcus aureus* avec des zones d'inhibition allant de 16 à 20 mm comparés à la zone d'inhibition de 22 mm pour la Rifampicine. Les complexes $Co(L)_2$, $Ni(L)_2$ et $Cu(L)_2$ se sont révélés modérément actifs sur la souche de levure, *Candida albicans* avec des zones d'inhibition de 10 à 16 mm supérieure à celle de 8 mm déterminé pour la référence, Fluconazole. Seul le complexe binucléaire $[VO(l_2)_2]$ est actif sur toutes les souches bactériennes. Les activités antioxydantes révèlent que le ligand L_I et les complexes $VO(L)_2$, $Co(L)_2$ ont montré une activité modérée contre le radical libre 1,1-diphényl-2-picryl-hydrazyle (DPPH) pour une activité antioxydante. Par contre seuls les complexes binucléaires de cobalt(II) et oxovanadium(II) sont révélés actifs pour éliminer les radicaux libres.

MOTS-CLÉS : Sulfanilamide, 2-Benzoylpyridine, Base de Schiff hétérocyclique, Complexe binucléaire, Structure cristalline, Activité antimicrobienne, Activité antioxydante.

ABSTRACT

Two Schiff bases 4-((phenyl (pyridin-2-yl) methylene) amino) benzenesulfonamide (L_I) and 1-phenyl-1- (pyridin-2-yl) -N- (pyrimidin-2-yl) methanimine dihydrate (L_{II}) were synthesized by a condensation reaction between sulfanilamide, 2-aminopyrimidine and benzoylpyridine. The reactions of 4-((phenyl (pyridin-2-yl) methylene) amino) benzenesulfonamide (L_I) and 1-phenyl-1- (pyridin-2-yl) -N- (pyrimidin-2-yl) methanimine dihydrate (L_{II}) with V(IV), Co(II), Ni(II) and Cu(II) salts resulted in to the hydrolysis of L_I to give sulfanilamido-metal complexes and of L_{II} to give binuclear complexes of 2-benzoylpyridine (l_1) and phenyl (pyridin-2-yl) methanediol (l_2).

The ligands and corresponding complexes obtained were characterized using ^{13}C -NMR, ^1H -NMR, DEPT-135, HSQC, HMBC, COZY, NOESY, microanalysis, spectroscopies methods (FT-IR, UV-vis) and TGA.

The Schiff bases (L_I) and (L_{II}) were soluble in methanol, ethanol, DMSO, acetone and DMF and melted at temperatures of 216°C and 64°C respectively. Microanalysis and spectral studies indicated that binuclear metal complexes were obtained by the coordination of the metal ion to 2-benzoylpyridine (l_1) and phenyl (pyridin-2-yl) methanediol (l_2) from the hydrolysis of the Schiff base (L_{II}). Visible spectroscopic analyses suggested an octahedral geometry for the $\text{Ni}(\text{L})_2$ complex, a pyramidal and tetrahedral geometries, each comprising two molecules of the monodentate amino ligand (L) proposed for the $\text{VO}(\text{L})_2$, $\text{Co}(\text{L})_2$ and $\text{Cu}(\text{L})_2$. Based on the visible spectra obtained, square-based pyramidal geometries are proposed for the binuclear Cu(II) and V(IV) complexes while a square planar geometry is proposed for the binuclear Co(II) complex.

The single crystal x-ray structure determined for the copper(II) complex revealed a binuclear Cu(II) complex of l_1 and l_2 resulting from the hydrolysis of L_{II} . The structure is non-centrosymmetric with a rectangular binuclear $(\text{Cu}-\text{O}-\text{R})_2$ nucleus and two ligands l_1 and l_2 in the unit cell. This compound crystallizes in monoclinic system with a space group $\text{P}2_1/\text{n}$ (no. 14).

In vitro antimicrobial screening in 10% DMSO against three bacterial strains (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Staphylococcus aureus*) and three fungal strains (*Candida albicans*, *Candida glabrata* and *Candida parapsilosis*) showed that the ligand L_I and the complexes $\text{VO}(\text{L})_2$, $\text{Co}(\text{L})_2$ and $\text{Cu}(\text{L})_2$ were found to be active on the bacterium *Staphylococcus aureus* with

Abstract

zone of inhibition ranging from 16 to 20 mm compared to zone of inhibition of diameter 22 mm for Rifampicin. The Co(L)_2 , Ni(L)_2 and Cu(L)_2 complexes were found to be moderately active on the yeast strain, *Candida albicans* with a zone of inhibition of 10 to 16 mm greater, than that of the 8 mm determined for the reference, Fluconazole. Only the binuclear complex $[\text{VO}(\text{l}_2)_2]$ is active on all bacterial strains. Antioxidant studies reveal that the L_1 ligand and VO(L)_2 , Co(L)_2 complexes showed moderate activity against the free radical 1,1-diphenyl-2-picryl-hydrazyl (DPPH) for an antioxidant activity. On the other hand, only the binuclear complexes of cobalt(II) and oxovanadium (II) were found to be active in eliminate free radicals.

KEYWORDS : Sulfanilamide, 2-Benzoylpyridine, Heterocyclic Schiff base, Binuclear complex, Crystal structure, Antimicrobial activity, Antioxidant activity

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

Les composés de coordination ont été largement étudiés ces dernières années puisqu'ils représentent une interface importante entre la chimie et la science des matériaux. Les moyens employés pour diriger la synthèse vers un certain type d'architecture moléculaire reposent à la fois sur l'ion métallique et sa préférence pour une certaine isométrie de coordination, sur la morphologie du ligand utilisé en tant qu'agent chélatant^{1,2}.

La synthèse des composés de coordination avec des différents ions métalliques et ligands a mené à une large gamme de potentielles applications à savoir : les applications technologiques, conducteurs électriques, aimants moléculaires, photoluminescence³, dans la catalyse, l'agriculture et l'industrie pharmaceutique⁴.

Dans le domaine pharmaceutique, l'étude du rôle des complexes métalliques dans les systèmes biologiques a ouvert un nouvel horizon pour la recherche scientifique dans la chimie de coordination. Un grand nombre de composés sont importants du point de vue biologique. Les composés du platine, le cisplatine ($\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$), le carboplatine et l'oxaliplatine sont parmi les agents thérapeutiques du cancer les plus largement utilisés et particulièrement efficaces contre les tumeurs génito-urinaires au niveau des testicules⁵. De même, les complexes de titane et toute une série de complexes d'autres métaux ont également été proposés comme candidats anticancéreux. Certains complexes au ruthénium(II) ou (III) ont des activités antitumorales prometteuses⁶. D'autres classes bien connues de médicaments métallo-organiques pouvant être relevées comme les complexes contenant l'or tels que le myocrisin et l'auranofine sont utilisées pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde⁷. Un autre aspect important de la chimie inorganique thérapeutique est le développement de produits radiopharmaceutiques et des agents de diagnostic. Une radiopharmaceutique de technétium(^{99m}Tc) (Hexakis(2-methoxy-2-methylpropylisonitrile), qui sélectivement absorbée par le tissu du myocarde est utilisée pour imager le cœur⁸. L'utilisation des lanthanides et des métaux de transition (Gd, Fe, Zn) comme agents de contraste paramagnétiques pour l'imagerie par résonance magnétique est de plus en plus excitante avec le développement de nouveaux complexes qui ont la capacité de cibler des tissus spécifiques et des états physiologiques⁹. L'importance des complexes métalliques comme agents d'imagerie pour diverses maladies, y compris les maladies cardiaques et les troubles du cerveau a

également été reconnue. Ils sont capables de déterminer des aspects spécifiques de la maladie tels que l'hypoxie tissulaire et peuvent détecter des phénomènes moléculaires tels que la multirésistance¹⁰. De nombreux complexes de métaux ont été synthétisés et évalués pour surmonter les problèmes d'injection d'insuline douloureuse et les effets secondaires pour le diabète sucré (*DS*) de type 1/ type 2¹¹.

Malgré les progrès significatifs réalisés dans la découverte de médicaments, la chimie médicinale reste confrontée à de sérieux défis dans le contrôle des maladies infectieuses dues à la résistance aux médicaments. Bien que les antimicrobiens se soient avérés être des médicaments efficaces pour le contrôle des maladies infectieuses et restent l'une des découvertes les plus importantes de la médecine moderne, leur utilisation extensive et illimitée a, cependant, imposé une pression sélective sur les microbes, conduisant au développement d'une résistance aux antimicrobiens¹²⁻¹⁴. La surutilisation, la sous-utilisation et la mauvaise utilisation des antibiotiques sont un facteur majeur dans l'émergence de la résistance aux médicaments. La résistance microbienne aux antimicrobiens peut également se produire par l'émergence de phénotypes de résistance préexistants, mais auparavant inexprimés ou par une insensibilité inhérente aux antibiotiques en conséquence de processus adaptatifs généraux. Une autre forme couramment décrite de résistance microbienne survient soit par mutation génomique, soit par l'acquisition de nouvelles informations génétiques codant pour les éléments de résistance.

L'utilisation des composés de coordination comme agents biologiques pour des applications pharmaceutiques semble être très étendue comme les composés organiques qui présentent des propriétés biologiques intéressantes¹⁵. Récemment, beaucoup d'efforts ont été consacrés à la conception et la synthèse contrôlée des matériaux de coordination macrostructurés dépendant des ligands avec des propriétés fonctionnelles intéressantes. Un nombre considérable de complexes des bases Schiff hétérocycliques ont montré un potentiel intérêt biologique¹⁶. Non seulement ils jouent un rôle important dans le développement de la chimie de coordination moderne, on les retrouve également au centre du développement de la biochimie inorganique, de la catalyse et des matériaux optiques¹⁷.

Les bases de Schiff hétérocycliques sont les composés organiques les plus largement utilisés comme synthons pour la préparation de nombreuses molécules industrielles et biologiquement actives. Avec la présence d'atomes donneurs N, O et S dans leurs structures, les bases de Schiff hétérocycliques gagnent en importance en raison de leurs diverses applications dans plusieurs

domaines¹⁸⁻²⁰. Les bases de Schiff hétérocycliques sont une classe de ligands fortement significatifs en chimie bioinorganique, car elles possèdent plusieurs applications dans divers domaines tels que la catalyse, l'électrochimie, les synthèses organiques et d'une manière primordiale les propriétés thérapeutiques²¹.

Il a été reconnu qu'un grand nombre de ces composés pourraient potentiellement se comporter comme des modèles pour diverses espèces biologiquement importantes et ainsi améliorer l'intérêt des chercheurs pour la conception et la synthèse des complexes de bases de Schiff hétérocycliques²². Plusieurs complexes de métaux de transition ont suscité un intérêt considérable en thérapie en raison de leurs activités antibactériennes avancées, antifongiques, antitumorales, anticancéreuses, antiradicales, antituberculeuses, antipaludiques, anti-ROS et antivirales²³⁻²⁶, antiinflammatoires et antioxydantes²⁷.

Vijey Aanandhi et *al.* 2008 ont rapporté la synthèse d'une série de dérivés de 1-(5-substitué-2-oxoindolin-3-ylidène)-4-(substitué-pyridin-2-yl) thiosemicarbazide. Ces composés ont été testés pour leurs activités antibactériennes et antifongiques *in vitro* contre *B. subtilis*, *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *C. albicans* et *A. niger*. Tous les composés se sont avérés présenter une bonne activité antibactérienne et une activité antifongique modérée²⁸.

Subudhi et Ghosh en 2012 ont présenté les bases Schiff dérivées de la sulfanilamide et le salicylaldéhyde en réaction avec l'acide thioglycolique et le chloroacetylchlorure. Les composés ont montré une activité antimicrobienne contre *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*²⁹.

Un nouveau ligand (base de Schiff hétérocyclique), la 2-(2-thiényle)-2,3-dihydro-1*H*-périmidine, a été synthétisé à partir du 2-thiophène-carboxaldéhyde et du 1,8-diaminonaphtalène et analysé à l'aide de diverses techniques spectrales par Azam et *al.* 2013. Le ligand s'est montré actif *in vitro* contre les organismes *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Citrobacter sp.*, *B. subtilis* et *S. acidaminiphila* par rapport au contrôle positif, Amoxicilline³⁰.

En 2010, les complexes de Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) et Cd(II) avec la base de Schiff dérivée du 2-thiophène-carboxaldéhyde-sulfaméthol ont été synthétisés et caractérisés par Khalil et *al.*³¹. Les composés ont montré une activité antibactérienne contre *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Staphylococcus aureus* et *Bacillus subtilis* et une activité antifongique contre *Aspergillus terreus* et *Aspergillus flavus*³¹.

Les complexes de Cu(II), Co(II), Ni(II), Mn(II), V(IV) et Zn (II) avec la base de Schiff dérivée du 2-amino méthyl benzimidazole et du p-chloro benzaldéhyde ont été préparés et caractérisés par Pragathi et *al.* 2012. L'interaction de ces complexes avec l'ADN de pUC19 a été étudiée par électrophorèse sur gel. D'après les résultats observés, les complexes Cu(II), Zn(II) et V(IV) clivent l'ADN par rapport à l'ADN témoin et à d'autres complexes en présence de H₂O₂³².

Les complexes de Cu(II), Ni(II), Co(II) et Zn(II) avec les ligands mixtes 1,10-phénanthroline et la base de Schiff hétérocyclique 2-aminométhylthiophényl-4-bromosalicylaldéhyde ont été synthétisés, caractérisés et explorés pour leurs activités biologiques. Les études biologiques des ligands et de leurs complexes métalliques contre différents types de bactéries (*S. flexneri*, *P. vulgaris*, *S. aureus* et *B. subtilis*) et de champignons (*A. fumigatus* et *C. albicans*) ont révélé qu'ils possédaient une meilleure action antimicrobienne que celles des antibiotiques standards³³.

Dans une autre étude effectuée par G. Yernale et *al.* 2014, certains nouveaux complexes métalliques de Co(II), Ni(II) et Zn(II) avec une base Schiff hétérocyclique obtenue à partir de N-(4-phénylthiazol-2-yl) hydrazinecarboxamide et la 2-thioxo-1,2-dihydroquinoléine-3-carbaldéhyde ont présenté de bonnes activités antibactériennes et antifongiques contre les bactéries *E. aerogenes* et *P.aeruginosa* et les souches fongiques *A. niger* et *A. flavus*, respectivement³⁴.

Le grand intérêt pour les bases de Schiff hétérocycliques et ses dérivés est dû à leurs activités biologiques, les applications médicales et leurs comportements comme agents chélates dans la chimie de coordination. Des métallomédicaments à bases de Schiff sont en cours de recherche pour développer de nouvelles chimiothérapies biologiques, comme les cibles antimicrobiennes et antioxydantes sont différentes, les bases de Schiff hétérocycliques peuvent être structurellement modifiées pour obtenir la molécule souhaitée, ciblant une maladie particulière. La recherche de nouveaux complexes métalliques dérivés de ces composés et dotés de propriétés antibactériennes et antioxydantes demeure un sujet d'actualité, qui revêt une importance sans cesse grandissante avec le temps.

Face aux résistances que développent les microorganismes pathogènes aux antibiotiques et l'intérêt que présentent les composés de coordination, un besoin s'impose dans la recherche de nouveaux composés aux vertus thérapeutiques dans le but d'élargir la liste des agents antimicrobiens existants (Chloramphénicol, la Tétracycline, la Streptomycine, la Sulfanilamide et

la résistance à la Pénicilline. Ceci en synthétisant de nouveaux composés utilisant les bases de Schiff hétérocycliques et leurs complexes métalliques.

Pour atteindre cet objectif, nous proposons de synthétiser et de caractériser deux nouvelles bases de Schiff hétérocycliques issues de la réaction entre les précurseurs sulfanilamide, 2-benzoylpyridine et la 2-aminopyrimidine et leurs complexes avec les ions métalliques V(IV), Co(II), Ni(II) et Cu(II). Evaluer les activités antimicrobiennes, antifongiques et propriétés antioxydantes des ligands et des complexes synthétisés.

En plus de l'introduction générale, la conclusion générale et les perspectives, ce travail est présenté en trois chapitres :

Le **chapitre I** : concerne les généralités et éléments bibliographiques sur les agents antimicrobiens, les bases de Schiff et leurs propriétés complexantes, quelques-unes de leurs applications dans des domaines divers tels que, la catalyse ou la biologie ainsi que la chimie bio-inorganique de quelques métaux de transition.

Le **chapitre II** : sera réservé quant à lui, à la partie expérimentale et relatara, outre les différentes techniques et appareillages utilisés, les modes opératoires adoptés lors de la synthèse des ligands organiques et de leurs complexes métalliques, ainsi que l'étude de leurs activités biologiques.

L'ensemble des résultats obtenus feront l'objet du **Chapitre III**, où ils seront discutés, à la lumière des données analytiques établies et de celles de la littérature concernant les différents systèmes organiques et organométalliques analogues.

CHAPITRE I :
REVUE DE LA LITTERATURE

I. REVUE DE LA LITTÉRATURE

I.1 Les agents antimicrobiens : L'histoire et la résistance aux médicaments

Les agents antimicrobiens sont des médicaments, des produits chimiques ou d'autres substances qui tuent ou ralentissent la croissance des microbes. Ils comprennent les médicaments antibactériens, des agents antiviraux, antifongiques, médicaments antiparasitaires ³⁵.

Au cours des 60 dernières années, la chimiothérapie antimicrobienne a été le pilier de l'intervention médicale contre les maladies infectieuses provoquées par divers agents pathogènes. Depuis lors, de nombreuses classes d'agents antimicrobiens ont été découvertes, et littéralement des centaines de médicaments sont disponibles pour une utilisation quotidienne. Les antimicrobiens sont parmi les plus couramment utilisés de tous les médicaments ³⁶. Le premier agent antimicrobien dans le monde était *Salvarsan*, un remède contre la syphilis qui fut synthétisé par Ehrlich en 1910. En 1935, les sulfonamides furent développés par Domagk et d'autres chercheurs. Ces agents antimicrobiens étant des composés organiques synthétiques eurent des limitations en ce qui concerne la sécurité et l'efficacité ³⁷.

En 1928, Fleming découvrit la pénicilline qui entra en usage clinique dans les années 1940. La pénicilline, qui est un agent exceptionnel en matière de sécurité et d'efficacité, conduit à l'ère de la chimiothérapie antimicrobienne en sauvant la vie de nombreux soldats blessés pendant la Seconde Guerre mondiale ³⁸. Au cours des deux décennies suivantes, de nouvelles classes d'agents antimicrobiens furent développées l'un après l'autre, conduisant à un âge d'or de la chimiothérapie antimicrobienne.

En 1944, la streptomycine, un antibiotique aminoglycoside, a été obtenue à partir d'une bactérie du sol (*Streptomyces griseus*). L'acide nalidixique, un agent antimicrobien synthétisé et un médicament antimicrobien de la famille des quinolones, a été obtenu en 1962³⁹. Par la suite, le Chloramphénicol, la Tétracycline, la famille des macrolides et glycopeptides (par exemple la Vancomycine) ont été découverts à partir d'autres micro-organismes du sol (*Penicillium chrysogenum*)⁴⁰. D'autres agents antimicrobiens synthétiques tels que les "Sulfamides" et les médicaments antituberculeux tels que le para-aminosalicylique (*PAS*) et l'isoniazide (*INH*), ont également été mis en usage clinique. Ces antibiotiques se sont montrés efficaces contre la gamme

complète des bactéries pathogènes y compris les bactéries Gram positives et Gram négatives, les parasites intracellulaires et le bacille de la tuberculose⁴¹.

L'avènement de l'antibiothérapie, dans les années 1940, a complètement révolutionné le domaine médical et entraîné une réduction significative de la mortalité associée aux maladies infectieuses⁴².

Malheureusement, la résistance bactérienne aux antibiotiques traditionnels et l'utilisation régulière d'agents antimicrobiens ont provoqué divers problèmes tels que la toxicité, les réactions d'hypersensibilité, la résistance aux médicaments, la surinfection, les carences nutritionnelles et des masquages d'infections⁴³. L'incidence des infections microbiennes invasives causées par des pathogènes opportunistes, souvent caractérisé par des taux élevés de mortalité, a augmenté ces deux dernières décennies. Presque toutes les grandes classes d'antibiotiques ont rencontré une résistance dans les applications cliniques. La souche du bacille de la dysenterie isolée en 1953 est devenue résistante aux multiples médicaments, présentant une résistance au chloramphénicol, la tétracycline, la streptomycine et la sulfanilamide. La résistance à la pénicilline s'est développée dans les années 1950, aux céphalosporines de première génération dans les années 1970 et aux céphalosporines de troisième génération dans les années 1990⁴⁴. Jusqu'à récemment, la vancomycine était un médicament fiable pour le traitement des infections causées par des souches entérocoques multi-résistantes, mais la résistance à la vancomycine a commencé à émerger au milieu des années 80⁴⁵.

Cette émergence de la résistance bactérienne aux antibiotiques (bêta-lactamines, macrolides, quinolones et vancomycine et autres) est devenue un problème de santé majeur dans le monde entier ⁴⁶. Il y a un réel besoin perçu pour la découverte de nouveaux composés qui sont doués d'activité antimicrobienne, éventuellement par l'intermédiaire de mécanismes d'action, qui sont distincts de ceux des classes bien connues d'agents antimicrobiens à laquelle de nombreux agents pathogènes cliniquement pertinents sont maintenant résistants⁴².

Ceci a conduit les chercheurs à commencer à travailler sur des médicaments contenant des métaux de transition alternatifs comme candidats. Le développement de nouvelles bases de Schiff chimiothérapeutiques et de leurs complexes métalliques a attiré l'attention des chimistes médicaux.

I.2 Les bases de Schiff

La classe de composés organiques contenant le groupe azométhine ($-HC=N-$) dans leur structure est appelée composés imines ou encore une base de Schiff. Elles ont été synthétisées pour la première fois par le chimiste allemand Hugo Schiff en 1864. Imines, connues comme azométhines ou bases de Schiff sont des composés qui sont représentés par la formule générale $R^1R^2C=NR^3$ (Figure 1)⁴⁷. Les substituants R^1 et R^2 peuvent être des groupes alkyle, aryle, hétéroaryle contenant un atome d'hydrogène. Le substituant R^3 à l'extrémité N -imino ($C=N$ -) peut être un alkyle, un aryle, un hétéroaryle, un atome d'hydrogène ou métallo (habituellement Si, Al, B, Sn)⁴³.

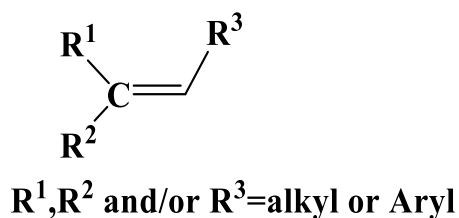


Figure 1: Structure générale des bases de Schiff ⁴⁷

I.2.1 Classification des bases de Schiff

Les bases de Schiff ont atteint une position importante et deviennent des ligands d'intérêt dans la chimie de coordination en raison du fait que la formation des composés est produite avec une plus grande facilité. Ces ligands sont en général des molécules organiques possédant des atomes donneurs d'électrons au sens de Lewis. En outre, l'auto réaction de condensation bien connue des précurseurs céto ou formyle et d'amines primaires appropriées conduit à la formation des bases de Schiff macrocycles (Figure 2) et présente une large gamme d'utilisation dans la chimie supramoléculaire et la chimie de coordination ^{48, 49}.

I.2.1.1 Classification par le nombre d'atomes donneurs

Ces composés peuvent alors être classifiés comme monodentate, bidentate et polydentate basés sur le nombre de sites de coordination du ligand (Figure 2) et sont en général des polydentates disposant d'un ou plusieurs sites de coordination pouvant loger un ou plusieurs cations

métalliques⁵⁰. C'est ainsi qu'on peut dire qu'ils sont mono ou polynucléaires. L'excellente capacité des bases de Schiff pour stabiliser les ions métalliques dans différents états d'oxydation a permis d'améliorer leurs utilisations dans les complexes métalliques⁵¹.

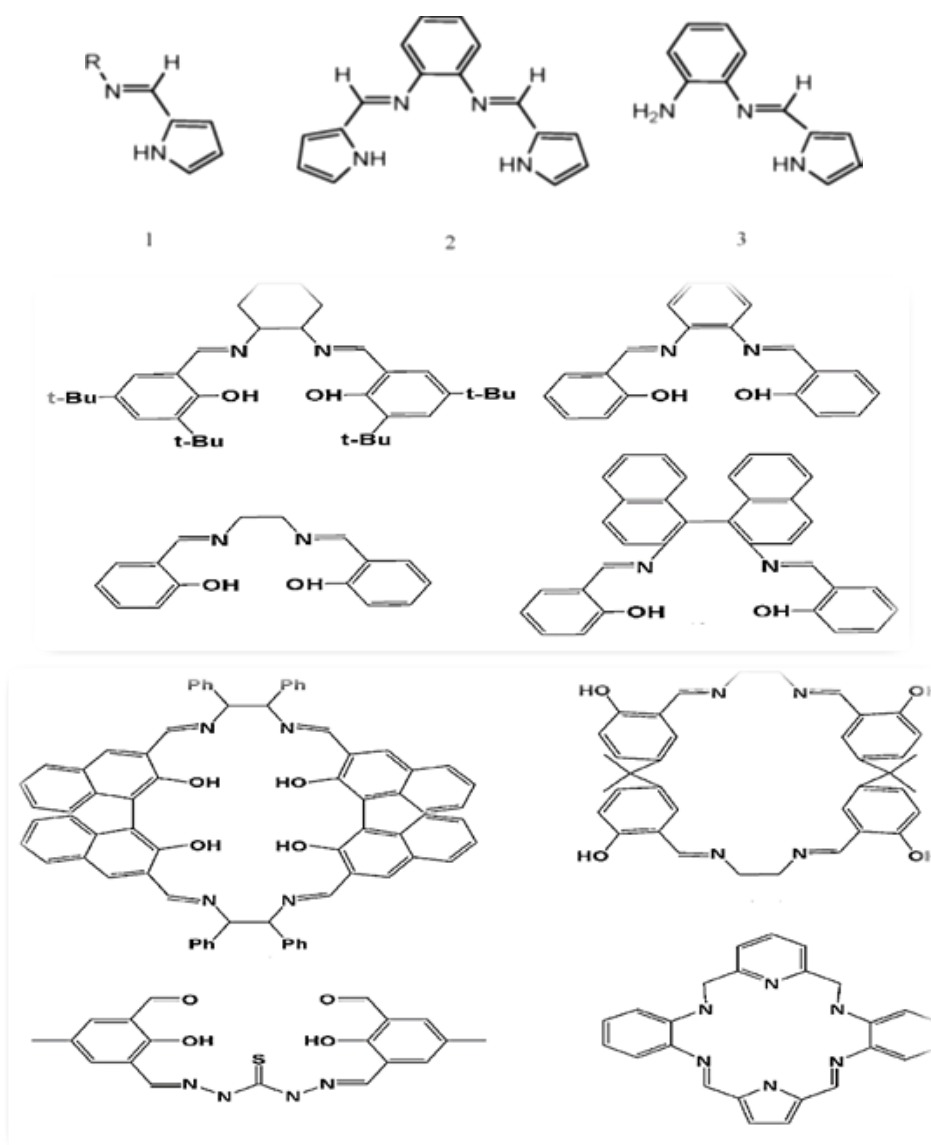


Figure 2: Structure moléculaire des bases de Schiff polydentées O, N, N, O

I.2.1.2 Classification par unités structurales

Les bases de Schiff peuvent également être classées en fonction de leurs unités osseuses structurales qui déterminent leurs réactivités chimiques. A la base de nombreuses structures, les

bases Schiff peuvent donc être linéaires ou aliphatiques, aromatiques, mixtes aliphatiques aromatiques ou hétérocycliques et classées comme suit :

➤ **Bases de Schiff linéaires aliphatiques**

Ce genre de base de Schiff peut exister sous forme O, O ou bien N, N tels que le composé de la Figure 3:

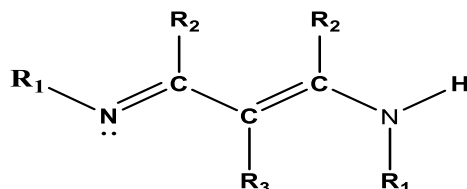


Figure 3: Exemple de bases Schiff linéaires N, N donneurs

• **Bases de Schiff linéaires aromatiques**

En effet, bien que dotées d'une basicité relativement élevée, les bases de Schiff comportant des radicaux alkyle (structure a, Figure 4) s'avèrent les moins stables, du fait de leur facilité à contracter les réactions d'hydrolyse⁵². La présence d'un ou de plusieurs noyaux aromatiques (structure b, Figure 4) a pour effet de diminuer la basicité du système, mais lui confère par contre une stabilité plus élevée.

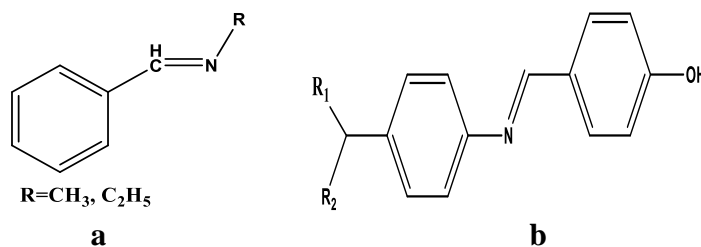


Figure 4: Structures de quelques bases de Schiff à noyaux aromatiques présentées dans la littérature

• **Bases de Schiff linéaire mixtes**

La présence des groupements hydroxyles aromatiques (Figure 5) induit une plus grande stabilité du système, du fait de l'établissement de liaisons hydrogène intramoléculaires⁵³.

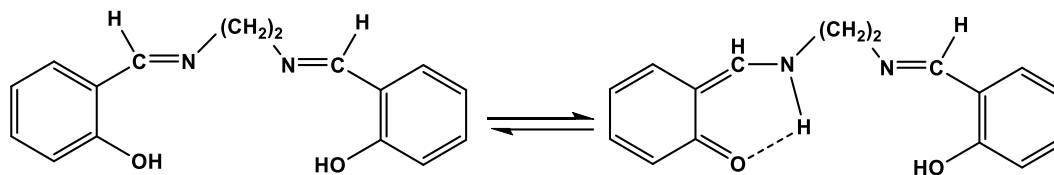


Figure 5: Tautomerisation céto-énolique dans les bases de Schiff linéaire mixtes

- Bases de Schiff hétérocycliques aliphatiques

La présence d'un ou de plusieurs N-hétérocycles est à l'origine d'une plus grande stabilité (Figure 6). De tels groupements constituent en outre, des sites de coordination supplémentaires, conférant à la base de Schiff des propriétés de coordination intéressantes vis-à-vis d'entités acides diverses, aussi bien organiques que minérales⁵⁴.

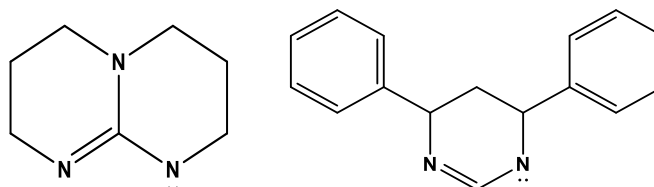


Figure 6: Exemple de bases de Schiff hétérocycliques aliphatiques

- Bases de Schiff hétérocycliques aromatiques

Il a été montré que certaines bases de Schiff hétérocycliques subissent une cycloméallation pour produire des métallocycles à cinq membres (structures a et b Figure 7)⁵⁵. Les complexes cyclométallés attirent l'attention en synthèse organique, catalyse homogène et photochimie. De plus, le mode de coordination des N, S, O-hétérocycles avec les ions métalliques a également une importance considérable⁵⁶.

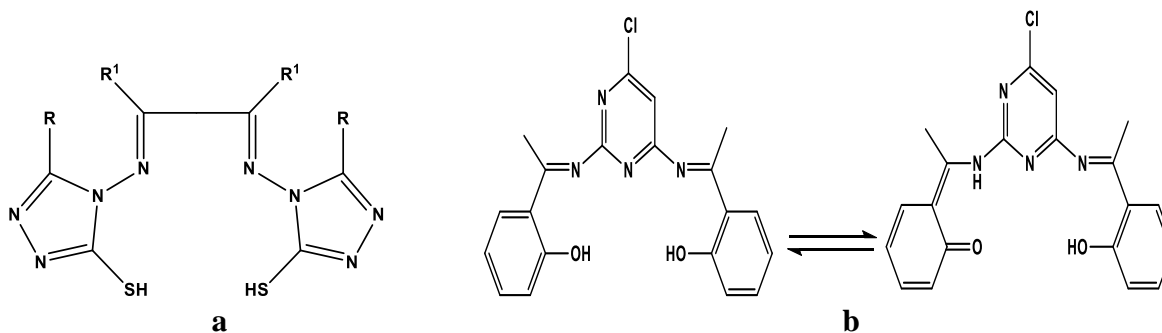


Figure 7: Structure de quelques bases de Schiff hétérocycliques présentées dans la littérature

I.2.2 Applications des bases de Schiff

Les bases de Schiff, comme une variété de composés ayant un groupe amine, ont pris de l'importance en raison des activités physiologiques et pharmacologiques qui leur sont associées. Elles constituent une classe intéressante d'agents chélatants capables de former des liaisons de coordination avec des ions métalliques pour donner des complexes, qui servent de modèles pour les systèmes biologiques. La découverte des propriétés complexantes de certaines bases de Schiff par Pfeiffer en 1931 a conféré à ces dernières une importance particulière et sans cesse grandissante, tel que le prouve la multitude de travaux dont elles font l'objet au fil du temps^{57, 58}.

I.2.2.1 Applications des bases de Schiff dans les synthèses organiques et propriétés complexantes

L'énorme enthousiasme pour la préparation des bases de Schiff hétérocycliques est associé aux propriétés extraordinaires que le système hétérocyclique confère à ces ligands et à leurs complexes métalliques.

Des recherches sur les approches synthétiques envers les ligands et leurs complexes métalliques ont été rapportées de façon récurrente en raison de leurs applications potentielles⁵⁹. En plus de leur potentiel application biologique, ils trouvent également des applications comme catalyseurs dans plusieurs réactions telles que la réaction de polymérisation, la réduction du thionyle chlorure, oxydation de composés organiques, réaction de réduction des cétones, réaction d'aldol, réaction de Henry, époxydation des alcènes, hydrosilylation des cétones, synthèse de bis (indolyl) - méthanes et réaction de Diels-Alder⁶⁰⁻⁶². Ces ligands en raison de leur flexibilité synthétique et de leur stabilité structurelle sont donc étudiés / examinés en profondeur compte tenu de leurs activités pharmacologiques⁶³. De plus, leurs groupements montrent une dominance dans le développement de la chimie organométallique⁶⁴.

En tant que précurseur polyvalent pour la synthèse organique, quatre types de réactions différentes dans lesquelles les bases de Schiff ont trouvé des applications extrêmement importantes ont été présentées (Figure 8) : (a) l'addition de réactifs organométalliques ou hydrure à liaison $C=N$ pour donner des composés de la structure **(1)**; (b) la réaction hétéro Diels-Alder pour fournir de l'azote à six chaînons contenant des composés hétérocycliques de formule générale **(3)**; les ligands tétradentés à pont éthyldène, utiliser comme «ligand privilégié» pour la formation des complexes

métalliques Salen chiraux correspondants synthétisés pour la première fois Pfeiffer et T. Tsumaki⁶⁵ (4); réaction de Staudinger avec les cétones pour fournir biologiquement un important anneau β -lactamines (2)⁶⁶.

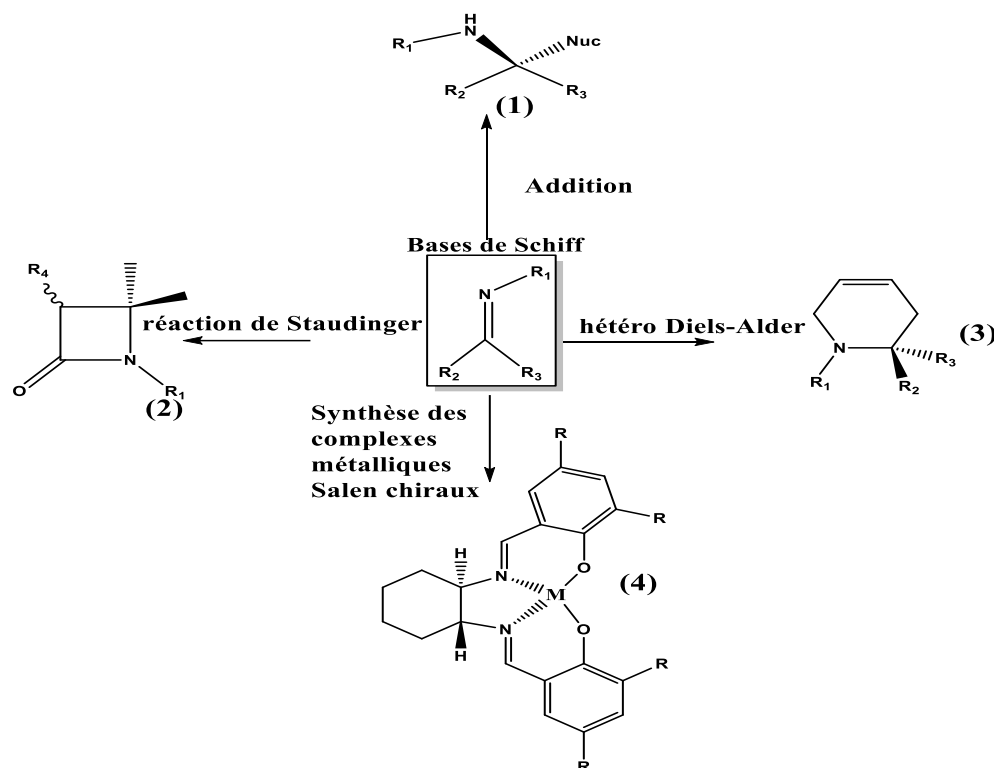


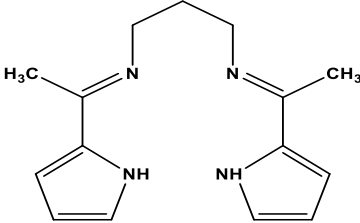
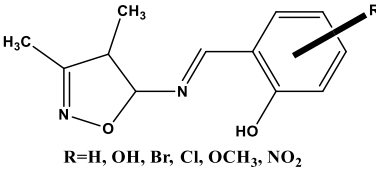
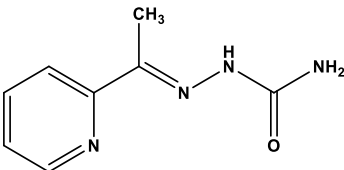
Figure 8: Applications des bases de Schiff dans les synthèses organique et inorganique

I.2.2.2 Propriétés biologiques des bases de Schiff

De nombreuses publications portant sur l'utilisation des bases de Schiff existent pour des applications thérapeutiques ou biologiques soit en tant que potentiels agents biologiques ou des sondes de diagnostic et d'outils d'analyse⁶⁷. Les activités des bases de Schiff en tant que composés antituberculeux, antiparasitaires, anticancéreux, y compris antibactériens, antifongiques, agents antiviraux et agents antioxydants ont été largement étudiées⁶⁷. Par exemple, l'Ancistrocladidine, un métabolite secondaire produit par les plantes appartenant aux familles Ancistrocladaceae et Dioncophyllaceae, dispose d'un groupe imine dans sa structure. Le composé a montré une activité contre *P. falciparum* K1. Certains nouveaux dérivés d'aldimine et hydrazone isoquinoléine, synthétisés par la réaction entre le 1-formyl-5-nitro isoquinoléine avec des amines, ont montré une activité contre une souche de plasmodium falciparum résistant à la Chloroquine (ACC Niger)⁶⁸.

De nombreuses bases de Schiff biologiquement importantes ont été rapportées dans la littérature possédant des activités antimicrobiennes et antitumorales. Un aperçu détaillé de certaines bases de Schiff hétérocycliques importantes sur le plan biologique est résumé dans le Tableau I.

Tableau I: Structures chimiques de certaines bases de Schiff hétérocycliques remarquables, les atomes métalliques impliqués dans la chélation et leurs potentielles activités biologiques

Bases de Schiff hétérocycliques	Atomes métalliques	Activités biologiques	Ref.
	Fe(II) Co(II) Ni(II) Cu(II) Zn(II)	Antibactériennes	69
 <p>R=H, OH, Br, Cl, OCH₃, NO₂</p>	Cu(II)	Antitumorales	70
	Cu(II)	Antibactériennes et Antifongiques	71

I.2.3 Méthodes de synthèse et caractérisation des bases de Schiff

Ces composés sont synthétisés par la réaction de condensation de composés carbonylés (aldéhydes ou de cétones avec des amines primaires), accompagnée par l'élimination de la molécule d'eau. Cette réaction peut être accélérée par catalyse acide et est généralement effectuée par chauffage au reflux d'un mélange d'un composé carbonyle et une amine. En général, la réversibilité de cette réaction impose souvent l'élimination de l'eau du milieu réactionnel afin de déplacer l'équilibre vers la droite ou vers la formation de la base de Schiff. Cette élimination est importante, car la conversion du groupe amino en imine est réversible (Schéma 1)⁷².

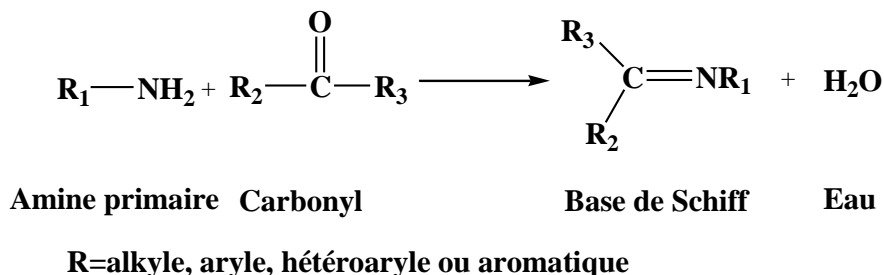


Schéma 1 : Equation générale de synthèse des bases de Schiff

Le mécanisme de formation des bases de Schiff est constitué de la formation de carbinolamine instable, qui perd de l'eau, soit par un acide, ou une base pour former le mécanisme catalysé par une base de Schiff (Schéma 2) ⁷³.

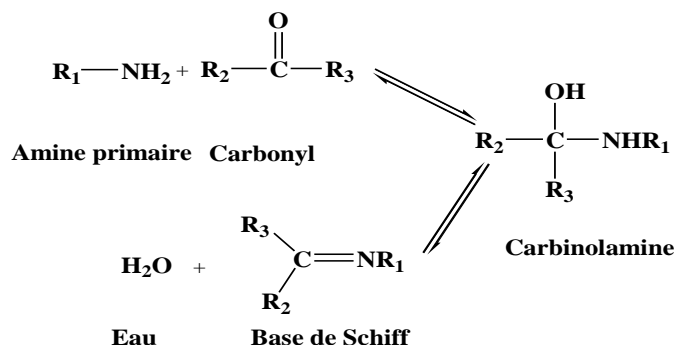


Schéma 2 : La séquence réactionnelle pour la synthèse d'une base de Schiff

Habituellement, la carbinolamine puisqu'elle est un alcool est soumise à un mécanisme de catalyse acide. La formation des bases de Schiff semble être des réactions d'addition nucléophile dans lesquelles les amines agissent comme nucléophile. Dans ces réactions, la déshydratation du carbinolamine est l'étape déterminante de la vitesse de la réaction (Schéma 3) ⁷³.

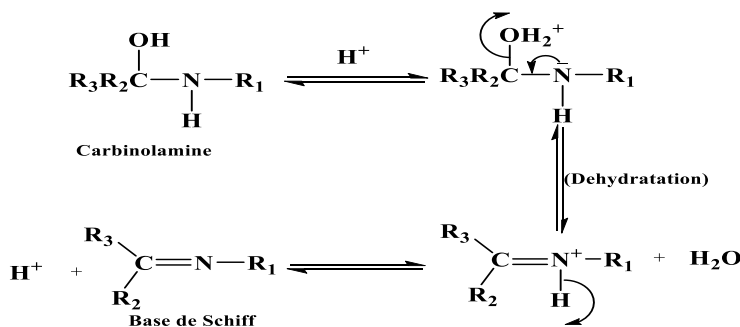


Schéma 3 : Réaction de déshydratation d'une base de Schiff catalysée par un acide

Les cétones aliphatiques réagissent avec des amines pour former des imines plus lentement que des aldéhydes, la densité électronique sur l'atome de carbone du groupe carbonyle est plus faible dans le cas de la cétone que dans le cas de l'aldéhyde faisant en sorte que l'efficacité de l'attaque nucléophile de l'amine est régulée en tant que telle ⁷⁴.

L'analyse structurale d'un composé inconnu, c'est-à-dire non décrit dans la littérature, ne peut être réalisée qu'à partir d'un produit purifié par différentes techniques, généralement chromatographiques (CC, CCM, CLHP ou CPGP). Elle requiert donc une quantité suffisante de produits purs (quelques milligrammes) afin de réaliser une étude complète par toutes les méthodes spectroscopiques habituelles (SM, IRTF, UV, RMN-¹H, RMN-¹³C et RMN 2D). A partir de la combinaison de toutes ces techniques complémentaires, il est possible d'établir la structure chimique de la molécule inconnue.

Parmi les méthodes analytiques, la spectrométrie de masse (SM) occupe une place privilégiée grâce à ses caractéristiques : sensibilité et limite de détection inégalées, variété des applications : physique atomique, cinétique des réactions, géochronologie, toutes formes d'analyse chimique quantitative et qualitative (en particulier en biomédecine, en contrôle de l'environnement et pour les réactions ion-molécule) et détermination des paramètres thermodynamiques (ΔG°_f , K_a , etc.). A l'origine la spectrométrie de masse servait à détecter et séparer les différents isotopes d'un élément. Elle est maintenant utilisée pour élucider la structure d'une substance.

De nos jours, la RMN (1D et 2D) constitue manifestement la technique analytique la plus performante et la plus utilisée pour l'élucidation structurale des molécules organiques (bases de Schiff)⁷⁵. La RMN 2D, en particulier, permet la mise en évidence des interactions homo- et hétéronucléaires entre les différents noyaux⁷⁶. Parmi les diverses séquences, les expériences de corrélation entre les différents protons d'une molécule, voisins (COSY) et à longue distance (COSY Long Range, NOESY), ou entre protons et carbones (HSQC, HMBC), fournissent des renseignements précieux sur la structure moléculaire et facilitent considérablement l'analyse structurale^{76,77}.

I.3 Les complexes métalliques des bases de Schiff

Un complexe métallique est une structure constituée d'un atome central (ou) ions (métal) et des anions (ligands) liés par des liaisons de coordination. Les complexes des bases de Schiff sont

connus depuis mi-dix-neuvième siècle (XIX) et même bien avant la préparation générale des bases de Schiff eux-mêmes. Les complexes des bases de Schiff ont occupé une place centrale dans le développement de la chimie de coordination après le travail de Jorgensen et de Werner⁴⁸. La chimie des complexes métalliques avec les bases de Schiff et leur application ont suscité une attention considérable, principalement en raison de l'accessibilité préparatrice, la diversité et la variabilité structurelle⁷⁸.

I.3.1 Synthèse et caractérisation des complexes de bases de Schiff

Les complexes métalliques des bases de Schiff sont synthétisés de l'une des façons suivantes :

- 1) Réaction du sel métallique, de l'aldéhyde et de l'aminé en solution.
- 2) La réaction directe de l'amine primaire avec un complexe aldéhyde-métal préformé.
- 3) La réaction du sel métallique, habituellement dans l'acétate, avec une base de Schiff préformée dans l'éthanol aqueux ou un solvant similaire.
- 4) La réaction du complexe aminé primaire d'un métal avec un aldéhyde. Les complexes métalliques correspondants des β -cétamines sont préparés de manière similaire.

L'ajout d'alcali est nécessaire pour certaines réactions. Une base est souvent ajoutée pour aider à éliminer un proton acide du ligand si nécessaire. L'alcoolate de potassium, de sodium ou de lithium est utilisé pour éliminer l'eau en réaction. La procédure de préparation, y compris la période de réaction, la température, la quantité et le type de solvant, varie à la fois avec les ligands et l'ion métallique central. La préparation des complexes β -cétaminato est plus difficile que les complexes salicylidèneiminato correspondants et il est souvent nécessaire de procéder à toutes les procédures dans une atmosphère inerte^{79,80}.

Pour la détermination des structures, les composés de coordination ont été caractérisés par certaines techniques telles que l'analyse élémentaire, les spectroscopies (infrarouge et UV-Visible), la diffraction des rayons X (DRX), analyse thermogravimétrique (ATG) etc.

-Spectroscopie infrarouge (*IR*) : Elle indique la structure moléculaire (telles que les groupes fonctionnels, les liaisons), identifie l'isomère, et détermine les structures des composés.

-Spectroscopie UV-Visible est un outil d'analyse utile pour caractériser les propriétés optiques (l'absorption, la transmission, et la réflectivité) d'une variété de matériaux, des films minces et des solutions technologiquement importantes.

-La diffraction des rayons X sur monocristal est une technique expérimentale de choix pour caractériser la structure tridimensionnelle d'un composé à l'état cristallin, en association ou non avec d'autres molécules.

-Analyse thermogravimétrique (ATG) est une méthode d'analyse qui enregistre automatiquement le changement de poids d'un échantillon en fonction de la température, ou du temps et une technique étroitement liée, mais modifiée par l'ATD et la calorimétrie différentielle à balayage (DSC).

I.3.2 Applications catalytiques des complexes métalliques des bases de Schiff

Les complexes des bases de Schiff sont à nouveau d'actualité en relation avec un large éventail d'applications en synthèse organique et bioorganique et la chimie médicinale. Ils sont utilisés dans le domaine scientifique par des chercheurs comme produits radiopharmaceutiques pour le ciblage du cancer, des produits agrochimiques, des systèmes pour les macromolécules biologiques, des catalyseurs et des supports de dioxygène ⁸¹.

Dans le domaine catalytique les complexes des bases de Schiff trouvent de nombreuses applications importantes, telles que des catalyseurs pour l'époxydation d'oléfines, cyclopropanation⁸², triméthylsilylécyanuration des aldéhydes aromatiques⁸³, la réduction du borohydrure des cétones aromatiques, l'oxydation asymétrique du méthylphénylsulfure⁸⁴, époxydation énantiosélective du silyle énol⁸⁵, la polymérisation par ouverture du cycle de lactide ⁸⁶, l'application aux électrodes d'ions-sélectives, la détermination des ions métalliques lourds dans les échantillons environnementaux, et l'extraction des ions métalliques⁸⁷. Les complexes des bases de Schiff de (vanadyde) sont surtout utilisés en chimie comme catalyseur dans la transformation de divers composés⁸⁸.

I.3.3 Applications biologiques des complexes métalliques des bases de Schiff

Les composés organiques de type bases de Schiff constituent de nos jours des systèmes, dont l'importance et l'efficacité thérapeutique, en tant qu'agents antibactériens, antifongiques, antiviraux et anticancéreux demeurent avérées⁸⁹. Souvent employés comme ligands dans la chimie de coordination pour former les complexes avec les métaux de transition, les complexes dérivés des bases de Schiff ont montré quelques propriétés et fonctions biologiques intéressantes, telles qu'être des modèles pour les métalloprotéines et porteur d'oxygène dans des systèmes biologiques ⁹⁰. Nous citerons dans ce qui suit, quelques-unes des références bibliographiques ayant porté sur la

formation des bases de Schiff analogues aux nôtres et sur la mise en évidence de leurs propriétés biologiques ainsi que celles de leurs complexes avec différents cations métalliques.

Dans ce cadre, plusieurs complexes métalliques ont été rapportés comme inhibiteur d'enzyme pour interagir avec l'ADN G-quadruplex avec une certaine sélectivité. Un exemple bien connu est le complexe de Ni(II)-salphen représenté par la Figure 9⁹¹. Au cours des dernières années, Cohen et ses collègues ont adopté une approche bioinorganique pour identifier des structures cristallines de petits chélateurs coordonnés à un complexe de Zn(II) qui pourraient être étendus aux inhibiteurs de MMPs (matrice métalloproteinases) (Figure 9)⁹². Les MMPs dépendantes du zinc(II) ont été utilisées en tant que cibles thérapeutiques pour le traitement des maladies telles que le cancer, l'arthrite et les maladies cardiaques⁹³.

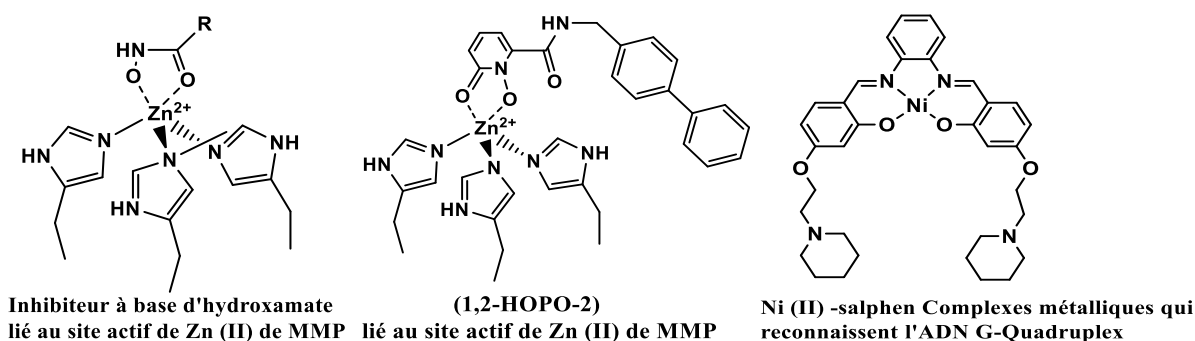


Figure 9: Complexes des bases de Schiff avec diverses applications biologiques⁹⁴

Islam et al ont mis au point durant l'année 2002 deux bases de Schiff, issues de la condensation de l'ortho-hydroxybenzaldéhyde sur le 2-aminophénol. Les complexes ont été synthétisés avec différents métaux de transition et dans lesquels l'addition de ligands synergiques tels l'éthylène diamine, la 2-aminopyridine et l'orthophénylènediamine a permis d'accéder à des complexes hexacoordinés stables et dotés d'activités antibactérienne, antifongique et toxicologique remarquables⁹⁵.

Avaji et al. 2009 ont étudié l'activité biologique d'une série de complexes de nickel(II), dérivés des bases de Schiff issues de la condensation de l'hydrazone sur l'acide téréphthalique. L'ensemble des complexes a révélé un effet antibactérien remarquable et un effet antifongique moindre⁹⁶.

Mainsah et al. 2013 ont montré que les complexes de Co(II), Cu(II) et Zn(II) avec la base de Schiff dérivée de l'isoniazide sont actifs sur les bactéries *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhi* et *Escherichia coli* ⁹⁷.

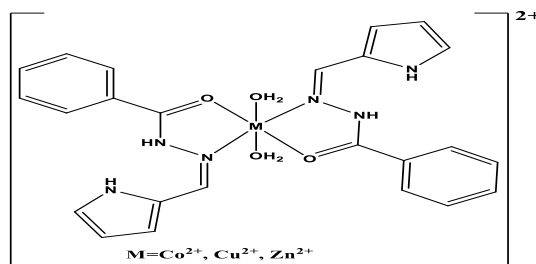


Figure 10: Complexes de base de Schiff dérivés de l'isoniazide à effet antibactérien, explorés par Mainsah et al. 2013

La réaction du 2-acétamidobenzaldéhyde avec le 2-amino, 2-amino-4-méthyl, 2-amino-4-méthoxy, 2-amino-4-chloro, 2-amino-6-nitro et 6- (méthylsulfonyl) benzothiazole a donné une série de bases de Schiff congénériques (Figure 11). Ces composés ont formé des complexes chélatés du type $[M(L)_2]Cl_2$ avec des ions Co (II), Ni (II) et Zn (II), qui ont été caractérisés par des méthodes physiques, spectrales et analytiques. Ces composés se sont révélés actifs contre les espèces pathogènes *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginos*^{98, 99}.

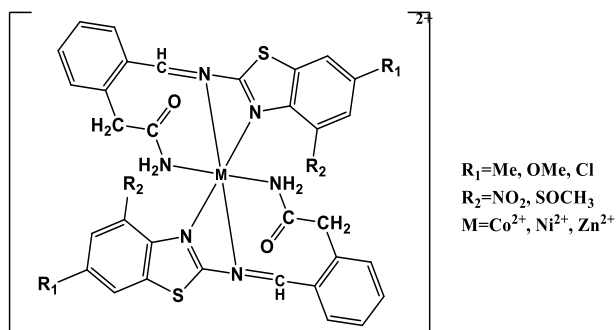


Figure 11: Complexes de bases de Schiff à activités antibactériennes

En 2020, Kuate et al. ont mis au point une base de Schiff 1-((E)-(2-Mercaptophenylimino) Methyl) Naphthalen-2-ol (H_2L_1) (Figure 12). L'activité biologique testée *in vitro* du ligand et de ses complexes métalliques a été explorée. Une exaltation importante de cette activité a été constatée pour les complexes métalliques, comparé au ligand organique correspondant¹⁰⁰.

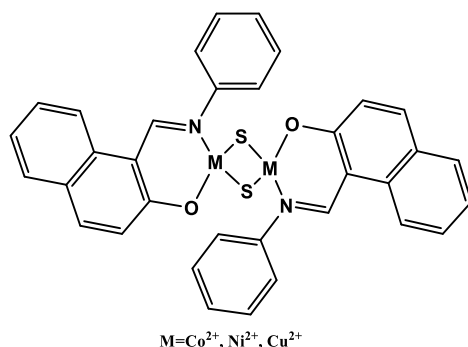


Figure 12: Base de Schiff étudiée par Kuate et *al.* et ayant conduit à une série de complexes bioactifs

Les complexes métalliques de bases de Schiff contenant des cycles aminés hétérocycliques fournissent des molécules avec un plus grand nombre d'atomes donneurs pour la coordination avec des ions métalliques¹⁰¹. Dans de nombreux cas, la coordination de ces composés avec un métal de transition améliore leurs activités¹⁰². De nombreux complexes métalliques de bases de Schiff ont montré une plus grande activité que les ligands seuls¹⁰³ et ont été utilisés dans diverses applications telles que des modèles antibactériens, antifongiques, antitumoraux, antiviraux, herbicides^{104, 105} enzymatiques¹⁰⁶ et synthétiques pour les systèmes biologiques tels que des vecteurs d'oxygène¹⁰⁷. D'autres applications de ces complexes telles que les catalyseurs¹⁰⁸, les réactions redox, les matériaux ferromagnétiques et antiferromagnétiques¹⁰⁹, ont également été rapportées. Le grand intérêt des complexes des bases de Schiff dérivés d'amines hétérocycliques est dû à leurs multiples applications couvrant un large domaine d'utilisations médicales et pharmaceutiques¹¹⁰. Dans le présent travail, nous avons examiné les bases de Schiff dérivés de la Sulfanilamide, la 2-Aminopyrimidine et la 2-Benzoylpyridine en raison des observations suivantes.

I.4 La Sulfanilamide

Les sulfanilamides sont les premiers agents antimicrobiens d'hémisynthèse et ce sont eux qui ont ouvert la voie de l'antibiothérapie moderne. La sulfanilamide désigne une substance active utilisée pour ses propriétés antibactériennes. Elle est surtout indiquée dans le traitement d'infections à streptocoque. Son action consiste à neutraliser une enzyme (protéine) dont ont besoin les bactéries pour produire de l'acide folique. La sulfanilamide a été synthétisée pour la première fois à Vienne en 1908. Elle a été commercialisée sous plusieurs marques, notamment Prontosil et Septoplax. Sa découverte par Domagk en 1934 (Prix Nobel 1939) a permis d'ouvrir en 1935 une voie nouvelle de

la sulfamidothérapie (traitements des infections bactériennes à base de sulfamides). Les sulfamides se révélèrent efficaces contre deux autres affections streptococciques, soit l'érysipèle et l'infection purpuréale ¹¹¹. Elles se révélèrent également actives contre le staphylocoque, le gonocoque, le pneumocoque et quelques germes additionnels. Sa structure moléculaire est représentée par la Figure 13 ci-dessous ¹¹².

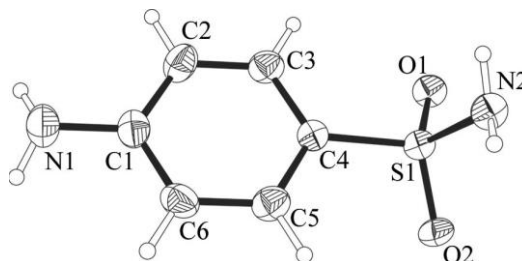


Figure 13: La structure moléculaire de la sulfanilamide

La sulfanilamide est couramment utilisée pour traiter ou prévenir des infections systémiques ou locales aiguës. En raison de leur faible coût et en combinaison avec d'autres médicaments, elles sont utilisées pour le traitement des infections de l'appareil urinaire, la lèpre, les maladies fongiques telles que la toxoplasmose. Les syndromes de maladies traitées par la sulfanilamide comprennent l'actinobacillose, coccidiose, mammite, métrite, colibacillose, pododermatite, polyarthrites¹¹³.

Depuis la première utilisation de la sulfanilamide, différents dérivés sont apparus sur le marché. Les bases de Schiff dérivées de la sulfanilamide ont été synthétisées pour obtenir une activité antimicrobienne plus efficace, un spectre plus large de micro-organismes affectés ou une action plus prolongée ¹¹⁴.

Omar *et al.* 2007 ont présenté une série de 2 bases de Schiff dérivées du benzaldéhyde et de la salicylaldéhyde et évalué leurs activités anti-inflammatoires (Figure 14) ¹¹⁵. Le substrat issu de la condensation de la salicylaldéhyde avec la p-aminobenzène sulfonamide a manifesté une activité importante, par comparaison à celui dérivé du benzaldéhyde avec la salicylamide, dont l'activité est nettement plus modérée.

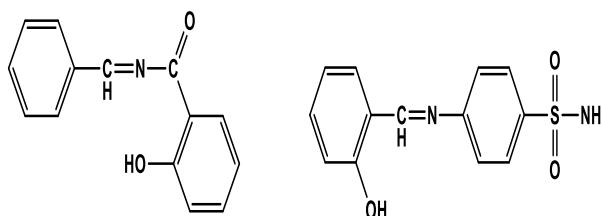


Figure 14: Bases de Schiff à effet anti-inflammatoire, explorés par Omar *et al*

Dipti et al. 2012 ont montré que la base de Schiff dérivée du 5-nitrosalicylaldehyde et la sulfanilamide est active sur *Staphylococcus aureus* et sur *Candida albicans* ¹¹⁶.

Yiheiyis et Amanda en 2014 ont montré que la base de Schiff dérivée de la sulfanilamide et le 2-thiophenecarboxaldehyde (Figure 15) a une grande activité contre *C.krusei*, *S.aureus* et *C. albicans*, et une activité prometteuse contre tous les champignons testés ¹¹⁷.

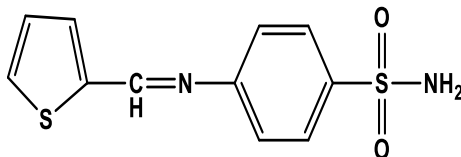


Figure 15: 4-((thiophene-2-yl) methyleneamino) phenyl sulfonamide

En 2014, Hariprasath et Sudheer ont synthétisé des complexes de Cu (II) et Zn (II) avec R = groupe méthyle ou groupe benzoyle en faisant réagir l'acétate de métal, le salicylaldehyde et l'aminé primaire. Les complexes de cuivre(II) ont montré une activité antibactérienne élevée contre *Bacillus cereus* et *Pseudomonas aeruginosa* et une faible activité contre les souches d' *Escherichia coli*. L'activité antioxydante a été réalisée par la méthode de DPPH utilisant de l'acide ascorbique comme référence. Les complexes de cuivre(II) et de zinc(II) ont montré une activité antioxydante plus élevée par rapport à la valeur standard $IC_{50} = 2,86\mu\text{g/mL}$ d'acide ascorbique ¹¹⁸.

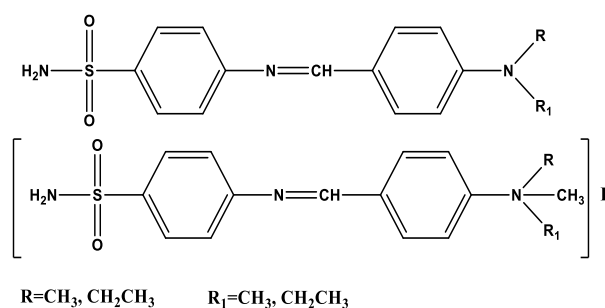


Figure 16: Bases de Schiff dérivées de la sulfanilamide et la 4-diméthylaminobenzaldehyde substitués

Les nouvelles bases de Schiff dérivées de la sulfanilamide et les dérivés de l'acylpyrazolone carbonyle et leurs complexes Mn (II), Co (II), Ni (II) et Cu (II) ont été synthétisés par Omoruyi et al. 2015 (Figure 17). Les ligands et leurs complexes métalliques ont été soumis aux activités

biologiques. Tous les composés se sont révélés actifs contre *Staphylococcus aureus*, *Bacillus pumilus*, *Proteus vulgaris*, et *Aeromonas hydrophila* et actifs contre le radical 1, 1-diphényl-2-picrylhydrazyle libre (DPPH) pour l'activité antioxydante¹¹⁹.

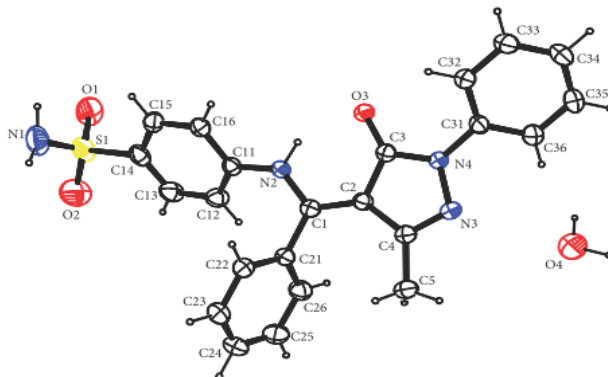


Figure 17: 4-R-3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one Sulfanilamide

I.5 La 2-aminopyrimidine

La pyrimidine est le parent hétérocycle d'un groupe très important de composés qui ont été largement étudiés en raison de leur présence dans les systèmes vivants ¹²⁰. Bien que la pyrimidine elle-même n'existe pas dans la nature, les dérivés des pyrimidines substituées se trouvent en partie dans la nature sous forme de système très complexe. Les aminopyrimidines sont d'une grande importance biologique. Les groupements NH₂ substitués au cycle pyrimidine sont des composants acides dans des interactions d'hydrogènes liés entre des paires de bases nucléiques responsables de la formation de doubles hélices dans l'ADN et l'ARN ¹²¹. Les pyrimidines sont considérées comme importantes, non seulement parce qu'elles font partie intégrante du matériel génétique de l'ADN et l'ARN comme des nucléotides et nucléosides, elles confèrent également de nombreuses activités biologiques, telles que bactéricides, fongicides, herbicides et acaricides. Elles trouvent également des applications dans les produits chimiques industriels et agricoles ¹²².

La 2-Aminopyrimidine (C₄H₅N₃) Figure 18 est un composant actif des antibiotiques, des antimicrobiens, des anticonvulsivants, des antispasmodiques, antinéoplasiques et antidiabétique et ses nombreux dérivés ont été utilisés dans le traitement des semences, le contrôle des cultures maladies par exemple antipsychotique, cardioprotecteur et antipaludique et les médicaments vétérinaires ¹²³.

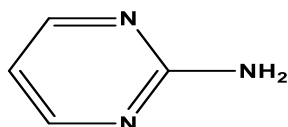


Figure 18: Structure de la 2-Aminopyrimidine

La réaction de la 2-aminopyrimidine avec le benzaldéhyde a donné une base de Schiff benzyldène 2`-aminopyrimidine, le composé a été traité avec un réactif actif de méthylène dans du dioxane en présence d'une quantité catalytique de pipéridine pour donner le produit de cyclisation pyrimido [1,2 -a] pyrimidine.

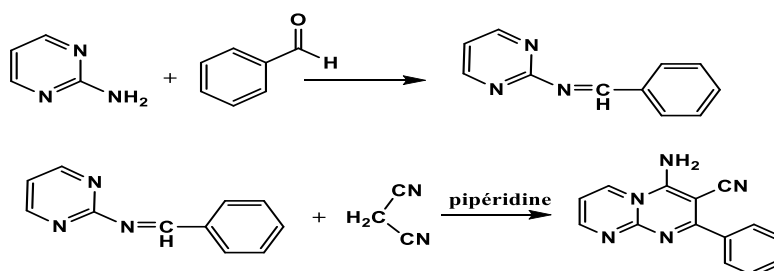


Figure 19: Synthèse de la pyrimido [1,2 -a] pyrimidine

Ce composé s'est révélé important pour les activités hypoglycémiques et d'agrégation plaquettaire, inhibiteur et comme insecticides, acaricides et nématocides efficaces ¹²⁴.

La base de Schiff N-(2`-pyrrylmethylidene) -2-aminopyrimidine a été synthétisé à partir de la réaction entre la 2-aminopyrimidine et le pyrrole 2-carboxaldéhyde.

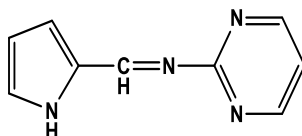


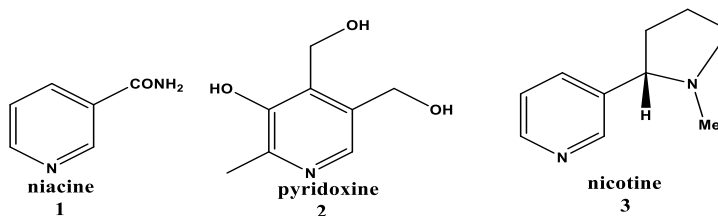
Figure 20: N-((1H-pyrrol-2-yl)methylene)pyrimidin-2-amine

Les complexes de nickel (II), le cuivre (II) et le zinc (II) ont été synthétisés et caractérisés. Le ligand et ses complexes ont révélé une activité antibactérienne contre *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Klebsiella pneumoniae* ¹²⁵.

I.6 Complexes de bases de Schiff dérivés des pyridines substituées et leurs applications

La pyridine est un composé organique hétérocyclique répondant à la formule chimique C_5H_5N . Elle est structurellement apparentée au benzène, avec un groupement $-CH$ remplacé par un atome d'azote. La pyridine et ses homologues sont communément appelés bases de pyridine ¹²⁶.

Les pyridines (ou azines) sont des composés organiques très utilisés en agrochimie et en pharmacie. Sous forme liquide et d'apparence jaunâtre, elles émettent une odeur nauséabonde. Les pyridines sont employées pour fabriquer des médicaments, des colorants, des peintures, des désinfectants et des explosifs ¹²⁷. D'autres preuves de l'activité puissante de la pyridine et ses dérivés dans les systèmes biologiques est sa présence dans les vitamines niacine **1** et pyridoxine **2** (vitamine B6) et également en alcaloïdes hautement toxiques tels que la nicotine **3** ^{128, 129}.



Les complexes de cobalt(II), nickel(II), cuivre(II) et zinc(II) issus des bases de *Schiff* dérivées de la pyridine substituée ont été synthétisés par Chohan et *al.* 2001 et leurs activités antibactériennes ont été testées vis-à-vis des souches pathogènes diverses telles, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa* (Figure 21) ¹³⁰. Une activité antibactérienne nettement plus importante a de nouveau été établie aux complexes métalliques par rapport aux ligands organiques correspondants.

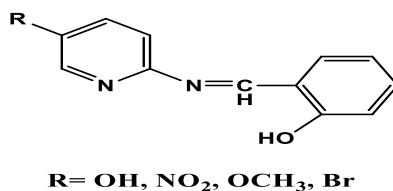
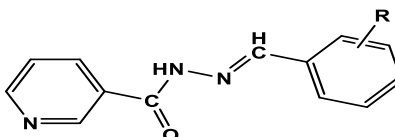


Figure 21: Bases de Schiff dérivées de la pyridine substituée à effet antimicrobien

De même Praveen et Rani en 2011 ont rapporté la synthèse et les activités antioxydantes d'une série de bases de Schiff dérivées de la nicotinate d'éthyle, l'hydrate d'hydrazine et les benzaldéhydes aromatiques substitués (Figure 22).



R= p-fluro; p-bromo; p-methyl; p-hydroxy; o-hydroxy; p-nitro; 5-nitro, 2-hydroxy; 2h: pdimethylamino; p-chloro; m-bromo; o-chloro; o-bromo; p-methoxy; o-nitro

Figure 22: Structure de la N¹- (benzildine)– pyridin-3-yl-carbohydrazide substituée

Les composés synthétisés ont montré une activité antioxydante comparable à celle de l'acide ascorbique utilisé comme référence ¹³¹.

La 2-benzoylpyridine ($C_{12}H_9NO$) Figure 23 est un intermédiaire important dans la synthèse des agents antimicrobiens utilisés en médecine. La plupart des travaux antérieurs effectués sur ce composé ont été concernés par la façon de synthétiser efficacement et comment préparer de nouveaux composés avec elle ¹³².

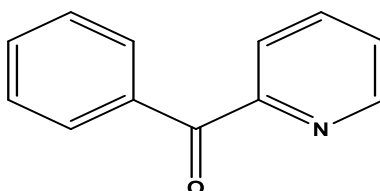


Figure 23: Structure de la 2-Benzoylpyridine

La 2-benzoylpyridine (*2-Bzpy*), un dérivé de la pyridine avec un groupement ($-COC_6H_5$) à la position ortho, est un ligand potentiellement bidenté. En plus de l'azote du cycle pyridine, la disponibilité de deux paires d'électrons libres sur l'atome d'oxygène du groupe carbonyle dans la chaîne latérale lui confère la possibilité d'isomérisation de liaison dans ses complexes métalliques. Ceci constitue une opportunité pour la comparaison des forces de liaison du même ligand dans les différents composés. En raison de cette particularité, la caractérisation structurale des complexes métalliques avec ce ligand est un domaine de recherche important ¹³³.

La *2-Bzpy* a déjà été utilisée comme ligand terminal, monodenté ou chélatant dans de nombreuses chaînes de composés mononucléaires, dinucléaires, trinucléaires, heptanucléaires ¹³⁴.

Hossain *et al.* 1996 ont rapporté la synthèse, la caractérisation, et l'évaluation des propriétés antifongiques et antibactériennes de deux nouveaux complexes de cuivre (II) avec les bases de Schiff dérivées de la 2-benzoylpyridine, du S-méthyl- et S-benzoyldithiocarbamate.

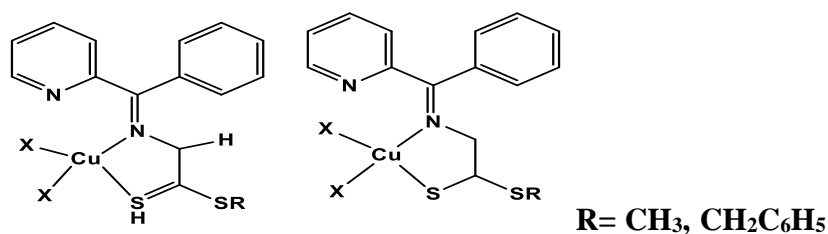


Figure 24: tautomérisation Thione-thiol dans les ligands R-2-(diphenylméthylèneamino)ethanedithioate

Les Schiff bases et leurs complexes de cuivre (II), ont montré des activités contre *A. solani*, *F. equiseti* et *M. phaseolina*, *E. coli* et *S. aureus*¹³⁵. Ainsi, le complexe de nickel (II) avec la base de Schiff dérivée de la 2-acétylpyridine et du S-méthyldithiocarbazate a agi comme un marqueur actif dans le système de test de leucémie lymphocytaire P388¹³⁵.

Un nouveau complexe de cuivre(II) de formule générale [Cu(HL)Cl₂] obtenu avec la N(4)-para-tolyl-2-benzoylpyridinethiosemicarbazone (HL), dans laquelle la thiosemicarbazone se fixe au métal via le système chélatant Npy –NS a été présenté par Mendes et *al.* 2006 (Figure 25). La thiosemicarbazone et le complexe de cuivre(II) ont montré des activités antifongiques élevées contre *Candida albicans* avec de faibles valeurs de concentration inhibitrice minimale pour les complexes¹³⁶.

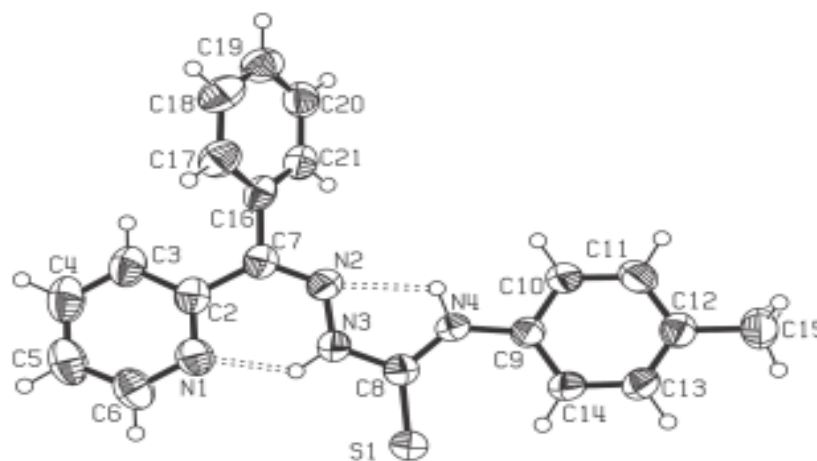


Figure 25: Structure de la N(4)-para-tolyl-2-benzoylpyridine thiosemicarbazone

Deux bases de Schiff tridentés, 2-benzoylpyridine S-méthyldithiocarbazate (HL₁) et 2-benzoylpyridine S-phényldithiocarbazate (HL₂) et leurs complexes de Zinc(II) ont été synthétisés et caractérisés par Ming et *al.* 2012 (Figure 26). Des études biologiques, réalisées *in vitro* contre des bactéries sélectionnées, des champignons et une lignée cellulaire de leucémie K562, respectivement, ont montré que les complexes de zinc (II) sont actifs sur les souches microbiennes et pourraient distinguer la lignée cellulaire de la leucémie K562 de la lignée cellulaire normale d'hépatocyte QSG7701¹³⁷.

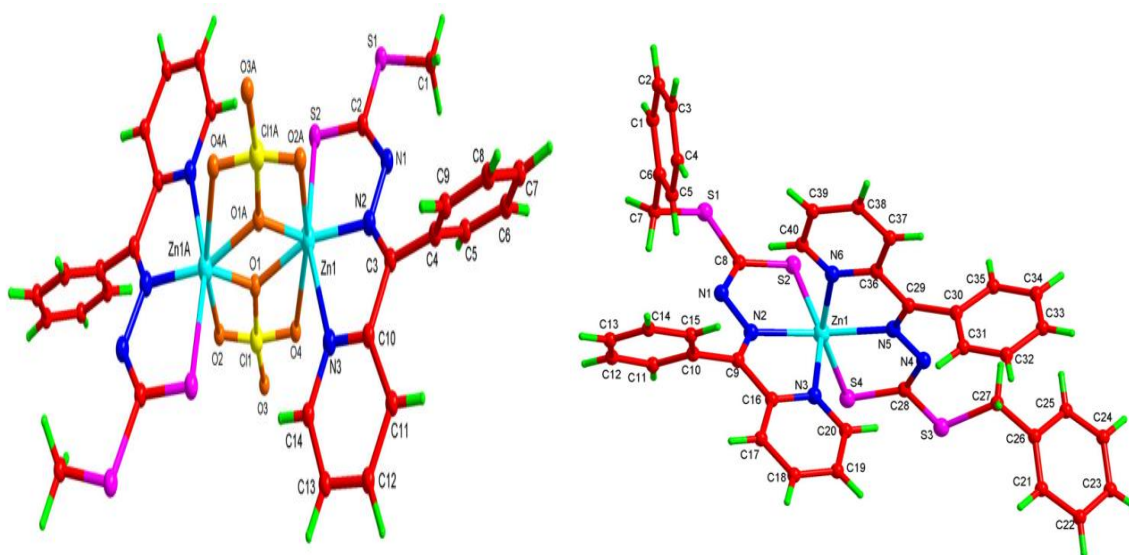


Figure 26: Structures de deux nouveaux complexes de Zinc(II) avec les bases de Schiff dérivées de la 2-benzoylpyridine et S-phényldithiocarbazates

Les deux complexes binucléaires (Figure 27) contenant des atomes donneurs N et O ($[\text{Cu}_2(\text{L}_1)_2(\text{HL}_2)_2(\text{H}_2\text{O})](\text{NO}_3)_2 \cdot 2.2\text{H}_2\text{O}$) et $[\text{Cu}_2(\text{L}_1)(\text{HL}_2)_2](\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) ont été synthétisés par hydrolyse assistée par un métal du N'-[(E)-phényl (pyridin-2-yl) méthylidène] furan-2-carbohydrazide et du N'-[(E)-phényl (pyridin-2-yle)méthylidène]acétohydrazide et caractérisés par diverses techniques physico-chimiques. Ces complexes se sont montrés efficaces en tant que catalyseurs de la dismutation du superoxyde à pH biologique; le complexe 2 s'est montré plus actif que les superoxydes dismutases¹³⁸.

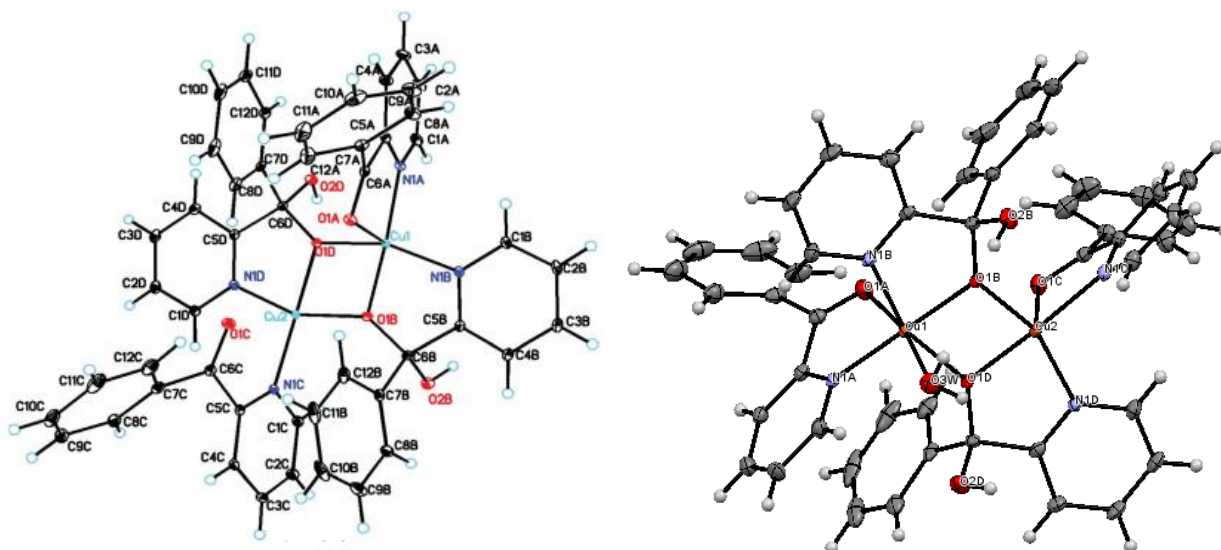


Figure 27: Structures moléculaires des complexes binucléaires de Cuivre(II) synthétisées et caractérisées par Ram et al. 2016

L'activité biologique, l'activité catalytique et les applications analytiques peuvent être corrélées à la structure des bases de Schiff, au groupe de substituant sur elles et au potentiel redox de l'ion métallique. De nombreux composés organiques utilisés en médecine n'ont pas de mode d'action purement organique et nécessitent des traces d'ions métalliques directement ou indirectement pour l'activation ou la biotransformation¹³⁹.

I.7 Chimie bio-inorganique et propriétés thérapeutiques des métaux de transition

Des progrès récents ont eu lieu dans la compréhension des rôles des métaux dans la régulation cellulaire, la complexité du métabolisme des métaux, et les mécanismes de métalloenzymes. Deux principaux médicaments à base de métaux qui ne remplissent aucune fonction biologique naturelle connue, Pt(cisplatine) et Au (auranofine), sont largement utilisés pour le traitement génito-urinaire, des tumeurs de la tête et du cou et de la polyarthrite rhumatoïde, respectivement. En outre, les composés contenant les ions de métaux radioactifs tels que le ^{99m}Tc et les complexes des métaux paramagnétiques, tels que le Gd(III) sont aujourd'hui utilisés comme agents d'imagerie pour le diagnostic de certaines maladies ¹⁴⁰. Les Complexes contenant du gadolinium, du cobalt, du lithium, du bismuth, du fer, du calcium, du lanthane, le gallium, l'étain, l'arsenic, le rhodium, le cuivre, le zinc, l'aluminium et le lutécium ont tous été utilisés en médecine ¹⁴¹. Nous examinons ici l'état actuel des activités biologiques des métaux vanadium(IV), cobalt(Co), nickel(Ni) et cuivre(Cu).

I.7.1 Chimie bio-inorganique du vanadium(IV)

Un oligo-élément essentiel, présent dans presque tous les tissus de mammifères et la liaison avec le phosphate intracellulaire, le glutathion et ascorbate¹⁴². Dans chaque organe, le vanadium est présent à 0,01-1 mg et contribue à une grande variété de rôles physiologiques. Dans les tissus, ~ 90% de vanadium est lié à des protéines et 10% sont présentes sous des formes ioniques de faible poids moléculaire ¹⁴². Les ions métalliques et des ions vanadium ainsi peuvent jouer un rôle dans la biologie comme contre-ions pour les protéines, l'ADN, l'ARN, et dans diverses organelles biologiques. Le vanadium est utilisé en supplémentation pour améliorer le contrôle du sucre sanguin, pour augmenter la force musculaire et dans le traitement de l'Ostéoporose. Plusieurs études ont montré qu'une supplémentation en vanadium améliorerait le contrôle du glucose sanguin, diminuant la glycémie à jeun chez des sujets ayant un diabète de type II ¹⁴³.

Les humains prennent généralement le vanadium à 10-60 mg par jour des aliments, et 50-200 mg du vanadium sont estimés être trouvés dans le corps humain. Une carence en vanadium est associée à un retard de croissance, troubles de la reproduction, des changements au niveau des lipides sanguins, rouge formation des cellules du sang altérée et le métabolisme du fer ¹⁴⁴.

I.7.2 Chimie bio-inorganique du cobalt(Co)

Le cobalt est un métal rare en comparaison des autres éléments traces. Sa concentration est de 4,53 nM dans l'eau de mer, l'écosystème de référence. Ce cation métallique est présent dans 1% des protéines dont on connaît la structure, il est donc moins fréquent que d'autres métaux de transition comme le manganèse, le fer ou le zinc que l'on trouve respectivement dans 6, 8 et 9 % des protéines ¹⁴⁵.

Dans l'organisme, le cobalt est un cofacteur essentiel des enzymes dépendant de la vitamine B12 où il est coordiné par un macrocycle corrine. La vitamine B12 est un cofacteur pour un certain nombre d'enzymes, la quasi-totalité de celles-ci isomérases, transférases méthyle ou déshalogénases. D'autres exemples de composés de cobalt contenant des enzymes en biologie comprennent le nitrile hydratase, la prolidase, le glucose isomérase, la méthylmalonyl-Co A carboxyltransferase, l'aldéhyde décarboxylase, la lysine 2,3-aminomutase, bromoperoxydase et la méthionine aminopeptidase, mais seulement le nitrile hydratase possède le cobalt à l'état d'oxydation +3 qui se trouve également dans certaines protéines contenant du cobalt-porphyrine ^{146, 147}. Le cobalt est essentiellement biocatalyseur dans la formation et l'activation des enzymes, des ferments (kinases), des hormones et des protéines. Tous les trois (cuivre, manganèse et cobalt) sont donc des facteurs importants de la nutrition et de l'immunité. Ils sont, en plus, indispensables pour les phénomènes de reproduction, car ils interviennent dans le fonctionnement de l'hypophyse et la régulation des glandes reproductrices. Ils équilibrent en outre l'assimilation des phosphates et du Calcium^{146, 147}.

I.7.3 Chimie bio-inorganique du nickel(Ni)

Dans l'organisme, le nickel a une action importante dans le métabolisme glucidique : il augmente la captation du glucose par la cellule, son oxydation en CO₂, son incorporation dans les lipides et diminue la lipolyse. Le nickel favorise l'absorption du fer. Il est présent dans les acides nucléiques et serait indispensable à leur stabilisation. Il aurait également un rôle hypotenseur antagoniste de l'adrénaline. Le métabolisme extracellulaire du nickel consiste en une réaction

d'échange de ligands ¹⁴⁸. Dans le sérum, le nickel est lié à l'albumine, la L-histidine et l' α 2-macroglobuline ¹⁴⁹. Dans la plupart des produits alimentaires, la teneur en nickel est inférieure à 0,5 mg/ kg de poids frais. Les produits de cacao et les noix peuvent, cependant, contenir jusqu'à 10 et 3 mg/ kg, respectivement. Les études sur le régime alimentaire total indiquent une consommation orale moyenne totale de 200 à 300 μ g/jour.

I.7.4 Chimie bio-inorganique du cuivre(Cu)

Le cuivre est une substance métallique qui est naturellement présente dans de nombreux aspects de la nature (les roches, le sol, certains insectes et les escargots et même le foie humain). Plusieurs revues ont mis en évidence la participation de cuivre dans une myriade d'activités cellulaires et des processus physiologiques tels que la respiration cellulaire, le métabolisme du fer, de biosynthèse des neurotransmetteurs, et la détoxification des radicaux libres. Par conséquent, il convient de rappeler que le cuivre est vital pour le fonctionnement normal des organismes ¹⁵⁰.

Le cuivre est un micronutriment essentiel requis par toutes les formes de vie. C'est un métal de transition impliqué dans une variété de processus biologiques à savoir : Le développement embryonnaire, la respiration mitochondriale, la régulation du taux d'hémoglobine ainsi que des hépatocytes et des fonctions neuronales. Le cuivre joue un rôle important en grande partie dans notre métabolisme, parce qu'il permet à de nombreuses enzymes essentielles de fonctionner correctement ¹⁵¹. Il est essentiel pour maintenir la résistance de la peau, les vaisseaux sanguins, de l'épithélium et du tissu conjonctif dans le corps. Il joue également un rôle dans la production de l'hémoglobine, la myéline, la mélanine et le maintien de la glande thyroïde ^{152, 153}. Il est en outre essentiel à la synthèse du collagène et au bon fonctionnement du système nerveux ¹⁵⁴.

Bien que le cuivre soit la troisième, plus abondante trace métallique dans le corps [derrière le fer et le zinc], la quantité totale de cuivre dans le corps est seulement de 75 à 100 milligrammes ¹⁵⁵. Le cuivre est un élément constituant essentiel du superoxyde dismutase (*SOD*), un important antioxydant dans le cytoplasme cellulaire. Il peut agir à la fois comme un antioxydant piègeur ou neutraliseur de radicaux libres et peut réduire ou aider à prévenir certains des dommages qu'ils causent ¹⁵⁶. C'est aussi un catalyseur dans la production d'hémoglobine.

I.8 Les antioxydants

Les antioxydants sont des substances qui empêchent les dommages causés aux cellules par les radicaux libres en fournissant des électrons à ces radicaux libres. Aussi ils sont définis comme toute substance qui, en faible concentration par rapport au substrat susceptible d'être oxydé, prévient ou ralentit l'oxydation de ce substrat. Ce sont des molécules qui sont capables de neutraliser les formes actives de l'oxygène et permettent de maintenir au niveau de la cellule et de l'organisme des niveaux non cytotoxiques de radicaux libres¹⁵⁷.

I.8.1 Les antioxydants naturels dans les aliments

Les antioxydants sont naturellement présents dans presque toutes les plantes, tous les micro-organismes, les champignons et même dans les tissus animaux. La protection contre les effets délétères induits par les radicaux oxygénés s'effectue à l'aide de trois types d'agents différents : les protéines non enzymatiques (albumine, haptoglobines transferrines) jouent un rôle antioxydant par chélation des ions ¹⁵⁸. Les enzymes tels que les superoxyde-dismutases et les glutathion-peroxydases (superoxydes dismutases (SOD) Cu-Zn et Mn, catalase, couple thiorédoxine - thiorédoxine réductase, hème oxygénase, heat shock protéines), transforment des radicaux très prooxydants en substances inoffensives. Nous avons également les antioxydants d'origine nutritionnelle tels que les caroténoïdes, les tocophérols (vitamine E) et l'acide ascorbique (vitamine C), les protéines transporteuses du fer et du cuivre (transferrine, ferritine, céruléoplasmine), les molécules antioxydantes de petite taille (glutathion, acide urique, bilirubine, glucose)¹⁵⁹⁻¹⁶¹. Le rôle des SOD et des peroxydases est présenté par la Figure 28.

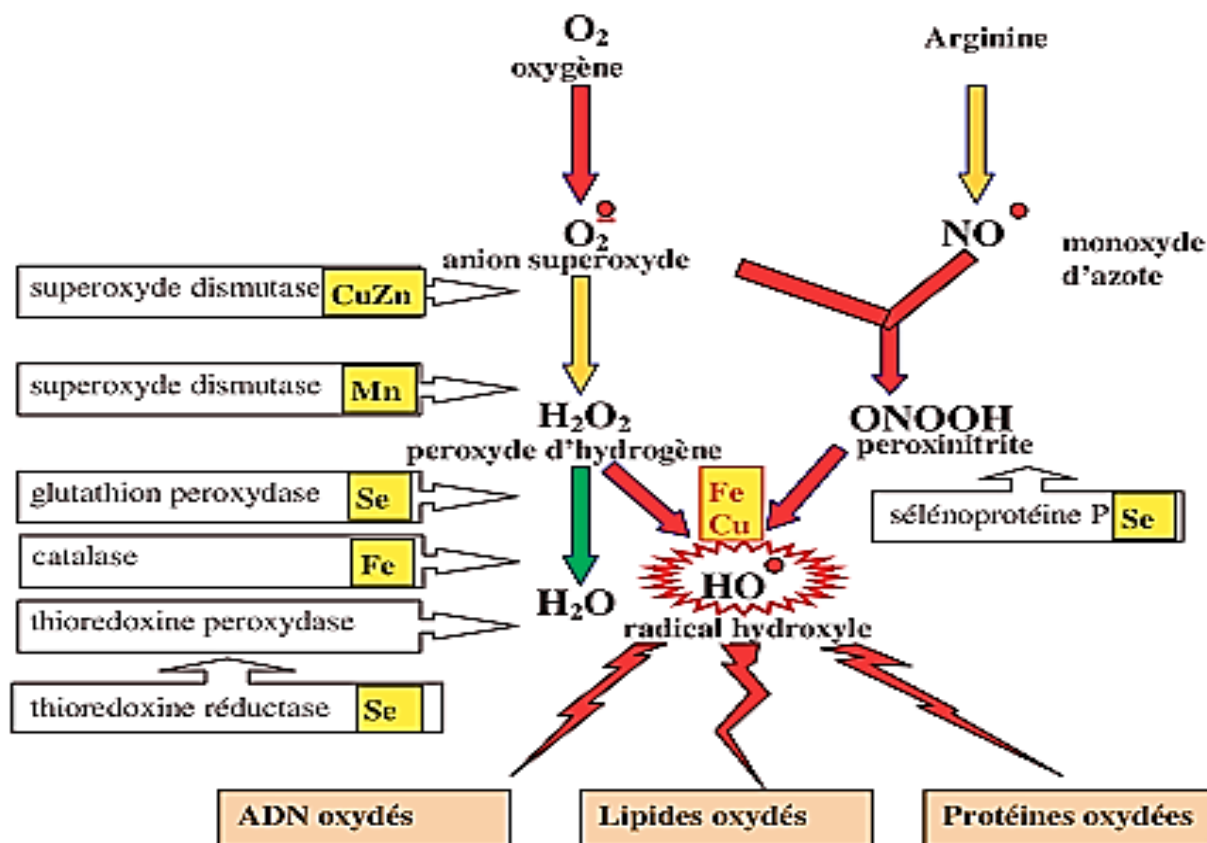


Figure 28: Mode d'action des principaux systèmes enzymatiques antioxydants et de leurs cofacteurs métalliques^{162, 163}.

Ces différents agents sont des antioxydants essentiels pour l'homme dont les apports peuvent prévenir et même aider au traitement des maladies liées au stress oxydant. Il existe de nombreux autres antioxydants et parmi ces substances, certaines sont regroupées dans le grand groupe des polyphénols, composé principalement de trois familles : les flavonoïdes, les anthocyanes et les tanins. Bien que non essentielles, ces substances jouent pourtant un rôle majeur dans la lutte contre le stress oxydant ¹⁶⁴.

I.8.2 Les radicaux libres et le stress oxydatif

Les radicaux libres sont des atomes, ou un groupe d'atomes, avec un nombre impair d'électrons sur la loge extérieure, et ils peuvent se former quand l'oxygène interagit avec certaines molécules. Les radicaux libres sont très instables et réagissent rapidement avec d'autres composants, essayant de capturer l'électron nécessaire pour acquérir de la stabilité. Une « réaction en chaîne » débute lorsqu'un radical libre attaque la molécule stable la plus proche en lui « volant » son électron, et « la molécule attaquée » devient alors elle-même un radical libre. Leur principal

danger vient des dommages qu'ils peuvent provoquer lorsqu'ils réagissent avec des composants cellulaires importants, tels que l'ADN ou la membrane cellulaire. Suite à une exposition aux radicaux libres, il peut se produire une prolifération (multiplication anormale) des cellules, entraînant un cancer, un dysfonctionnement cellulaire ou la mort des cellules¹⁶⁵.

Parmi toutes les espèces radicalaires susceptibles de se former dans les cellules, il convient de distinguer un ensemble restreint de composés radicalaires qui jouent un rôle particulier en physiologie et que nous appellerons radicaux primaires. Les autres radicaux libres, dits radicaux secondaires se forment par réaction de ces radicaux primaires sur les composés biochimiques de la cellule. Ces radicaux primaires dérivent de l'oxygène par des réductions à un électron tels l'anion superoxyde $O_2^{\bullet -}$ et le radical hydroxyle OH^{\bullet} , ou de l'azote tel le monoxyde d'azote NO^{\bullet} ¹⁶⁶. D'autres espèces dérivées de l'oxygène dites espèces actives de l'oxygène, comme l'oxygène singulet 1O_2 , le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) ou le nitroperoxyde ($ONOOH$), ne sont pas des radicaux libres, mais sont aussi réactives et peuvent être des précurseurs de radicaux. L'ensemble des radicaux libres et leurs précurseurs est souvent appelé espèces réactives de l'oxygène (Figure 29)¹⁶⁷.

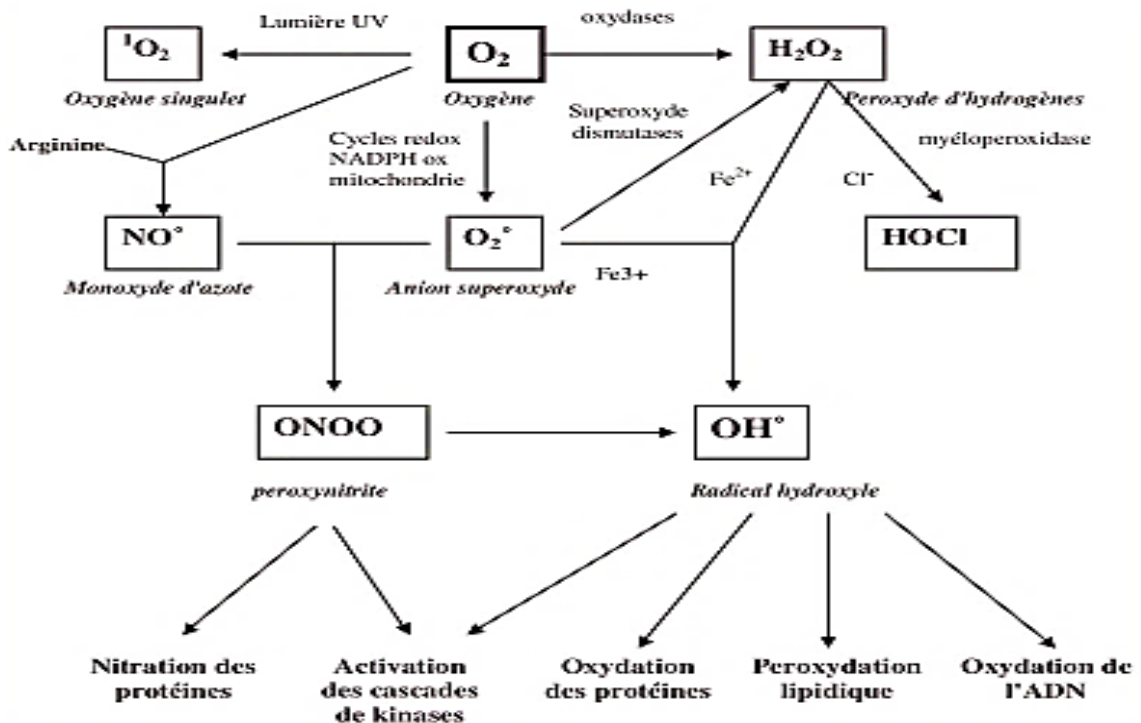


Figure 29: Origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène impliqués en biologie¹⁶⁶.

Le stress oxydatif est un terme général utilisé pour décrire une situation de dommages causés, par exemple, par les radicaux libres. En 1991, Sies a défini la notion de stress oxydant comme l'incapacité de l'organisme à se défendre contre l'agression des espèces oxygénées activées, suite à un déséquilibre lié soit à une production accrue d'EOA soit à une diminution de la capacité de défense antioxydante ¹⁶⁸. Une alimentation pauvre en fruits et légumes où se trouve la majeure partie des antioxydants nécessaires (vitamines C et E, caroténoïdes, polyphénols) favorise une baisse de la capacité antioxydante. Si un stress oxydant n'est pas une maladie en soit, il constitue un terrain favorable au développement de pathologies diverses. Un stress oxydant « pathologique » est ainsi potentiellement impliqué dans de nombreuses infections (plus de 200 ont été recensées) ou dans le développement de complications associées à celles – ci (exemple : le diabète). A titre d'exemple, l'oxydation des lipides est un facteur favorisant la survenue de maladies cardiovasculaires tandis que celle de l'ADN se retrouve dans diverses étapes qui conduisent au développement de cancer ¹⁶⁹. La recherche de nouveaux produits bioactifs à activité antioxydante a conduit à la présente étude, dont l'un des objectifs est d'étudier l'activité antioxydante de quelques complexes de bases de Schiff hétérocycliques.

I.9 Revue des microorganismes

Microorganismes, les bactéries et champignons qui habitent à peu près tous les environnements sur la terre sont devenus un grand centre d'intérêt de la communauté médicale ces dernières années. Bien que petit (ils peuvent aller de 15 micromètres à 700 micromètres), leur habilité à provoquer des maladies mortelles est énorme. Toute la population mondiale est exposée aux microorganismes en raison de l'augmentation des «vecteurs» de résistance aux antimicrobiens stimulant ainsi le besoin de développer d'autres agents antimicrobiens efficaces et moins toxiques avec différents mécanismes d'action¹⁷⁰. Quelques maladies provoquées par les bactéries et fongiques ont été présentées dans le Tableau II suivant

Tableau II: Différents types de maladies dérivées de quelques microorganismes

Types de bactéries qui causent des maladies chez les humains		Types de champignons qui causent des maladies chez les humains ^{171, 172}	
<i>Escherichia coli</i>	gastro-entérite; infection urinaire; méningite néonatale ¹⁷³	Candida	<i>C. albicans</i> Candidiasis <i>C. glabrata</i> <i>C. parapsilosis</i> <i>C. tropicalis</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	pneumonie ¹⁷⁴	Cryptococcus	<i>C. neoformans</i> Cryptococcosis <i>C. gattii</i>
<i>Salmonella Typhi</i>	salmonellose (par exemple, intoxication alimentaire ou fièvre typhoïde) ^{175, 176}	Aspergillus	<i>A. fumigatus</i> Aspergillosis <i>A. flavus</i> <i>A. niger</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	infections nosocomiales (infections contractées en milieu hospitalier); gastro-entérite; dermatite; bactériémie; péricondrite (maladie de l'oreille) ¹⁷⁴	Dimorphic	<i>Histoplasma capsulatum</i> Histoplasmosis
<i>Staphylococcus aureus</i>	infection de la plaie; intoxication alimentaire; mastite ^{177, 178}	PLMolds	<i>Coccidioides immitis</i> Coccidioidomycosis <i>Blastomyces dermatitidis</i> Blastomycosis <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> Paracoccidioidomycosis
<i>espèce Shigella</i>	shigellose (dysenterie) ¹⁷⁹		

I.10 Problématique

L'émergence de bactéries multirésistantes (*BMR*) ainsi que la production excessive de radicaux libres dans l'organisme qui provoquent des lésions directes de molécules biologiques (oxydation de l'ADN, des protéines, des lipides, des glucides) représentent aujourd'hui des menaces majeures pour la santé publique¹⁸⁰. Face à ces Problèmes, de nombreux complexes des métaux de transition avec les bases de Schiff dérivées de la sulfanilamide, les dérivés de la pyridine et pyrimidine ont été publiés. Force est de constater que seuls quelques exemples limités de systèmes aux structures cristallines avec le Cu(II) ont été recensés. Les études des activités antimicrobiennes et antioxydantes sur les complexes de base de Schiff métalliques ne sont pas substantiellement élaborées dans la littérature. Ce sont sur ces limitations que nous nous

sommes proposés de travailler en utilisant des approches synthétiques innovatrices avec ces précurseurs pour des améliorations autant que possible des propriétés physico-chimiques et biologiques.

I.11 But et objectifs

L'optique d'élargir la famille des agents biologiques existants pour surmonter les limitations des composés connus est devenue le but de plusieurs laboratoires, dont le nôtre. Ce travail comprend la synthèse de nouveaux complexes de coordination basés sur les bases de Schiff hétérocycliques dérivées des précurseurs (Sulfanilamide, 2-Aminopyrimidine et la 2-Benzoylpyridine), la caractérisation et l'étude des activités antimicrobiennes et propriétés antioxydantes.

Objectifs spécifiques

Synthèse de deux nouveaux ligands issus de la réaction entre les précurseurs (sulfanilamide, 2-benzoylpyridine et la 2-aminopyrimidine) de la manière suivante.

—La synthèse du ligand [L_I] à partir de la réaction entre la sulfanilamide et la 2-benzoylpyridine.

—La synthèse du ligand [L_{II}] à partir de la réaction entre la 2-aminopyrimidine et la 2-benzoylpyridine.

—Synthétiser chimiquement leurs complexes à partir de la réaction de [L_I] et [L_{II}] avec les ions métalliques VO(II), Co(II), Ni(II) et Cu(II).

—Caractériser les ligands et leurs complexes avec différentes techniques d'analyse physico-chimique et spectrale telles que : la mesure du point de fusion, la détermination de la solubilité, l'analyse micro-élémentaire (C, H, N, (halogènes)), UV-visible, FT-IR et la DRX. La RMN-¹H et la RMN-¹³C pour les ligands, les mesures de conductivité et de l'analyse thermique (TG et DTG) pour les complexes métalliques.

—Évaluer les activités antimicrobiennes et antioxydantes des ligands et de leurs complexes métalliques.

A purple banner with a wavy, torn-edge effect, centered on a white background. The banner contains the text 'CHAPITRE II : PARTIE EXPÉRIMENTALE' in white, bold, uppercase letters.

CHAPITRE II :
PARTIE EXPÉRIMENTALE

II. PARTIE EXPÉRIMENTALE

Le présent chapitre concerne la partie réservée aux méthodes expérimentales de notre travail. Nous décrivons les techniques et appareillages, les caractérisations et les modes opératoires adoptés pour la synthèse et les applications.

II.1 Réactifs et solvants utilisés

Tous les réactifs sites dans le Tableau III ci-dessous proviennent de chez *Acros Organic*, *Riedel-De-Haein* et sont utilisés sans purification préalable.

Tableau III: Réactifs utilisés

Réactifs	% Pureté	Marques
Sulfanilamide	99%	<i>Acros Organic</i>
2-benzoylpyridine	99%	<i>Acros Organic</i>
2-aminopyrimidine	99%	<i>Acros Organic</i>
VOSO ₄ anhydre	98%	<i>Riedel-De-Haein</i>
CO(NO ₃) ₂ .6H ₂ O	98%	<i>Riedel-De-Haein</i>
Ni(NO ₃) ₂ .6H ₂ O	98%	<i>Riedel-De-Haein</i>
Cu(NO ₃) ₂ .5H ₂ O	98%	<i>Riedel-De-Haein</i>
H ₂ SO ₄ .Concentré	98%	<i>Riedel-De-Haein</i>
CH ₃ COOH glaciale	97%	<i>Riedel-De-Haein</i>

Les solvants utilisés (acétone, éthanol, méthanol, hexane et DMSO) proviennent de chez *Prolabo* et *E. Merck* et sont utilisés sans purification préalable.

II.2 Techniques et appareillages utilisés

II.2.1 Point de fusion

Les points de fusion des composés étudiés ont été déterminés en utilisant des tubes capillaires l'aide d'un appareil à point de fusion analogie-SMP11 de type Stuart Scientifique.

L'appareil a été calibré à l'aide des composés de référence suivants : Diphenylamine (53-54 °C), 4-diméthylaminobenzaldehyde (74-75°C), l'acide 5-sulfosalicylique (109-112 °C)

ammonium sulfocyanure (149 °C), 2-aminophenol (173-176 °C) et glycine (232-236 °C). Les températures varient de (50 à 360 °C).

➤ **Appareil a point de fusion stuart scientifique**

Jusqu'à trois échantillons peuvent être visualisés et testés simultanément les échantillons sont éclairés par un voyant cylindrique et visualisés à l'aide d'une lentille grossissante. Cette dernière est facile à nettoyer à l'aide d'un mouchoir propre.

➤ **Chauffage variable**

La vitesse de chauffe est réglée manuellement. L'appareil chauffe rapidement à une vitesse de 10°C par minute jusqu'à la température de fusion (température maximale : 360°C). Une mesure précise à 2°C près de la température de fusion peut être obtenue en utilisant une vitesse de chauffe plus lente entre 1 et 10°C par minute.

➤ **Tubes capillaires**

Les tubes capillaires sont faciles à sceller sur une flamme de bec bunsen et à couper en deux

- Longueur totale = 100 mm
- Diamètre extérieur = 1,9 mm
- Diamètre intérieur = 1,3 mm
- Epaisseur des parois = 0,3 mm

Mode d'emploi

- 1-Insérez le thermomètre.
- 2-Insérer un tube de 1,9 mm de diamètre avec échantillon dans le bloc.
- 3-Réglez le régulateur de chauffage sur 1°C/min.
- 4-Augmentez la température de 5°C une fois que le thermomètre atteint 60% du point de fusion attendu.
- 5-Continuez à augmenter pour que la vitesse de chauffage soit de 10 °C/min à moins de 15 °C de la fusion prévue.
- 6- Observer la fonte à travers l'oculaire, tout en enregistrant la température du thermomètre.
- 7- Éteignez.

II.2.2 Analyse élémentaire

Pour les chimistes organiciens, l'analyse élémentaire se réfère presque toujours à l'analyse CHNX c'est-à-dire à la détermination des fractions de masse de carbone, d'hydrogène, d'azote et hétéroatomes (X= halogènes, soufre) d'un échantillon. Cette information est importante pour aider à déterminer la formule brute d'un composé inconnu, ainsi pour aider à déterminer la structure et la pureté d'un composé synthétisé. Les microanalyses ont été effectuées sur un appareil de type Perkin-Elmer automated model 2400 series II CHNS/O analyser de l'Université de Zululand (Afrique du Sud).

II.2.3 Résonance magnétique nucléaire(RMN)

Les spectres ont été effectués sur des échantillons dissous dans du DMSO et du méthanol. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm par rapport au signal du tétraméthylsilane (TMS), utilisé comme référence interne. Les spectres 1D (RMN- ^1H et RMN- ^{13}C) et 2D (COSY, NOESY, HSQC et HMBC) ont été enregistrés à température ambiante sur un spectromètre Avance-500 Bruker à 500 MHz pour le (^1H) et 150 Mhz pour le (^{13}C), à l'Institut de Chimie, Université Bielefeld, Allemagne.

II.2.3.1 COSY (Correlation Spectroscopy)

Ces spectres mettent en évidence le couplage scalaire entre protons géminaux $^2\text{J}_{\text{H-H}}$ et vicinaux $^3\text{J}_{\text{H-H}}$ d' un même système de spins, et permettent donc de retrouver l'enchaînement des protons voisins sur le squelette de la molécule (Figure 30).

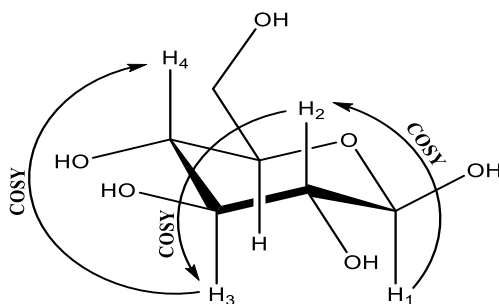


Figure 30: Correlations COSY¹⁸¹

II.2.3.2 NOESY (Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy)

L'analyse NOESY est utilisée pour les molécules de haut poids moléculaire telles que les protéines. L'expérience NOESY consiste à mesurer les effets Overhauser entre protons dans

l'espace. L'analyse NOE (Nuclear Overhauser Enhancement) met en évidence la proximité des protons. Les signaux de corrélation sont observés dans un spectre NOESY entre les paires de protons qui sont proches dans l'espace. En général, on observe des corrélations 1,3-diaxiales et équatoriale-axiales entre les paires de protons distants de moins 4.5 Å (Figure 31).

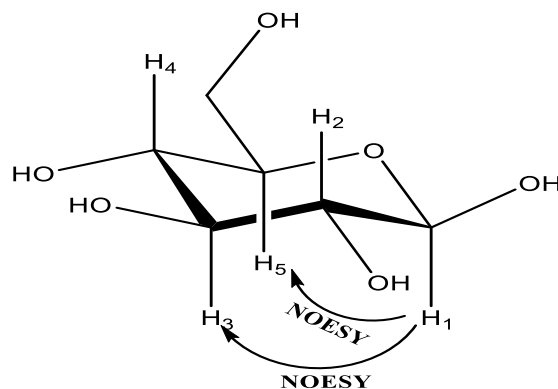


Figure 31: Corrélations NOESY¹⁸¹

II.2.3.3 HSQC (Heteronuclear Multiple Quantum Coherence)

Cette analyse met en évidence les couplages directs $^1J_{C-H}$ entre carbones et protons liés en d'autres termes, les séquences de pulses permettent d'observer le couplage direct 1J entre un proton 1H et le carbone ^{13}C qui le porte. Les taches de corrélations apparaissent à l'intersection des déplacements chimiques des ^{13}C et des 1H qui sont directement liés les uns aux autres. A l'aide du spectre HSQC, la majorité des carbones protonés sont alors déterminés.

II.2.3.4 HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Coherence)

Cette analyse est très importante, car elle permet de détecter les couplages hétéronucléaires à longue distance $^2J_{C-H}$ et $^3J_{C-H}$ à travers un hétéroatome ou un carbone quaternaire.

II.2.4 Spectroscopie infrarouge

Les spectres IR du ligand et des complexes ont été enregistrés à l'aide des spectromètres de marque Perkin-Elmer LS 55 spectrofluorimeter FTIR, équipé d'un détecteur de cellule à cristal ATR standard réflectance simple dans une région allant de 4000 à 400 cm^{-1} à l'école de Chimie (School of Chemistry) de l'Université de Manchester (Angleterre). L'appareil a été calibré à l'aide bromure de potassium (KBr). Un échantillon solide est broyé avec du bromure de potassium qui est transparent dans l'IR, et pressé sous forme de pastille et placé entre deux fenêtres KBr. En effet,

une petite quantité d'échantillon (de l'ordre du milligramme) est déposée sur la surface cristalline faite de diamant et préalablement nettoyée avec de l'acétone.

II.2.5 Spectroscopie UV-visible

Les spectres électroniques d'absorption dans le domaine de l'UV (200-400 nm) et du visible (400-800 nm) des ligands et des complexes ont été obtenus à partir d'un spectrophotomètre : *OFX00243* de marque OCEAN OPTIC en utilisant des cuves en quartz (longueur de trajet de 1 cm).

II.2.6 La diffraction des rayons X sur monocristal

La structure aux rayons X du complexe de cuivre(II) a été obtenue par un diffractomètre à rayons X monocristallin à l'Institut de chimie, Université Bielefeld, Allemagne. Un monocristal approprié de $C_{51}H_{40}Cu_2N_7O_{12}$ a été monté sur un diffractomètre Rigaku Supernova et les données ont été collectées en utilisant un rayonnement MoK α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) à une température de 95,01K. La structure a été résolue en utilisant Olex2¹⁸² avec le programme de solution de structure ShelXT¹⁸³ en utilisant Intrinsic Phasing et affinée avec l'olex2. refine¹⁸² le package de raffinement en utilisant la minimisation de Gauss-Newton. Tous les atomes non-hydrogène ont été raffinés de manière anisotrope. Les atomes d'hydrogène ont été inclus dans les positions calculées, attribués à des paramètres de déplacement isotrope et autorisés à monter sur leurs atomes de carbone parents. Tous les calculs ont été effectués à l'aide du ShelXT¹⁸³.

II.2.7 Analyse thermique gravimétrique

Les analyses thermiques ont été réalisées à l'Université de Zululand (Afrique du Sud), à l'aide d'un appareil de type Perkin-Elmer Pyris 6 TGA jusqu'à 600 °C dans un bac en aluminium perforé fermé préalablement calibré avec un métal d'indium. Des échantillons d'environ 5 à 10 mg de complexe sont placés dans des creusets en alumine, la vitesse de montée de la température étant fixée à 20°C/min de 30 °C à 600 °C sous un débit de gaz N₂ de 10 mL/min.

II.2.8 Détermination de la conductivité molaire

La conductimétrie est l'étude quantitative de la conductivité des électrolytes, c'est-à-dire des solutions conductrices du courant électrique. Elle permet de déterminer la force ionique d'une solution. Elle nous permet aussi de donner la nature électrolytique et non électrolytique des complexes en solution aqueuse. Les mesures conductimétriques des complexes ont été effectuées à

l'aide d'un conductimètre Labtech Digital Conductivity Meter de type AVI-846 à T=25°C ayant une constante de cellule égale à 1,056 calibré par une solution de KCl (0,02 M). Les conductivités sont mesurées dans un bécher de 50 mL contenant une masse de 0,015 g de complexes dissouts dans 10 mL de solvant. La valeur de la conductance molaire Λ_m a été déterminée à partir de la conductivité mesurée au moyen de la formule suivante.

$$\Lambda_M = \frac{1000\kappa}{C} \quad \text{avec } \kappa = G \cdot K$$

κ = conductivité (S/cm)

G = conductance (S), avec $G = 1/R$

K = constante de cellule (cm^{-1})

Λ_M = conductivité molaire en $\text{S} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$

C=Concentration de la solution en mol/L

II.3 Synthèse des ligands

II.3.1 Synthèse des bases de Schiff

Les deux ligands utilisés dans ce travail, L_I et L_{II} ont été synthétisés selon la méthode classique décrite dans la littérature^{187,188}. Les rapports équimolaires du composé carbonyle correspondant (2-benzoylpyridine) et des amines (sulfanilamide et 2-aminopyrimidine) ont été chauffés au reflux dans le méthanol pour obtenir des bases de Schiff. Des modifications majeures requises dans le cas de chaque ligand, telles que le temps requis pour la réaction, l'utilisation de catalyseurs ont été incorporées en conséquence.

II.3.2 Synthèse du ligand L_I

A une solution de 10 mL de méthanol contenant (1,72, 10 mmol) de sulfanilamide, on ajoute goutte à goutte une solution de 10 mL de méthanol contenant (1,93 g, 10 mmol) de 2-benzoylpyridine. Le mélange contenant 3 gouttes d'acide sulfurique concentré est chauffé à reflux pendant 4 heures sous agitation continue à la température comprise entre 60°C-65°C. La réaction terminée, une grande partie du solvant (eau+méthanol) est évaporée par chauffage doux entre 25°C-30°C sur une plaque chauffante. La solution restante est refroidie à température ambiante. Le précipité formé est filtré, lavé plusieurs fois avec de l'éthanol et séché dans un dessiccateur jusqu'à masse constante.

II.3.3 Synthèse du ligand L_{II}

A une solution de 10 mL de méthanol contenant (0,94 g, 10 mmol) de 2-aminopyrimidine, une solution de 10 mL de méthanol contenant (1,93 g, 10 mmol) de 2-benzoylpyridine a été ajoutée goutte à goutte. Après ajout d'une goutte d'acide chlorhydrique concentré le mélange a été chauffé au reflux pendant 4 heures sous agitation continue à la température comprise entre 60°C-65°C. La réaction terminée, une grande partie du solvant a été évaporée par chauffage doux entre 25°C-30°C sur la plaque chauffante, la solution restante est refroidie à température ambiante. Le précipité formé est filtré, lavé plusieurs fois avec de l'acétone et séché dans un dessiccateur jusqu'à masse constante.

II.4 Synthèses des complexes

II.4.1 Synthèse des complexes VOL_I, CoL_I, NiL_I et CuL_I

Dans cinq erlenmeyers contenant chacun (1,35 g ; 4 mmol) du ligand L_I dissous à chaud dans 30 mL d'un mélange de solutions (éthanol +acétone). Des solutions éthanoïques (20 mL) de sel de VOSO₄ (0,326 g; 2 mmol), Co(NO₃)₂.6H₂O (0,582 g, 2 mmol), Ni(NO₃)₂.6H₂O (0,583 g ; 2 mmol) et de Cu(NO₃)₂.5H₂O (0,554 g; 2 mmol) sont ajoutées goutte à goutte au mélange sous agitation magnétique. Les mélanges finals sont maintenus sous agitation magnétique à température ambiante entre 25°C-30°C pendant environ 24 heures. Les précipités formés (complexes) sont filtrés puis séchés pendant plusieurs heures dans un dessiccateur jusqu'à poids constant.

II.4.2 Synthèse des complexes VOL_{II}, CoL_{II}, NiL_{II} et CuL_{II}

Même procédure pour la synthèse des complexes ML_{II} à la seule modification que dans cinq erlenmeyers on introduit (1,05 g; 4 mmol) du ligand L_{II} dissous dans 30 mL d'une solution éthanolique. Les précipités formés (complexes) sont filtrés puis séchés pendant plusieurs heures dans un dessiccateur jusqu'à poids constant.

II.5 Screening de l'activité antimicrobienne des produits de synthèse

Les composés synthétisés ont été utilisés pour le dépistage antimicrobien en testant contre trois souches bactériennes (*Eschericia coli*, *Klebsiella pneumonia* et *Staphylococcus aureus*) et trois souches fongiques (*Candida albicans*, *Candida glabrata* et *Candida parapsilosi*), la ceftriaxone, la rifampicine et le fluconazole ont été utilisées comme antibactériens et antifongiques de référence respectivement. Des études antimicrobiennes ont été réalisées en utilisant une méthode

de diffusion sur disque basée sur la détermination de la zone d'inhibition autour des disques en papier mesurée à l'aide d'un pied à coulisse ¹⁸⁴.

Les ligands (L_I, L_{II}) et complexes VOL, CoL, NiL, CuL, VOL_{II}, CoL_{II}, NiL_{II} et CuL_{II} ont été testés sur trois souches de bactéries (*Eschericia coli*(EC), *Klebsiella pneumoniae*(KP), *Staphylococcus aureus*(SA)) et trois souches de levures (*Candida albicans*(CA), *Candida glabrata*(CG) *Candida parapsilosis*(CP). Tous ces isolats ont été obtenus au Laboratoire de Phytobiochimie et d'Etudes sur les Plantes Médicinales au Département de Biochimie de l'Université de Yaoundé 1.

II.5.1 Préparation des inocula

Les inocula ont été préparés à partir des cultures fraîches de 24 heures des microorganismes repiqués sur milieu Sabouraud Dextrose Agar (SDA) pour les levures et sur milieu Mueller Hinton pour les bactéries.

Une colonie de levures ou de bactéries est introduite dans 5mL d'eau physiologique stérile puis ajustée à la turbidité 0.5 Mc Farland. Une dilution de cette charge est ensuite réalisée au 1/100 ($2 \cdot 5 \times 10^6$ ufc/mL) pour les bactéries (*E. coli*, *K. pneumoniae* et *S. aureus*) et au 1/10 ($2 \cdot 5 \times 10^7$ ufc/mL) pour les levures.

II.5.2 Préparation des milieux de culture et ensemencement

62 g de SDA sont pesés et dissous dans 1L d'eau distillée stérile, puis additionnés de chloramphénicol à 0,05% et au glucose à 0,2%, le tout est porté à ébullition puis autoclavé à 121°C pendant 15 minutes. 35g de Mueller Hinton sont pesés, dissous dans 1L d'eau distillée, portés à ébullition et autoclavé. Les milieux stériles sont ensuite coulés dans des boites de pétri stériles et étiquetées. Après solidification à température ambiante, les milieux sont ensemencés à leur surface par écouvillonnage en stries serrées par les microorganismes.

II.5.3 Préparation des disques et incubation

40 mg de chaque produit sont pesés et dissouts dans 1 mL de DMSO 10% faisant une concentration finale de 40 mg/mL. Des disques de papier filtre wattman N°3 de 5 mm de diamètre sont déposés à la surface du milieu ensemencé. 10 µL de produits sont ensuite déposés sur chaque disque correspondant et le tout laissé pour prédiffusion pendant 15 minutes à température ambiante avant d'être incubé à 37°C pendant 24 heures pour les bactéries et 48 heures pour les levures.

Chaque essai est réalisé trois fois. Les activités antimicrobiennes ont été évaluées en mesurant le diamètre de la zone d'inhibition de la croissance bactérienne et fongique autour de chaque disque avec un pied à coulisse. Pour chaque produit testé, trois déterminations ont été effectuées.

II.6 Tests d'Activités antioxydantes

Les composés synthétisés ont été testés pour les activités antioxydantes *in vitro* à 37°C en utilisant un test de piégeage des radicaux libres (DPPH) et un test de pouvoir antioxydant réducteur d'ions ferriques (FRAP).

II.6.1 Méthode DPPH(1,1-diphényl-2-picrylhydrazyle)

L'activité antioxydante des ligands L_I et L_{II} et des complexes métalliques a été testée contre le radical libre stable du 1,1-diphényl-2-picrylhydrazyle (DPPH), en utilisant le test de piégeage des radicaux libres avec quelques modifications¹⁸⁵. Le principe repose sur la capacité des composés synthétisés à fournir des protons à des radicaux libres de 1,1-diphényl-2-picrylhydrazyle (DPPH). Le radical DPPH est instable et lorsqu'il réagit avec un composé antioxydant, qui peut donner des ions hydrogène, il est réduit et devient stable. Ce pouvoir réducteur du composé est révélé par une décoloration de la solution de DPPH de couleur violette. Une diminution de l'absorbance à 517 nm est proportionnelle au potentiel antioxydant des composés.

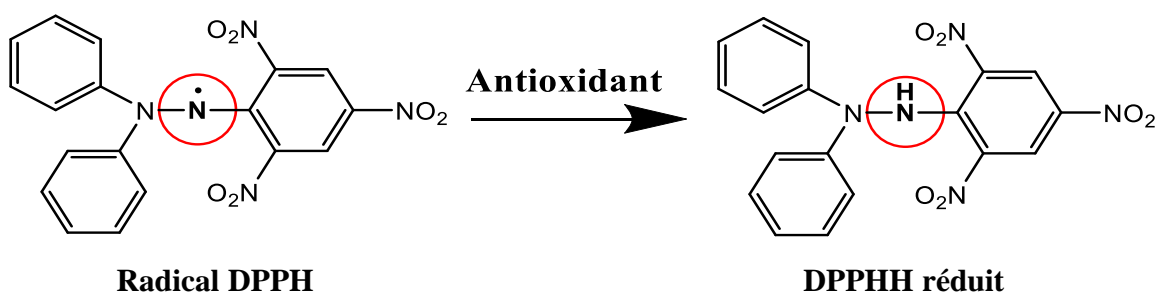


Figure 32: Réduction du radical DPPH

Le DPPH a été préparé dans du méthanol à une concentration de 0,01%. Pour cela, 20 mg de DPPH ont été complètement dissous dans 100 mL de méthanol à 100%. La solution a été conservée dans une bouteille fermée, à l'abri de la lumière et de toute source de chaleur avant utilisation

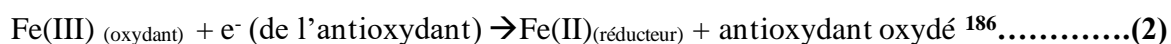
Initialement, les composés ont d'abord été dilués pour obtenir des concentrations finales de 1000, 500, 250, 125, 62,5, 31,25, 15,625 et 7,8125 µg/mL. Vingt-cinq microlitres (25 µL) de chaque dilution ont été introduits dans des tubes à essai et 75 µL de DPPH à 0,02% ont été ajoutés. Les mélanges réactionnels ont été maintenus dans l'obscurité à la température ambiante entre 25°C-30°C pendant 30 minutes, après quoi l'absorbance a été mesurée à 517 nm par un spectrophomètre UV-visible. Le test a été effectué en triple en utilisant comme antioxydant de référence l'acide ascorbique (vitamine C) traité de la même manière que les composés. Le pourcentage (%) des activités d'élimination des radicaux des composés a été calculé à l'aide de la formule suivante.

$$\% \text{ RSA} = \frac{A_o - A_s}{A_o} \times 100 \dots\dots\dots(1)$$

Où, **RSA**: Radical Scavenging Activity; **Ao**: absorbance du blanc (DPPH + méthanol); **As**: Absorbance du radical DPPH+composés. A partir de % RSA, d'autres paramètres tels que **RSA₅₀** et **EC₅₀** ont été déduits.

II.6.2 Méthode FRAP (Ferric Ion Reducing Antioxidant Power Assay)

Le pouvoir antiradicalaire est basé sur la réduction de l'ion Fe³⁺ en ion Fe²⁺ par des composés qui, en présence de la 1, 10-phénanthroline, forment un complexe de couleur brune ou orange-rouge. Le complexe absorbe à 505 nm et l'intensité de la coloration est proportionnelle à la quantité de Fe³⁺ convertie par le composé.



La solution de Fe³⁺ a été préparée à 1,2 mg/mL. Pour cela, 1,2 mg de FeCl₃ ont été dissous dans 1 mL d'eau distillée dans des tubes eppendorfs. Pour la solution d'OrthoPhénanthroline : On a utilisé 0,2% d'ortho-phénanthroline pour doser les ions Fe²⁺ formés. Pour cela, 200 mg de la poudre ont été pesés et dissous dans 100 mL de méthanol.

En bref, des solutions de composés ont été préparées dans du méthanol. 25 µL de chaque solution ont été ajoutés à une nouvelle microplaque et 25 µL de solution (Fe³⁺; 1,2 mg/mL) ont été ajoutés. Les plaques ont été pré-incubées pendant 15 minutes à température ambiante. Après cette période, 50 µL d'ortho-phénanthroline (0,2%) ont été ajoutés pour obtenir des concentrations finales de 1000, 500, 250, 125, 62,5, 31,25, 15,625, 7,8125, 3,90625 et 1,95325 µg/mL. Les mélanges réactionnels ont ensuite été incubés pendant 15 minutes à température ambiante et

Chapitre 2 : Partie expérimentale

l'absorbance a été mesurée à 505 nm en utilisant un spectrophotomètre. L'acide ascorbique a été utilisé comme antioxydant de référence et a été traité de la même manière que pour les composés. Le test a été réalisé en triple. Un graphique de la densité optique en fonction de la concentration a été tracé pour déterminer le degré de corrélation entre la concentration des composés et leurs pouvoirs réducteurs.

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

III. RESULTATS ET DISCUSSION

Le présent chapitre présente les différents résultats obtenus dans le cadre de ce travail. Il s'agira dans un premier temps d'évoquer le mode d'obtention des deux ligands et de discuter leurs structures, à la lumière des résultats obtenus lors de la caractérisation. Les résultats de synthèse et de caractérisation des complexes de Vanadium(IV), Cobalt(II), nickel(II) et cuivre(II) et de leurs structures sont présentés et discutés à la lumière de leurs propriétés physico-chimiques et de leurs applications biologiques.

III.1 Propriétés physico-chimiques et synthèse des bases de Schiff

Les composés ont été synthétisés selon la méthode classique décrite dans la littérature^{187,188}, par condensation directe des composés aux groupements carbonyles, 2-benzoylpyridine avec la sulfanilamide ou la 2-aminopyrimidine dans le méthanol à reflux suivant les équations de réaction des schémas 1 et 2. L'ensemble des caractéristiques physico-chimiques des ligands L_I et L_{II} est résumé dans le Tableau III. Les valeurs expérimentales obtenues pour les pourcentages en carbone, hydrogène et azote s'avèrent en parfait accord avec les valeurs établies théoriquement indiquant la pureté des composés obtenus et leurs conformités avec les structures proposées.

Les produits obtenus sous forme de poudre de couleur jaune (L_I) et effiles jaune-brun (L_{II}) se sont avérés très stables dans l'air à température ambiante. Solubles dans le DMSO et l'éthanol, le ligand L_I fond à une température de 216 °C tandis que le ligand L_{II} fond à 64°C différentes de celles des précurseurs (Sulfanilamide (164°C), 2-Aminopyrimidine (122°C) et 2-Benzoylpyridine (41°C)) preuve les sont purs et qu'il y'a eu réaction entre les réactifs de départ et la formation de nouveaux composés. Les composés synthétisés ont été obtenus avec des pourcentages élevés de rendements (78% (L_I) et 54% (L_{II})).

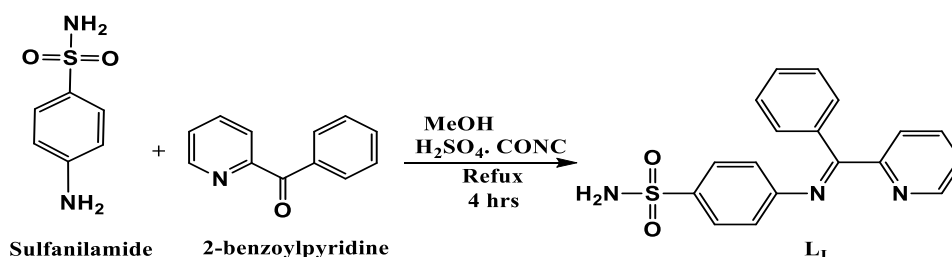


Schéma 1: Equation de synthèse de la base de Schiff (L_I)

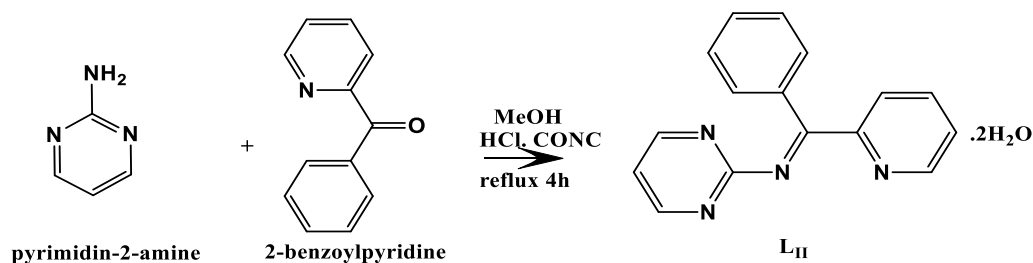


Schéma 2 : Equation de synthèse de la base de Schiff (L_{II})

Tableau IV: Caractéristiques physico-chimiques des bases Schiff (L_I) et (L_{II})

Bases de Schiff	Formules brutes	masses molaires g/mol	Aspects	Solubilité	T° de fusion (°C)	Rdt (%)	Analyse élémentaire %Exp(%Calc)		
							%C	%H	%N
L _I	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O ₂ S	337,39	Poudre jaune	DMSO	(216±2)	78	64,81 (64,09)	4,27 (4,48)	12,61 (12,45)
L _{II}	C ₁₅ H ₁₂ N ₄ O	264,30	Effilés jaune-brun	DMSO	(64±2)	55	68,17 (67,34)	4,58 (5,03)	21,20 (21,91)

III.2 Caractérisation spectroscopique des bases de Schiff

Les formules brutes et structures des bases de Schiff ont été élucidées par différentes méthodes spectroscopiques à savoir les spectroscopies infrarouges, UV-visibles et les spectres RMN 1D et 2D (DEPT 135, corrélations proton-carbone HSQC et proton-carbone longue distance HMBC, corrélations proton-proton COSY et NOESY). L'étude des spectres de RMN du ¹H et du ¹³C ainsi que la séquence DEPT apportent des renseignements sur la nature de la molécule.

III.2.1 Spectres infrarouges des bases de Schiff (L_I) et (L_{II})

Dans les spectres IR de la Figure 33 la condensation réussie de la sulfanilamide, la 2-aminopyrimidine avec la 2-benzoylpyridine pour former les bases de Schiff hydrates est confirmée par la présence des bandes de vibration ν(C=N) du groupement azométhine. Les spectres IR obtenus présentent des bandes larges centrées à 3326 cm⁻¹ pour le ligand L_{II} et 3138 cm⁻¹ pour le ligand L_I qui correspondent aux vibrations ν(OH) des molécules d'eau (H₂O) et ν(NH₂) du groupement amine (Tableau IV)¹⁸⁹. La région du spectre IR du ligand L_I présentant les modes

d'étirage $\nu(\text{NH}_2)$ est d'environ $3125\text{-}3002\text{ cm}^{-1}$ ¹⁹⁰. Le mode de vibration asymétrique et symétrique attribué au groupe $\nu(\text{S}=\text{O})$ pour le ligand L_I apparaît dans la région 1144 cm^{-1} ¹⁹¹. Les vibrations de valence $\nu(\text{C}=\text{N})$ des fonctions imines sont caractérisées par des bandes aiguës et intenses, situées entre 1669 et 1643 cm^{-1} pour les ligands L_I et L_II . Outre ces deux absorptions, les vibrations dans le plan, correspondant aux groupements $\text{C}=\text{C}$ aromatiques, sont caractérisées par des bandes relativement intenses et aiguës entre 1586 et 1471 cm^{-1} ¹⁹². On observe par ailleurs la présence d'une bande d'élongation moyenne dans le ligand L_II située à 1554 cm^{-1} et qui correspondent à la liaison $\text{C}=\text{N}$ du cycle pyridine. Les vibrations $\nu(\text{C}-\text{H})$ dans les noyaux aromatiques quant à elles, sont reflétées par des bandes moyennes situées entre 740 et 840 cm^{-1} . La liaison $\text{C}-\text{O}$ pour le ligand L_I est enfin caractérisée par des absorptions dans la région $1207\text{-}1200\text{ cm}^{-1}$.

L'absence de bandes intenses devant apparaître à environ 1720 cm^{-1} correspondant à $\nu(\text{C}=\text{O})$ des fonctions carbonyles des aldéhyde ou cétone, indique la condensation totale entre les réactifs de départ et confirme par la même la formation des bases de Schiff finales¹⁹¹. Les fréquences de vibration des différentes bandes et épaulements obtenus sont résumées dans le Tableau IV.

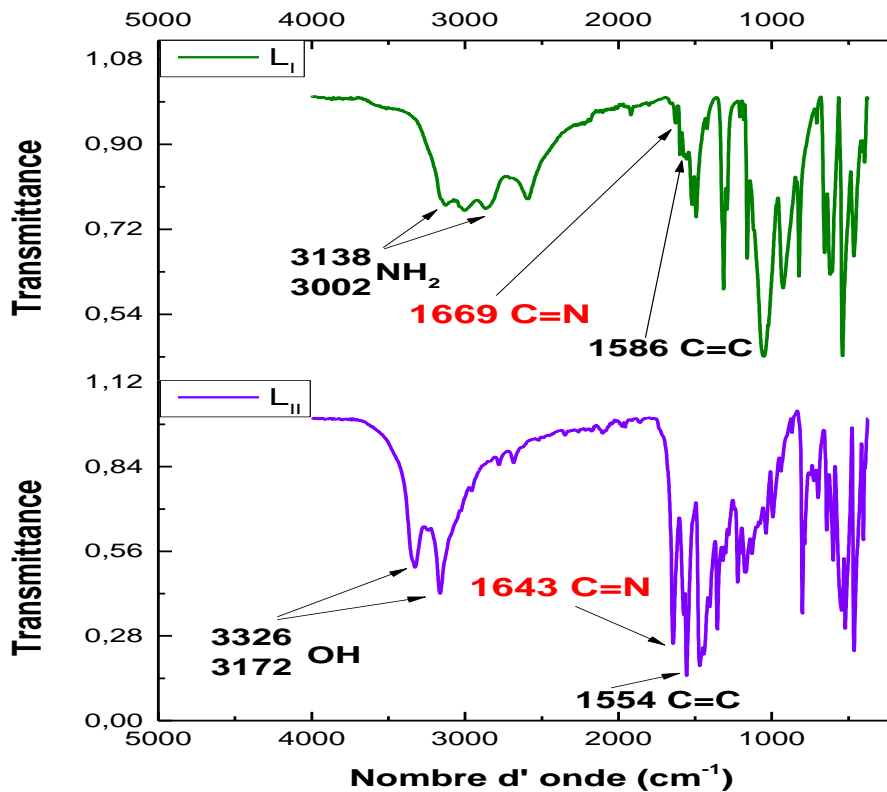


Figure 33 : Spectres IR des bases de Schiff (L_I) et (L_II) superposés

Tableau V: Caractéristiques spectroscopiques IR des bases de Schiff (L_I) et (L_{II})

Ligands	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{C}=\text{C})$	$\nu(\text{C}-\text{N})$	$\nu(\text{N}-\text{H})$	$\nu(\text{O}-\text{H})$
L _I	1669	1586	1047	3125	3002
L _{II}	1643	1471	1039	3326	3163

III.2.2 Résonance magnétique nucléaire du proton et carbone

Les spectres RMN (¹H et ¹³C) des bases de Schiff (L_I) et (L_{II}) ont été enregistrés dans le DMSO par utilisation du tétraméthylsilane comme référence interne. Les déplacements chimiques en ppm ainsi que les intégrations des différents protons et carbones sont résumés dans les Tableaux V et VI. Les lettres s, t et m signifient respectivement les figures de couplage singulet, triplet et multiplet. Les spectres RMN correspondants sont représentés par les Figures 34 à 42 ci-dessous.

III.2.2.1 RMN-¹H de la base de Schiff (L_I)

Le spectre obtenu de la Figure 34 présente des signaux relatifs à cinq familles de protons : un singulet à 7,35 ppm, correspondant au proton NH₂ du groupement sulfonamide (NH₂-SO₂). Deux doublets à 6,96 ppm et 7,55 ppm des protons H-3, H-5 et H-10, H-14. Les protons du cycle aromatique sont obtenus dans la région entre 7 et 8 ppm et résonnent près de 7,55 et 8,00 ppm sous forme de multiplet en se couplant les uns aux autres. Les résonances ¹H(H-15 et H-17) du noyau pyridine dans le spectre RMN-¹H sont observées à 8,74 et 8,10 ppm¹⁹³. Tous les protons et carbones ont été attribués après l'analyse des spectres de RMN 1D (¹H et ¹³C, DEPT 135) et 2D (HSQC, HMBC) Tableau V.

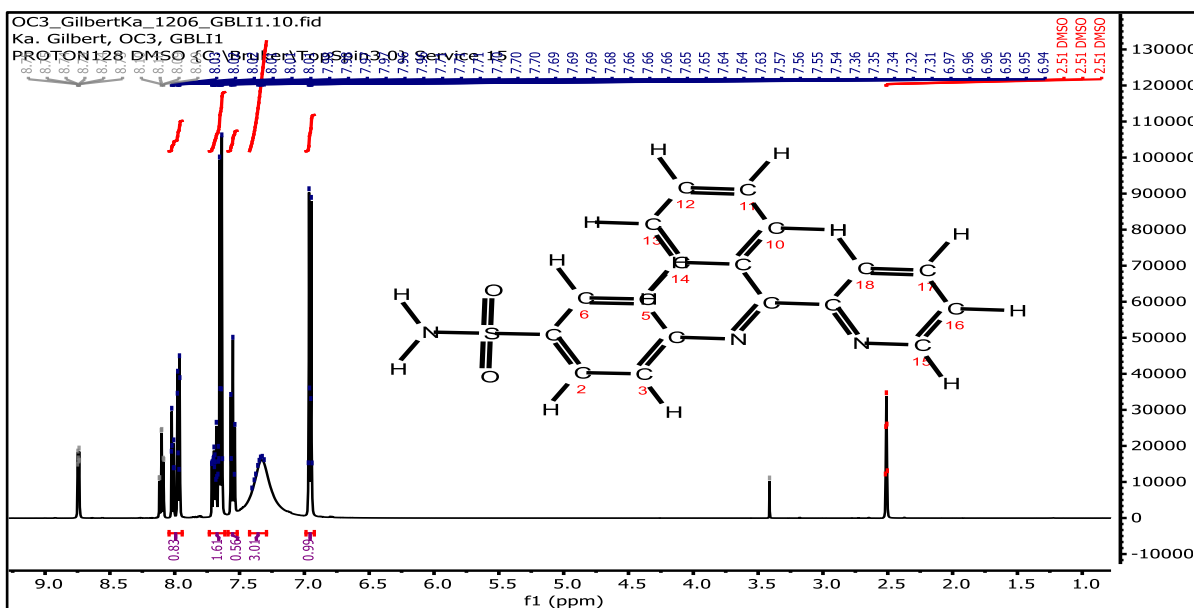


Figure 34: Spectre RMN-¹H et structure de la Schiff base (L_I)

III.2.2.2 RMN-¹³C de la base de Schiff (L_I)

Le spectre RMN-¹³C du composé L_I (Figure 35-(b)) fait apparaître une série de treize raies de résonance appartenant au composé. La structure et les déplacements chimiques de ce dernier sont présentés dans le Tableau V. Les signaux autour de 133,55 ppm et 117,07 ppm sont attribués aux carbones des deux cycles aromatiques. Le carbone azométhine (C-7) est observé à 154,57 ppm dans le spectre du carbone. Les signaux dûs aux atomes de carbone du cycle pyridine résonnent à des déplacements chimiques de 148,89 à 124,81 ppm. Le signal de résonance dû à C-S en C-1 peut être attribué au signal à 148,2 ppm. Le spectre obtenu à l'aide de la séquence DEPT 135 (Figure 35-(a)) permet d'identifier quatre carbones quaternaires (136,39 ; 135,39 ; 146,36 et 157,57 ppm). La structure de la molécule, qui possède un groupement azométhine (C=N) résonnant à 154,57 ppm, contient donc une fonction amine (7,35 ppm) et trois cycles. Cette information est étayée par l'étude du spectre protonique dans lequel les protons des noyaux aromatiques sont clairement observés (6,96 ; 7,55 ; 7,66 ; 8,00 et 8,10 ppm). Les protons du cycle sont attribués en tenant compte des corrélations protons-carbone dans le spectre HSQC.

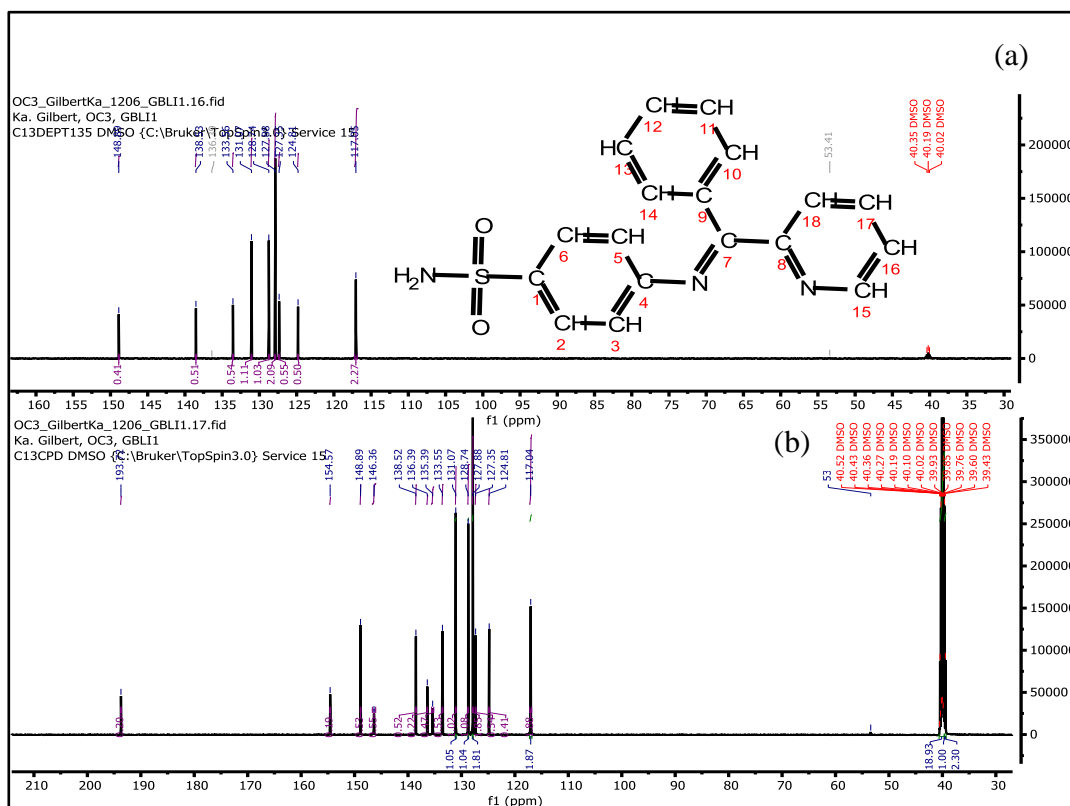


Figure 35: Comparaison du spectre RMN-¹³C avec le spectre RMN-¹³C en mode DEPT 135 de la base de Schiff (L_I)

Tableau VI: Structure et déplacements chimiques de la RMN-¹H et ¹³C observés dans la base de Schiff (L1) (δ C, ppm).

N° C	δ ¹³ C	DEPT 135	δ ¹ H*	HMBC
1	146,38	—	—	5,1
2,6	127,88	CH	7,66(<i>m</i> , 2H, Harom.)	—
3,5	117,04	CH	6,96(<i>d</i> , 2H, Harom.)	—
4,8	136,39	—	—	3,4
7	154,57	—	—	18,7
9	135,39	—	—	—
10,14	128,74	—	7,55(<i>d</i> , 2H, Harom.)	—
12	131,07	CH	8,00(<i>m</i> , 1H, Harom.)	—
11,13	127,35	—	7,66(<i>m</i> , 2H, Harom.)	—
15	148,89	—	8,74(<i>d</i> , 1H, Pyr.)	—
16	124,81	CH	8,00(<i>m</i> , 1H, Pyr.)	—
17	138,52	CH	8,10(<i>td</i> , 1H, Pyr.)	—
18	133,55	CH	7,66(<i>m</i> , 1H, Pyr.)	—

* Proton-carbon assignments achieved by the HSQC single bond heteronuclear correlation

Tous les protons et carbones ont été attribués après l'analyse des spectres COSY, NOESY HSQC et HMBC. COSY et NOESY sont des techniques de corrélation homonucléaire 2D pour la détermination de la microstructure.

COSY (COrrélation SpectroscopY) corréle les déplacements chimiques de deux noyaux d'hydrogène situés sur deux carbones différents séparés par une liaison simple via un couplage en J. NOESY, Spectroscopie NOE et d'échange (Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy) mesure les taux de relaxation croisée de spins proches les uns des autres dans l'espace. HSQC (Heteronuclear Single-Quantum Correlation Spectroscopy) détermine les corrélations entre deux types différents de noyaux (généralement ¹H avec ¹³C ou ¹⁵N), qui sont séparés par une liaison. HMBC (Heteronuclear Multiple-Bond Correlation) détecte les corrélations hétéronucléaires sur des plages plus longues d'environ 2 à 4 liaisons¹⁹⁴.

La corrélation HMBC entre le proton à δ 8,10 ppm (*m*, H-18) et le carbone quaternaire à δ 154,57 ppm indique la localisation d'une fonction imine en position C-7. Le spectre HSQC (Figure 36) montre également une tache de corrélation entre le proton H-3 (δ 6,96) et le carbone C-4 (δ 136,39 ppm). Le proton qui présente un déplacement chimique à 6,96 ppm est porté par le carbone qui résonne à 117,04 ppm. Ce proton est particulièrement intéressant puisqu'il contribue à l'aise de la corrélation avec le carbone benzénique C-8. Toutes ces corrélations confirment l'attribution de nombreux déplacements chimiques de la RMN-¹³C.

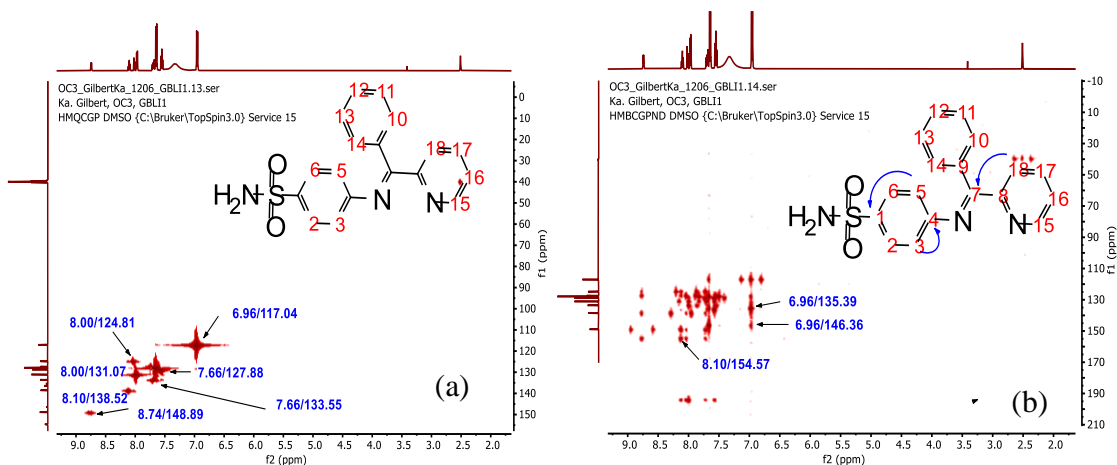


Figure 36: Les corrélations HSQC du composé L_I (a) – Les corrélations HMBC du composé L_I (b) montrant les différentes taches de corrélations HMBC.

Les corrélations COSY (Figure 37-a) montre que les protons H-2 et H-6 (7,66 ppm) corrélient avec H-3 et H-5 (8,00 ppm), le proton H-18 (8,10 ppm) corrélie avec le proton H-15 (8,74 ppm). L'examen du NOESY (Figure 37-b) montre la corrélation spatiale du proton H-6 avec le proton H-5 à $\delta=133,56$ ppm en C-6 et $\delta=124,81$ ppm en C-5 confirmant ainsi toutes nos attributions.

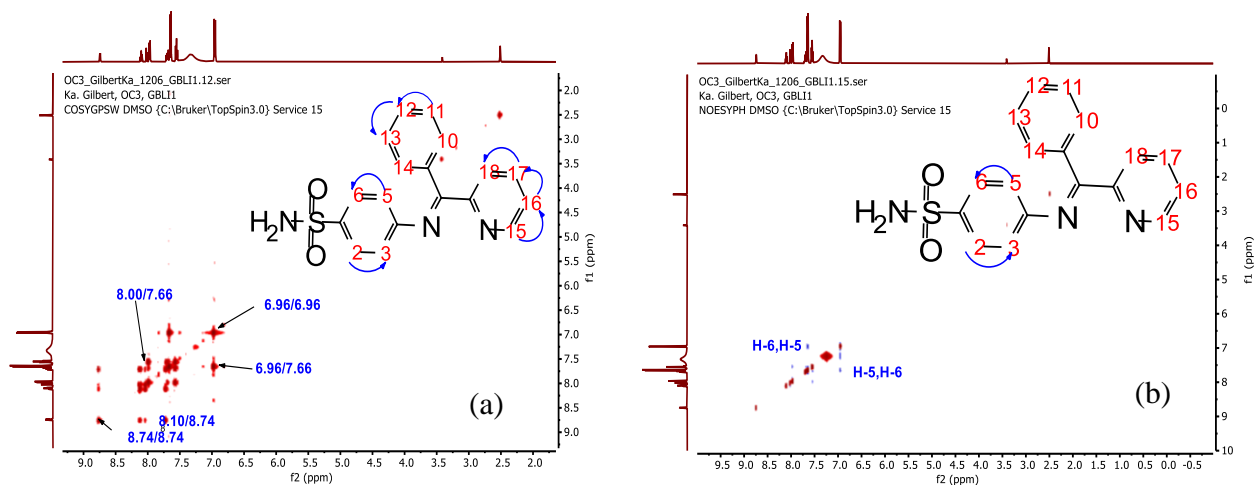
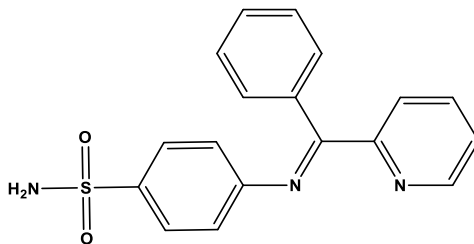


Figure 37: Corrélations COSY (a) et NOESY (b) de la base de Schiff (L_I). Les corrélations COSY de la base de Schiff (L_I) indiquant les protons voisins

L'ensemble des analyses IR et déplacements chimiques obtenus par les RMN (¹H et ¹³C) ainsi que des intégrations concordantes confirme la structure proposée de la base de Schiff (L_I).



4-((phenyl(pyridin-2-yl)methylene)amino)benzenesulfonamide

Figure 38: Structure proposée de la base Schiff (L_I)

III.2.2.3 RMN-¹H de la base de Schiff (L_{II})

L'examen du spectre proton (Figure 39) montre la présence de trois doublets. Le premier à $\delta=8.08$ ppm est attribué au proton H-20; le second à $\delta=8.23$ ppm est attribué au proton du groupement H-2, H-6 du cycle pyrimidine et le troisième à $\delta=8.74$ ppm attribué au proton H-17 du cycle pyridine. Ce spectre renferme également un signal sous forme d'un doublet dédoublé à $\delta=6.55$ ppm d'intégration 1H, attribuable au proton en position C-1. Le spectre montre également un triplet et un triplet dédoublé correspondant à des protons H-19 à $\delta = 7.55$ et $\delta = 7.68$ ppm. Les protons du noyau benzénique (H-11, H-12, H-13, H-14 et H-15) sont représentés par la présence des multiplets entre $\delta=8.01$ -7.97 ppm.

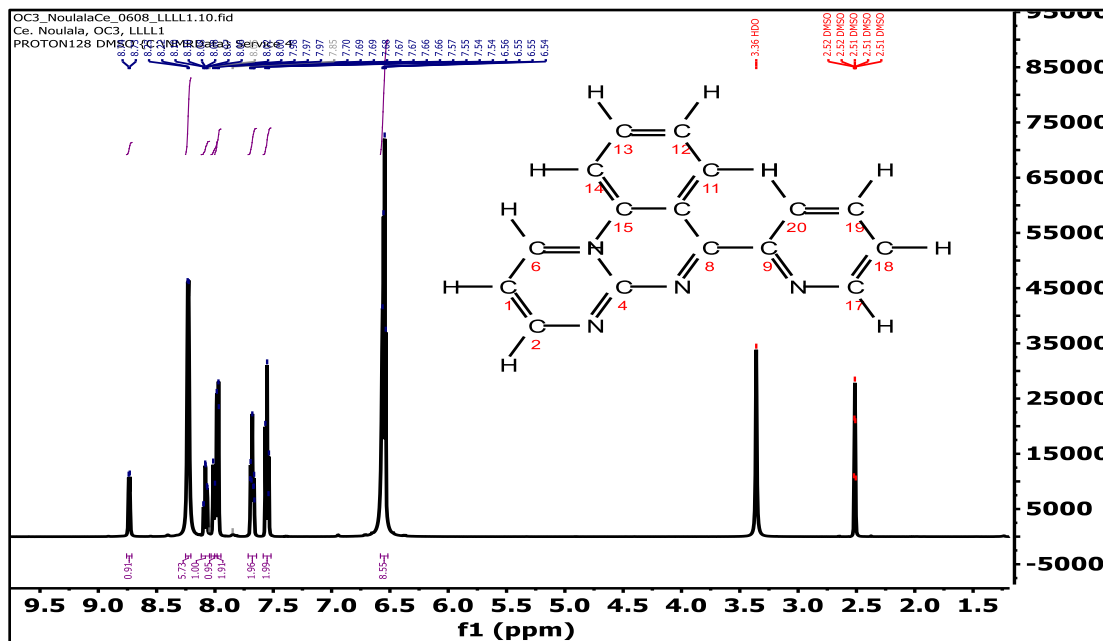


Figure 39: Spectre RMN-¹H et structure de la base de Schiff (L_{II})

III.2.2.4 RMN-¹³C de la base de Schiff (LII)

L'analyse du spectre RMN-¹³C (Figure 40-(b)) nous permet de distinguer treize familles de carbones. Les deux signaux à $\delta=158,42$ et $\delta=110,63$ ppm correspondent aux carbones C-2, C-6 et C-1. Les signaux autour de $\delta=127,22-133,47$ ont été attribués aux carbones des cycles benzéniques et pyridines. Le spectre obtenu à l'aide de la séquence DEPT (Figure 40-(a)) permet d'identifier quatre carbones quaternaires. Le signal du carbone quaternaire à $\delta =164, 11$ en C-8, suggère la présence de la fonction imine. Les autres signaux ont également été observés à $\delta = 164,11$ ppm et $\delta = 154,96$ ppm, correspondant au carbone en C-4 et C-9 du cycle pyrimidine et pyridine. Un autre signal à $\delta = 136,48$ correspondant au carbone C-10 du cycle aromatique. Tous les résultats de l'analyse RMN-¹³C sont résumés dans le Tableau VI.

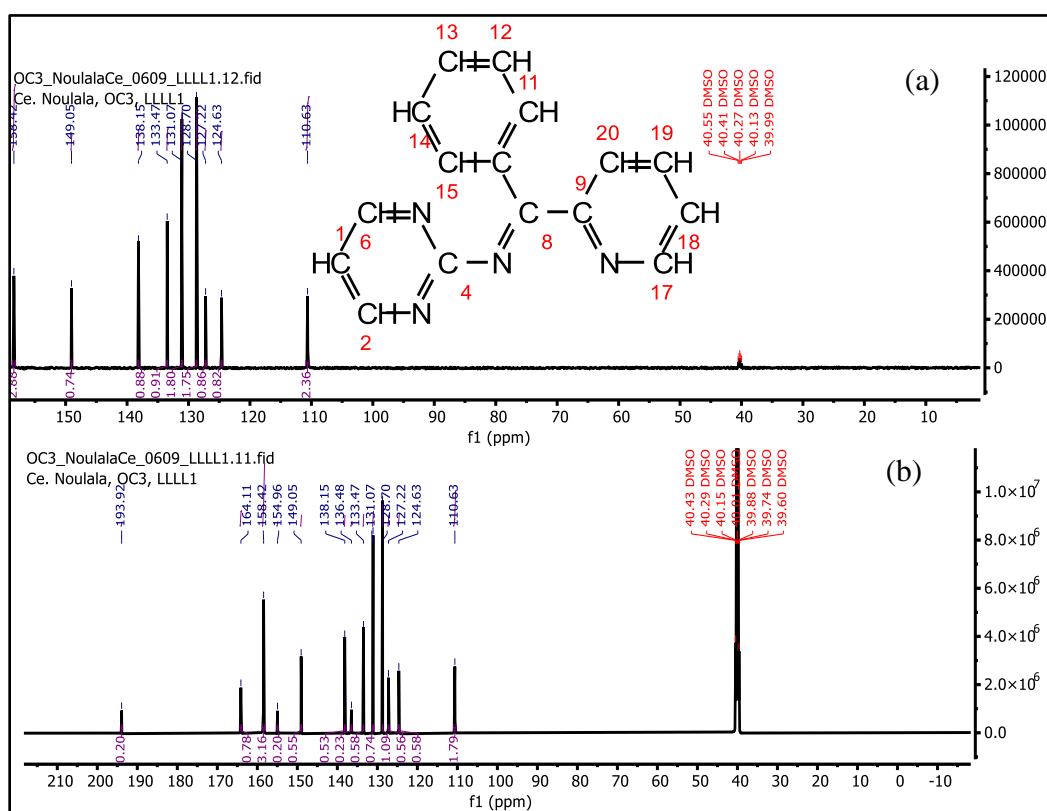


Figure 40: Comparaison du spectre RMN-¹³C(b) avec le spectre RMN-¹³C en mode DEPT 135 (a) de la base de Schiff (LII)

Tableau VII: Structure et déplacements chimiques de la RMN-¹H et ¹³C observés dans la base de Schiff (L_{II}) (δ C, ppm)

N° C	¹³ C(δ , ppm).	DEPT 135	¹ H*(δ , ppm).	HMBC
1	110,63	CH	6,55(<i>dd</i> , 1H, Pyrim.)	—
2,6	158,42	CH	8,23(<i>d</i> , 2H, Pyrim.)	—
4	164,10	—	—	2,4
8	164,10	—	—	—
9	154,96	—	—	20,9
10	136,48	—	—	—
11	131,07	—	7,97(<i>m</i> , 1H, Harom.)	—
12	124,63	—	8,01(<i>m</i> , 1H, Harom.)	—
13	128,70	CH	7,55(<i>m</i> , 1H, Harom.)	—
14	124,63	—	8,01(<i>m</i> , 1H, Harom.)	—
15	131,07	—	7,97(<i>m</i> , 1H, Harom.)	—
17	149,05	—	8,74(<i>d</i> , 1H, Pyr.)	—
18	127,22	—	7,68(<i>t</i> , 1H, Pyr.)	—
19	133,47	CH	7,68(<i>td</i> , 1H, Pyr.)	—
20	138,47	—	8,08(<i>d</i> , 1H, Pyr)	—
—	—	H ₂ O	3,36(<i>s</i> , 2H ₂ O)	—

*attributions proton-carbone réalisées par la corrélation hétéronucléaire simple liaison HSQC

L'examen du spectre COSY (Figure 41-a) montre une tache de corrélation entre le proton H-1 (δ = 6,55 ppm) et les protons H-2, H-6 (δ = 8,23 ppm) du cycle pyrimidine. Sur le même spectre, on observe une tache de corrélation entre le proton H-12 (δ = 8,01 ppm) et son voisin H-13 (δ = 7,55 ppm). Ce spectre montre également des taches de corrélation entre les protons H-17, H-20 avec les protons H-18, H-19 de la pyridine. L'examen du spectre NOESY (Figure 41-b) ne montre aucune corrélation spatiale entre protons.

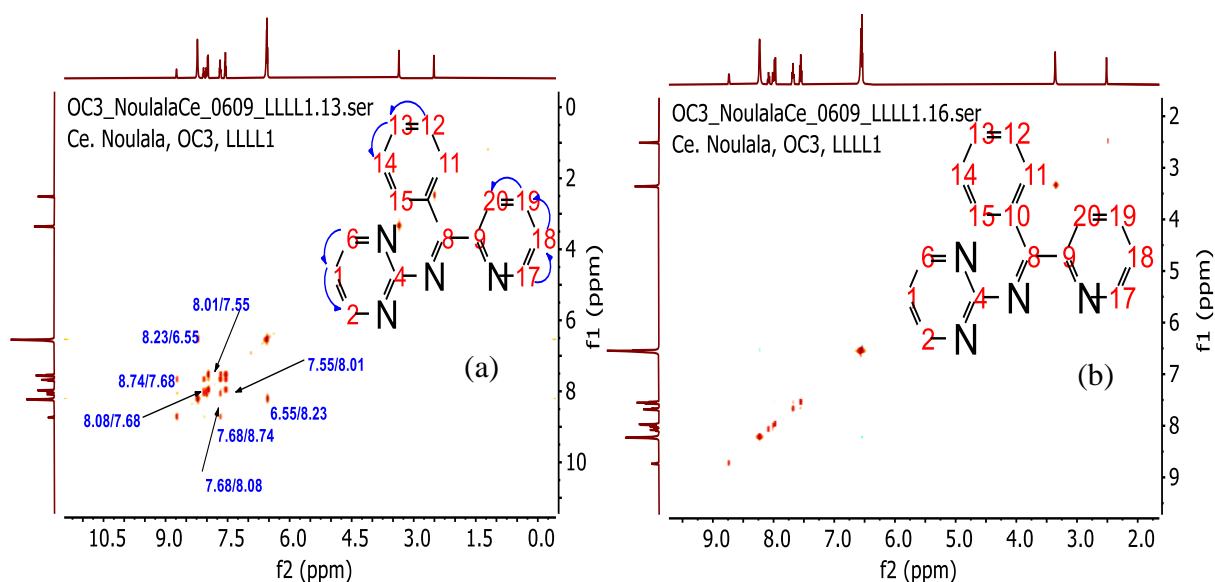


Figure 41: Corrélations COSY (a) et NOESY (b) de la base de Schiff (L_{II}). Les corrélations COSY de la base de Schiff (L_{II}) indiquant les protons voisins

Tous les protons et carbones ont été attribués après l'analyse des spectres HSQC et HMBC. L'examen du spectre HSQC (Figure 42-a) permet de localiser C-1 et C-2, C-6 à $\delta = 110,63$ ppm et $\delta = 158,42$ ppm; C-18, C-19 à $\delta = 127,22$ et $\delta = 133,47$ ppm; C-12 à $\delta = 124,63$ ppm; C-13 à $\delta = 128,07$ ppm; C-20 à $\delta = 138,15$ ppm; C-17 à $\delta = 149,05$ ppm; C-11, C-15 à $\delta = 131,07$ ppm. L'examen du spectre HMBC (Figure 42-b) montre une tache de corrélation du proton H-20 avec le carbone quaternaire à $\delta = 154,96$ ppm, ce qui permet l'attribution de ce dernier au carbone C-9. Le même spectre montre également une tache de corrélation du proton H-2 avec le carbone à $\delta = 164,11$ ppm qui ne peut être que C-4.

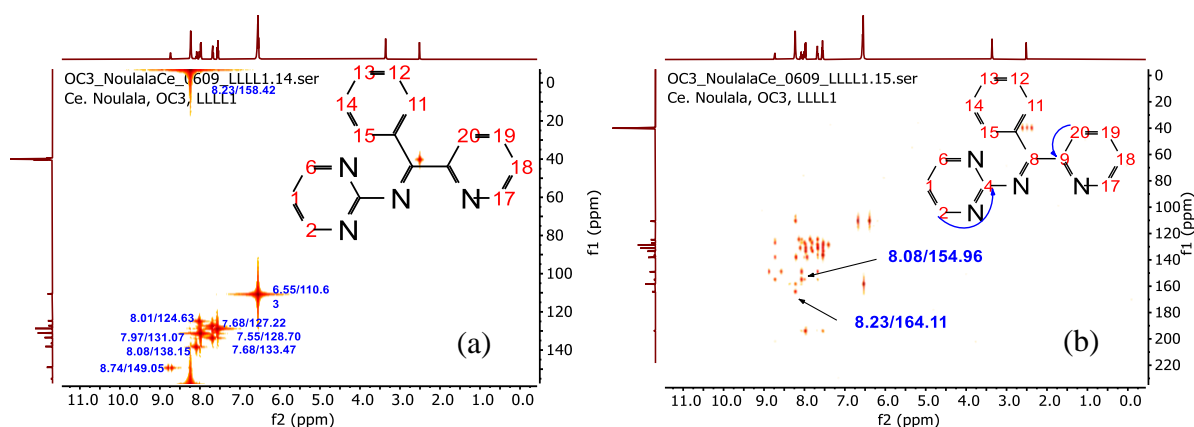
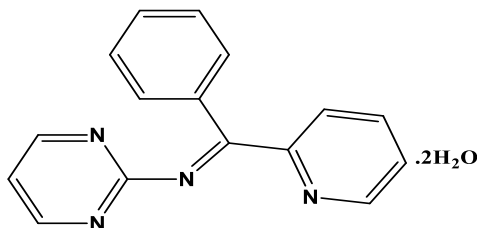


Figure 42: Les corrélations HSQC de la base de Schiff (L_{II}) (a) – Les corrélations HMBC de la base de Schiff (L_{II}) (b) montrant les différentes taches de corrélations HMBC

L'ensemble des analyses IR et déplacements chimiques obtenus par les RMN (^1H et ^{13}C) ainsi que des intégrations correspondantes confirment la structure proposée de la base de Schiff (L_{II}).



1-phenyl-1-(pyridin-2-yl)-N-(pyrimidin-2-yl) methanimine.dihydrate

Figure 43: Structure proposée de la Schiff base (L_{II})

III.2.3 Spectres ultraviolets visibles des bases de Schiff (L_I) et (L_{II})

Les spectres UV-visibles des deux bases de Schiff ont été enregistrés entre 220 et 800 nm, dans deux solvants de polarités différentes, à savoir le méthanol et le diméthylsulfoxyde. Le but d'une telle opération consiste à étudier les différentes transitions possibles qui justifient la coloration prise par chaque ligand.

Les spectres électroniques des deux ligands (Figure 44) présentent en général des bandes de faible intensité apparue dans la région de l'UV à 356-362 nm (28089-27624) cm^{-1} et ont été assignés à la transition $\pi \rightarrow \pi^*$ des cycles aromatiques, des groupes fonctionnels C=N. Le spectre UV-visible du ligand L_{II} présente deux bandes dans la région de l'UV-visible entre 356 et 445 nm en raison des transitions $\pi \rightarrow \pi^*$ du transfert de charge des fonctions C=N et C=C, généralement intenses en raison des liaisons organiques conjuguées du noyau benzène¹⁹⁵. Dans le spectre du ligand L_{II} les transitions et le transfert de charge interfèrent les uns avec les autres, favorisant ainsi la transition dans la région du visible à 460 nm comme observé sur les spectres de certains des complexes métalliques rapportés ici. Les bandes d'absorption et les valeurs de longueur d'onde soigneusement attribuées sont présentées dans le Tableau VII.

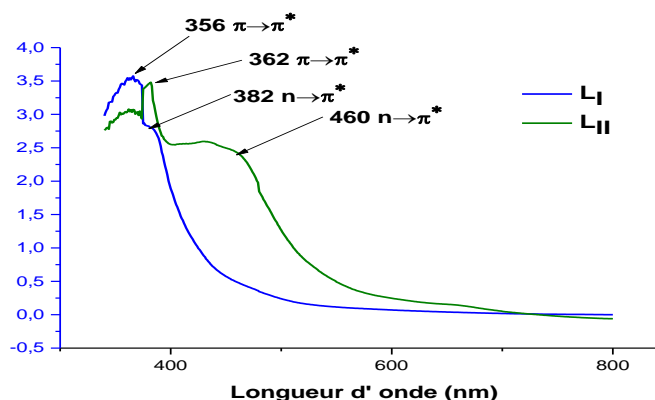


Figure 44: Spectres UV-visibles des bases de Schiff (L_I) et (L_{II}) superposés

Tableau VIII: Assignations des spectres électroniques des bases de Schiff (L_I) et (L_{II})

Composés	Solvants	(ν en cm^{-1}) $n \rightarrow \pi^*$	(ν en cm^{-1}) $\pi \rightarrow \pi^*$
L_I	DMSO	26178	27397
L_{II}	Méthanol	21740	26178

III.3 Synthèse, caractérisation et étude structurale des complexes de VO(II), Co(II), Ni(II) et Cu(II) isolés à l'état solide

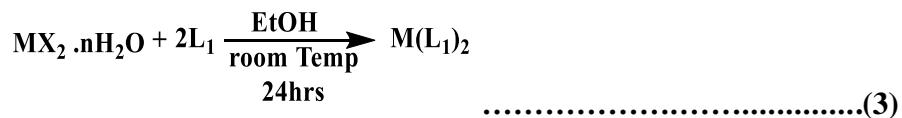
A partir de l'ensemble des résultats acquis lors de l'étude structurale des deux bases de Schiff (L_I) et (L_{II}) nous entamons dans ce qui suit, l'exploration du mode de coordination de ces mêmes ligands, vis-à-vis des sels de vanadium(IV), cobalt(II), nickel(II) et cuivre(II) à travers l'étude spectroscopique de leurs complexes isolés à l'état solide.

Après synthèse des complexes de vanadium(IV), cobalt(II), nickel(II) et cuivre(II), suivant l'équation 3 nous avons entrepris l'élucidation de leurs structures et leurs modes de coordination, par le biais des spectroscopies IR et UV-visible ainsi que par analyse élémentaire et analyse thermogravimétrique.

III.3.1 Propriétés physiques des complexes de V(IV), Co(II), Ni(II) et Cu(II)

III.3.1.1 Synthèses et propriétés physiques des complexes de L_I

L'objectif des réactions de L_I avec les sels métalliques appropriés dans le ratio 1 :2 était de synthétiser les complexes métalliques $M-(L_I)_2$ dont l'équation générale est présentée en (3).



La réaction de la 4-((phenyl(pyridin-2-yl)methylene)amino)benzenesulfonamide (L_I) avec des sels de V(IV), Co(II), Ni(II) et Cu(II) a conduit à l'hydrolyse de L_I pour donner des complexes sulfanilamido-métalliques de la sulfanilamide (L) comme révélée par les diverses analyses suggérant une hydrolyse assistée par métal de la base de Schiff (L_I) pendant la complexation illustrée dans le schéma 5. Les preuves expérimentales des divers mécanismes d'hydrolyse des imines dans les milieux acides et basiques sont décrites dans la littérature^{196, 197}. L'équation générale de l'hydrolyse assistée par métal des bases de Schiff est présentée par le schéma 3 et le mécanisme probable de la réaction hydrolyse de la base de Schiff (L_I) est décrit dans le schéma 4.

Description : Le traitement des imines avec de l'eau conduit à leur retour d'hydrolyse en aldéhydes (ou cétones) et en une amine primaire. La réaction est assistée par l'utilisation d'un catalyseur acide (acide de Lewis par exemple (ion métallique)). Il s'agit d'une réaction d'équilibre qui va dans le sens de l'inverse de la formation d'imine en présence d'un grand excès d'eau¹⁹⁸.

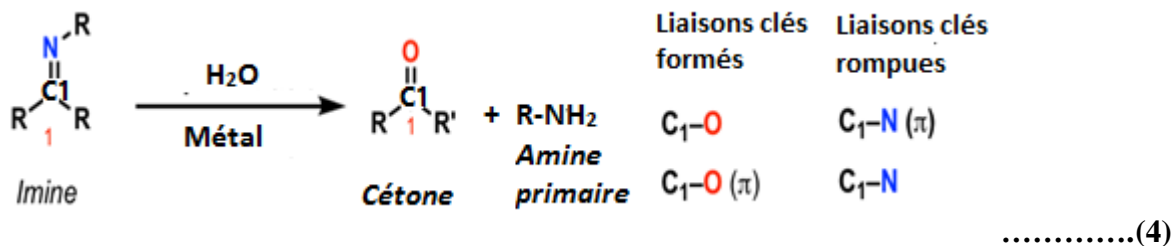


Schéma 3: Equation générale de l'hydrolyse des imines pour donner des cétones (ou aldéhydes) et amine primaire

Mécanisme : La métallation de l'azote imine (étape 1, flèches A et B) entraîne la formation de l'ion iminium-métallique, qui subit une addition 1,2 par l'eau (étape 2, flèches C et D). Le transfert d'un proton (étape 3, flèches E et F) suivi de la 1,2 élimination de l'amine primaire neutre (étape 4, flèches G et H) conduit à un ion oxonium, qui est ensuite déprotoné pour donner la cétone neutre¹⁹⁸.

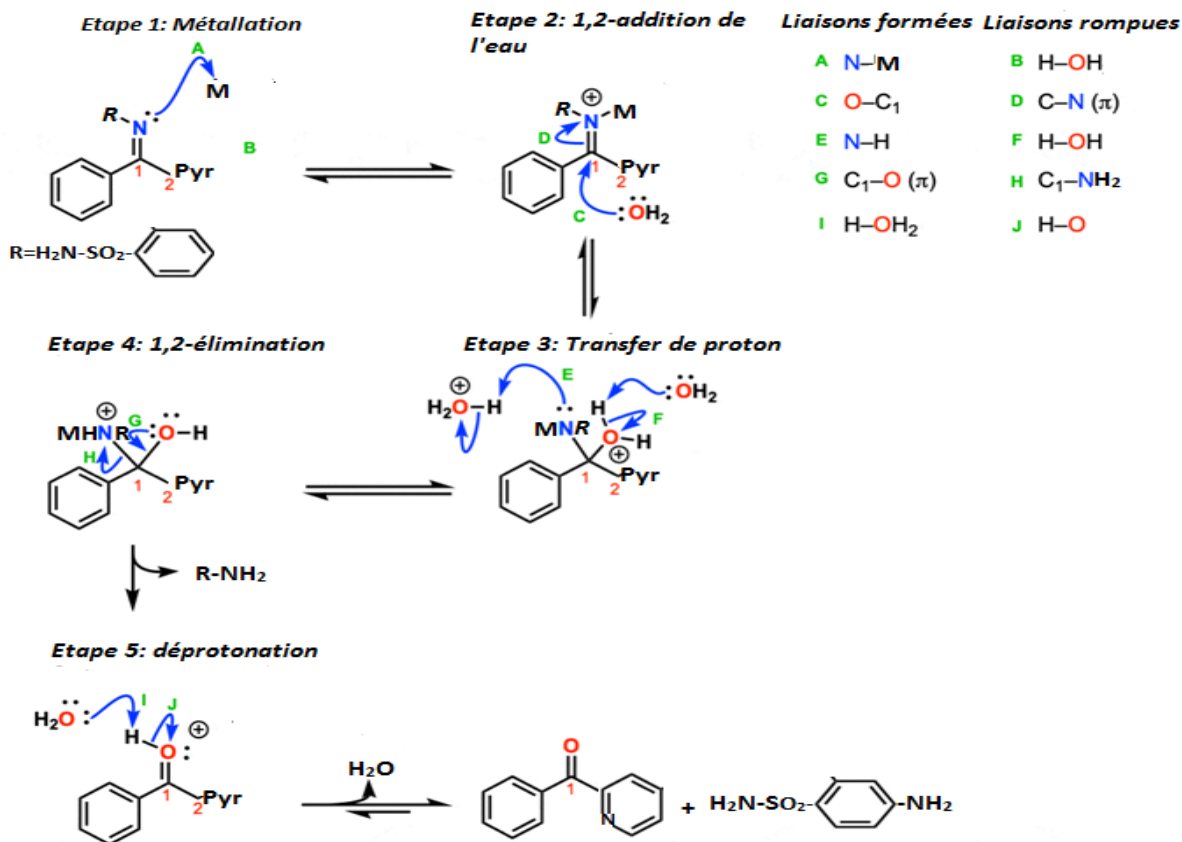


Schéma 4 : Mécanisme proposé de l'hydrolyse de la base de Schiff (L1)

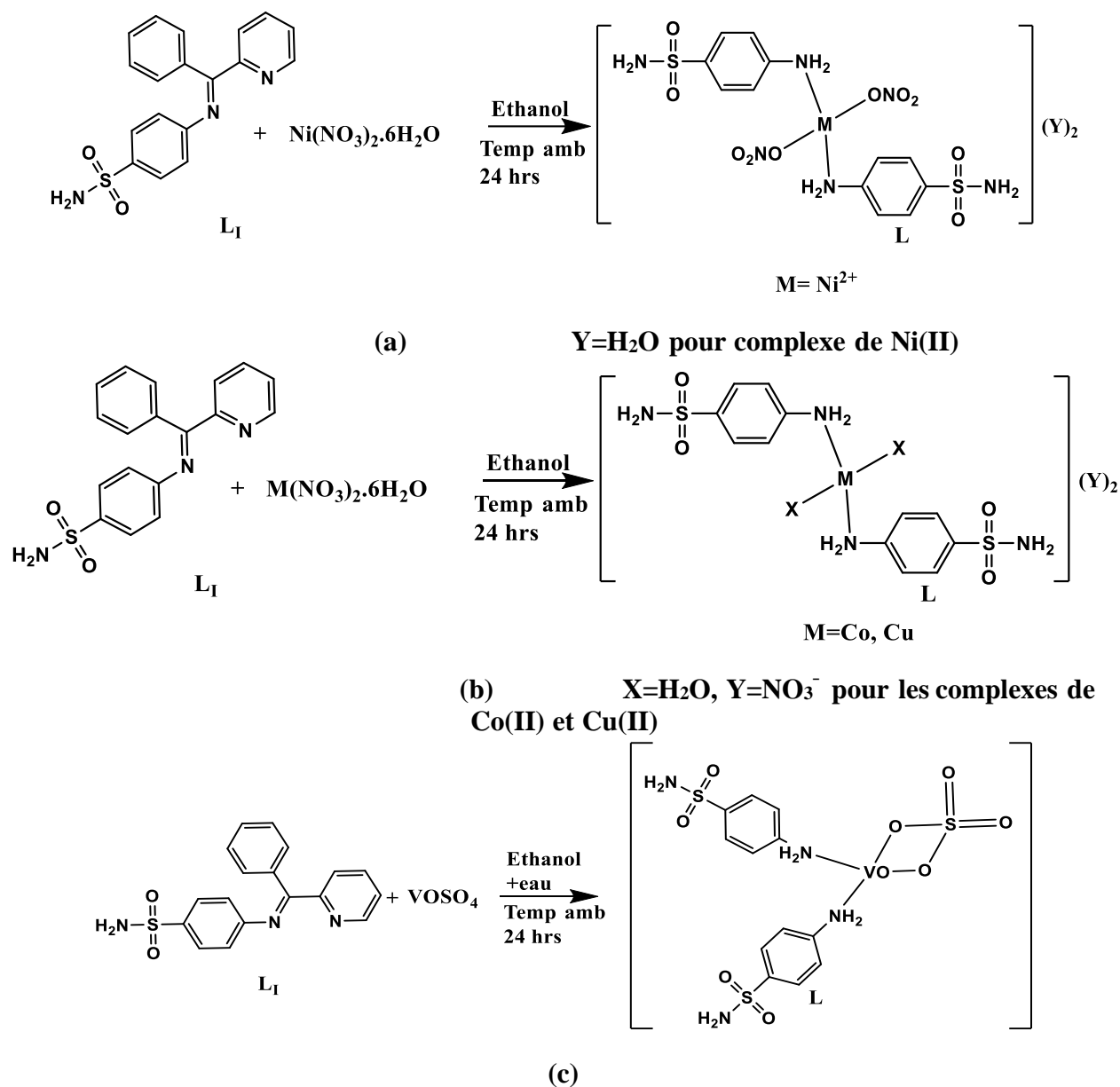


Schéma 5: Equation de synthèse des complexes VO(L)₂ (c), Co(L)₂, Cu(L)₂ (b) et Ni(L)₂ (a)

Les complexes synthétisés ont été obtenus sous forme de poudre, colorés et se sont révélés solubles dans l'eau, l'éthanol, le méthanol. Les caractéristiques physiques et les résultats obtenus des analyses élémentaires sont décrites dans le Tableau VIII. Les complexes fondent à des températures $\geq 300^\circ\text{C}$ différentes de celles des réactifs de départ preuve qu'il y a eu réactions entre les précurseurs utilisés et formations des complexes métalliques.

III.3.1.2 Données analytiques

L'analyse élémentaire montre que les valeurs expérimentales obtenues pour les pourcentages en atome de carbone, d'hydrogène et d'azote sont en accord avec les valeurs théoriquement établies. Les résultats obtenus sont résumés dans le Tableau VIII. Les formules moléculaires du ligand et des complexes métalliques en accord avec les structures proposées ont été suggérées selon les données susmentionnées ainsi que celles obtenues à partir d'analyses spectrales et thermiques des complexes métalliques.

Tableau IX: Propriétés physiques et données analytiques de la base Schiff (L₁) et ses complexes

composés	Formules brutes	Mol.Wt (g/mol)	Aspects	T° de fusion (°C)	Rdt (%)	Analyse élémentaire		
						%C	%H	%N
L ₁	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O ₂ S	337,39	Poudre jaune	(216±2)	78	64,81 (64,09)	4,27 (4,48)	12,61 (12,45)
[VO(L) ₂]	[VO(C ₆ H ₈ N ₂ O ₂ S) ₂ (SO ₄)(H ₂ O) ₂]	543,43	poudre vert noir	(212±2)	51	27,17 (26,52)	3,55 (3,71)	10,56 (10,33)
[Co(L) ₂]	[Co(C ₆ H ₈ N ₂ O ₂ S) ₂ (H ₂ O) ₂ (NO ₃) ₂]	563,38	Poudre rose	≥360	65	26,51 (25,58)	3,46 (3,58)	13,74 (14,92)
[Ni(L) ₂]	[Ni(C ₆ H ₈ N ₂ O ₂ S) ₂ (H ₂ O) ₂ (NO ₃) ₂]	563,14	Poudre verte	≥360	43	26,19 (25,59)	2,44 (3,58)	13,11 (14,92)
[Cu(L) ₂]	[Cu(C ₆ H ₈ N ₂ O ₂ S) ₂ (H ₂ O) ₂ (NO ₃) ₂]	567,99	Poudre verte	≥360	60	26,95 (25,38)	3,27 (3,55)	13,97 (14,80)

III.3.1.3 Caractéristiques spectroscopiques

➤ **Spectres infrarouges (IR) des complexes de VO(II), Co(II), Ni(II) et Cu(II) avec le ligand L**

L'ensemble des spectres infrarouges réalisés entre 4000 et 400 cm⁻¹ sont représentés par les Figures 45 et 46, (59 et 60 Annexe). Les fréquences des bandes des groupements amines dans l'ensemble des complexes sont résumées dans le Tableau IX. Les disparitions des différentes fréquences des fonctions imines et les translations des fonctions amines dans les complexes par rapport à celles de la base de Schiff correspondante constituent une preuve en faveur de la

dégradation du ligand L_I et la coordination des groupements amines du ligand (L) avec les ions métalliques lors de la formation des complexes métalliques. Le caractère hygroscopique des différents complexes et donc leur association à une ou plusieurs molécules d'eau de coordination ou de cristallisation (malgré les séchages longs et répétés) occulte la région 3105-3017 cm^{-1} dans les spectres et rend difficile l'attribution de bandes relatives aux amines primaires

Les fréquences de vibrations caractéristiques ont été identifiées à partir des spectres infrarouges des complexes en les comparant à celle de la Sulfanilamide et les données fournies par la littérature¹⁹⁹.

Le spectre IR de la sulfanilamide montre des bandes fortes à 3475 et 1625 cm^{-1} , en raison des vibrations d'étirement asymétriques et symétriques du groupe amino aromatique (Ar-NH_2). Deux bandes intensément nettes à 3370 et 3265 cm^{-1} sont observées en raison des vibrations d'étirement asymétriques et symétriques du groupe amino sulfonamidique ($-\text{SO}_2\text{-NH}_2$) respectivement²⁰⁰.

La bande de vibration $\nu(\text{NH}_2)$ aromatique à 3475 cm^{-1} dans le spectre de la Sulfanilamide est manquante dans les spectres des complexes VO(L)_2 , Co (L)_2 , Ni(L)_2 et Cu(L)_2 . Cette absence est due à l'élargissement des bandes amino aromatiques autour de 3400 cm^{-1} dans les spectres des complexes indique clairement la présence de molécules d'eau. Toute interaction des ions métalliques avec le groupe amino aromatique (Ar-NH_2) est donc annulée dans les complexes métalliques de la Sulfanilamide²⁰¹.

Dans les complexes M(L)_2 , la bande de vibration d'étirement asymétrique $\nu(\text{NH}_2)$ du groupe amino aromatique (Ar-NH_2) à 1625 cm^{-1} dans le spectre de la Sulfanilamide apparaît à très faible intensité. Cela signifie clairement que la coordination du ligand L avec les ions V(IV) et M(II) se fait par l'atome d'azote²⁰¹.

Le spectre de la Sulfanilamide présente deux bandes entre 1316 cm^{-1} et 1155 cm^{-1} attribuables à la vibration $\nu(\text{SO}_2)$ du groupe sulfonyl, ces bandes ne montrent aucun déplacement considérable dans les spectres des complexes et restent inchangés, nous pouvons donc conclure que le groupement amine attaché au groupement sulfonyl ($\text{H}_2\text{N-SO}_2$) n'est pas impliqué dans la complexation¹¹⁹.

Les bandes liées au groupement $\text{O-H(H}_2\text{O)}$ ont été observées dans les spectres autour de 3105 et 3017 cm^{-1} ²⁰². De plus, l'apparition des bandes de vibration métal-azote $\nu(\text{M-N})$ et métal-oxygène $\nu(\text{M-O})$ dans les spectres des complexes s'est faite dans la gamme de longueurs d'onde

inférieure autour de $658\text{-}546\text{ cm}^{-1}$ indiquant une complexation par les atomes d'azote du ligand L lors de la formation des complexes ^{203, 204}. Les vibrations importantes dans l'IR et les assignations provisoires de la sulfanilamide et les complexes $(M(L)_2)$ sont décrites dans le Tableau IX.

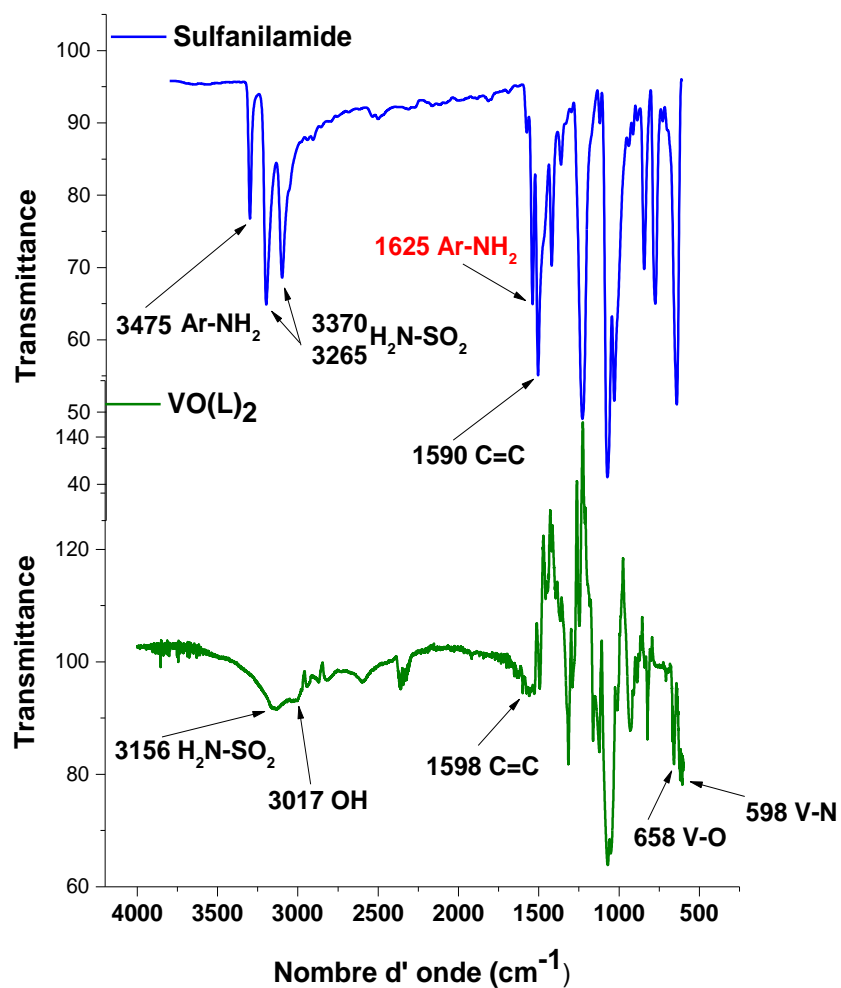


Figure 45: Spectres infrarouges de la Sulfanilamide (L) et le complexe VO(L)_2 superposés

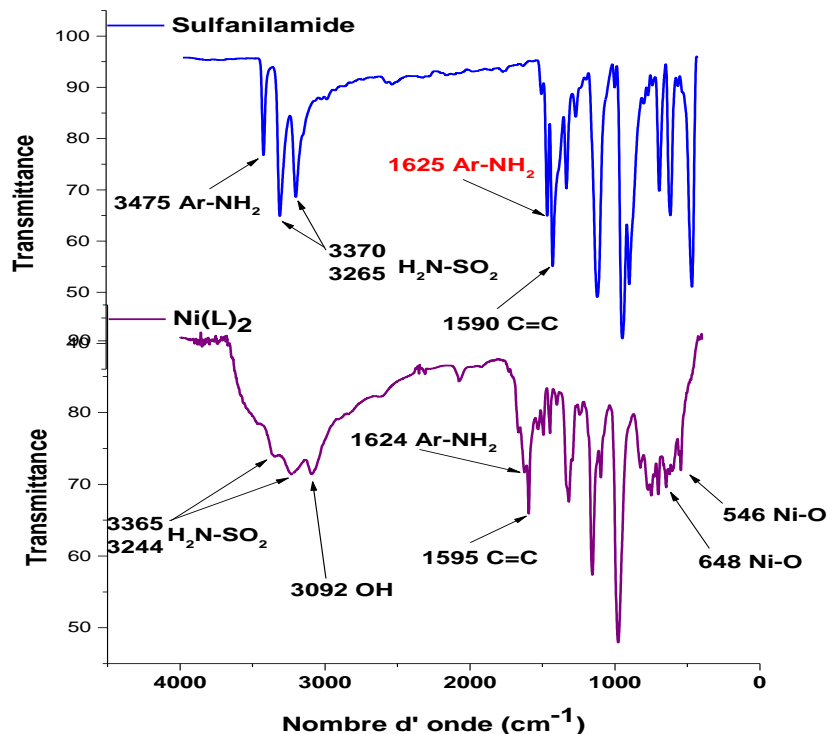


Figure 46: Spectres infrarouges de la Sulfanilamide et le complexe Ni(L)₂ superposés

Tableau X: Caractéristiques spectroscopiques IR des complexes M(L)₂

Composés	$\nu(\text{C}=\text{C})$	νNH_2	νOH	νSO_2	νNO_3	$\nu\text{M-N}$	$\nu\text{M-O}$	$\nu\text{NH}_2\text{-SO}_2$
Sulfanilamide	1590	3475	—	1316	—	—	—	3370
	1500	1625						3265
VO(L) ₂	1587	—	3017	1315	—	598	658	3221
	1495							
Co(L) ₂	1593	—	3017	1315	1288	598	664	3214
	1491							
Ni(L) ₂	1595	1624	3092	1321	1279	546	648	3365
	1489							
Cu(L) ₂	1591	1628	3105	1329	1279	597	649	3377
	1489							

➤ Spectres UV-visibles des complexes M(L)₂

Les spectres UV-visibles des différents complexes de VO(II), Co(II), Ni(II) et Cu(II) (Figure 47) ont été réalisés entre 800 et 300 nm, dans des solutions contenant des solvants de polarités différentes, afin d'établir leur influence sur la sphère de coordination du métal et donc sur sa configuration spatiale. Les intensités et les positions de ces bandes dépendent principalement de la

configuration électronique des ions métalliques, de la stéréochimie des complexes et des effets de champ de ligand²⁰⁵.

Dans le spectre du complexe $\text{VO}(\text{L})_2$, la bande apparaissant dans la région de l'ultra-violet à 366 nm (27395 cm^{-1}) est attribuée au TCML pour une géométrie pyramidale à base carrée pour ce complexe. Le spectre du complexe $\text{Co}(\text{L})_2$ montre une bande apparaissant à 514 nm (19455 cm^{-1}) attribuée à la transition ${}^4\text{A}_2 \rightarrow {}^4\text{T}_1(\text{P})$, ce qui est assez habituel pour une géométrie tétraédrique des complexes de $\text{Co}(\text{II})$ en raison du couplage spin-orbitale²⁰⁶. La bande observée dans la région 721 nm (13861 cm^{-1}) dans le complexe $\text{Ni}(\text{L})_2$ renvoie à la transition ${}^3\text{A}_{2g}(\text{F}) \rightarrow {}^3\text{T}_{1g}(\text{F})$ dans l'ensemble des complexes octaédriques de nickel(II). Les larges aspects des bandes peuvent indiquer la distorsion d'une stéréochimie octaédrique régulière. L'épaule observé dans ce complexe, dans la région de 15267 cm^{-1} (655 nm) serait attribuable à la transition ${}^3\text{A}_{2g} \rightarrow {}^1\text{E}_g$ interdite de spin et de parité²⁰⁵. Nous remarquons également que pour le complexe du $\text{Cu}(\text{L})_2$, l'apparition d'une bande unique à 474 nm (21097 cm^{-1}), correspond à la transition ${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{E}_g$ ($d_{x^2-y^2} \rightarrow d_{xz}; d_{yz}$) des complexes de $\text{Cu}(\text{II})$ tétraédriques à distorsion tétragonale de Jahn Teller^{207, 208}. Les assignations des spectres électroniques des différents complexes sont représentées dans le Tableau X.

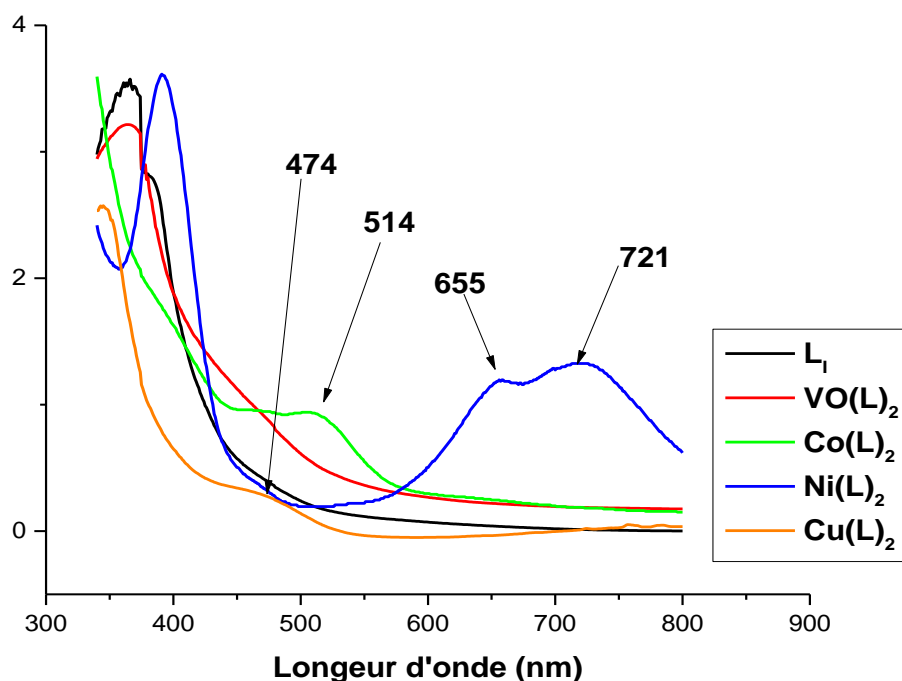


Figure 47 : Spectres UV-visibles du ligand L_1 et ses complexes de $\text{VO}(\text{II})$, $\text{Co}(\text{II})$, $\text{Ni}(\text{II})$ et $\text{Cu}(\text{II})$ superposés

Tableau XI : Assignations des spectres électroniques du ligand L₁ et les complexes M(L)₂

Composés	Positions des bandes (ν en cm ⁻¹)	Transitions	Géométries proposées
L ₁	27397	$\pi \rightarrow \pi^*$	—
VO(L) ₂	27395	TCML	Pyramidale à base carrée
Co(L) ₂	19455	${}^4A_2 \rightarrow {}^4T_1(P) (\nu_3)$	Tétraédrique
Ni(L) ₂	13861 15267 25510	$({}^3A_{2g}(F) \rightarrow {}^3T_{1g}(F)) (\nu_2)$ ${}^3A_{2g} \rightarrow {}^1E_g$ TCML	Octaédrique
Cu(L) ₂	21097	${}^2B_{1g} \rightarrow {}^2E_g$	Tétraédrique

III.3.1.4 Mesure de la conductivité

La mesure de la conductivité des complexes M(L)₂ préparés dans l'éthanol et l'eau permet de déterminer si un complexe est électrolytique ou neutre²⁰⁹. Les données ci-dessous (Tableau XI) ajoutent des preuves supplémentaires de la nature de la liaison entre les ions métalliques et les atomes donneurs des ligands à celles obtenues à partir d'analyses spectrales IR, thermiques et élémentaires. Les faibles valeurs des conductivités molaires 14,9 S. mol⁻¹.cm² pour les complexes VO(L)₂ et 62,30 S. mol⁻¹.cm² pour Ni(L)₂ indiquent la nature moléculaire des complexes. Les valeurs élevées des conductivités molaires pour les complexes Co(L)₂ (349,34 S. mol⁻¹.cm²) et Cu(L)₂ (207,95 S. mol⁻¹.cm²) dans l'éthanol et l'eau montrent que les complexes sont de nature électrolytique de type 1: 2 en solution^{210,211}.

Tableau XII: Valeurs des conductivités molaires des complexes

Complexes	Conductivité molaire S.mol ⁻¹ .cm ²	Nombre d'ions	Assignations
VO(L) ₂	14,9	0	Moléculaire
[Co(L) ₂](NO ₃) ₂	349,42	3	Electrolytes de type 1: 2
[Ni(L) ₂](NO ₃) ₂	62,3	0	Moléculaire
[Cu(L) ₂](NO ₃) ₂	207.34	3	Electrolytes de type 1: 2

III.3.1.5 Structures proposées des complexes M(L)₂

L'ensemble des analyses spectroscopiques et analyses micro-élémentaires obtenues nous ont permis de proposer la structure pyramidale à base carré pour le complexe [VO(L)₂(SO₄)](H₂O)₂, octaédrique pour le complexe [Ni(L)₂(H₂O)₂(NO₃)₂] et tétraédrique pour les complexes [Co(L)₂(H₂O)₂](NO₃)₂ et [Cu(L)₂(H₂O)₂](NO₃)₂ ou L est la sulfanilamide.

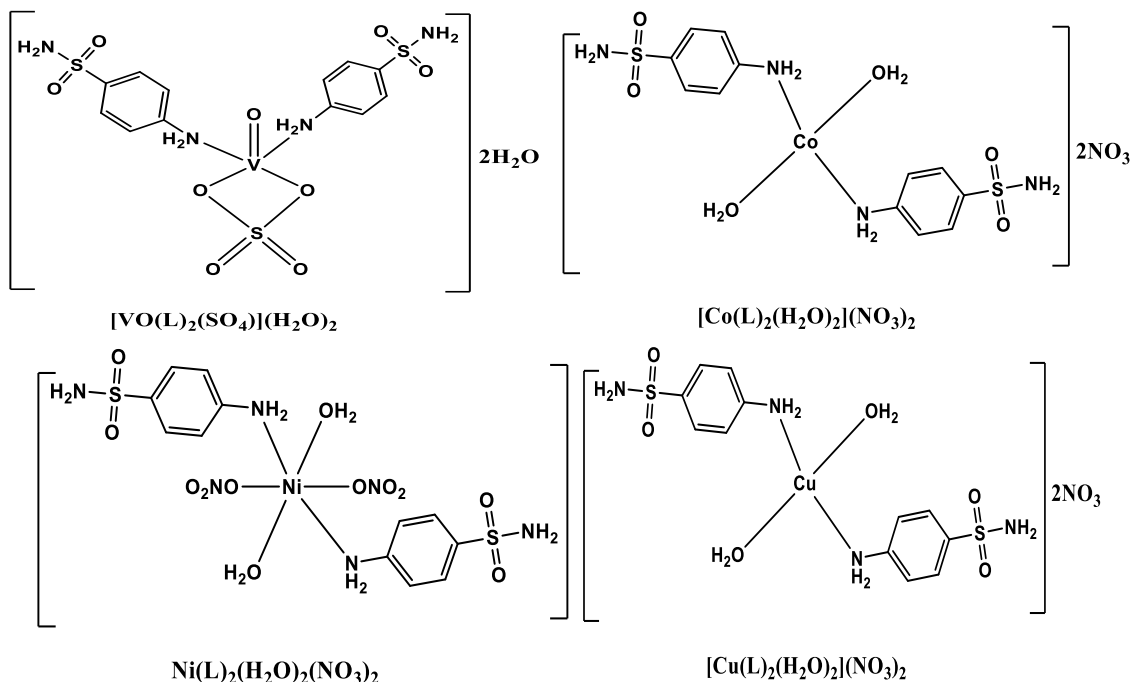
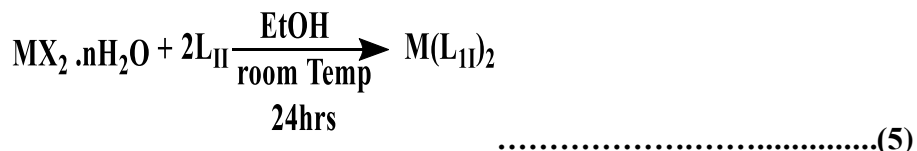


Figure 48 : Structures proposées pour les complexes métalliques M(L)₁)₂

III.3.2 Synthèses et propriétés physiques des complexes de L_{II}(l₁, l₂)

L'objectif des réactions de L_{II} avec les sels métalliques appropriés dans le ratio 1 :2 était de former les complexes métalliques M-(L_{II})₂ dont le schéma de l'équation générale est présenté en (5).



La réaction de la 1-phényl-1- (pyridin-2-yl)-N-(pyrimidin-2-yl)méthanimine dihydrate (L_{II}) avec des sels de V(IV), Co(II), Ni(II) et Cu(II) a conduit à l'hydrolyse de L_{II} pour donner des complexes métalliques binucléaires de 2-benzoylpyridine (l₁) et de phényl(pyridin-2-yl)

méthanediol (l₂) comme révélé par les diverses analyses, suggérant une hydrolyse assistée par métal de la base de Schiff (L_{II}) pendant la complexation comme illustrée dans le schéma 7. Le mécanisme probable de la réaction hydrolyse de la base de Schiff (L_{II}) est décrit dans le schéma 6.

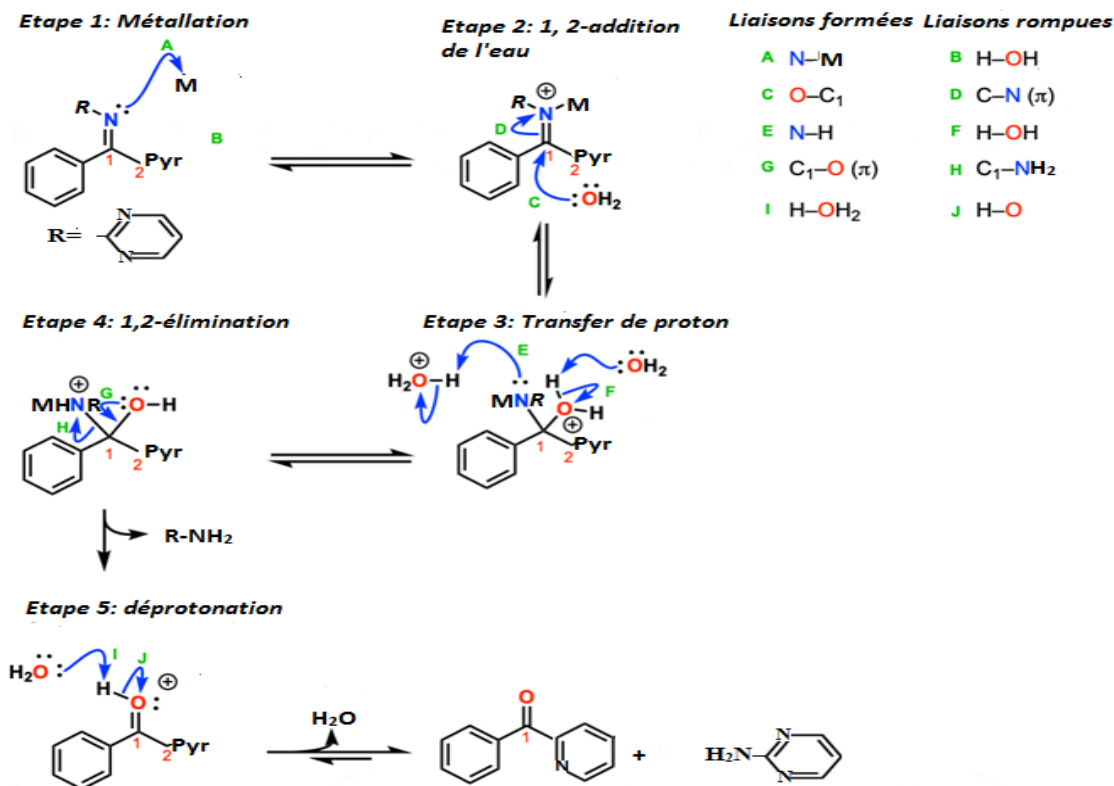


Schéma 6 : Mécanisme proposé de l'hydrolyse de la base de Schiff (L_{II})

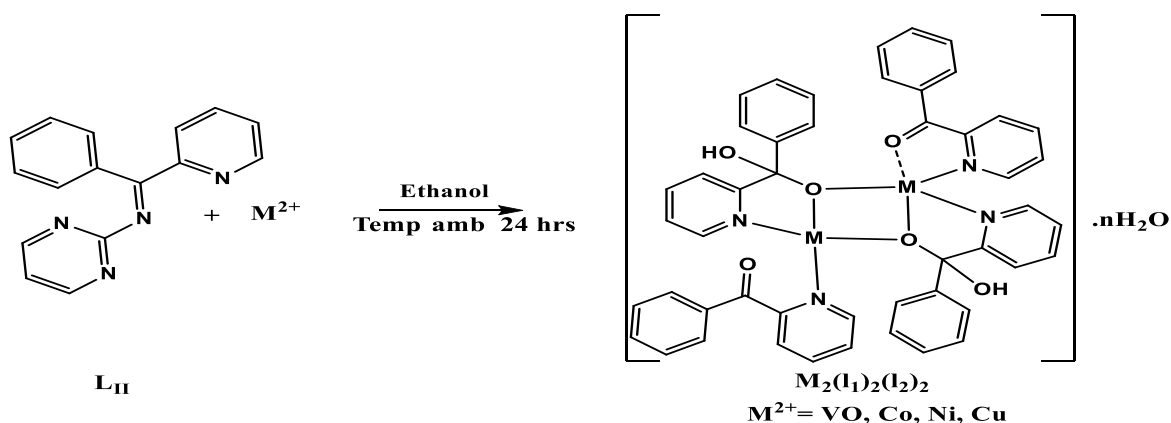


Schéma 7: Equation de synthèse des complexes binucléaires VOL_{II}, MnL_{II}, CoL_{II}, NiL_{II} et CuL_{II}

III.3.2.1 Données analytiques

Les complexes synthétisés ont été obtenus sous forme de poudre et de cristaux, colorés et se sont révélés solubles dans l'éthanol, le méthanol, DMF et DMSO. Les caractéristiques physiques et les résultats obtenus des analyses élémentaires sont décrits dans le Tableau XII. Les données des analyses micro-élémentaires sont en accord avec les valeurs calculées. Les formules moléculaires des ligands et la structure par rayon X sur monocristal du complexe binucléaire de Cu(II) (voir Figure 64) confirment aussi les structures proposées. Nous avons obtenu des cristaux appropriés de $[\text{Cu}_2(\text{L}_1)_2(\text{L}_2)_2]$ pour la détermination de la structure aux rayons X monocristallins. La structure des composés similaires, obtenus par différents procédés de synthèse (les réactions de la 2-benzoylpyridine avec l'ion cuivre(II)¹³⁵ et l'hydrolyse assistée par métal du N'-[(E)-phényl(pyridin-2-yl)méthylidène]furan-2-carbohydrazide¹³⁸ ont cependant été présentés dans la littérature.

Tableau XIII: Propriétés physiques et données analytiques de la base Schiff (L_{II}) et ses complexes binucléaires

Composés	Formules brutes	Mol.Wt (g/mol)	Aspects	T° de fusion (°C)	Rdt (%)	Analyses élémentaires %Exp(%Calc)		
						%C	%H	%N
L _{II}	C ₁₆ H ₁₂ N ₄ .2H ₂ O	296,33	Jaune brun	64±2	55	64,92 (64,85)	5,00 (5,44)	23,00 (18,91)
[Cu ₂ (L ₁) ₂ (L ₂) ₂]	C ₅₁ H ₄₀ Cu ₂ N ₇ O ₁₂	1081,03	Cristaux verts	124±2	55	53,42 (55,55)	3,83 (4,47)	8,44 (7,77)
[VO ₂ (L ₁) ₂]	VO ₂ (C ₁₂ H ₉ NO) ₂ (SO ₄) ₂ .(H ₂ O) ₃	746,46	Poudre Verte jaunâtre	≥360	39	38,43 (38,62)	3,01 (3,24)	3,12 (3,75)
[Co ₂ (L ₁)(L ₂) ₂]	[Co ₂ (C ₁₂ H ₉ NO)(C ₁₂ H ₁₀ NO ₂) ₂ (H ₂ O)](O ₃) ₃	905,54	Poudre orange	202±2	50	48,54 (47,75)	3,88 (3,45)	9,71 (9,28)
NiL _{II}	—	—	Poudre verte	242±2	—	—	—	—

III.3.2.2 Caractéristiques spectroscopiques

➤ Spectres infrarouges (IR) des complexes de VO(II), Co(II), Ni(II) et Cu(II) avec le ligand L_{II}

Le spectre IR du ligand L_{II} comparé à celui des complexes de ML_{II} révèle les liaisons de coordination des ligands, L₁ et L₂ avec les ions M(II). Dans les spectres des complexes (Figures 49 et 50 (61 et 62 Annexe), la disparition de la bande forte $\nu(\text{C}=\text{N})$ à 1643 cm⁻¹ attribuée au groupe

imine présent dans le ligand libre et l'apparition de nouvelles bandes de vibration $\nu(\text{C}=\text{O})$ autour de $1768\text{-}1668\text{ cm}^{-1}$ attribuée au groupe carbonyle, sont indicatifs de l'hydrolyse de la base de Schiff (L_{II}) et de la formation de la 2-benzoylpyridine (l_1) et d'un *gem-diol* (l_2)^{212, 213}. La bande d'absorption très forte $\nu(\text{C}=\text{N})$ à 1556 cm^{-1} attribuée au groupe imine du cycle pyridine est déplacée vers les valeurs plus élevées autour de $1630\text{-}1598\text{ cm}^{-1}$ dans le spectre des complexes, suggérant la coordination de l'azote du noyau pyridine aux ions métalliques. La bande de vibration $\nu(\text{C}-\text{O})$ à 1329 cm^{-1} dans les spectres des complexes $\text{Cu}(\text{II})$ et $\text{Co}(\text{II})$ est attribuée au phényl(pyridin-2-yl)méthanediol (l_2). Ceci est confirmé par la présence d'une large bande de vibration $\nu(\text{O}-\text{H})$ autour de $3350\text{-}3245\text{ cm}^{-1}$ qui est attribuée au groupe hydroxyle du phényl (pyridin-2-yl) méthanediol (l_2) et des molécules d'eau cristalline²¹⁴. Les bandes apparaissant à des fréquences plus basses autour de 454 et 607 cm^{-1} ont été attribuées aux vibrations d'étirement $\text{M}-\text{N}$ et $\text{M}-\text{O}$ ²¹⁵. Les vibrations IR importantes et les assignations provisoires du ligand L_{II} et ses complexes métalliques ont été présentées dans le Tableau XIII.

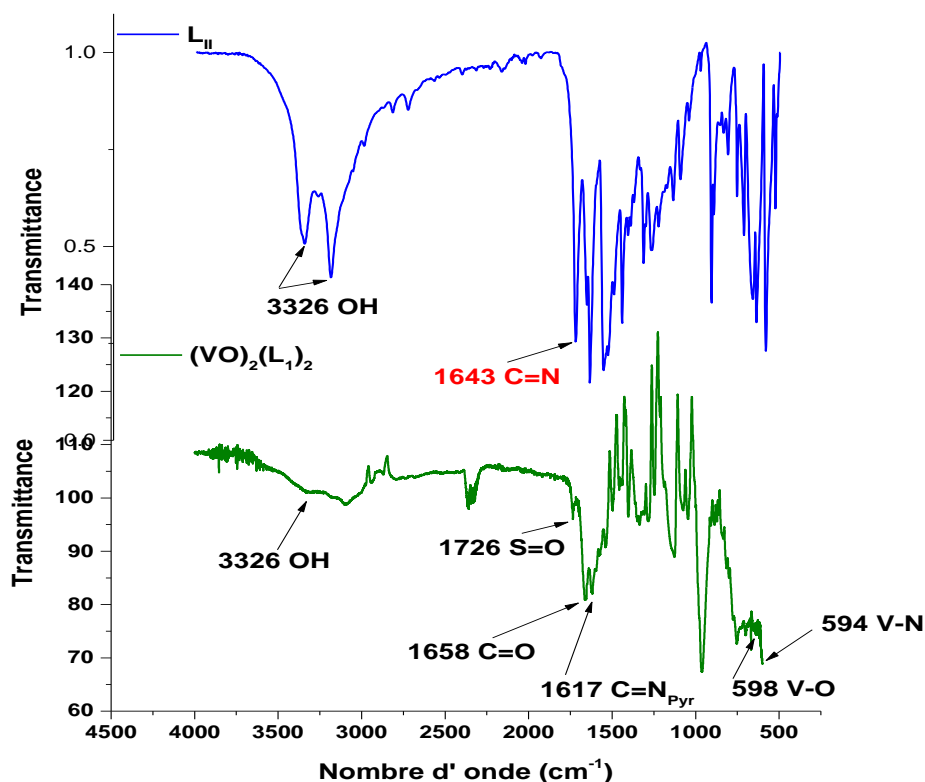


Figure 49: Spectres infrarouges de la base de Schiff (L_{II}) et le complexe binucléaire $[\text{Cu}_2(\text{l}_1)_2(\text{l}_2)_2]$

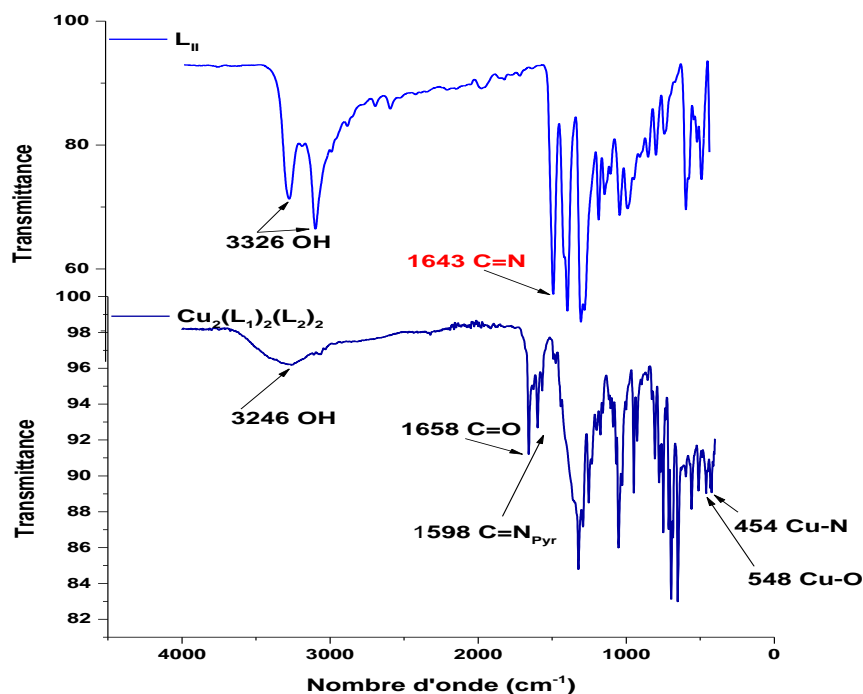


Figure 50: Spectres infrarouges de la base de Schiff (L_{II}) et le complexe binucléaire $[Cu_2(L_1)_2(L_2)_2]$

Tableau XIV: Caractéristiques spectroscopiques IR des complexes ML_{II}

Composés	$\nu C=N_{Pyr}$ $\nu C=C$	$\nu C=N$	νOH	$\nu C=O$	νNO_3	$\nu M-N$	$\nu M-O$
L_{II}	1560 1472	1643	3163	—	—	—	—
$[(VO)_2(I_1)_2]$	1617 1495	—	3089	1658	—	594	598
$[Co_2(I_1)_2(I_2)_2]$	1590 1435	—	3150	1768	1254	451	510
NiL_{II}	1617 1445	—	3209	1653	1251	597	607
$[Cu_2(I_1)_2(I_2)_2]$	1598 1485	—	3245	1658	1254	454	548

➤ Spectres UV-visibles des complexes ML_{II}

Les études des spectres électroniques des complexes de V(IV), Co(II), Ni(II) et Cu(II) avec la base de Schiff (L_{II}) (Figure 51) ont été réalisées dans l'éthanol et le méthanol.

Dans le spectre du complexe $[(VO)_2(l_1)_2]$ les bandes qui apparaissent dans la région de l'ultra-violet à 354 nm (28248 cm^{-1}) sont attribuées au TCML pour les géométries pyramidales à base carrée des complexes de Vanadium(IV). Le spectre du complexe $[Co_2(l_1)(l_2)_2]$ montre une bande apparaissant à 468 nm (19920 cm^{-1}) attribuées au TCML, ce qui est assez habituel dans les complexes tétraédriques de Co(II) en raison du couplage spin-orbitale. Dans le complexe NiL_{II} les bandes apparaissant à 464 nm et 357 nm (21551 cm^{-1} et 28011 cm^{-1}) attribuée à la transition $^4A_2 \rightarrow ^4T_1$ (P) correspondent à une géométrie octaédrique^{206 216}. Le spectre du complexe $[Cu_2(l_1)_2(l_2)_2]$ présente une bande observée à 721 nm (14749 cm^{-1}) qui est attribuée aux transitions permises par spin $^2B_{1g} \rightarrow ^2A_{1g}$ ($dx^2-y^2 \rightarrow dz^2$) des complexes de Cu(II) tétraédriques à distorsion tétragonale de Jahn Teller^{207, 208}. Les assignations des spectres électroniques des différents complexes sont représentées dans le Tableau XIV.

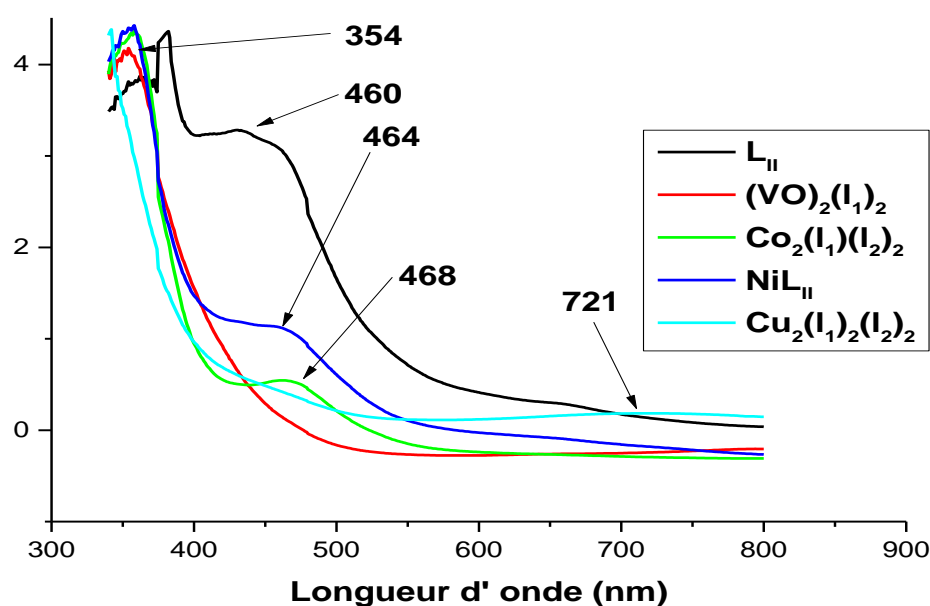


Figure 51 : Spectres UV-visibles du ligand L_{II} et les complexes binucléaires de VO(II), Co(II), Ni(II) et Cu(II) superposés

Tableau XV : Assignations des spectres électroniques des complexes binucléaires ML_{II}

Complexes	Positions des bandes (ν en cm^{-1})	Assignations	Géométries
L_{II}	21740	$\pi \rightarrow \pi^*$	—
$[(VO)_2(l_1)_2]$	28248	TCML	pyramidale à base carrée
$[Co_2(l_1)(l_2)_2(H_2O)](NO_3)_3$	21362	TCML	tétraédrique
NiL_{II}	28011	$\pi \rightarrow \pi^*$	octaédrique
	21551	$^4A_2 \rightarrow ^4T_1$	
	28011	(P)	
$[Cu_2(l_1)_2(l_2)_2](NO_3)_2 \cdot H_2O$	13869	$^2B_{1g} \rightarrow ^2A_{1g}$	Plan carré

III.3.2.3 Mesure de la conductivité des complexes binucléaires ML_{II}

La mesure de la conductivité des complexes ML_{II} dissouts dans l'éthanol et le méthanol permet de déterminer si un complexe est électrolytique ou neutre²⁰⁹. Les données ci-dessous tableau IV ajoutent des preuves supplémentaires de la nature de la liaison entre les ions métalliques et les atomes donneurs des ligands à celles obtenues à partir d'analyses spectrales IR, thermiques et élémentaires. La faible valeur de la conductivité molaire $18,25 \text{ S. mol}^{-1}.\text{cm}^2$ pour le complexe binucléaire $[(VO)_2(l_1)_2]$ indique la nature moléculaire de ce complexe. Les conductivités molaires des complexes $[Co_2(l_1)(l_2)_2]$ et $[Cu_2(l_1)_2(l_2)_2]$ dans l'éthanol et le méthanol sont de $295,45$ et $204,34 \text{ S. mol}^{-1}.\text{cm}^2$ indiquant la nature électrolytique des complexes. Ces valeurs de conductivité molaire montrent que les complexes sont considérés comme des électrolytes de type 1: 3 et 1: 2 en solution^{210,211}.

Tableau XVI : Valeurs des conductivités molaires des complexes binucléaires ML_{II}

Composés	Conductivité molaire $\text{S.mol}^{-1}.\text{cm}^2$	Nombre d'ions	Assignations
L_{II}	—	—	—
$[(VO)_2(l_1)_2(SO_4)_2](H_2O)_3$	18,25	0	Moléculaire
$[Co_2(l_1)(l_2)_2(H_2O)](NO_3)_3$	295,45	4	électrolytes de type 1: 3
$[Cu_2(l_1)_2(l_2)_2](NO_3)_2(H_2O)$	204,34	3	électrolytes de type 1: 3

III.3.2.4 Analyse thermogravimétrique du complexe binucléaire de Cuivre(II)

Les analyses différentielle et thermogravimétrique du complexe $[Cu_2(l_1)_2(l_2)_2]$ ont été déterminées sous atmosphère inerte dans la gamme de 0 à $600 \text{ }^\circ\text{C}$. La molécule d'eau de cristallisation, les ions libres qui ne sont pas directement coordonnés aux ions métalliques se sont avérés quitter le complexe à des stades plus précoces que les fragments coordonnés²¹⁷.

Le thermogramme reflétant le comportement thermique du complexe binucléaire $[Cu_2(l_1)_2(l_2)_2]$ présente trois étapes de décomposition et est représenté par la Figure 52. La première étape reflète le départ d'une molécule d'eau et une molécule d'éthanolate entre 30 et 151°C (Theo: $5,36\%$; Calc: $5,65\%$). La deuxième étape est liée à la perte d'une molécule d'ion nitrate entre 151

et 180°C avec une perte de masse expérimentale de 6,19 % proche de la valeur théorique 6,48%. La troisième étape de décomposition entre 180 et 310 °C correspond à la perte des groupements organiques ($2l_1$ et l_2) (Theo: 62,28%; Calc: 63,75%) laissant un résidu qui correspond à un mélange d'oxydes de cuivre(II) et cuivre(I), $CuO \cdot Cu_2O$ (Theo: 22,5%; calc : 20,6%).

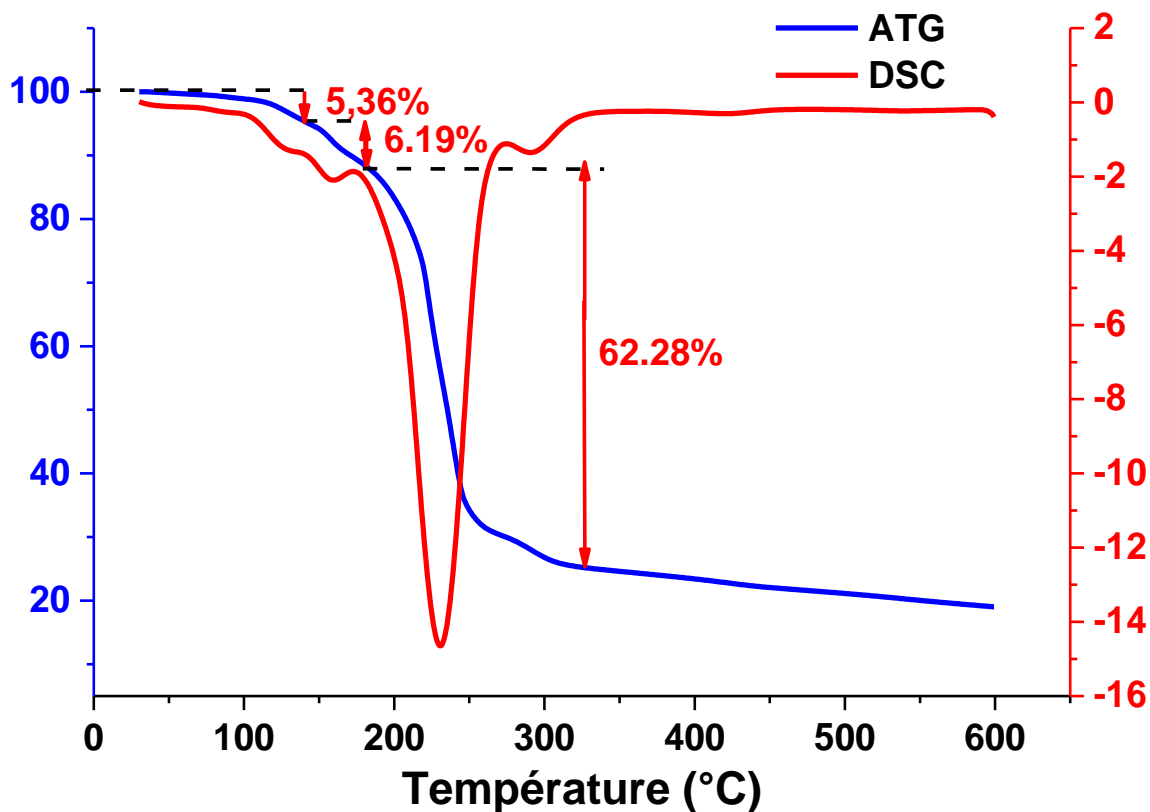


Figure 52: Thermogrammes ATG et DSC superposés du complexe binucléaire $[Cu_2(l_1)_2(l_2)_2]$

III.3.2.5 Structures proposées des complexes binucléaire de V(IV) et de Co(II)

Sur la base de l'ensemble des analyses spectroscopiques et analyses micro-élémentaires obtenues et prenant appui sur la diffraction des rayons X sur monocristal des structures similaires²¹⁸ ²¹⁹ nous avons proposé la structure pyramidale à base carré pour le complexe binucléaire $[VO(l_1)_2(SO_4)_2](H_2O)_3$, tétraédrique pour le complexe binucléaire $[Co(l_1)(l_2)_2(H_2O)](NO_3)_2 \cdot (H_2O)_3$ ou l_1 est la 2-benzoylpyridine et l_2 la phényl (pyridin-2-yl) méthanediol.

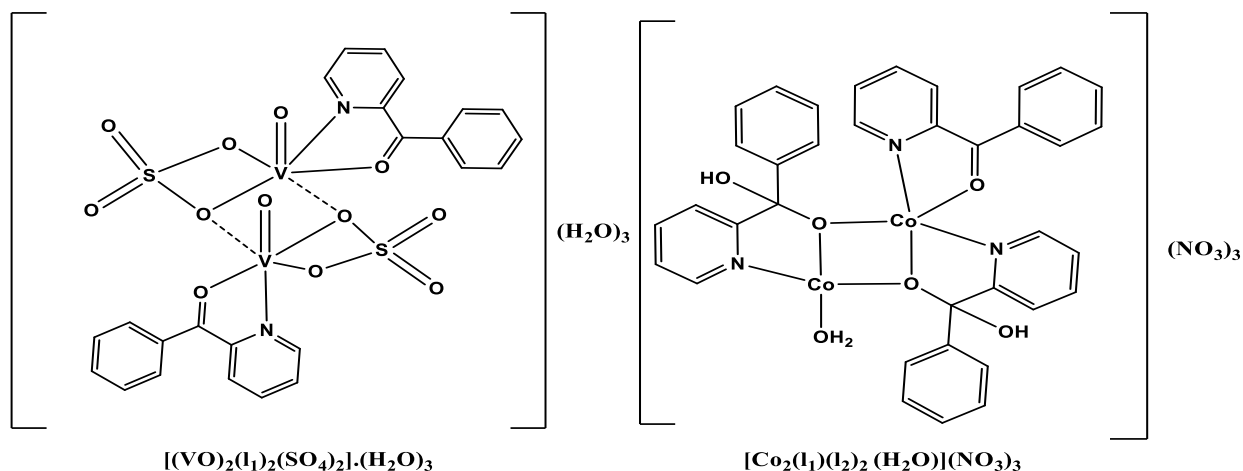


Figure 53 : Structures proposées pour les complexes métalliques binucléaires de V(IV) et de Co(II)

La structure aux rayons X monocristallin déterminée pour le complexe binucléaire de Cuivre(II) a révélé que nous avons obtenu un composé par une méthode de synthèse différente de celle de la littérature. La méthode utilisée dans notre travail consiste à synthétiser d'abord le ligand polydentate. Pour cela nous avons utilisé une réaction de condensation entre le précurseur 2-benzoylpyridine et l'amine 2-aminopyrimidine. Nous avons fait réagir ensuite la base de Schiff obtenue avec des sels de Vanadium(IV), Cobalt(II), Nickel(II) et Cuivre(II) dont les réactions d'hydrolyse assistées par métal de la 1-phenyl-1-(pyridin-2-yl)-N-(pyrimidin-2-yl) methanimine a conduit à la formation des complexes binucléaires. En comparaison avec les travaux de la littérature ou les structures des composés similaires obtenues par Ram et *al.* 2016²²⁰ et un complexe binucléaire de Cu(II) (Dey et *al.* 2011)²²¹, obtenus par différents procédés de synthèse (les réactions de la 2-benzoylpyridine avec l'ion cuivre (II)²²¹ et l'hydrolyse assistée par métal du N'-[(E)-phényl(pyridin-2-yl)méthylidène]furan-2-carbohydrazide)²²⁰ ont cependant été présentés.

III.3.2.6 Détermination de la structure par diffraction des rayons X sur monocristal du complexe binucléaire de cuivre(II)

Les techniques de diffraction des rayons X sur monocristal permettent de déterminer les structures de divers composés moléculaires ²²². Ces techniques ont permis d'étudier certaines caractéristiques essentielles d'une protéine telles : la chaîne apolaire, les hélices alpha et les feuillets bêta, les relations entre-elles c'est-à-dire les liaisons hydrogène ^{218, 219}.

Des cristaux appropriés de complexe de Cu(II) ont été obtenus pour la détermination de la structure aux rayons X sur monocristal. La structure moléculaire du complexe binucléaire de Cu(II) est donnée par la Figure 54 et les données cristallographiques sont résumées dans le Tableau XVI. Le complexe cristallise dans un système cristallin monoclinique avec deux ligands dans la cellule unitaire tout comme la structure rapportée par Ram et *al.* 2016¹³⁸. Le complexe cristallise dans le groupe d'espace $P2_1/n$ (no. 14) et la molécule est non centrosymétrique avec un noyau rectangulaire binucléaire $M_2(\text{Cu-O-R})_2$. La coordination polyédrique autour des ions Cu(1) et Cu(2) est respectivement pyramidale carrée déformée et plane carrée déformée. Chaque centre de cuivre est délimité par de courts contacts dans le plan de deux atomes d'azote et de deux atomes d'oxygène, avec l'azote pyridinique N(1A), N(1B), N(1C), N(1D) et l'oxygène alcoxo O(1B) et O(1D) agissant comme pont entre les deux atomes métalliques. Les liaisons métal-oxygène proviennent des atomes d'oxygène des *gem-diols* après déprotonation des fonctions hydroxyles. D'autres proviennent des atomes d'oxygène du groupement carbonyle. Ils existent aussi des liaisons métal-azote provenant de la pyridine.

Les longueurs et angles de liaison sélectionnés sont indiqués dans le Tableau XVII. La structure moléculaire du complexe est constituée d'un cation $[\text{Cu}_2(\text{L}_1)_2(\text{L}_2)_2]^{2+}$ non-centrosymétrique, une molécule d'eau, un ion éthanoate et deux ions nitrate. La caractérisation structurale de l'ion $[\text{Cu}_2(\text{L}_1)_2(\text{L}_2)_2]^{2+}$ a déjà été rapportée et discutée dans la littérature, CCDD¹³⁸. Les deux atomes de cuivre sont séparés par une distance de 3,023 Å comparable à celle rapportée pour les complexes d'alcoxo pontés. En revanche, les angles de pont Cu(1)–O(11)–Cu(2) et Cu(1)–O(26)–Cu(2) de 38,33° (5) et 37,87° (5) sont différents de ceux observés pour les autres complexes alcoxo¹³⁵. Les longueurs de liaison (Cu(1)–N(py)) sont respectivement [Cu(1)–N(12) = 1,986(2) Å et Cu(1)–N(46) = 2,007(2) Å] égales comparées avec celles trouvées dans d'autres complexes binucléaires de cuivre(II)^{135, 138}. On suppose que les complexes binucléaires se sont formés à la suite du pontage entre les deux centres M(II) à travers les atomes d'oxygène *gem-diol* déprotonés. La structure du complexe de Cu(II) a cependant été rapportée dans la littérature¹³⁸.

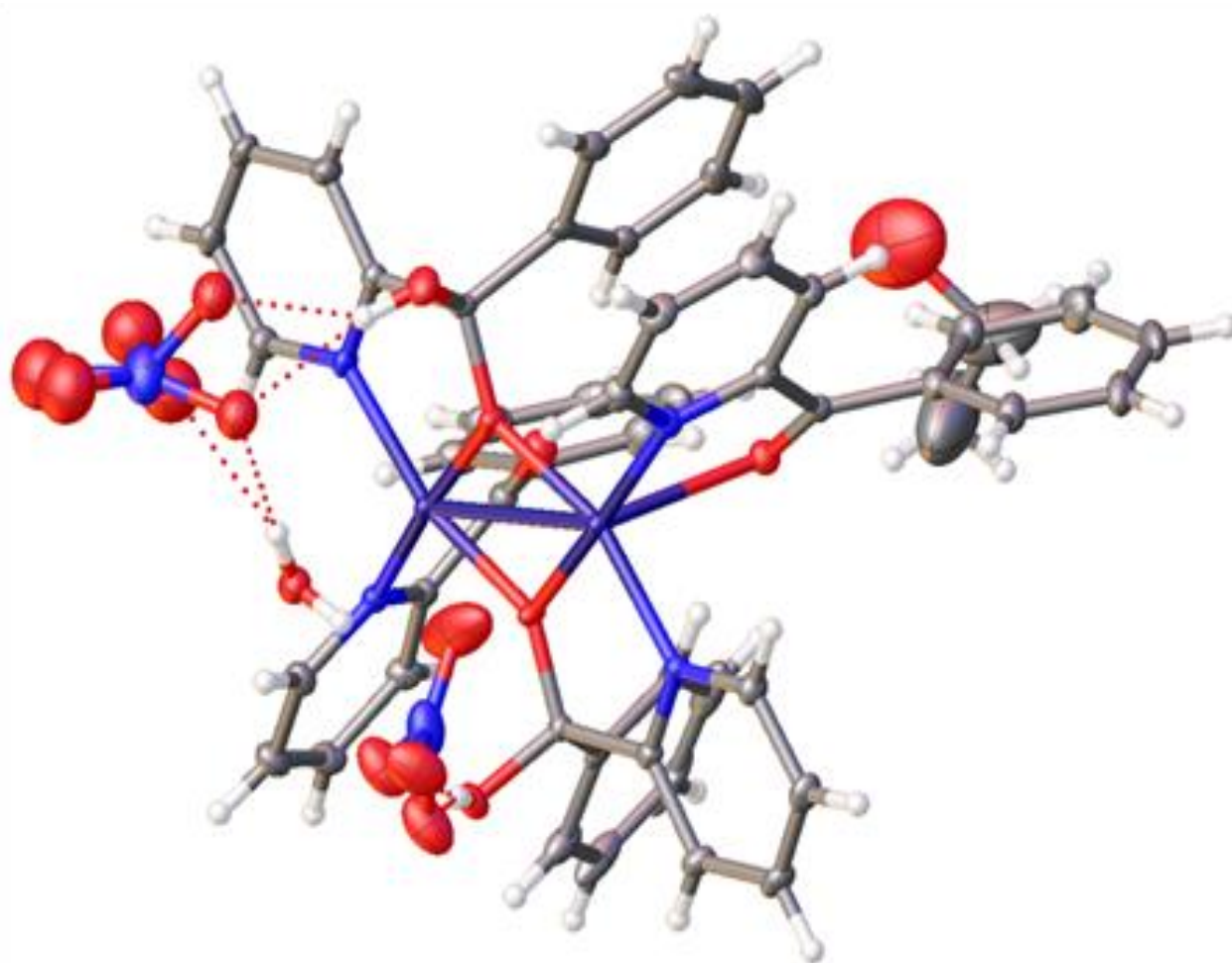


Figure 54: Structure cristalline du complexe binucléaire $[\text{Cu}_2(\text{l}_1)_2(\text{l}_2)_2](\text{NO}_3)_2\cdot\text{H}_2\text{O}\cdot\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$

Tableau XVII: Données Cristallographiques pour $[\text{Cu}_2(\text{I}_1)_2(\text{I}_2)_2](\text{NO}_3)_2\text{H}_2\text{O}\cdot\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$

identification code	$[\text{Cu}_2(\text{I}_1)_2(\text{I}_2)_2](\text{NO}_3)_2\text{H}_2\text{O}\cdot\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$
Empirical formula	$\text{C}_{51}\text{H}_{40}\text{Cu}_2\text{N}_7\text{O}_{12}$
Formula weight	1081.04
Temperature/K	95.01(10)
Crystal system	monoclinic
Space group	$P2_1/n$
a/Å	18.3200(4)
b/Å	13.9885(4)
c/Å	18.6759(5)
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	101.765(2)
$\gamma/^\circ$	90
Volume/Å ³	4685.5(2)
Z	4
$\rho_{\text{calc}}/\text{cm}^3$	1.5324
μ/mm^{-1}	0.985
F(000)	2231.8
Crystal size/mm ³	N/A × N/A × N/A
Radiation/Å	Mo K α ($\lambda = 0.71073$)
2 Θ range for data collection/ $^\circ$	3.5 to 64.22
Index ranges	$-27 \leq h \leq 26, -19 \leq k \leq 19, -27 \leq l \leq 13$
Reflections collected	30842
Independent reflections	14639 [$R_{\text{int}} = 0.0337, R_{\text{sigma}} = 0.0595$]
Reflections with $I \geq 2\sigma(I)$	10704
Data/restraints/parameters	14639/47/672
Goodness-of-fit on F ²	1.041
Final R indexes [$I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0558, wR_2 = 0.1313$
Final R indexes [all data]	$R_1 = 0.0822, wR_2 = 0.1500$
Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³	1.28/-1.44

Tableau XVIII: Longueurs et angles de liaison sélectionnés pour $C_{51}H_{40}Cu_2N_7O_{12}$

Atom	Atom	Length/Å
Cu1	Cu2	3.0301(4)
Cu1	O11	1.9280(18)
Cu1	O26	1.9600(17)
Cu1	O61	2.475(2)
Cu1	N12	1.986(2)
Cu1	N46	2.007(2)
Cu2	O11	1.9321(17)
Cu2	O26	1.9097(18)
Cu2	O54	2.420(2)
Cu2	N32	1.983(2)
Cu2	N47	1.981(2)
O11	C9	1.399(3)
O40	C39	1.226(3)
O25	C24	1.403(3)
N12	C13	1.341(3)
C52	C51	1.393(4)
C17	C16	1.381(4)
N63	O65	1.242(4)
Cu2	N47	1.981(2)
N63	O64B	1.224(5)
Cu2	N47	1.981(2)

Atom	Atom	Atom	Angle/°
O11	Cu1	Cu2	38.33(5)
O26	Cu1	Cu2	37.87(5)
O26	Cu1	O11	76.15(7)
O61	Cu1	Cu2	88.88(5)
O61	Cu1	O11	89.34(8)
O61	Cu1	O26	86.35(8)
N12	Cu1	Cu2	119.91(7)
N12	Cu1	O11	81.61(8)
N12	Cu1	O26	157.75(8)
N12	Cu1	O61	93.16(8)
N46	Cu1	Cu2	138.11(6)
N46	Cu1	O11	174.14(9)
N46	Cu1	O26	100.71(8)
N46	Cu1	O61	95.43(8)
N46	Cu1	N12	101.48(9)

III.3.3 Etude des activités biologiques des composés synthétisés

Dans la présente étude, l'activité antimicrobienne a été estimée sur la base de la taille de la zone d'inhibition en mm dans les disques. Cette étude sert de base aux modifications chimiques visant à développer une nouvelle classe d'agents antimicrobiens²²³. Les activités antimicrobiennes des ligands, des complexes et des médicaments standards (control) ont été examinées par un procédé de diffusion sur disque dans le DMSO 10% en tant que solvant. Les résultats de l'étude antimicrobienne sont donnés dans les Tableaux XVIII et XIX.

Tableau XIX: Diamètres des zones d'inhibitions (mm) à l'issue du screening de L_I et ses complexes

Ligand, complexes et controls	Bactéries			fongiques		
	<i>Eschericia coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida parapsilosis</i>
2-Benzoylpyridine	—	—	—	—	—	—
L _I	—	—	20±0.6	—	—	—
VO(L) ₂	—	—	20±2.3	—	—	—
Co(L) ₂	7±0.3	8±0.6	18±1.7	12±3	—	—
Ni(L) ₂	8±0.3	7±0.22	—	16±2.1	15±0.9	10±1
Cu(L) ₂	—	7±0.3	16±0.6	10±1.6	8±2.03	—
Sulfanilamide(L)	—	—	—	—	—	—
controls Fluconazole	/	/	/	8±3	20±2.3	25±1.08
Rifampicine	/	/	22±1.05	/	/	/
Ceftriaxone	15±1.3	18±1.6	/	/	/	/

Ceftriaxone et rifampicine : antibactériens, contrôle positif antibactérien

Fluconazole : antifongique de la famille des thiazoles, contrôle positif des antifongiques

Pour le Tableau XVIII, il ressort que dans des conditions identiques, le ligand L_I et les complexes VO(L)₂, Co(L)₂ et Cu(L)₂ se révèlent actifs sur la bactérie *S. aureus* avec des DZI allant de 16 à 20 mm comparés aux précurseurs (2-Benzoylpyridine et Sulfanilamide) et autres complexes qui ne montrent aucune activité sur toutes les bactéries. Les résultats d'études antifongiques révèlent que le ligand L_I et le complexe VO(L)₂ ne présentent pas d'activités antifongiques. Par contre les complexes Co(L)₂, Ni(L)₂ et Cu(L)₂ sont actifs sur *C. albicans* avec des DZI de 10 à 16 mm supérieurs à celui du control Fluconazole qui est de 8 mm. Seul le complexe Ni(L)₂ est actif sur toutes les souches fongiques (DZI = [10,1-16 mm]). Les données des DZI sont présentées dans le Tableau XVIII.

Tableau XX: Diamètres des zones d'inhibitions à l'issue du screening de L_{II} et ses complexes

Ligand et complexes	Bactéries			fongiques		
	<i>Eschericia coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida parapsilosis</i>
2-aminopyrimidine	—	—	—	—	—	—
2-benzoylpyridine	—	—	—	—	—	—
L _{II}	—	—	—	—	—	—
[(VO) ₂ (l ₁) ₂]	15±0.8	13±1.01	15±0.23	—	—	—
[Co ₂ (l ₁)(l ₂) ₂]	—	—	—	8±2	—	—
NiL _{II}	—	—	—	—	8±1.7	—
[Cu ₂ (l ₁) ₂ (l ₂) ₂]	—	—	—	—	—	—
Control Fluconazole	/	/	/	8±3	20±2.3	25±1.08
Control Rifampicine	/	/	22±1.05	/	/	/
Control Ceftriaxone	15±1.3	18±1.6	/	/	/	/

Ceftriaxone et rifampicine : antibactériens, contrôle positif antibactérien

Fluconazole : antifongique de la famille des thiazoles, contrôle positif des antifongiques

Dans le tableau XIX, les résultats d'études antimicrobiennes révèlent que le ligand L_{II} et les complexes ne présentent pas d'activités antifongiques. Seul le complexe [(VO)₂(l₁)₂] montre une activité antibactérienne sur toutes les souches présentes avec une activité (DZI= 15 mm) égale à celle du control Ceftriaxone (DZI=15 mm) sur la souche de bactérie *Eschericia coli*.

III.3.4 Activités antioxydantes des produits de synthèse

III.3.4.1 Test de piégeage du radical libre DPPH

L'activité antioxydante d'un composé correspond à sa capacité à résister à l'oxydation²²⁴. De nombreuses méthodes sont utilisées actuellement pour évaluer cette activité. Le radical DPPH a été largement utilisé pour l'étude de l'activité antiradicalaire des différents extraits végétaux. Le composé chimique 1,1-diphényl-1-picrylhydrazyle fut l'un des premiers radicaux libres utilisés pour étudier la relation structure-activité antioxydante des composés phénoliques²²⁵. Il possède un électron non apparié sur un atome du pont d'azote. La réduction de ce radical s'accompagne par son passage de la couleur violette caractéristique de la solution de DPPH à la couleur jaune mesurable par spectrophotométrie à 514–518 nm de la solution DPPHH.

La capacité antioxydante des différents composés (L_I, L_{II}, VOL, CoL, NiL, CuL, VOL_{II}, CoL_{II}, NiL_{II} et CuL_{II}) est déterminée à partir des IC₅₀. C'est la concentration en substance nécessaire pour réduire 50 % du radical DPPH•. L'IC₅₀ et l'activité antioxydante des composés

testés sont inversement proportionnelles. Les valeurs des IC_{50} trouvées pour tous les composés testés sont représentées dans les Tableaux XX et XXI.

Il ressort du tableau XX que la valeur d' IC_{50} de l'acide ascorbique que nous avons trouvé est de (0,00977 mg/mL). En comparant les IC_{50} des différents composés testés présentant une activité antiradicalaire par rapport à celle de l'acide ascorbique, nous remarquons que l'activité antiradicalaire du ligand L_I et des complexes $VO(L)_2$ et $Co(L)_2$ est nettement inférieure à la capacité du piégeage du radical DPPH• de la substance de référence. Cette capacité est plus importante dans le ligand L_I ($IC_{50}=0,172 \pm 0,01$ mg/mL) que dans les complexes $VO(L)_2$ et $Co(L)_2$ ($IC_{50}=0,178 \pm 0,01$ mg/mL et $0,287 \pm 0,01$ mg/mL).

Par rapport aux valeurs des IC_{50} calculées, nous pouvons classer les différents composés par ordre de réactivité décroissante : acide ascorbique (VitC) > L_I > $VO(L)_2$ > $Co(L)_2$.

Tableau XXI: Activité de piégeage radicalaire à 50% (RSA_{50}), concentration efficace à 50% (CE_{50}) et pouvoir anti-radicalaire de L_I et complexes $M(L)_2$ contre le radical DPPH

Composés	IC_{50} ($\mu\text{g/mL}$)	$EC_{50} \times 10^3$ ($\mu\text{g/mL}$)
L_I	172,14 \pm 0.010 ^b	11,476 \pm 0.001 ^b
$VO(L)_2$	178,75 \pm 0.490 ^b	11,917 \pm 0.00 ^b
$Co(L)_2$	287,24 \pm 0.235 ^c	19,149 \pm 0.051 ^c
$Ni(L)_2$	/	–
$Cu(L)_2$	/	–
VitC	9,777 \pm 0.520 ^a	0,652 \pm 0.029 ^a

Le long de la ligne, les valeurs portant les mêmes lettres que les indices supérieurs ne sont pas significativement différentes ($P > 0,05$), Waller Duncan; RSA_{50} , activité de piégeage radicalaire à 50%; CE_{50} = concentration efficace à 50%; ARP, puissance antiradicalaire; /: IC_{50} supérieur à 1000; – n'a pas été déduit.

Dans le tableau XXI ci-dessous nous constatons que les complexes métalliques avec le ligand L_{II} correspondant ne présentent aucune activité antiradicalaire à différentes concentrations contrairement à la l'acide ascorbique qui montre une activité antiradicalaire avec une IC_{50} calculée de 0,00977 mg/mL.

Tableau XXII: Activité de piégeage radicalaire à 50% (RSA₅₀), concentration efficace à 50% (CE₅₀) et pouvoir anti-radicalaire de L_{II} et complexes ML_{II} contre le radical DPPH

Composés	IC ₅₀ (µg/mL)	EC ₅₀ x10 ³ (µg/mL)
L _{II}	/	–
[(VO) ₂ (l ₁) ₂]	/	–
[Co ₂ (l ₁)(l ₂) ₂]	/	–
NiL _{II}	/	–
[Cu ₂ (l ₁) ₂ (l ₂) ₂]	/	–
VitC	9,777 ± 0.520 ^a	0,652 ± 0.029 ^a

III.3.4.2 Réduction du fer : FRAP

Le pouvoir réducteur d'un composé est associé à son pouvoir antiradicalaire. Cette technique permet de mesurer la capacité des composés testés à réduire le fer ferrique (Fe³⁺) présent dans le complexe K₃Fe(CN)₆ en fer ferreux (Fe²⁺)²²⁶. C'est une méthode de mesure du pouvoir des composés synthétisés à réduire le fer ferrique Fe³⁺ en fer ferreux Fe²⁺ qui est l'un des mécanismes antioxydants. C'est une technique rapide, facile et reproductible²²⁶.

Dans notre travail, nous avons testé, par la méthode *FRAP*, les ligands L_I, L_{II}, et leurs complexes respectifs VOL, CoL, NiL, CuL, VOL_{II}, CoL_{II}, NiL_{II} et CuL_{II}, et les résultats obtenus nous ont permis de tracer des courbes pour les composés qui ont montré une activité antioxydante. D'après ces résultats, nous remarquons que la capacité de réduction du fer est proportionnelle à l'augmentation de la concentration des échantillons²²⁷.

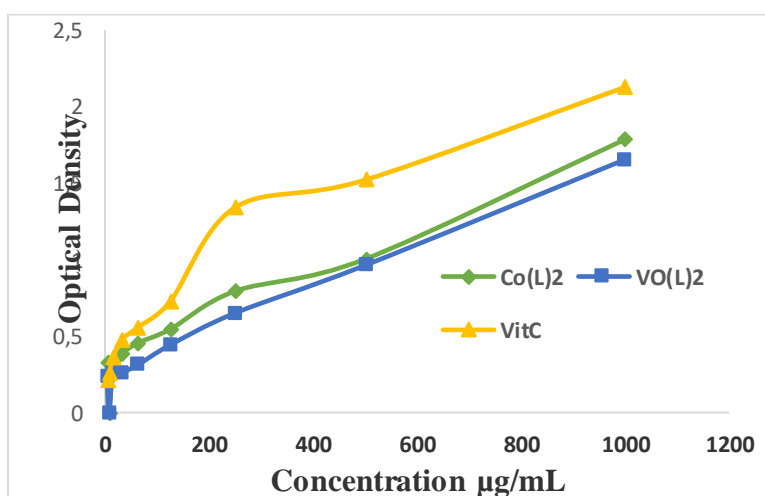


Figure 55: Pouvoir réducteur des ions ferriques des complexes VO(L)₂, Co(L)₂ et VitC

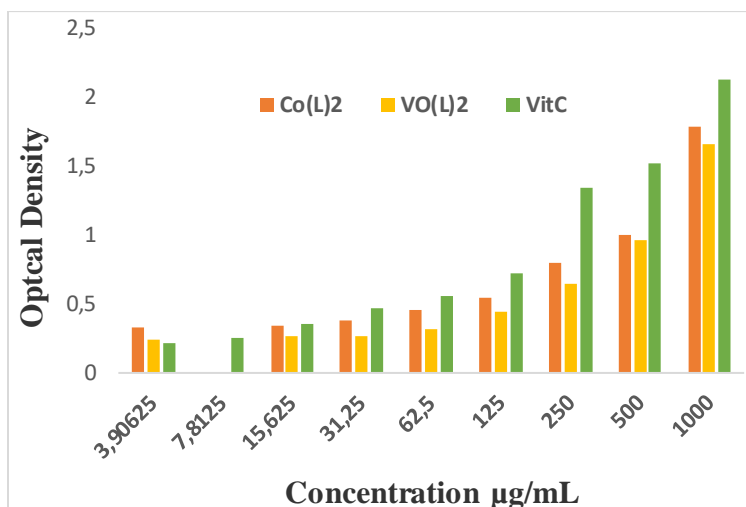


Figure 56: Histogramme des DO des complexes VO(L)₂, Co(L)₂ et VitC étudiés par FRAP en fonction de différentes concentrations

Il ressort des Figures 55 et 56 que les complexes VO(L)₂, Co(L)₂ présentent des activités antioxydantes inférieures à celle de la référence acide ascorbique (VitC), pour ce dernier la réduction est presque totale à une concentration de 1000 µg/mL (Figure 55) DO =2,12. Nous remarquons aussi que seuls les complexes VO(L)₂ et Co(L)₂ présentent une activité similaire entre eux avec des DO=1,66 et 1,79. Les résultats obtenus montrent que la capacité des complexes de réduire le fer est inférieure à celle de l'acide ascorbique. Le classement par ordre décroissant montre acide ascorbique (VitC) > Co(L)₂ > VO(L)₂.

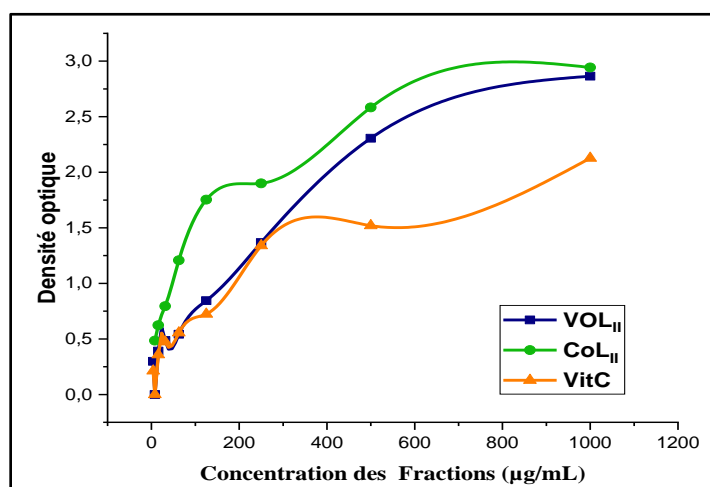


Figure 57: Pouvoir réducteur des ions ferriques des complexes VOL_{II}, CoL_{II} et VitC

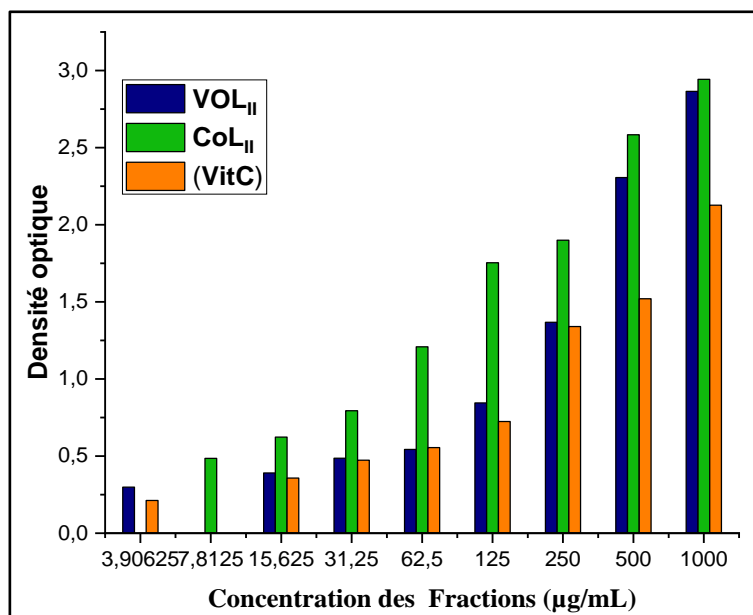


Figure 58: Histogramme des DO des complexes binucléaire VOL_{II}, CoL_{II} et VitC étudiés par FRAP en fonction de différentes concentrations

Dans les Figures 57 et 58, nous constatons que la réduction du fer par la méthode FRAP est beaucoup plus importante par les complexes $[(VO)_2(l_2)_2]$ et $[Co_2(l_1)(l_2)_2]$ avec des maximales (DO = 2,87 et 2,94). Nous pouvons déduire que les complexes $[(VO)_2(l_2)_2]$ et $[Co_2(l_1)(l_2)_2]$ ont la capacité pour réduire le fer, cette capacité à réduire le fer est supérieure à celle de l'acide ascorbique (DO = 2,12). Si nous classons les complexes selon le pouvoir de réduction de fer par rapport à l'acide ascorbique, nous obtiendrons l'ordre suivant : $[Co_2(l_1)(l_2)_2] > [(VO)_2(l_2)_2] > VitC$. Le classement des composés selon la méthode du piégeage du radical DPPH• est totalement différent du classement obtenu par la méthode de réduction du fer. Ces observations pourraient être due à l'absence des groupements donneurs de protons dans la structure de base de Schiff (L_{II}) et à la déprotonation du proton du *gem-diol* dans les complexes lors de la chélation. Ainsi, l'activité antioxydante de ces complexes peut être attribuée à l'oxydation du Co(II)-Co(III) et V(IV)-V(V) lors de la réduction du Fer(III)-Fer(II).



**CONCLUSION GENERALE ET
PERSPECTIVES**

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

Dans ce travail, nous avons synthétisé deux nouvelles bases de Schiff 4-((phenyl(pyridin-2-yl)methylene)amino)benzenesulfonamide (L_I) et la 1-phenyl-1-(pyridin-2-yl)-N-(pyrimidin-2-yl) methanimine dihydrate(L_{II}) dérivée de la sulfanilamide, la 2-aminopyrimidine et la 2-benzoylpyridine. Les structures des deux bases de Schiff ont été confirmées par les analyses spectroscopies RMN (1H , ^{13}C) et infrarouges. Les bases de Schiff obtenues ont été utilisées pour la synthèse des complexes avec les ions métalliques V(IV), Co(II), Ni(II) et Cu(II).

Différentes techniques d'analyse(analyse microélémentaire, spectroscopiques, DRX sur monocristal et conductimétrie etc) ont été utilisées pour caractériser les ligands et les complexes synthétisés. Les formules moléculaires des composés ont été obtenues par analyse élémentaire à travers la comparaison des teneurs en C, H et N théoriques et expérimentales.

Nous avons déterminé la structure par diffraction des rayons X du complexe binucléaire $C_{51}H_{40}Cu_2N_7O_{12}$. Cette analyse a montré que la structure cristalline du complexe binucléaire de Cu(II) est constituée de deux ligands : la 2-Benzoylpyridine (l_1) et d'un *gem-diol* (l_2).

-monoclinique, groupe espace $P2_1/n$ (no. 14),

- $a = 18.3200(4)$ Å, $b = 13.9885(4)$ Å, $c = 18.6759(5)$ Å, $\beta = 101.765(2)^\circ$,

- $V = 4685.5(2)$ Å³, $Z = 4$, $T = 95.01(10)$ K, $\mu(Mo K\alpha) = 0.985$ mm⁻¹, $D_{calc} = 1.5324$ g/cm³, 30842 réflexions mesurées ($3.5^\circ \leq 2\theta \leq 64.22^\circ$), 14639 unique ($R_{int} = 0.0337$, $R_{sigma} = 0.0595$) ont été utilisés dans tous les calculs. Le R_I final est de 0,0558 pour 10704 réflexions avec $I > = 2\sigma(I)$ et wR_2 est de 0,1500 pour toutes les données.

Les études des spectres infrarouges ont révélé que la base de Schiff (L_I) s'est dégradée pour donner un autre ligand : la sulfanilamide (L) qui s'est liée aux ions métalliques de manière bidentée par les atomes d'azote pour former des complexes sulfanilamido-métalliques. Les données électroniques des spectres UV-visibles sont cohérentes avec les géométries pyramidales à base carrée des complexes binucléaires de V(IV) et Cu(II) et plan carré pour le complexe binucléaire de Co(II). Les mesures conductimétriques ont présenté les natures électrolytiques de tous les complexes à l'exception des complexes de $VO(L)_2$ et $[(VO)_2(l_2)_2]$ qui sont moléculaires. Les

Conclusion générale et perspectives

structures pyramidales à base carrée pour le complexe VO(L)₂, octaédrique pour le complexe Ni(L)₂, tétraédrique pour les complexes Co(L)₂ et Cu(L)₂ comportant chacun deux molécules du ligand amino-bidenté (L) ont été proposés. L'analyse thermique indique que le complexe binucléaire de Cu(II) est stable jusqu'à 150°C. Le produit final de la décomposition du complexe est un mélange d'oxyde de Cu(II) (CuO, Cu₂O).

L'un des objectifs de ce travail a été d'étudier les activités biologiques des composés synthétisés. L'évaluation des activités biologiques des bases de Schiff isolées et des complexes a été réalisée par deux tests : les tests antimicrobiens et les tests antioxydants. Ces études biologiques ont montré que certains complexes se sont révélés être actifs sur certaines souches microbiennes. Seule la base de Schiff (L_I) a montré une activité sur la souche *Staphylococcus aureus* ce qui n'a pas été le cas pour la base de Schiff (L_{II}) et leurs précurseurs respectifs (sulfanilamide, 2-aminopyrimidine et 2-benzoylpyridine).

Les activités antimicrobiennes ont montré que la base de Schiff (L_I) et les complexes VO(L)₂, Co(L)₂ et Cu(L)₂ se révèlent actifs sur la bactérie *Staphylococcus aureus* avec des DZI allant de 16 à 20 mm comparés à celui de la Rifampicine qui est de 22 mm. Par contre les complexes Co(L)₂, Ni(L)₂ et Cu(L)₂ sont actifs sur la levure *Candida albicans* avec des DZI de 10 à 16 mm supérieurs à celui du control Fluconazole qui est de 8 mm. Seul le complexe Ni(L)₂ est actif sur toutes les souches fongiques. Le complexe binucléaire [VO(L)₂]₂ s'est révélé actif sur les souches bactériennes, tandis que la base de Schiff (L_{II}) et les autres complexes binucléaires n'ont montré aucune activité antimicrobienne.

Pour les tests antioxydants, deux méthodes ont été utilisées : la méthode DPPH et la méthode FRAP.

Pour le pouvoir antioxydant par la méthode DPPH: Le ligand L_I et les complexes VO(L)₂, Co(L)₂ ont montré une activité modérée contre le radical libre 1,1-diphényl-2-picryl-hydrazyle (DPPH) en comparaison à l'antioxydant de référence (Vitamine C). Par contre les complexes binucléaires de vanadium(IV) et de cobalt(II) ont montré une activité antioxydante supérieure à la vitamine C par la méthode FRAP. Au terme de cette étude, les complexes présentent de propriétés intéressantes qui trouveront une importante application dans l'industrie pharmaceutique ainsi qu'une utilité potentielle dans l'industrie alimentaire.

Conclusion générale et perspectives

Pour approfondir notre connaissance sur les structures cristallines des complexes afin de mieux comprendre leurs propriétés physico-chimiques, biologiques et magnétochimiques, nous envisageons dans le cadre d'une étude future

- L'étude computationnelle afin de mieux modéliser structurellement les sites actifs des complexes.
- Evaluer les propriétés magnétiques (mesures des susceptibilités magnétiques) pour connaître les comportements magnétiques des complexes.
- Étudier les propriétés catalytiques des présents composés en effectuant une oxydation catalytique du 3,5-di-tert-butylcatéchol (activité de type catécholase).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. S. Subramanian and M. J. Zaworotko, Exploitation of the hydrogen bond: recent developments in the context of crystal engineering, *Coord. Chem. Rev.*, (1994), **137**, 357-401.
2. G. R. Desiraju, (1999), *Stimulating Concepts in Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, 293.
3. N. Le Narvor, L. Toupet and C. Lapinte, Elemental Carbon Chain Bridging Two Iron Centers: Syntheses and Spectroscopic Properties of $[\text{Cp}^*(\text{dppe})\text{Fe}-\text{C}_4\text{-FeCp}^*(\text{dppe})]_{n+*n}[\text{PF}_6]^-$. X-ray Crystal Structure of the Mixed Valence Complex ($n = 1$)*, *J. Am. Chem. Soc.*, (1995), **117**, 7129-7138.
4. M. Fujita, Y. J. Kwon., S. Washizu, O. K. and suyuki, Preparation, Clathration Ability, and Catalysis of a Two-Dimensional Square Network Material Composed of Cadmium(II) and 4,4'-Bipyridine, *J. Am. Chem. Soc.*, (1994), **15**, 151-152.
5. R. Marcela, in *in A Search for Antibacterial Agents*, ed. e. V. Bobbarala, InTech, Faculty of Biochemistry and Pharmacy, National University of Rosario, Argentina, (2012), vol. 5. 74-78.
6. N. P. Farrell, in *Uses of inorganic chemistry in medicine*, American Chemical Society, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia, USA, (2005), 62-79
7. C. F. Shaw, in *Uses of inorganic chemistry in medicine* ed. N. P. Farrell, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia, USA, Royal Society of Chemistry, Cambridge, (1999), 26-57.
8. A. Saeed, A. Anvarhusein, b. Isab, A. c. Saqib and R. A. Abdul, Perspectives in bioinorganic chemistry of some metal based therapeutic agents, *Polyhedron*, (2006), **25**, 1633-1645.
9. N. Subhadip and P. K. Bharadwaj, Metal-organic frameworks of lanthanide (III) ions with a podand bearing terminal carboxylates: Identification of water clusters of different nuclearity, *Polyhedron*, (2006), **25**, 1491-1497.
10. P. K. Maier and H. Kopt, in *Metal Compounds in Cancer Therapy*, ed. S. P. Fricker, Springer Netherlands, Johnson Matthey Technology Centre Reading UK, First edition edn., (1994), vol. 6. 109-146.
11. K. B. Sanjay and K. S. Sushil, Recent developments in the field of anticancer metallopharmaceuticals, *Int J Pharm Tech Res*, (2009), **1**, 1406-1420.
12. M. Rammelkamp, Resistance of *Staphylococcus aureus* to the action of penicillin, *Proc.Soc. Exp. Biol. Med.*, (1942), **51**, 386-389.

Références bibliographiques

13. D. Felmingham, A. R. White, M. R. Jacobs, P. C. Appelbaum, J. Poupard and L. A. Miller, The Alexander Project: the benefits from a decade of surveillance, *J. Antimicrob. Chemother.*, (2005), **56**, 3–21.
14. R. N. Jones, Global epidemiology of antimicrobial resistance among community-acquired and nosocomial pathogens: a five-year summary from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2001), *Semin. Respir. Crit. Care. Med.*, (2003), **24**, 121–134.
15. K. S. Suslick and T. J. Reinert, Synthetic Analogs of O₂ Binding Heme Proteins, *J Chem Ed*, (1985), **62**, 974-982.
16. F. Tisato, F. Refosco and G. Bandolib, Structural survey of technetium complexes, *Coord. Chem. Rev.*, (1994), **136**, 325-397.
17. F. Tisato, F. Refosco and G. Bandoli, Structural survey of technetium complexes, *Coord Chem Rev*, (1994), **135**, 325-397.
18. A. N. M. A. Alaghaz, H. A. Bayoumi, Y. A. Ammar and S. A. Aldhlmani, Synthesis, characterization, and antipathogenic studies of some transition metal complexes with N, O-chelating Schiff's base ligand incorporating azo and sulfonamide Moieties, *J. Mol. Struct.*, (2013), **1035**, 383 – 399.
19. J. F. Song, J. Wang, S.Z. Li, Y. Li and R.-S. Zhou, Five new complexes based on 1-phenyl-1H-tetrazole-5-thiol: Synthesis, structural characterization and properties, *J. Mol. Struct.*, (2017), **1129**, 1–7.
20. P. Sathyadevi, P. Krishnamoorthy, R. R. Butorac, A. H. Cowley and N. Dharmaraj, Synthesis of novel heterobimetallic copper(I) hydrazone Schiff Base complexes: A comparative study on the effect of heterocyclic hydrazides towards interaction with DNA/protein, free radical scavenging and cytotoxicity, *Metallomics*, (2012), **4**, 498 – 511.
21. K. M. Atmaram and V. M. Kiran, Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity of Mixed Schiff Base Ligand Complexes of Transition Metal(II) ions, *Int J ChemTech Res*, (2011), **3**, 477-482.
22. B. Koley Seth, A. Ray, A. Saha, P. Saha and S. Basu, Potency of photoinduced electron transfer and antioxidant efficacy of pyrrole and pyridine based Cu(II)-Schiff complexes while binding with CT-DNA, *J. Photochem. Photobiol. B*, (2014), **132**, 72 – 84.
23. A. Kajal, S. Bala, S. Kamboj, N. Sharma and V. Saini, Schiff Bases: A Versatile Pharmacophore, *J. Catal.*, (2013), **2013**, 1–14.
24. Facchinetti, V. R. R. da Reis, C. R. B. Gomes and T. R. A. Vasconcelos, Chemistry and biological activities of 1,3-benzothiazoles, *Mini-Rev. Org. Chem.*, (2012), **9**, 44–53.
25. M. Kalanithi, M. Rajarajan, P. Tharmaraj and C. D. Sheela, Spectral, biological screening of metal chelates of chalcone based Schiff Bases of N-(3-aminopropyl) imidazole, *Spectrochim. Acta, Part A*, (2012), **87**, 155 – 162.

Références bibliographiques

26. M. J. Chow, C. Licona, D. Yuan Qiang Wong, G. Pastorin, C. Gaiddon and W. H. Ang, Discovery and Investigation of Anticancer Ruthenium – Arene Schiff-Base Complexes via Water-Promoted Combinatorial Three-Component Assembly, *J. Med. Chem.*, (2014), **57**, 6043–6059.
27. O. S. Abdullahi and M. W. Gareth, Antimicrobial activity and Cu(II) complexes of Schiff bases derived from ortho-aminophenol and salicylaldehyde derivatives, *J Chem Pharm Res*, (2013), **5**, 147-154.
28. M. V. Aanandhi, S. George and V. Vaidhyalingam, Synthesis and antimicrobial activities of 1-(5-substituted-2-oxo indolin-3-ylidene)-4-(substituted pyridin-2-yl)thiosemicarbazide, *Arkivoc* (2008), **11**, 187-194.
29. B. B. Subudhi and G. Ghosh, Synthesis and antibacterial activity of some heterocyclic derivatives of sulfanilamide, *Bull. Chem. Soc. Ethiop*, (2012), **3**, 455-460.
30. M. Azam, I. Warad, S. I. Al-resayes, N. Alzaqri and M. Rizwan, Synthesis and structural characterization of Pd(II) complexes derived from perimidine ligand and their in vitro antimicrobial studies, *J. Mol. Struct.*, (2013), **1047**, 48–54.
31. S. M. Khalil, M. Shebl and F. S. Al-Gohani, Zinc(II) Thiosemicarbazone Complex As a Ligand Towards Some Transition Metal Ions: Synthesis, Spectroscopic and Antimicrobial Studies, *Acta Chim Slov*, (2010), **57**, 716-725.
32. J. Pragathi, P. M., K. V. T. S. Pavan Kumar and C. Gyanakumari, Studies on DNA cleavage and antimicrobial screening of Transition Metal Complexes of a Schiff Base Derived from 2-(Aminomethyl)-benzimidazole and p-chloro benzaldehyde, *J. Chem. Pharm. Res*, (2012), **4**, 1389-1397.
33. M. Shedeed, A. Abdou, E. Sherif, R. Hasan, A. Taha and A. Karim, Mixed bivalent transition metal complexes of 1,10- phenanthroline and 2-aminomethylthiophenyl-4-bromo- salicylaldehyde Schiff Base: Spectroscopic, molecular modeling and biological activities, *Eur. J. Chem.*, (2013), **4**, 370 – 378.
34. N. G. Yernale, M. Bennikallu and H. Mathada, Synthesis, Characterization, Antimicrobial, DNA Cleavage, and in Vitro Cytotoxic Studies of Some Metal Complexes of Schiff Base Ligand Derived from Thiazole and Quinoline Moiety, *Bioinorg. Chem. Appl.*, (2014), **2014**, 314963.
35. J. G. Black, *Microbiology, Principles and Applications*, ed. 3rded, Prentice Hall Publishers., Upper Saddle River, New Jersey, (1996), 436-443.
36. N. S. Bruinsma, D. Verloo, E. Tiemersma, J. Monen, H. Goossens and M. Ferech, Antimicrobial Drug Use and Resistance in Europe, *Emerg Infect Dis*, (2008), **14**, 1722-1730.
37. H. Hashimoto, *Why Antimicrobial Agents Become Ineffective: Disease-causing Bacteria Are Evolving*, Chuokoron- Shinsha, Inc (in Japanese), Tokyo, 2000.

Références bibliographiques

38. A. K. Verma, R. Chandra, R. K. Tiwari, D. Singh and J. Singh, Synthesis and antibacterial activity of substituted 1, 2, 3, 4-tetrahydropyrazino [1, 2-a] indoles, *Bioorg Med Chem Lett* (2006), **17**, 413-416.
39. J. H. Powers, Antimicrobial drug development – the past, the present, and the future, *Clin Microbiol Infect*, (2004), **10**, 23–31.
40. J. Bennett and J. W. S. Geme III, Bacterial resistance and antibiotic use in the emergency department, *Pediatric clinic of North America*, (1999), **46**, 1125-1143.
41. M. L. Cohen, Epidemiology of drug resistance: implications for a post-antimicrobial era, *Science*, (1992), **257**, 1050-1055.
42. J. L. Avorn, J. F. Barrett, P. G. Davey, S. A. McEwen, T. F. O'Brien and S. B. Levy, Organisation mondiale de la santé (OMS). Antibiotic resistance: synthesis of recommendations by expert policy groups: alliance for the prudent use of antibiotics, (accessed http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_CDS_CSR_DRS_2001.10.pdf: site visité le 7 mars 2017).
43. K. D. Tripathi, Essentials of Medical Pharmacology, *Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd.* (2008), **2**, 668-673.
44. J. Conly, Antimicrobial resistance in Canada, *Canadian Medical Association journal*, (2002), **167**, 885-891.
45. R. Gaynes, C. Richards, J. Edwards, T. G. Emori, T. Horan, J. Alonso-Echanove, S. Fridkin, R. Lawton, G. Peavy and J. Tolson, Feeding back surveillance data to prevent hospital-acquired infections, *Emerg Infect Dis*, (2001), **7**, 295-298.
46. K. Uday and K. Amandeep, An overview on some benzimidazole and sulfonamide derivatives with anti-microbial activity, *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci*, (2011), **2**, 1116-1135.
47. C. Silva da, D. Silva da, L. Modolo and R. Alves, Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities, *J. Ad. Res*, (2011), **2**, 1–8.
48. F. Basolo and R. C. Johnson, 'Coordination Chemistry', The Chemistry of Metal complexes, *Benjamin*, (1964), 8.
49. A. José, García-Vázquez., L. B. Manuel and R. M. José, *Transit. Met. Chem.*(1983), **4**, 8.
50. F. Basolo and R. C. Johnson, (1964), *Coordination Chemistry', The Chemistry of Metal complexes*, Benjamin, Detroit, Michigan, 8
51. M. Neelima, P. Kavitan and K. Dinesh, An overview of biological aspects of Schiff base metal complexes *Int. J. Adv. Sci. Technol*, (2013), **2**, 52-66.

52. M. A. El-bayoumi, M. El-asser and F. Abdel-halim, Electronic spectra and structures of Schiff's bases. I. Benzanils *J. Am. Chem. Soc.*, (1971), **93**, 586–590.
53. S. R. Selman, S. H. Shawkat and G. M. El.Obeidi, Tautomerism in 1-hydroxy-2-naphthaldehyde Schiff bases: Calculation of tautomeric isomers using carbon-¹³NMR, *Spectroscopy*, (2003), **17**, 747–752.
54. G. M. Coppola and R. I. Mansukhani, Novel heterocycles. 2. Synthesis of the 1,3,2-benzodiazaphosphorin ring system, *J. Heterocycl. Chem.*, (1978), **15**, 1169-1173.
55. E. C. Constable, Structural characterization of bis(2,2'-bipyridine) [2-(2-pyridyl)phenyl-*c,n*]rhodium(III) hexafluorophosphate; an analogue of a tris(2,2'-bipyridine) complex incorporating a *c,n*-donor ligand, *Polyhedron*, (1984), **7**, 1037.
56. A. D. Rybov, Mechanisms of intramolecular activation of carbon-hydrogen bonds in transition-metal complexes, *Chem. Rev.* (1990), **90**, 403.
57. P. Pfeiffer and P. Schmidt, Arylierte Chlorostibiante und Chlorostibanate, *J. prakt. Chem.*, (1939), **152**, 27-43.
58. P. Pfeiffer, P. Hesse, Th.Pfitzner, H. Scholl, W. and H. Thielert, Innere Komplexsalze der Aldimin- und Azoreihe *J. prakt. Chem.*, (1931), **149**, 217-296.
59. M. Sönmez and M. Şekerci, A New Heterocyclic Schiff Base and Its Metal Complexes, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, (2010), **34**, 489-502.
60. G. Grivani, G. Bruno, H. A. Rudbari, A. D. Khalaji and P. Pourteimouri, Synthesis, characterization and crystal structure determination of a new oxovanadium (IV) Schiff Base complex: The catalytic activity in the epoxidation of cyclooctene, *Inorg. Chem. Commun.*, (2012), **18**, 15–20.
61. Z. Zhang, X. Li, C. Wang, C. Zhang, P. Liu, T. Fang, Y. Xiong and W. Xu, A novel dinuclear Schiff-base copper(II) complex modified electrode for ascorbic acid catalytic oxidation and determination, *Dalton Trans.*, (2012), **41**, 1252–1258.
62. H. F. Abd El-halim, M. M. Omar and G. G. Mohamed, Synthesis, structural, thermal studies and biological activity of a tridentate Schiff Base ligand and their transition metal complexes, *Spectrochim. Acta, Part A*, (2011), **78**, 6– 44.
63. J. Devi and N. Batra, Synthesis, characterization and antimicrobial activities of mixed ligand transition metal complexes with Isatin monohydrazone Schiff Base ligands and heterocyclic nitrogen base, *Spectrochim. Acta, Part A*, (2015), **135**, 710 –719.
64. H. Shekaari, A. Kazempour and M. Khoshalhan, Schiff Base ligands and their transition metal complexes in the mixtures of ionic liquid + organic solvent: a thermodynamic study, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, (2015), **17**, 2179 – 2191.
65. T. Tsumaki, Nebenvalenzringverbindungen. IV. Über einige innerkomplexe Kobaltsalze der Oxyaldimine, *Bull. Chem. Soc. Jap. (in German)*, (1938), **13** 252–260.

66. T. P. Yoon and E. N. Jacobsen, Privileged chiral catalysts, *Science*, (2003), **299**, 1691–1693.
67. Y. S. Lan, B. S. Liao, Y. H. Liu, S. M. Peng and S. T. Liu, Preparation of imines by oxidative coupling of benzyl alcohols with amines catalysed by dicopper complexes, *Eur. J. Org. Chem.*, (2013), 5160–5164.
68. P. Rathelot, P. Vanelle, M. Gasquet, F. Delmas, M. P. Crozet, P. Timon-David and J. Maldonado, Synthesis of novel functionalized 5-nitroisoquinolines and evaluation of in vitro antimalarial activity, *Eur. J. Med. Chem.*, (1995), **30**, 503–508.
69. H. Zafar, A. Ahmad, A. U. Khan and T. A. Khan, Synthesis, characterization and antimicrobial studies of Schiff base complexes, *J. Mol. Struct.*, (2015), **1097**, 129 –135.
70. V. K. Chityala, K. Sathish Kumar, N. J. P. Subhashini and P. Raghavaiah, Synthesis, crystal structure, spectroscopic, and biological studies on Cu(II) complexes of N, O donor dimethyl isoxazole Schiff bases, *J. Coord. Chem.*, (2013), **66**, 274–286.
71. B. Shaabani, A. A. Khandar, F. Mahmoudi, M. A. Maestro, S. S. Balula and L. Cunha-Silva, Novel binuclear Cu(II) complexes combining a semicarbazone Schiff base with distinct bridging ligands: Structure and antimicrobial activity, *Polyhedron*, (2013), **57**, 118–126.
72. H. Naeimi, F. Salimi and K. Rabiei, Mild and convenient one pot synthesis of Schiff bases in the presence of P₂O₅/Al₂O₃ as new catalyst under solvent-free conditions, *J. Mol. Catal. A Chem.*, (2006), **260**, 100–104.
73. G. M. Robertson, in *In Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, ed. A. R. 1st ed.; Katritzky, Meth-Cohn, O., Rees, C.W., The Netherlands, Eds.; Elsevier: Amsterdam, (1995), vol. 3. 403–423.
74. R. J. Fessenden and J. S. Fessenden, (1998), *Organic Chemistry*, Cole Publishing Company, USA, California, 563-564.
75. L. B. Alemany, Exceptional Resolution and New Signals Detected in the ¹³C-NMR Spectra of Alkanes, *Magn. Res. Chem.*, (1989), **27**, 1065-1073.
76. M. Bria, La spectroscopie de résonance magnétique nucléaire à deux dimensions ou l'aide à la détermination structurale des molécules organiques, *L'Art.Chim.(E)*, (1997), **2**, 24-35.
77. A. E. Derome, (1987), *Modern NMR Techniques for Chemistry Research*, Volume 6 , 1st Edition, Pergamon Press, Oxford.
78. R. Mladenovam, M. Ignatova, M. Manolova, T. Petrova and I. Rashkov, Preparation, characterization and biological activity of Schiff base compounds derived from 8-hydroxyquinoline-2-carboxaldehyde and Jeffamines ED®, *Eur. J. Polym.*, (2002), **38**, 989-999.

79. D. S. C. Black and A. J. Hartshorn, Ligand design and synthesis, *Coord. Chem. Rev.*, (1973), 219-274.
80. N. H. Cromwell and M. C. McMaste, (1967), *Effect of β Substituents on the Reactions of Amines with α -Bromo- α , β -Unsaturated Ketones*, Avery Laboratory, University of Nebraska Lincoln, Nebraska 68608, 2145-2148.
81. P. J. Blower, Small coordination complexes as radiopharmaceuticals for cancer targeting, *Transit. Met. Chem.*, (1997), **23**, 109–112
82. K. Ambroziak, R. Pelech, E. Milchert, T. Dziembowska and Z. Rozwadowski, New dioxomolybdenum(VI) complexes of tetradentate Schiff base as catalysts for epoxidation of olefins, *J Mol Catal A Chem.*, (2004), **211**, 9–16, .
83. Z. H. Yang, L. X. Z. Wang, Z. H. , Q. L. Zhou and C. C. Tang, Synthesis of new chiral Schiff bases and their application in the asymmetric trimethylsilylcyanation of aromatic aldehydes, *Tetrahedron Asymmetry*, (2001), **12**, 1579–1582.
84. C. Sasaki, K. Nakajima and M. Kojima, Preparation and characterization of optically active quadridentate Schiff basetitanium (IV) complexes and the catalytic properties of these complexes on asymmetric oxidation of methyl phenyl sulfide with organic hydro peroxides, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, (1991), **64**, 1318–1324.
85. W. Adam, R. T. Fell, V. R. Stegmann and C. R. Saha-M'oller, Synthesis of optically active α -hydroxy carbonyl compounds by the catalytic, enantioselective oxidation if silyl enol ethers and ketene acetals with (salen)manganese(III) complexes, *J. Am. Chem. Soc.* (1998), **120**, 708–714.
86. T. M. Ovitt and G. W. Coates, Stereoselective ring-opening polymerization of meso-lactide: synthesis of syndiotactic poly(lactic acid), *J. Am. Chem. Soc.*, (1999), **121**, 4072–4073.
87. M. Shamsipur, S. Sadeghi, H. Naeimi and H. Sharghi, Iodide ion-selective PVC membrane electrode based on a recently synthesized salen-Mn(II) complex, *Pol. J. Chem.*, (2000), **74**, 231–238.
88. T. Hirao, Redox reaction via vanadium induced electron transfer, *J. Inorg. Biochem.*, (2000), **80**, 27-33
89. N. U. Mohammad, A. C. Didarul, R. Moniruzzman and H. Ershad, Metal complexes of Schiff bases derived from 2-thiophenecarboxaldehyde and mono/diamine as the antibacterial agents, *Modern Chemistry*, (2014), **2**, 6-14.
90. P. Anand, V. M. Patil, V. K. Sharma, R. L. Khosa and N. Masand, Schiff bases: A Review on Biological Insights, *Int. J. Drug Discov.*(2012), **3**, 851-868.
91. J. E. Reed, A. A. Arna, S. Neidle and R. Vila, Stabilization of G-Quadruplex DNA and Inhibition of Telomerase Activity by Square-Planar Nickel(II) Complexes, *J. Am. Chem. Soc.*, (2006), **128**, 5992-5993.

92. L. H. Kathryn and J. F. Katherine, Application of Metal Coordination Chemistry to Explore and Manipulate Cell Biology, *Chem Rev*, (2009), **109**, 4921–4960.
93. D. T. Puerta, J. Mongan, B. L. Tran, J. A. McCammon and S. M. Cohen, Potent, Selective Pyrone-Based Inhibitors of Stromelysin-1, *J. Am. Chem. Soc*, (2005), **127**, 14148-14149.
94. K. L. Haas and K. J. Franz, Application of Metal Coordination Chemistry To Explore and Manipulate Cell Biology, *Chem. Rev*, (2009), **109**, 4921–4960.
95. M. S. Islam, A. M. Farooque and M. A. K. Bodruddoza, Antineoplastic Activity of 2-oxo Benzylidene (3-oxo Aniline) Cu(II) Ethylenediamine, *Pak. J. Biol. Sci*, (2002), **5**, 335-337.
96. P. G. Avaji, C. H. V. Kumar, S. A. Patil, K. N. Shivananda and C. Nagaraju, Synthesis, spectral characterization, in-vitro microbiological evaluation and cytotoxic activities of novel macrocyclic bis hydrazone, *Eur. J. Med. Chem*, (2009), **44**, 3552–3559.
97. N. M. Evans, P. T. Ndifon, E. N. Nfor and J. N. Njapba, Synthesis, characterization and antibacterial properties of some transition metal complexes of (1h-Pyrrol-2-Yl)-Isonicotinoylhydrazone, *Bull Chem Soc Ethiop*, (2013), **27**, 395-404.
98. M. Ul-Hassan, Z. H. Chohan and C. T. Supuran, Antibacterial Co(II) and Ni(II) complexes of benzothiazole-derived schiff bases, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem*, (2002), **32**, 1445-1461.
99. Z. H. Chohan, A. Scozzafava and C. T. Supuran, Zinc Complexes of Benzothiazole-derived Schiff Bases with Antibacterial Activity, *J. Enzym Inhib and Med. Chem*, (2003), **18**, 259-263.
100. M. Kuate, M. A. Conde, E. N. Mainsah, A. G. Paboudam, F. M. M. Tchieno, K. I. Y. Ketchemen, I. T. Kenfack and P. T. Ndifon, Synthesis, Characterization, Cyclic Voltammetry, and Biological Studies of Co(II), Ni(II), and Cu(II) Complexes of a Tridentate Schiff Base, 1-((E)-(2-Mercaptophenylimino) Methyl) Naphthalen-2-ol (H₂ L₁), *J. Chem*, (2020), 1-21.
101. H. Keypour, S. Salehzadeh, R. G. Pritchard and R. V. Parish, Synthesis and Crystal Structure Determination of a Nickel(II) Complex of an Acyclic Pentadentate (N5) Mono Schiff Base Ligand, *Molecules*, (2001), **6**, 909-914.
102. H. S. M. Seleem, M. El-Behairy, M. M. Mashaly and H. H. Mena, Thermodynamics of complexation of isatin-3-thiosemicarbazone (HIT) and other related derivatives with some metal ions, *J. Serb. Chem. Soc*, (2002), **67(4)**, 243-256.
103. S. Konstantinovic, B. Radovanovic, Z. Cakic and V. Vasic, Synthesis and characterization of Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) complexes with 3-salicylidenehydrazono-2-indolinone, *J. Serb. Chem. Soc*, (2003), **68(8-9)**, 641-647.
104. M. Jain and R. V. Singh, Synthesis, Characterization, and Biototoxicity of N-N Donor Sulphonamide Imine Silicon(IV) Complexes, *Bioinorg. Chem. Appl*, (2006), **13743** 1-10.

105. N. Raman, A. Kulandaisamy and K. Jeyasubramanian, Synthesis, spectroscopic characterization, redox, and biological screening studies of some Schiff base transition metal(II) complexes derived from salicylidene-4-aminoantipyrine and 2-aminophenol/2-aminothiophenol *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem*, (2001), **31**, 1249-1270.
106. M. Ul-Hassan, Z. H. Chohan, A. Scozzafava and C. T. Supuran, Carbonic anhydrase inhibitors: Schiff's bases of aromatic and heterocyclic sulfonamides and their metal complexes, *J. Enzym Inhib and Med. Chem*, (2004), **19(3)**, 263-267.
107. O. Bertha and P. Su-Moon, Electrochemical and Spectroelectrochemical Studies of Cobalt Salen and Salophen as Oxygen Reduction Catalysts, *Bull-Korean Chem Soc*, (2000), **21(4)**, 405.
108. P. Viswanathamurthi and K. Natarajan, Ruthenium(II) Carbonyl Complexes Containing Tetradentate Schiff Bases and Their Catalytic Activities, *Synth React Inorg M*, (2006), **36(5)**, 415-418.
109. S. Chattopadhyay, M. S. Ray, M. G. B. Drew, A. Figuerola, C. Diaz and A. Ghosh, Facile synthesis of Cu(II) complexes of monocondensed N,N,N donor Schiff base ligands: crystal structure, spectroscopic and magnetic properties, *Polyhedron*, (2006), **25(11)**, 2241-2253
110. O. Sköld, Resistance to trimethoprim and sulfonamides, *Vet. Res*, (2001), **32**, 261-273.
111. B. Pirotte, B. Masereel, M. Schynts and J. Delarge, Les sulfamidés diurétiques : des origines aux perspectives d'avenir, *Chimie Nouvelle*, (1990), **8**.
112. T. Gelbrich, A. L. Bingham, T. L. Threlfall and M. B. Hursthouse, Sulfanilamide, *Acta Cryst*, (2008), **64**, 205-207.
113. T. Gelbrich, A. L. Bingham, T. L. Threlfall and M. B. Hursthouse, Sulfanilamide, *Acta Cryst*, (2008), **64**, 205-207.
114. E. A. Susan, A. M. Michael and A. S. Michelle, Sulfonamides and Sulfonamide Combinations, (accessed http://www.merckvetmanual.com/mvm/pharmacology/antibacterial_agents/sulfonamides_and_sulfonamide_combinations.html#top (site visité le 2 septembre 2017).).
115. N. Omar T., Synthesis of Schiff Bases of Benzaldehyde and Salicylaldehyde as Anti-inflammatory Agents, *Iraqi J.Pharm.Sci*, (2007), **16**, 5-11.
116. L. Dipti and V. M. Kiran, Synthesis, characterization and antimicrobial activity of mixed ligand complexes of Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) and Fe(III) ions with N-(5-nitro-2-hydroxybenzylidene)-2-chlorobenzylamine and N-(5-nitro-2-hydroxybenzylidene)-4-aminobenzene-sulfonamide, *J Chem Pharm Res*, (2012), **4**, 4897-4902.
117. B. Z. Yiheyis and K. S. Ananda, Synthesis, Characterization, Corrosion inhibition and Biological Evaluation of Schiff Bases, *Int.J. ChemTech Res*, (2015), **7**, 279-286.

118. K. Hariprasath and B. Sudheer, Synthesis and pharmacological screening of Schiff's Base metal complexes Of Sulfanilamide, *Asian Journal of Pharmaceutical Analysis and Medicinal Chemistry*, (2014), **2**, 119-126.
119. G. I. Omoruyi, P. S. Alexander, J. A. Anthony and C. H. Eric, Synthesis and Characterization of Bioactive Acylpyrazolone Sulfanilamides and Their Transition Metal Complexes: Single Crystal Structure of 4-Benzoyl-3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one Sulfanilamide, *Bioinorg Chem Appl*, (2015), 1-14.
120. M. Gulcan, M. Sonmez and I. Berber, Synthesis, characterization, and antimicrobial activity of a new pyrimidine Schiff base and its Cu(II), Ni(II), Co(II), Pt(II), and Pd(II) complexes, *Turk J Chem*, (2012), **36**, 189 – 200.
121. S. Akyuza and T. Akyuz, Raman spectroscopic study of two dimensional polymer compounds of 2-aminopyrimidine, *Journal of Molecular Structure*, (2005), **744**, 277–281.
122. M. Kidwai, S. Saxena, S. Rastogi and R. Venkataramanan, Pyrimidines as anti-infective agents Current Medicinal, *Chemsirty Anti-Infective Agents*, (2003), **2**, 269-286.
123. L. Zhi-Dong and Z. Wen, metal-organic compounds: Bis(2-aminopyrimidine-kN¹)dichlorido-zinc(II), *Acta Cryst*, (2007), **63**, 1-7.
124. F. M. Abd El Latif, M. A. Barys, A. A. M. and K. U. Sadek, Microwave-assisted reactions: Part 2 One-pot synthesis of pyrimido[1,2-a]pyrimidines, *Green Chemistry*, (2002), **4**, 196-198.
125. Z. H. Chohan and S. Kausar, Biologically active complexes of nickel(II), copper(II) and zinc(II) with Schiff-base ligand derived from the reaction of 2-aminopyridine and pyrrol-2-carboxaldehyde--their synthesis and characterisation, *Chem. Pharm. Bull*, (1992), **40**, 2555-2556.
126. C. A. Kumar and S. N. Pandeya, Pyridine" a versatile nucleuse in pharmaceutical field", *Asian J Pharm Clin Res*, (2011), **4**, 5-8.
127. H.Pierrick, Sulfanilamide–Définition., (accessed), <http://sante.medicine.journaldesfemmes.com/faq/50479-sulfanilamide-definition> (site visité le 7 mars 2017).).
128. J. A. Joule, G. Smith and K. Mills, (1995), *Heterocyclic chemistry*, Chapman and Hall, London, 72–119.
129. H. D. Gavin, De Novo synthesis of substituted pyridines, *Tetrahedron* (2004), **60**, 108-111.
130. Z. H. Chohan, A. Munawar and C. T. Supuran, Transition metal ion complexes of Schiff-bases. Synthesis, characterization and antibacterial properties., *Met. Based Drugs*, (2001), **8**, 137-143.

131. K. P. Praveen and B. L. Rani, Synthesis and characterization of new Schiff bases containing pyridine moiety and their derivatives as antioxidant agents, *Int.J. ChemTech Res*, (2011), **3**, 155-160.
132. M. H. Wang, Z. C. Tan, Q. Shi, L. X. Sun and T. Zhang, Heat capacities and thermodynamic properties of 2-benzoylpyridine (C₁₂H₉NO), *J. Therm. Anal. Cal*, (2006), **84**, 413–418.
133. I. S. Ahuja and S. Tripathi, Crystal Structure of Manganese(II) Chloride Thiocyanate Complexes with 2-Benzoylpyridine by XRD, *Cryst. Res. Technol*, (1990), **25**, 265-268.
134. Y. Li and L. Jin, Synthesis and Structure of a New Cu(II) Complex with 2-Benzoylpyridine and Its Hydrolyzed Derivative H₂bpd as Ligands, *J Clust Sci*, (2011), **22**, 41–47.
135. M. E. Hossain, M. N. Alam, J. Begum, M. Akbar Ali, M. Nazimuddin, F. E. Smith and R. C. Hynes, The preparation, characterization, crystal structure and biological activities of some copper(II) complexes of the 2-benzoylpyridine Schiff bases of S-methyl- and S-benzylthiocarbamate, *Inorg. Chim. Acta*, (1996), **249**, 207-213.
136. I. C. Mendes, J. P. Moreira, N. L. Speziali, A. S. Mangrich, J. A. Takahashi and H. Beraldo, N(4)-tolyl-2-benzoylpyridine Thiosemicarbazones and their Copper(II) Complexes with Significant Antifungal Activity. Crystal Structure of N(4)-para-tolyl-2-benzoylpyridine Thiosemicarbazone, *J. Braz. Chem. Soc*, (2006), **17**, 1571-1577.
137. X. L. Ming, Z. L. Zhang, L. C. Chun, J. Y. Niu and S. J. Bian, Synthesis, crystal structures, and biological evaluation of Cu(II) and Zn(II) complexes of 2-benzoylpyridine Schiff bases derived from S-methyl- and S-phenylthiocarbamates, *J. Inorg. Biochem*, (2012), **106** 117–125.
138. N. P. Ram, P. S. Yogendra, S. Yogendra, R. J. Butcherband and M. Zeller, Unprecedented copper(II) mediated in situ formation of gem -diol binuclear complexes: a combined experimental and computational study, *RSC. Adv*, (2016), 107379–107398.
139. B. Afanas'ev, A. I. Dorozhko, A. V. Brodskii, V. A. Kostyuk and A. I. Potapovitch, Chelating and free radical scavenging mechanisms of inhibitory action of rutin and quercetin in lipid peroxidation, *Biochem. Pharmacol*, (1989), **38** 1763-1739.
140. J. S. Peter, "The Biological Chemistry of Gold" A Metallo-Drug and Heavy-Atom Label with Variable Valency, *Biochemistry*, (1976), **29**, 171-214.
141. E. L. Chang, C. Simmers and D. Andrew Knight, Cobalt Complexes as Antiviral and Antibacterial Agents, *Pharmaceuticals*, (2010), **3**, 1711-1728.
142. B. R. Nechay, L. B. Nanninga, P. S. E. Nechay, L. Post, J. J. Grantham, I. G. Macara, L. F. Kubena, T. D. Phillips and F. H. Nielson, Role of vanadium in biology, *Fed. Proc*, (1986), **45**, 123.
143. A. B. Goldfine, Metabolic effects of vanadyl sulfate in humans with non-insulin-dependent diabetes mellitus: in vivo and in vitro studies, *Metabolism, Mar*, (2000), **49**, 400-410.

Références bibliographiques

144. S. Hiromu, F. Yae, F. Seiki, Y. Hiroyuki and T. Toshikazu, Role of Vanadium in Treating Diabetes, *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine*, (1999), **12**, 393–401.
145. C. Andreini, B. Ivano, G. Cavallaro, L. H. Gemma and J. M. Thornton, Metal ions in biological catalysis: from enzyme databases to general principles, *J Biol Inorg Chem*, (2008), **13**, 1205–1218.
146. M. Kobayashi and S. Shimizu, Cobalt proteins, *Eur. J. Biochem*, (1999), **261**, 1–9.
147. E. C. Hatchikian, A cobalt porphyrin containing protein reducible by hydrogenase isolated from *Desulfovibrio desulfuricans* (Norway). *Biochem. Biophys. Res. Commun*, (1981), **103**, 521–530.
148. B. Sarkar, Nickel metabolism. Nickel in the Human Environment, *Lyon, France, IARC Scientific Publication*, (1984), **53**, 367-384.
149. ATSDR, (1997), Toxicological Profiles for nickel. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA: U.S Department of Health and Human Services, Public Health Services. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp15.html>).
150. J. Aaseth, T. P. Flaten and O. Andersen, Hereditary iron and copper deposition: diagnostics, pathogenesis and therapeutics, *Scand J Gastroenterol*, (2007), **42**, 673-681.
151. E. D. Harris, Copper homeostasis: the role of cellular transporters, *Nutr Rev*, (2001), **59**, 281-285.
152. J. L. Groff, S. S. Gropper and S. M. Hunt, *Advanced Nutrition and Human Metabolism*, West Publishing Company, New York, (1995).
153. O. Josko and S. Natasa, Copper and Zinc, Biological Role and Significance of Copper/Zinc Imbalance *J Clinic Toxicol*, (2011), **3**, 3-18.
154. P. D. Saltman and L. G. Strause, The role of trace minerals in osteoporosis, *J Am Coll Nutr* (1993), **12**, 384-389.
155. M. S. Willis, S. A. Monaghan, M. L. Miller, R. W. McKenna and W. D. Perkins, Zinc-induced copper deficiency: a report of three cases initially recognized on bone marrow examination, *Am J Clin Pathol*, (2005), **123**, 125-131.
156. M. Bonham, M. Jacqueline, M. H. Bernadette and J. J. Strain, The immune system as a physiological indicator of marginal copper status, *British Journal of Nutrition*, (2002), **87**, 393–403.
157. W. C. Willett, Balancing life-style and genomics research for disease prevention, *Science*, (2002), **296**, 695 – 698.

158. Brmbak and S. H., Non enzymatic Antioxydant Defense Systems. In Natural Antioxydants in Human Health and Disease, *FREI B. Academic Press. Boston (Massachussets)*, (1994), 107-128
159. S. A. Levine and P. M. Kidd, (1996), *Antioxidant adaptation. Its role in free radical pathology*, Biocurrents division, Allergy Research Group, San Leandro, California.
160. J. Nève, F. Vertongen, A. Peretz and Y. A. Carpentier, Valeurs usuelles du sélénium et de la glutathion peroxydase dans une population belge, *Ann Biol Clin*, (1989), **47**, 138-143
161. P. Mena, M. Maynar, J. M. Gutierrez, J. Maynar, J. Timon and J. E. Campillo, Erythrocyte free radical scavenger enzymes in bicycle professional racers. Adaptation to training, *Int J Sports Med*, (1991), **12**, 563-566.
162. T. P. Dalton, H. G. Shertzer and A. Puga, Regulation of gene expression by reactive oxygen, *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, (1999), **39**, 67-101.
163. J. J. Haddad, Antioxidant and prooxidant mechanisms in the regulation of redox(y)-sensitive transcription factors, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol*, (1999), **39**, 67.
164. E. C. Opara, Oxidative stress, micronutrients, diabetes mellitus and its complications, *J R Soc Promot Health*, (2002), **122**, 28-34.
165. K. Pelli and M. Lyly, (2003), *Les antioxydants dans l'alimentation*, Institut national de la recherche agronomique.
166. T. Yoshikawa, Y. Yamamoto and Y. Naito, (2000), *Free radicals in chemistry, Biology and Medicine*, OICA International, Londres.
167. W. Droge, Free radicals in the physiological control of cell function, *Physiol Rev*, (2002), **82**, 47-95.
168. H. Sies, Oxidative stress: from basic research to clinical application, *Am J Med*, (1991), **91**, 31-38.
169. J. O. Defraigne and J. Pincemail, Stress oxydant et antioxydants : mythes et réalités, *Rev Med Liege*, (2007), **62**, 4
170. M. S. Rahaman, M. A. Rahman, M. Anisuzzaman, T. Sultana and M. Hossain, usage of microorganisms for therapeutic purposes-a brief review, *World J Pharm Pharm Sci*, (2016), **5**, 2281-2300.
171. P. A. Krishnan, Fungal infections of the oral mucosa, *Indian. J. Dent. Res*, (2012), **23**, 650-659.
172. M. A. Pfaller, Application of Culture-Independent Rapid Diagnostic Tests in the Management of Invasive Candidiasis and Cryptococcosis, *J. Fungi*, (2015), **1**, 217-251.

Références bibliographiques

173. O. Haenen, Major bacterial diseases affecting aquaculture. *Aquatic AMR Workshop*, (2017), **1**, Weblink:http://www.fao.org/fi/static-media/MeetingDocuments/WorkshopAMR/presentations/07_Haenen.pdf.
174. A. Cherkaoui, D. S. M., S. Emonet, G. Renzi, P. Francois and J. Schrenzel, Ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* isolates in Geneva: serotype, antimicrobial susceptibility, and beta-lactam resistance mechanisms, *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, (2015), **34**, 1937-1945.
175. S. Kariuki, M. A. Gordon, N. Feasey and C. M. Parry, Antimicrobial resistance and management of invasive *Salmonella* disease, *Vaccine*, (2015), **33**, 21-29.
176. T. T. Ao, N. A. Feasey, M. A. Gordon, K. H. Keddy, F. J. Angulo and J. A. Crump, Global burden of invasive nontyphoidal *Salmonella* disease 2010 (1), *Emerg. Infect. Dis.*, (2015), **21**, 1-6.
177. E. Palavecino, Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections, *Clin. Lab. Med.*, (2004), **24**, 403-418.
178. S. E. Cosgrove, Y. Qi, K. S. Kaye, S. Harbarth, A. W. Karchmer and Y. Carmeli, The impact of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* bacteremia on patient outcomes: mortality, length of stay, and hospital charges, *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.*, (2005), **26**, 166-174.
179. K. C. Klontz and N. Singh, Treatment of drug-resistant *Shigella* infections, *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* (2015), **13**, 69-80.
180. R. Finch and P. A. Hunter, Antibiotic resistance-action to promote new technologies: report of an EU intergovernmental conference held in Birmingham, UK, 12–13 December 2005, *J. Antimicrob. Chemother.*, (2006), **58**, 3–22.
181. G. Massiot and C. Lavaud, (1995), *Structural elucidation of saponin*. In: *Attar-ur-Rahman (Ed.). Structure and chemistry (part C)*. Stud. Nat. Prod. Chem. 187–224.
182. O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard and H. Puschmann, OLEX2: A Complete Structure Solution, Refinement and Analysis Program, *J. Appl. Crystallogr.* (2009), **42**, 339-341.
183. G. M. heldrick, SHELXT-Integrated space-group and crystal-structure determination, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, (2015), **71**, 3-8.
184. A. W. Bauer, W. M. Kirby, J. C. Sherris and M. Turck, Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method, *Am. J. Clin. Pathol.*, (1966), **45**, 493–496.
185. M. S. Blois, Antioxidant determinations by the use of a stable free radical, *Nature*, (1958), **181**, 1199–1200.

186. I. F. Benzie and J. J. Strain, The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay, *Anal. Biochem.*, (1996), **239**, 70-76.
187. D. X. West, I. S. Billeh, J. P. Jasinski, J. M. Jasinski and R. J. Butcher, Complexes of N(4)-cyclohexylsemicarbazones and N(4)-cyclohexylthiosemicarbazones derived from 2-formyl-, 2-acetyl- and 2-benzoylpyridine, *Transition. Met. Chem.*, (1998), **23**, 209.
188. D. X. West, J. S. Ives, J. Krejci, M. Salberg, T. L. Zumbahlen, G. Bain, A. Liberta, J. V. Martinez, S. H. Ortiz and R. Toscano, Copper(II) complexes of 2-benzoylpyridine ⁴N-substituted thiosemicarbazones, *Polyhedron*, (1995), **14(15-16)**, 2189-2200.
189. C. Topaçli and A. Topaçli, Infrared spectra simulation for some sulfonamides by using semi-empirical methods, *Spectrosc. Lett.*, (2002), **35**, 207-217.
190. N. Roeges, NPG. A Guide to the Complete Interpretation of Infrared Spectra of Organic Structures, Wiley: New York, (1994).
191. H. T. Varghese, Y. C. Panicker, P. L. Anto and D. Philip, Potential dependent SERS profile of sulfanilamide on silver electrode, *J. Raman Spectrosc.*, (2006), **37**, 487-491.
192. G. G. Mohameda and M. H. Solimanb, Synthesis, spectroscopic and thermal characterization of sulphiride complexes of iron, manganese, copper, cobalt, nickel, and zinc salts. Antibacterial and antifungal activity, *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.*, (2010), **76**, 341-347.
193. M. Jain and R. V. Singh, Synthesis, Characterization, and Biototoxicity of N, N Donor Sulphonamide Imine Silicon(IV) Complexes, *Bioinorg Chem Appl.*, (2006), **2006**, 1-10.
194. W. P. Aue, E. Bartholdi and R. R. Ernst, Two-Dimensional Spectroscopy Application to Nuclear Magnetic Resonance, *J. Chem. Phys.* (1976), **64**, 2229-2246.
195. H. A. El-Boraey and O. A. EL-Gammal, New 15-membered tetraaza (N₄) macrocyclic ligand and its transition metal complexes: spectral, magnetic, thermal and anticancer activity Gammal, *Spectrochim. Acta A*, (2015), 138-553.
196. A. C. Dash, B. Dash and S. Praharaj, Hydrolysis of imines: kinetics and mechanism of spontaneous acid-, base-, and metal ion-induced hydrolysis of N-salicylidene-2-aminothiazole, *Chem. Soc. Dalton Trans.*, (1981), 2063-2069.
197. H. B. Hassib, N. S. Abdel-Kader and Y. M. Issa, Kinetic Study of the Hydrolysis of Schiff Bases Derived from 2-Aminothiophenol, *J. Solution Chem.*, (2012), **41**, 2036-2046.
198. A. S. Kirdant, S. G. Shankarwar and T. K. Chondhekar, Kinetic study and mechanism of hydrolysis of n-salicylidene-m-chloroaniline, *Int. J. Chem. Sci.*, (2010), **8(1)**, 279-289.
199. C. Topaçli and A. Topaçli, Ab initio calculations and vibrational structure of sulfanilamide, *J. Mol. Struct.*, (2003), **644**, 145-150.

Références bibliographiques

200. H. T. Varghese, P. Yohannan and P. Daizy, Vibrational spectroscopic studies and ab initio calculations of sulfanilamide, *Spectrochim. Acta, Part A*, (2006), **65** 155–158.
201. G. Prajapat, R. Gupta and N. Bhojak, microwave assisted synthesis, structural characterization, thermal analysis and antibacterial studies of Fe(III), Ni(II) and Cu(II) complexes of sulfanilamide, *Orient. J. Chem. Vol.*, (2019), **35(1)**, 308-317.
202. S. K. Sridhar, M. Sararanan and A. Ramesh, synthesis and antibacterial screening of hydrazones, Schiff and Mannich bases of isatin derivatives, *Eur. J. Med. Chem.*, (2001), **36**, 615–625.
203. A. Ionela, K. Angela, B. Mihaela, S. Nicolae and O. Rodica, Synthesis and characterisation of Co(II), Ni(II), Zn(II) and Cd(II) complexes with 5-bromo-N,N'-bis-(salicylidene)-o-tolidine, *J Therm Anal Calorim.*, (2012), 1-8.
204. K. Sandras, C. R. blaga, C. Zivojin and V. Vesna, Synthesis and characterization of Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) complexes with 3-salicylidenehydrazono-2-indolinone, *J.Serb.Chem.Soc.*, (2003), **68**, 641–647.
205. G. A. Melson, (1979), "Coordination Chemistry of Macrocyclic Compounds", *New York and London, Plenum press.*
206. A. B. P. Lever, (1968), *Inorganic Electronic Spectroscopy*, Elsevier Publishing Co., Amsterdam-London, New York,.
207. M. T. Räisänen, M. Klinga, M. Leskelä, M. Nieger and T. Repo, characterization of Cu(salen) complexes bearing long alkoxy chains, *J. Coord. Chem.*, (2010), **63**, 4280–4289.
208. A. T. Chaviara, P. J. Cox, K. H. Repana, R. M. Papi, K. T. Popazisis, D. Zambouli, A. H. Kortsaris, D. A. Kyriakidis and C. A. Bolos, Copper(II) Schiff base coordination compounds of dien with heterocyclic aldehydes and 2-amino-5-methyl-thiazole: synthesis, characterization, antiproliferative and antibacterial studies. Crystal structure of CudienOOC₂ J. *Inorg. Biochem.*, (2004), **98** 1271-1283.
209. W. J. Geary, The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterisation of coordination compounds, *Coord. Chem. Rev.*, (1971), **7**, 81-122.
210. A. Imran, A. W. Waseem and S. Kishwar, Empirical Formulae to Molecular Structures of Metal Complexes by Molar Conductance, *Synth React Inorg M.*, (2013), **43**, 1162-1170.
211. W. J. Geary, The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterisation of coordination compounds, *Coord. Chem. Rev.*, (1971), **7**, 81.
212. J. C. Knight, A. J. Amoroso, P. G. Edwards, R. Prabakaran and N. Singh, The co-ordination chemistry of bis(2,2'-bipyrid-6'-yl)ketone with first row transition metals: The reversible interconversion of a mononuclear complex and a dinuclear hemiketal containing species, *Dalton Trans.*, (2010), **39**, 8925-8936.

213. A. P. Rebolledo, G. M. de Lima, L. N. Gambi, N. L. Speziali, D. F. Maia, C. B. Pinheiro, J. D. Ardisson, M. E. Cortés and H. Beraldo, Tin(IV) complexes of 2-benzoylpyridine N(4)-phenyl-thiosemicarbazone: spectral characterization, structural studies and antifungal activity, *Appl. Organomet. Chem.*, (2003), **17**, 945–951.
214. G. G. Mohamed, M. M. Omar and A. A. Ibrahim, Biological activity studies on metal complexes of novel tridentate Schiff base ligand. Spectroscopic and thermal characterization, *Eur. J. Med. Chem.*, (2009), **44**, 4801–4812.
215. Z. M. Nofal, M. I. El-Zahar and S. S. Abd El-Karim, Novel Coumarin Derivatives with Expected Biological Activity, *Molecules*, (2000), **5**, 99-113.
216. B. Macias, M. V. Villa, I. Rubio, A. Castineiras and J. Borrás, Complexes of Ni(II) and Cu(II) with ofloxacin. Crystal structure of a new Cu(II) ofloxacin complex, *J. Inorganic Biochem.*, (2001), **84**, 163-170.
217. M. I. Pope and M. D. Judd, (1977), *Differential Thermal Analysis, A Guide to the Technique and its Applications*, Heyden, London
218. A. Mazeaud, Y. Dromzee and R. Thouvenot, Organic-inorganic hybrids based on polyoxometalates. Syntheses, structure, and reactivity of the bis(tert-butylsilyl)decatungstophosphate $[(\gamma\text{-PW10O36})(\text{t-BuSiOH})_2]^{3-}$, *Inorg. Chem.*, (2000), **39**, 4735-4740.
219. R. K. O. Sigel, S. M. Thompson, E. Freisinger and B. Lippert, Combining four different model nucleobases (uracil, adenine, guanine, cytosine) via metal binding and H bond formation in a single compound, *Chem. Commun.*, (1999), 19-24.
220. N. P. Ram, P. S. Yogendra, S. Yogendra and R. J. Z. Butcherband, M. , Unprecedented copper(II) mediated in situ formation of gem -diol binuclear complexes: a combined experimental and computational study, *RSC. Adv.*, (2016), 107379–107398.
221. S. Dey, S. Sarkar, E. Zangrando, H. S. Evans, J.-P. Sutter and P. Chattopadhyay, 2-Benzoylpyridine and Copper(II) Ion in Basic Medium: Hydroxide Nucleophilic Addition Stabilized by Metal Complexation, Reactivity, Crystal Structure, DNA, Binding Study and Magnetic Behavior, *Inorg. Chim. Acta.*, (2011), **367**, 1- 8
222. L. J. Baker, G. A. Bowmaker, R. Bott, P. C. Healy, B. W. Skelton, P. Schwerdtfeger and A. H. White, Structural, Far-IR and ^{31}P NMR Studies of Two-Coordinate Complexes of Tris(2,4,6-trimethoxyphenyl)phosphine with Gold(I) Halides. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* (1995), 1341-1347.
223. K. L. P. Sheeja Lovely, M. Christudhas and R. C. Isac Sobana, The DNA cleavage and antimicrobial studies of Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) complexes of 4- pyridine carboxaldehyde with 4-aminopyridine, *J. Chem. Pharm. Res.*, (2012), **4**, 4762-4769.

Références bibliographiques

224. C. A. Rice-Evans, M. N. J., P. G. Bolwell, P. M. Bramley and J. B. Pridham, The relative antioxidant activities of plant derived polyphenolic flavonoids. *Free Radical, Free. Radical. Res.*, (1995), **22**, 375-383.
225. I. Parejoa, F. Viladomata, J. Bastidaa, A. Rosas-Romerob, G. Saavedrac, M. A. Murcia, M. A. Jiménez and C. Codina, Investigation of Bolivian plant extracts for their radical scavenging activity and antioxidant activity, *Life Sci.*, (2003), **73**, 1667–1681.
226. A. Karagözler, C. S. Erdag and E. Y. Çalmaz, Antioxydant activity and proline content of leaf extracts from *Dorystoechas hastate*, *Food. Chem.*, (2008), **111**, 400–407.
227. L. Liuk, Y. Sun, T. Laura, X. Liang, H. Ye and X. Zeng, Determination of polyphenolic content and antioxydant activity of Kudingcha made from *Ilex kudingcha* C.J. Tseng., *Food. Chem.*, (2009), **112**, 35–41.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Publications

1) **Francis A. Ngounoue Kanga**, Evans Ngandung Mainsah, Maurice Kuate, Peter T. Ndifon, Synthesis, Characterization and Biological Activities of Binuclear Metal Complexes of 2-Benzoylpyridine and Phenyl(Pyridin-2-yl)Methanediol Derived from 1-Phenyl-1-(Pyridin-2-yl)-N-(Pyrimidin-2-yl)Methanimine Dihydrate Schiff Base, Open Journal of Inorganic Chemistry, (2021), **11**, 20-42.

2) **Francis K. Ngounoue** , Evans N. Mainsah, Aseng M. Conde, Awawou G. Paboudam, Sally-Judith E. Ntum, Walter K. Ndamukong, Choumkeu Mbakop Vanessa and Peter T Ndifon, Antimicrobial and antioxidant studies on some transition metal complexes derived from the Schiff base ligand, 4-hydroxypent-3-en-2-ylideneaminophenol, Der Pharma Chemica, (2015), **7(5)**, 101-106.

Synthesis, Characterization and Biological Activities of Binuclear Metal Complexes of 2-Benzoylpyridine and Phenyl(Pyridin-2-yl)Methanediol Derived from 1-Phenyl-1-(Pyridin-2-yl)-N-(Pyrimidin-2-yl)Methanimine Dihydrate Schiff Base

Francis A. Ngounoue Kamga¹, Evans Ngandung Mainsah², Maurice Kuate¹, Peter T. Ndifon^{1*}

¹Department of Inorganic Chemistry, Faculty of Science, University of Yaounde I, Yaoundé, Cameroon

²Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Buea, Buea, Cameroon

Email: *pndifon@yahoo.com

How to cite this paper: Kamga, F.A.N., Mainsah, E.N., Kuate, M. and Ndifon, P.T. (2021) Synthesis, Characterization and Biological Activities of Binuclear Metal Complexes of 2-Benzoylpyridine and Phenyl(Pyridin-2-yl)Methanediol Derived from 1-Phenyl-1-(Pyridin-2-yl)-N-(Pyrimidin-2-yl)Methanimine Dihydrate Schiff Base. *Open Journal of Inorganic Chemistry*, 11, 20-42.

<https://doi.org/10.4236/ojic.2021.111002>

Received: December 7, 2020

Accepted: January 26, 2021

Published: January 29, 2021

Copyright © 2021 by author(s) and Scientific Research Publishing Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

The Schiff base, 1-phenyl-1-(pyridin-2-yl)-N-(pyrimidin-2-yl)methanimine dihydrate (L_1) has been synthesized by the condensation reaction between 2-aminopyrimidine and 2-benzoylpyridine and characterized using ^{13}C -NMR, ^1H -NMR, microanalysis, FT-IR, DEPT-135, HSQC, HMBC, COZY, NOESY. The reaction of 1-phenyl-1-(pyridin-2-yl)-N-(pyrimidin-2-yl)methanimine dihydrate (L_1) with salts of V(IV), Co(II) and Cu(II), however, resulted in the hydrolysis of L_1 to give binuclear metal complexes of 2-benzoylpyridine (L_2) and phenyl(pyridin-2-yl)methanediol (L_3) which were characterized using UV-visible spectroscopy, and TGA. The single crystal x-ray structure determined for the Copper(II) complex revealed that we obtained a compound previously obtained using a different method of synthesis. The Schiff base ligand (L_1) is soluble in methanol, ethanol, DMSO, acetone and DMF. Microanalysis and Spectroscopic studies indicated that binuclear metal complexes were obtained by the coordination of metal ion to 2-benzoylpyridine (L_2) and phenyl(pyridin-2-yl)methanediol (L_3) from the hydrolysis of L_1 . Spectroscopic and elemental analysis reveal the formation of square pyramidal complexes of Co(II) and Cu(II) and a square planar complex of V(IV). *In vitro* antibacterial and antifungal activity against three bacterial strains (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Staphylococcus aureus*) and three fungal stains (*Candida albicans*, *Candida glabrata* and *Candida parapsilosis*) showed moderate biological activity. Antioxidant studies reveal that only the binuclear

Co(II) and oxovanadium(II) complexes are potent to eliminate free radicals.

Keywords

Binuclear Complexes, Schiff Base, 2-Benzoylpyridine, Crystal Structure, Antimicrobial Activity, Antioxidant Activity

1. Introduction

Heterocyclic Schiff base ligands containing O- or N-donors and their metal complexes have been shown to exhibit interesting properties [1] [2] [3] and those containing pyrimidine and pyridine rings represent a promising class of compounds due to their inherent biological and pharmaceutical properties [2] [3] [4] [5]. Pyrimidine and pyridine based compounds exhibit a broad spectrum of biological activities [6] [7]. Pyrimidine with its interesting heterocyclic structure has extensively been used in drug design due to its potential antimicrobial, antifungal, antiviral and antitumor properties. Many ligands containing the pyridine ring and their transition metal complexes have been synthesized and tested for biological and therapeutic properties where they sometimes act as models for the active sites of biomolecules [4] [8] [9]. The importance of 2-benzoylpyridine metal complexes, for example, is due to their ability to facilitate substrate binding thus stabilizing the reactive intermediates of transition metals [4] [10].

Copper complexes have recently been the subject of intense research because of their potentials as radiopharmaceuticals for targeting hypoxic tissues [6] and as effective drugs for the treatment of refractory neuroblastoma in children [7]. Copper is an important trace element for plants and animals and is involved in mixed ligand complex formation in a number of biological processes [11]. Many cobalt(II) complexes of Schiff base ligands containing 2-benzoylpyridine behaved as a growth inhibitor for microorganisms [9]. Binuclear copper(II) complexes with monoatomic bridges, such as halides, have attracted recent attention due to their structural diversity and interesting catalytic, magnetic and biological properties [8] [12]. Depending on the nature of the co-ligands, chloride or oxygen bridged compounds, having square planar $\text{Cu}(\text{O})_2\text{Cu}$ bridging loops show different molecular structures [13] [14]. The crystalline architectures of these compounds are found to be interesting due to variations in the nature of intervening intermolecular forces.

The presence of the primary amine functionality in heterocyclic compounds containing rings such as pyridine and pyrimidine has prompted researchers to embark on the synthesis of Schiff bases of pyridine derivatives and their metal complexes. Also, Schiff bases easily undergo hydrolysis which is considered to be a very significant reaction in many pharmacological and biological processes resulting in the formation of new species [15] [16]. Recently our group embarks on studies on the biological activities of complexes of heterocyclic Schiff base ligands

[17]. In this paper we report on the synthesis, characterization and evaluation of the biological activities of binuclear metal complexes of 2-benzoylpyridine (L_2) and phenyl(pyridin-2-yl)methanediol (L_3) obtained from the hydrolysis of 1-phenyl-1-(pyridin-2-yl)-N-(pyrimidin-2-yl)methanimine dihydrate (L_1) in the presence of salts of V(IV), Co(II) and Cu(II).

2. Experimental

2.1. Materials and Methods

All reagents and solvents were obtained from commercial sources and used as received without any further purification. Microanalysis (C, H and N) data were obtained using a Perkin-Elmer automated model 2400 series II CHNS/O analyzer. Melting points were determined using an analogy-SMP11 melting point measuring instrument of the Stuart Scientific type. The 1D and 2D spectra were recorded at room temperature in DMSO using a Bruker ARX 500 NMR Spectrometer (proton at 600 Mhz and carbon ^{13}C at 150 MHz). Infrared spectra were recorded using single reflectance ATR spectrometers on KBr disc. Electronic spectra were obtained using a HACH DR 3900 spectrophotometer. Thermal analyses were carried out using a Perkin-Elmer Pyris 6 TGA type device up to 600°C. Conductivity measurements were carried out using a Labtech® Digital Conductivity Meter type AVI-846 at room temperature and a cell constant of 1.056. Single crystal X-ray structure determination was carried out using a Rigaku Super Nova diffractometer.

2.2. Synthesis

The Schiff base ligand and its complexes were synthesized according to reported general synthetic procedures with some slight modifications [18] [19].

2.2.1. Synthesis of the Schiff Base (L_1)

To a solution of 10 mL of methanol containing 0.95 g (10 mmol) of 2-aminopyrimidine, 1.83 g (10 mmol) of 2-benzoylpyridine dissolved in 10 mL of methanol was added. The reaction mixture was maintained under reflux for 4 hours under continuous stirring. The mixture was allowed to cool at room temperature to obtain a pale yellow precipitate which was filtered, washed several times with ethanol and dried in a desiccator.

Yield: 1.60 g (54.05%), m.p. 64°C - 66°C. Analysis for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (%)
Found (calc): C, 64.92 (64.85); H, 5.00 (5.44); N, 23.00 (18.91).

2.2.2. Synthesis of Metal (II) Complexes

All complexes were synthesized by adding 20 mL of an ethanolic solution of either VO_2SO_4 (0.326 g, 2 mmol), $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.582 g, 2 mmol) or $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0.554 g, 2 mmol) to a 30 mL ethanol-acetone mixture of (1.35 g, 4 mmol) Schiff base (L_1). The final mixtures were stirred at room temperature for about 24 hours to obtain precipitates which were filtered, washed with methanol and dried in a desiccator over calcium chloride.

2.3. Crystal Structure Determination

A suitable single crystal of $C_{51}H_{40}Cu_2N_7O_{12}$ was mounted on a Rigaku Supernova diffractometer and data were collected using Mo $K\alpha$ ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) radiation at a temperature of 95.01 K. The structure was solved using olex2 [20] with the ShelXT [21] structure solution program using Intrinsic Phasing and refined with the olex2 refine refinement package [20], using Gauss-Newton minimisation.

2.4. Antimicrobial Study

The synthesized compounds were used for antimicrobial screening by testing against three bacterial strains (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia* and *Staphylococcus aureus*) and three fungal strains, (*Candida albicans*, *Candida glabrata* and *Candida parapsilosis*), Ceftriaxone, Rifampicin and Fluconazole were used as antibacterial and antifungal references respectively.

Antimicrobial studies were carried out using the disc diffusion method based on the determination of the zone of inhibition around the paper discs [22]. In fact, 40 mg of each compound was dissolved in 1 mL of 10% DMSO making a final concentration of 40 mg/mL. Discs of wattman N°3 filter paper of 5 mm in diameter were deposited on the surface of the seeded medium. 10 μ L of products were then deposited on each corresponding disk and left for pre-diffusion for 15 minutes at room temperature before being incubated at 37°C for 24 hours for bacteria and 48 hours for yeasts. The antimicrobial activities were assessed by measuring the diameter of the zone of inhibition of the bacterial and fungal growth around every Disc with a ruler following two axes. For every product tested, three determinations were made.

2.5. In Vitro Antioxidant Activities

The synthesized compounds were tested for *in vitro* antioxidant activities at 37°C using free both the radical scavenging assay (DPPH) method and Ferric Ion Reducing Antioxidant Power Assay (FRAP) method.

2.5.1. DPPH Free Radical Trapping Assay Method

In this method, the antiradical activity of the ligand L_1 and binuclear metal complexes were tested against the stable free radical of 1, 1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH), using the free radical scavenging assay with some modifications [23]. Solutions of compounds at different concentrations (1000, 500, 250, 125, 62.5, 31.25, 15.625 and 7.8125 μ g/mL) were prepared in methanol as solvent. 25 μ L of each sample at different concentrations, and 75 μ L of DPPH (0.02%) solution were measured into different test tubes and the mixture shaken vigorously for about 30 minutes. The contents of the test tubes were then incubated in the dark for 30 minutes at room temperature. A blank DPPH solution without the sample used for the baseline correction gave a strong absorption maximum at 517 nm (purple color with $\epsilon = 8.32 \times 10^3 \text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$). After incubation, the absorbance was determined at wavelength between 510 and 520 nm for each sample using a UV-visible spectrometer. The test was performed in triplicate using ascorbic acid

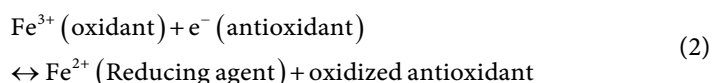
(vitamin C) as positive control. The observed decrease in absorbance values indicate that the compounds show scavenging activity and the relative free radical scavenging activity was calculated using formula 1 below:

$$\%RSA = \frac{A_o - A_s}{A_o} \times 100 \quad (1)$$

where **RSA** represents the radical Scavenging Activity; **A_o** is the absorbance of white (DPPH + methanol) and **A_s** is the absorbance of the radical DPPH + compounds.

2.5.2. Ferric Ion Reducing Antioxidant Power Assay (FRAP)

In this method, the antiradical power is based on the reduction of Fe³⁺ to Fe²⁺ by compounds which, in the presence of 1, 10-phenanthroline, form a brown or orange-red colored complex [24]. The complex absorbs at 505 nm and the intensity of the coloration is proportional to the amount of Fe³⁺ converted to Fe²⁺ by the compound as shown in **Scheme 2**.

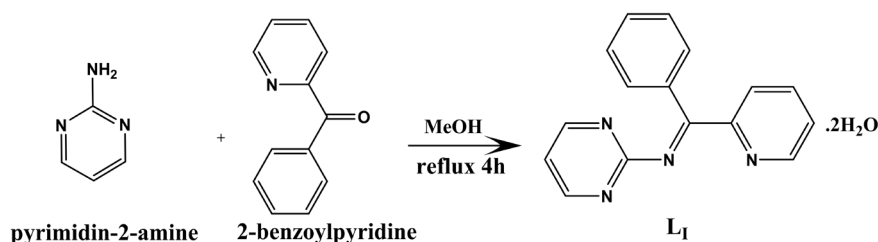


Solutions of each compound were prepared in methanol. 25 μL of each solution were added to a new microplate and 25 μL of Fe³⁺ solution (1.2 mg/mL) added. The plates were pre-incubated for 15 minutes at room temperature. After this period, 50 μL of ortho-phenanthroline (0.2%) was added to obtain final concentrations of 1000, 500, 250, 125, 62.5, 31.25, 15.625, 7.8125, 3.90625 and 1.95325 μg/mL. The reaction mixtures were then incubated for 15 minutes at room temperature and the absorbance measured at 505 nm using a spectrophotometer. Ascorbic acid was used as a positive control and was treated in the same manner as for the compounds. The test was performed in triplicate. A graph of optical density versus concentration was plotted to the degree of correlation between the concentration of the compounds and their reducing power.

3. Results and Discussion

3.1. Synthesis and Characterization of the Schiff Base L₁

The Schiff base L₁ was prepared by the condensation of equimolar amounts of 2-aminopyrimidine with 2-benzoylpyridine in absolute methanol under reflux at 65 °C as shown in **Scheme 1**.



Scheme 1. Synthesis of 1-phenyl-1-(pyridin-2-yl)-N-(pyrimidin-2-yl)methanimine dihydrate (L₁).

The Schiff base is brownish yellow, stable at room temperature, soluble in organic solvents such as methanol, ethanol, DMSO, acetone and DMF. The 1D and 2D NMR sequences were recorded for the characterization of the molecule, in order to provide the structure of the ligand synthesized.

3.2. Infrared Study of the Schiff Base L₁

The infrared spectrum of the Schiff base is presented in **Figure 1**. The Infrared spectrum exhibits an intense absorption band at 1643 cm⁻¹ attributed to azomethine group $\nu_{(C=N)}$. The very strong absorption band at 1556 cm⁻¹ is attributed to $\nu_{(C=N)}$ group of the ring. The band observed at 3326 cm⁻¹ is attributed to (O-H) vibration mode of water molecules [25]. The loss of the absorption band around 3317-3385 cm⁻¹ attributed to $\nu_{(N-H)}$ stretch of 2-aminopyrimidine and at 1706 cm⁻¹ for $\nu_{(C=O)}$ of 2-benzoylpyridine and the appearance of a band at 1643 cm⁻¹ attributed to azomethine group $\nu_{(C=N)}$ in the ligand, are indicative of the formation of the Schiff base L₁.

3.3. ¹H NMR Spectral Analysis of the Schiff Base L₁

The ¹H-NMR spectrum of the Schiff base L₁ is presented in **Figure 2** and the ¹H-NMR data of the compounds and the chemical shifts of the different types of protons are listed in **Table 1**.

Table 1. (¹H) and (¹³C) NMR chemical shift data observed for the Schiff base (L₁).

N° C	¹³ C(δ, ppm)	DEPT 135	¹ H*(δ, ppm)	HMBC
1	110.63	CH	6.55 (<i>dd</i> , 1H, Pyrim.)	—
2, 6	158.42	CH	8.23 (<i>d</i> , 2H, Pyrim.)	—
4	164.10	—	—	2.4
8	164.10	—	—	—
9	154.96	—	—	20.9
10	136.48	—	—	—
11	131.07		7.97 (<i>m</i> , 1H, Harom.)	
12	124.63		8.01 (<i>m</i> , 1H, Harom.)	
13	128.70	CH	7.55 (<i>m</i> , 1H, Harom.)	—
14	124.63		8.01 (<i>m</i> , 1H, Harom.)	
15	131.07		7.97 (<i>m</i> , 1H, Harom.)	
17	149.05		8.74 (<i>d</i> , 1H, Pyr.)	
18	127.22		7.68 (<i>t</i> , 1H, Pyr.)	
19	133.47	CH	7.68 (<i>td</i> , 1H, Pyr.)	—
20	138.47		8.08 (<i>d</i> , 1H, Pyr.)	
—	—	H ₂ O	3.36 (<i>s</i> , 2H ₂ O)	

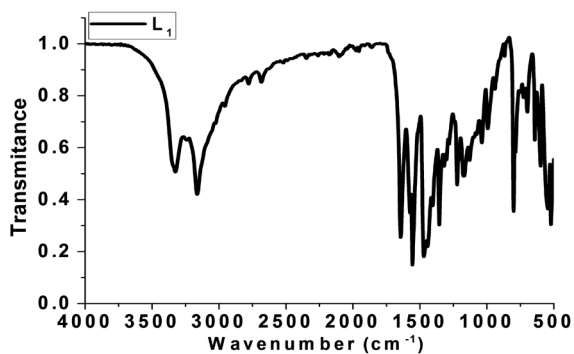


Figure 1. Infrared spectrum of the Schiff base ligand L_1 .

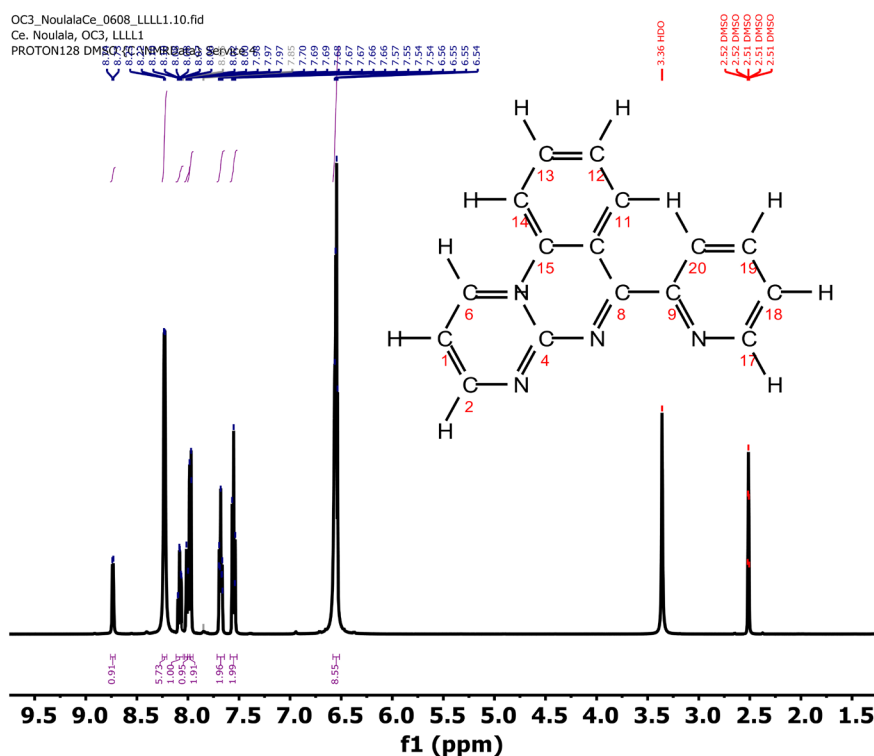


Figure 2. ^1H -NMR spectrum of the Schiff base ligand L_1 .

Examination of the proton NMR spectrum shows the presence of three doublets. The first at $\delta = 8.08$ ppm is attributed to the proton H-20; the second at $\delta = 8.23$ ppm is attributed to the protons of the H-2, H-6 group of the pyrimidine ring and the third at $\delta = 7.74$ ppm is attributed to the H-17 proton of the pyridine ring. This spectrum also contains a signal in the form of doublet of a doublet at $\delta = 6.55$ ppm attributable to the proton at position C-1. The spectrum also shows doublet of a triplet corresponding to the proton H-19 at $\delta = 7.68$. The protons of the aromatic nucleus (H-11, H-12, H-13, H-14 and H-15) are represented by the presence of multiplets between $\delta = 7.97 - 8.01$ ppm.

3.4. ^{13}C NMR Spectral Analysis of the Schiff Base L_1

Analysis of the ^{13}C -NMR spectra (Figure 3) shows twelve distinguished carbon

families. The two signals at $\delta = 158.42$ and $\delta = 110.63$ ppm correspond to the C-2, C-6 and C-1 carbons. Signals around $\delta = 127.22 - 133.47$ have been attributed to the carbons of the aromatic and pyridine rings. The spectrum obtained using the DEPT sequence (**Figure 4**) identified clearly four quaternary carbons. The quaternary carbon signal at $\delta = 164.11$ at C-8 suggests the presence of the imine function. The signals were also observed at $\delta = 164.11$ ppm and $\delta = 154.96$ ppm, corresponding to the carbon at C-4 and C-9 of the pyrimidine and pyridine ring. Another signal at $\delta = 136.48$ corresponding to the C-10 carbon of the aromatic ring. All the data result of ^{13}C -NMR analysis is summarize in **Table 1**.

3.5. COSY and NOESY Spectra Analysis

COSY and NOESY are 2D homonuclear correlation techniques for microstructure determination. COSY or Correlation spectroscopy correlates chemical shift of two hydrogen nuclei located on two different carbons that are separated by a single bond via J coupling. Heteronuclear Single-Quantum Correlation Spectroscopy (HSQC) determines the correlations between two different types of nuclei (commonly ^1H with ^{13}C or ^{15}N), which are separated by one bond. NOESY or Nuclear overhauser effect spectroscopy measures the cross-relaxation rates of spins that are close to one another in space. Heteronuclear multiple-bond correlation spectroscopy (HMBC) detects heteronuclear correlations over longer ranges of about 2 - 4 bonds [26].

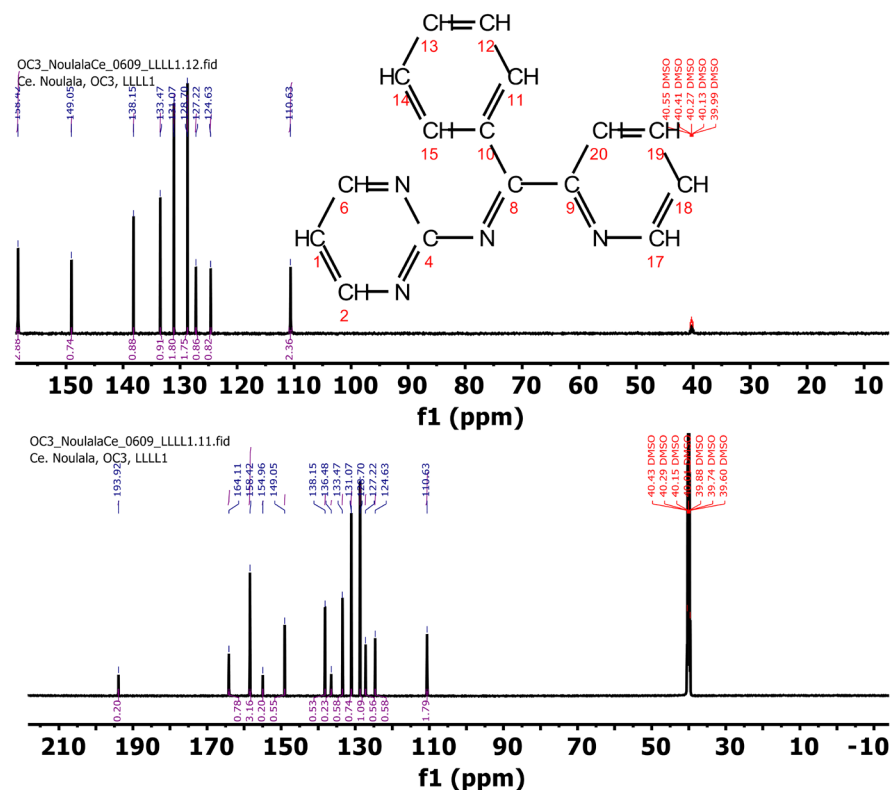


Figure 3. Comparison of ^{13}C -NMR spectrum with the ^{13}C -NMR spectrum in DEPT mode.

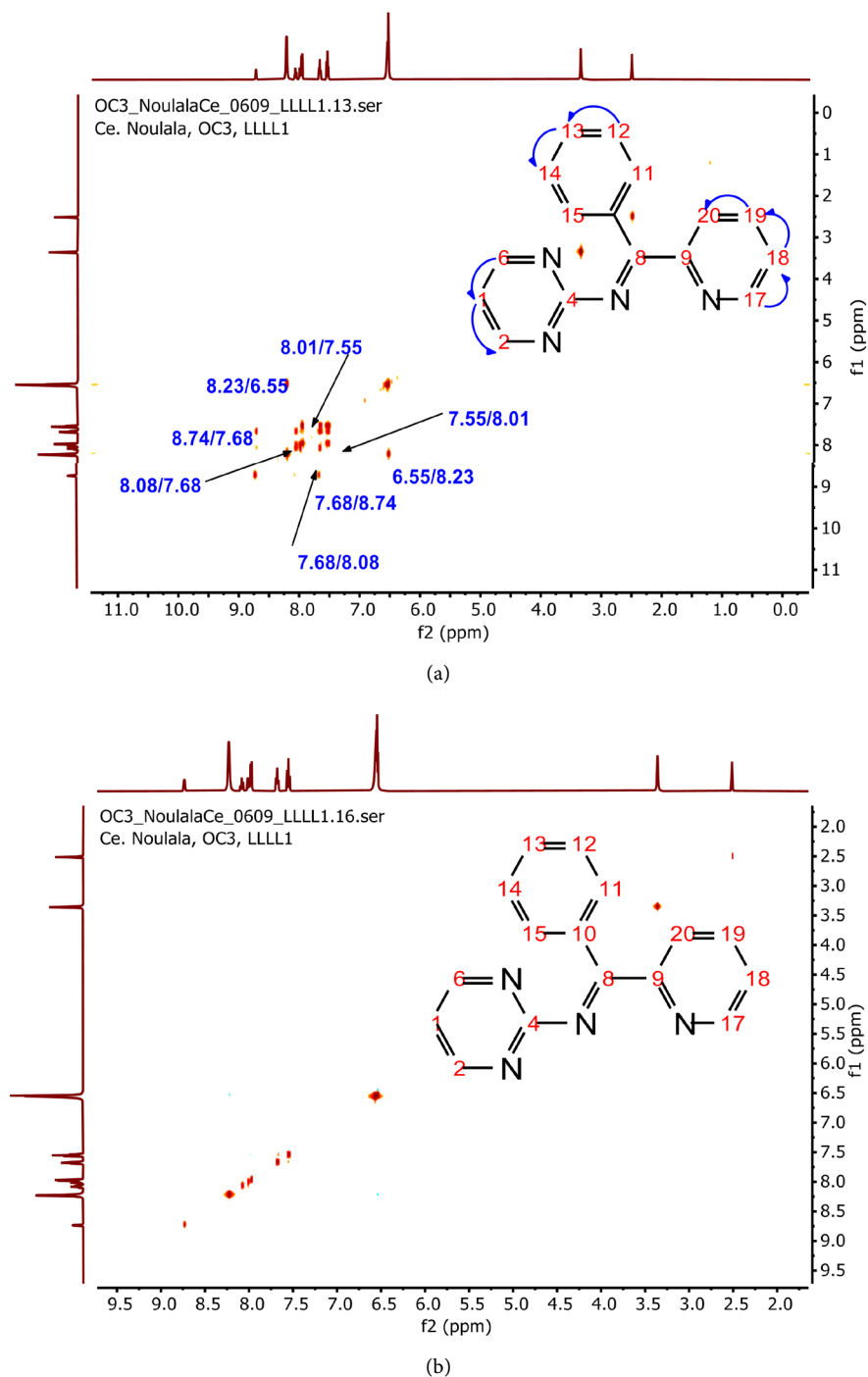


Figure 4. (a) COSY and (b) NOESY correlations of Schiff base L_1 .

An examination of the COSY spectrum (**Figure 4(a)**) shows a correlation between the H-1 nucleus ($\delta = 6.55$ ppm) and the H-2, H-6 proton ($\delta = 8.23$ ppm) of the pyrimidine ring. On the same spectrum, a correlation is observed between the proton H-12 ($\delta = 8.01$ ppm) and its neighbour H-13 ($\delta = 7.55$ ppm). This spectrum also shows correlation between the H-17, H-20 nuclei of pyridine with the protons H-18, H-19.

All protons and carbons were assigned after analysis of the HSQC and HMBC (Figure 5) spectra and the data results are summarizing in Table 1.

HSQC spectrum (Figure 5(a)) makes it possible to locate C-1 and C-2, C-6 at $\delta = 110.63$ ppm and $\delta = 158.42$ ppm; C-18, C-19 at $\delta = 127.22$ and $\delta = 133.47$ ppm; C-12 at $\delta = 124.63$ ppm; C-13 at $\delta = 128.07$ ppm; C-20 at $\delta = 138.47$ ppm; C-17 at $\delta = 149.05$ ppm; C-11, C-15 at $\delta = 131.07$ ppm.

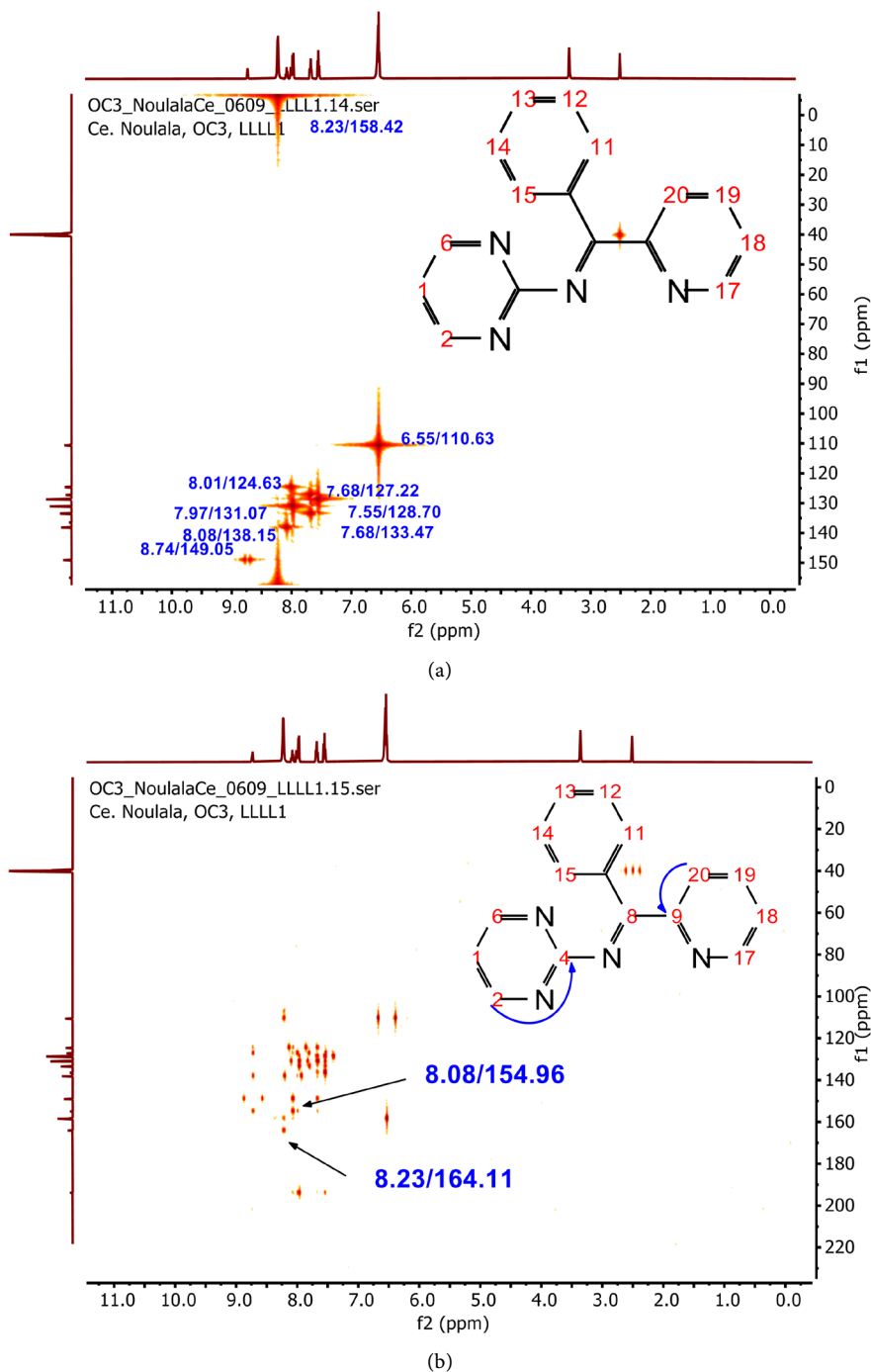


Figure 5. (a) HSQC correlations of the Schiff base (L₁); (b) HMBC correlations of the Schiff base (L₁) showing the different of HMBC correlations.

HMBC spectrum (**Figure 5(b)**) shows correlation of the H-1 proton with the quaternary carbon of the imine function at $\delta = 164.11$ ppm, which allows the attribution of the latter to the C-7 carbon. The same spectrum also shows a correlation of proton H-11 with carbon at $\delta = 154.96$ ppm which can only be C-9 and another correlation of proton H-15 with oxygenated carbon at $\delta = 193.92$ ppm attributed to C-5. Proton H-15 with the oxygenated carbon at $\delta = 193.92$ ppm attributed to C-5 [26].

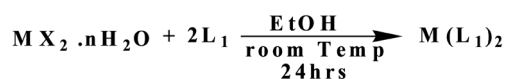
The analysis of all the IR and NMR data confirm the proposed structure of the Schiff base ligand (L_1) as shown in **Scheme 3**.

4. Synthesis and Characterization of Metal Complexes of the Schiff Base L_1

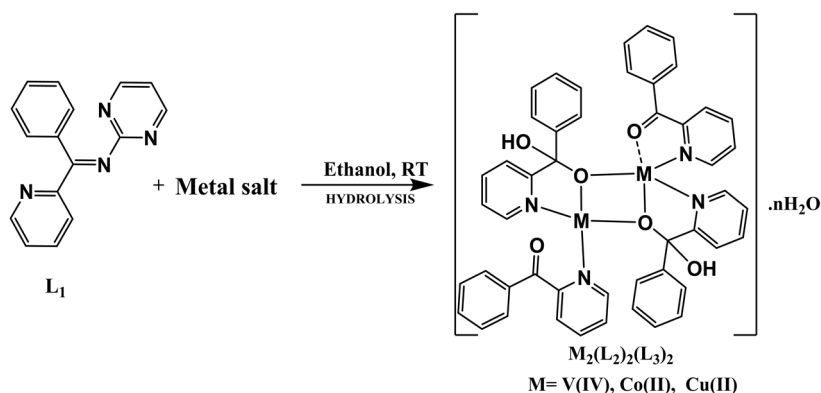
The Schiff base (L_1) was reacted with metal salts in a 1:2 molar ratio in an attempt to synthesize vanadium(IV), cobalt(II) and copper(II) complexes of the form, $[M(L_1)_2]$ following **Scheme 2**.

The reaction of 1-phenyl-1-(pyridin-2-yl)-N-(pyrimidin-2-yl)methanimine dihydrate (L_1) with salts of V(IV), and Co(II) Cu(II), however resulted in the hydrolysis of L_1 to give binuclear metal complexes of 2-benzoylpyridine (L_2) and phenyl(pyridin-2-yl)methanediol (L_3) as revealed by the various analysis, suggesting metal assisted hydrolysis of the Schiff base ligand, L_1 during complexation as illustrated in **Scheme 3**.

We obtained suitable crystals for $[Cu_2(L_2)_2(L_3)_2]$ for single crystal x-ray structure determination. The structure of this [27] and similar compounds [28], obtained by different synthetic procedures (the reactions of 2-benzoylpyridine with copper(II) ion [27] and metal assisted hydrolysis of N' -[(*E*)-phenyl(pyridin-2-yl)methylidene]furan-2-carbohydrazide [28]) have however been reported elsewhere. The analysis and physical properties of the prepared compounds are given in **Table 2**.



Scheme 2. Equation reaction of the synthesis of $[M(L_1)_2]$ complexes.



Scheme 3. Reaction equation for the synthesis of binuclear $M(II)$ complexes.

Table 2. Analysis and physical properties of Schiff base and binuclear Cu(II) complex.

Compounds	Empirical formula	Mol.Wt (g/mol)	Aspect	M.p (°C)	Yield (%)	Elemental analysis (%)		
						Calc (Exp)		
						%C	%H	%N
L ₁	C ₁₆ H ₁₂ N ₄ ·2H ₂ O	296.33	Brownish Yellow	64	54.48	64.85 (64.92)	5.44 (5.00)	18.91 (23.00)
[Cu ₂ (L ₂) ₂ (L ₃) ₂]	C ₅₁ H ₄₀ Cu ₂ N ₇ O ₁₂	1081.03	Greenish crystal	124	55.16	55.55 (53.42)	4.47 (3.83)	7.77 (8.44)
[VO ₂ (L ₂) ₂]	VO ₂ (C ₁₂ H ₉ NO) ₂ (SO ₄) ₂ ·(H ₂ O) ₃	746.46	Yellowish green powder	≥360	39.10	38.62 (38.43)	3.24 (3.01)	3.75 (3.12)
[Co ₂ (L ₂)(L ₃) ₂]	[Co ₂ (C ₁₂ H ₉ NO) (C ₁₂ H ₁₀ NO ₂) ₂ (H ₂ O)](NO ₃) ₂	905.54	Pink powder	202	50.33	47.75 (48.54)	4.45 (3.88)	9.28 (9.71)

Elemental analysis values for the Schiff base and Metal(II) complexes (**Table 2**) tallied with the expected values, thus confirming the purity and proposed formulation of the Schiff base ligand and its complexes.

4.1. Infrared Study of the Binuclear Metal(II) Complexes

The IR spectrum of the ligand when compared to that of M(II) complexes reveals the binding of the ligands, L₂ and L₃ to M(II) ions. In the spectra of the complexes (**Figure 6**) and IR data (**Table 3**), the disappearance of the strong band observed for the free ligand at 1643 cm⁻¹ and attributed to the imine group $\nu_{(C=N)}$, and the appearance of a new band around 1768 - 1668 cm⁻¹ attributed to the carbonyl group, $\nu_{(C=O)}$ are indicative of the hydrolysis of the Schiff base L₁ and the formation of 2-benzoylpyridine L₂ [29] [30]. The strong absorption band at 1556 cm⁻¹ attributed to $\nu_{(C=N)}$ group of the pyridyl ring is shifted to the higher values around 1630 - 1598 cm⁻¹ in the spectra of complexes, suggesting the coordination of the nitrogen of the pyridine ring to the metal centre. The band at 1329 cm⁻¹ in the spectra of the Cu(II) and Co(II) complexes is attributed to $\nu_{(C-O)}$ of phenyl(pyridin-2-yl)methanediol (L₃). This is confirmed by the presence of a broad band around 3350 - 3292 cm⁻¹ attributed to hydroxyl group $\nu_{(O-H)}$ of phenyl(pyridin-2-yl)methanediol (L₃) and crystal water molecules [31]. The bands appearing at lower frequencies around 594 - 454 and 595 - 548 cm⁻¹ have been attributed to $\nu_{(M-N)}$ and $\nu_{(M-O)}$ respectively [32]. Important IR vibrations and corresponding assignments of the L₁ ligand and M(II) complexes have been presented in **Table 3**.

4.2. Conductivity Measurement

The molar conductivities of the complexes were determined in methanol for [(VO)₂(L₂)₂] and [Co₂(L₂)(L₃)₂] and in ethanol for [Cu₂(L₂)₂(L₃)₂] and the obtained values are summarized in **Table 4**. The low value of the molar conductivity (18.25 S·mol⁻¹·cm²) for [(VO)₂(L₂)₂], indicated its molecular nature. While the high values of the molar conductivities for [Cu₂(L₂)₂(L₃)₂] (204.34 S·mol⁻¹·cm²) and [Co₂(L₂)(L₃)₂] (295.45 S·mol⁻¹·cm²) indicate that they are 1: 2 and 1:3 electrolytes in solution respectively [33] [34].

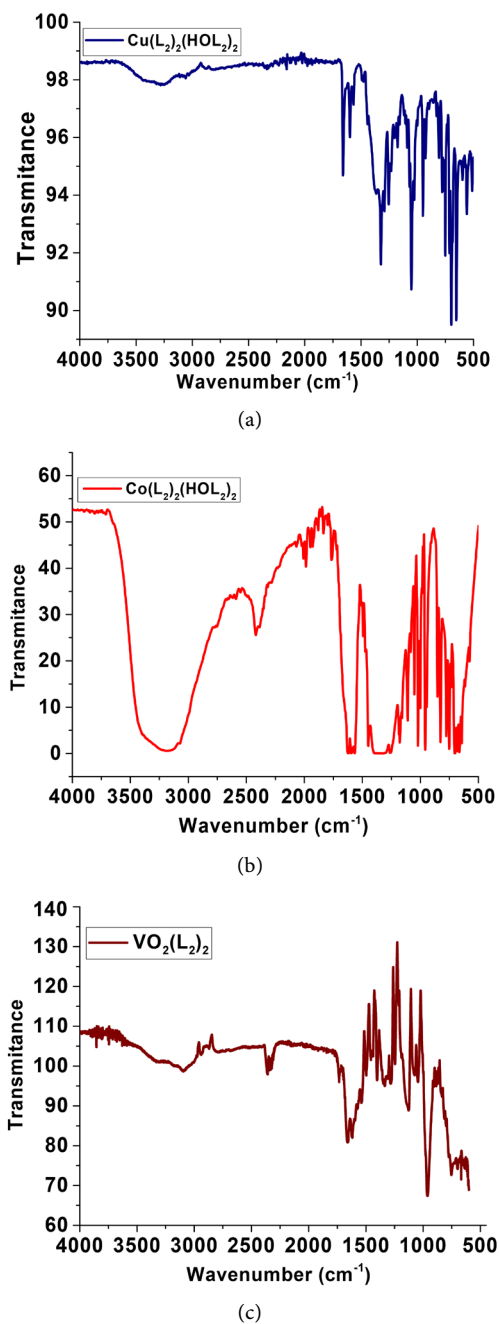


Figure 6. Infrared spectra of the (a) $[\text{Cu}_2(\text{L}_2)_2(\text{L}_3)_2]$, (b) $[\text{Co}_2(\text{L}_2)(\text{L}_3)_2]$ and (c) $[(\text{VO}_2)(\text{L}_2)_2]$ binuclear complexes.

Table 3. Infrared data of the Schiff base (L_1) and M(II) complex.

Compound	$\nu_{(\text{C}=\text{N})}$	$\nu_{(\text{C}=\text{Npyr})}$	$\nu_{(\text{NH}_2)}$	$\nu_{\text{OH}(\text{H}_2\text{O})}$	$\nu_{(\text{C}=\text{O})}$	$\nu_{(\text{C}-\text{O})}$	$\nu_{(\text{NO}_3)}$	$\nu_{(\text{M}-\text{N})}$	$\nu_{(\text{M}-\text{O})}$
L_1	1643	1560	3326	3330 - 3163	—	—	—	—	—
$[\text{Cu}_2(\text{L}_2)_2(\text{L}_3)_2]$	/	1598	/	3292 - 3292	1668	1329	1254	454	548
$[\text{Co}_2(\text{L}_2)_2(\text{L}_3)_2]$	/	1590	/	3292 - 3350	1768	1355	1254	451	510
$[(\text{VO})_2(\text{L}_2)_2]$	/	1642	/	3321 - 3274	1728	1322	—	594	595

Table 4. Assignments of the electronic spectra of L₁ ligand and its complexes.

Compound	Bande Positions (ν en cm ⁻¹)	Assignments	Geometries	Molar conductivity S·mol ⁻¹ ·cm ²
L ₁	21740	π → π*	—	—
[(VO) ₂ (L ₂) ₂]	28248	MLCT	Square pyramidal	18.25
[Co ₂ (L ₂)(L ₃) ₂ (H ₂ O)](NO ₃) ₃	21362 28011	MLCT	Square pyramidal	295.45
[Cu ₂ (L ₂) ₂ (L ₃) ₂](NO ₃) ₂ ·H ₂ O	13869	² B _{1g} → ² A _{1g}	Distorted square planar	204.34

4.3. UV-Visible Spectroscopy

The electronic spectral data for the compounds are summarized in **Table 4**. High intensity bands appeared in the ultraviolet and near-visible regions at 382 and 460 nm in the spectrum of ligand L₁ and was assigned to the *n* → π* transition.

In the spectrum of the [(VO)₂(L₂)₂] complex, the band appearing in the ultraviolet region at 354 nm is attributed to the MLCT, which suggests a square-based pyramidal geometry of the complex [34] [35] [36]. The UV-visible spectrum of the Cobalt complex show two bands at 357 and 468 nm attributed to the MLCT with square pyramidal geometry around cobalt ion [35]. The spectrum of the [Cu₂(L₂)₂(L₃)₂] complex (**Figure 7**) shows a band at 721 nm attributed to ligand-metal charge transfer [37].

4.4. Thermogravimetric Analysis of the Binuclear Copper (II) Complex

The differential and thermogravimetric analyses of the [Cu₂(L₂)₂(L₃)₂] complex was determined under an inert atmosphere in the range 0°C and 600°C. The thermogram for the [Cu₂(L₂)₂(L₃)₂] is represented in **Figure 8**. The thermal decomposition curves of Cu(II) complex showed three steps decomposition. The first step between 30°C and 151°C corresponds to the loss of a water molecule and an ethanolate ion (Found: 5.36%; Calc: 5.65%). The second step between 151°C and 180°C (found: 6.19%; calc: 6.48%) corresponding to the loss of a nitrate ion. While the third decomposition step between 180°C and 310°C corresponds to the loss of the organic moieties (2C₁₂H₉NO and C₁₂H₁₀NO₂) (found: 62.28%; calc: 63.75%) leaving a residue which corresponds to a mixture of copper oxides, CuO·Cu₂O (found: 22.5%; calc. 20.6%).

4.5. Crystal Structure of the Binuclear Copper Complex

Suitable crystals of Cu(II) complex were obtained for single crystal x-ray structure determination. **Table 5** presents the crystal data and refinement parameters. **Table 6** lists the selected bond lengths and bond angles. The binuclear complexes are presumed to occur as a result of bridging between the two Metal(II) centers through the deprotonated *gem-diol* oxygen atoms. The structure of the Cu(II) complex has however been reported elsewhere [27] [28], even though obtained

by different synthetic procedures involving the reactions of 2-benzoylpyridine with copper(II) ion [27] and metal assisted hydrolysis of N'-[(E)-phenyl(pyridine-2-yl)methylidene]furan-2-carbohydrazide [28].

Table 5. Crystal Data and structure refinement for $[\text{Cu}_2(\text{L}_2)_2(\text{L}_3)_2](\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$.

Empirical formula	$\text{C}_{51}\text{H}_{40}\text{Cu}_2\text{N}_7\text{O}_{12}$
Formula weight	1081.04
Temperature/K	95.01 (10)
Crystal system	monoclinic
Space group	$\text{P}2_1/\text{n}$
a/Å	18.3200 (4)
b/Å	13.9885 (4)
c/Å	18.6759 (5)
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	101.765 (2)
$\gamma/^\circ$	90
Volume/Å ³	4685.5 (2)
Z	4
$\rho_{\text{calc}}/\text{cm}^3$	1.5324
F(000)	2231.8
Crystal size/mm ³	N/A × N/A × N/A
Radiation/Å	Mo K α ($\lambda = 0.71073$)
2 θ range for data collection/ $^\circ$	3.5 to 64.22
Reflections collected	30,842
Independent reflections	14,639 [$R_{\text{int}} = 0.0337$, $R_{\text{sigma}} = 0.0595$]
Reflections with $I \geq 2\sigma(I)$	10,704
Goodness-of-fit on F^2	1.041
Final R indexes [$I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0558$, $wR_2 = 0.1313$
Final R indexes [all data]	$R_1 = 0.0822$, $wR_2 = 0.1500$

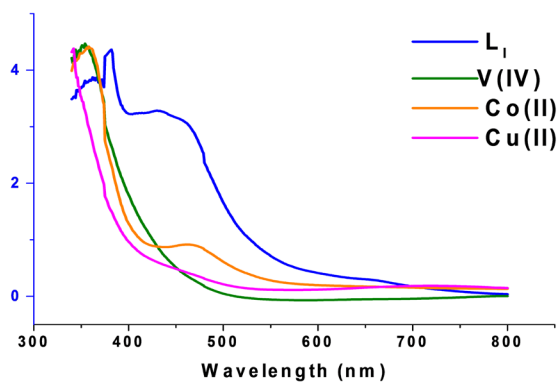


Figure 7. UV-visible spectra of Schiff base and VO(II), Co(II) and Cu(II) binuclear complexes.

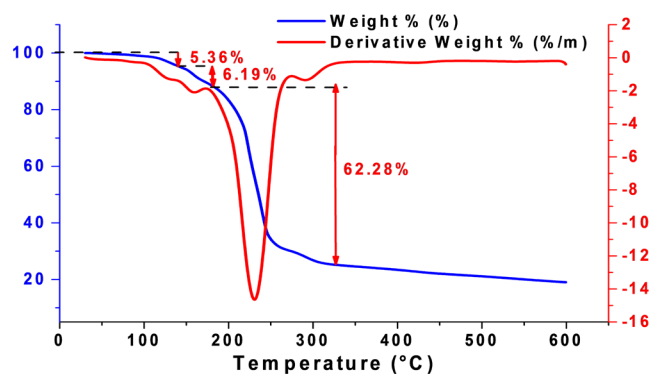


Figure 8. Thermogram of the $[\text{Cu}_2(\text{L}_2)_2(\text{L}_3)_2]$ binuclear complex.

Table 6. Selected bond Lengths and bond Angles for $\text{C}_{51}\text{H}_{40}\text{Cu}_2\text{N}_7\text{O}_{12}$.

Atom	Atom	Length/Å	
Cu1	Cu2	3.0301 (4)	
Cu1	O11	1.9280 (18)	
Cu1	O26	1.9600 (17)	
Cu1	O61	2.475 (2)	
Cu1	N12	1.986 (2)	
Cu1	N46	2.007 (2)	
Cu2	O11	1.9321 (17)	
Cu2	O26	1.9097 (18)	
Cu2	O54	2.420 (2)	
Cu2	N32	1.983 (2)	
Cu2	N47	1.981 (2)	
O11	C9	1.399 (3)	
O40	C39	1.226 (3)	
O25	C24	1.403 (3)	
N12	C13	1.341 (3)	
Atom	Atom	Atom	Angle/°
O11	Cu1	Cu2	38.33 (5)
O26	Cu1	Cu2	37.87 (5)
O26	Cu1	O11	76.15 (7)
O61	Cu1	Cu2	88.88 (5)
O61	Cu1	O11	89.34 (8)
O61	Cu1	O26	86.35 (8)
N12	Cu1	Cu2	119.91 (7)
N12	Cu1	O11	81.61 (8)
N12	Cu1	O26	157.75 (8)
N12	Cu1	O61	93.16 (8)
N46	Cu1	Cu2	138.11 (6)
N46	Cu1	O11	174.14 (9)
N46	Cu1	O26	100.71 (8)

The molecular structure of the binuclear Cu(II) complex is given in **Figure 9** and the crystallographic data summarized in **Table 5**. The complex crystallizes in a monoclinic crystal system with two ligands in the unit cell just like the reported structure [27]. The selected bond lengths and angles are shown in Table 6. The molecular structure of the complex consists of a non-centro symmetric $[\text{Cu}_2(\text{L}_1)_2(\text{L}_3)_2]^{2+}$ cation, a water molecule, an ethanolate ion and two nitrate ions. The two copper atoms are separated by a distance of 3.023 Å comparable to that reported for bridged alkoxo complexes. On the other hand, the bridge angles Cu(1)-O(11)-Cu(2) and Cu(1)-O(26)-Cu(2) of $38.33^\circ(5)$ and $37.87^\circ(5)$ are different from those observed for other alkoxo complexes [27]. The bond lengths (Cu(1)-N(py)) are respectively [Cu(1)-N(12) = 1.986 (2) Å and Cu(1)-N(46) = 2.007(2) Å] and compare well with those found in the reported binuclear copper(II) complexes [27] [28].

5. Biological Activity of the Synthesized Compounds

5.1. Antimicrobial Activity of the Schiff Base and Binuclear Metal Complexes

The Schiff base and complexes were tested against three bacterial strains *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* and three fungal strains *Candida albicans*, *Candida glabrata* and *Candida parapsilosis*. Rifampicin and Fluconazole were used as the standards for bacterial and fungal studies respectively. The diameters of the zone of inhibition of the ligand and binuclear complexes were determined using disc diffusion method [23]. The diameters of zone of inhibition of the bacteria are summarized in **Table 7**. The results reveal that the Schiff base and the binuclear complexes do not exhibit antifungal activities but for the Cobalt complex which exhibited moderate activity against the *C. albicans* species. The antifungal activity of Co(II) complex on *C. albicans* is comparable to the activity of Rifampicin used as standard. $[(\text{VO})_2(\text{L}_2)_2]$ complex exhibited high antibacterial activity on all the tested species, when compared to Rifampicin used as standard.

Table 7. Diameters of inhibition zones at the end of the screening.

Compounds	Bacteria				Fungi	
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida parapsilosis</i>
L_1	—	—	—	—	—	—
$[(\text{VO})_2(\text{L}_2)_2]$	15 ± 0.8	13 ± 1.01	15 ± 0.23	—	—	—
$[\text{Co}_2(\text{L}_2)(\text{L}_3)_2]$	—	—	—	8 ± 2	—	—
$[\text{Cu}_2(\text{L}_2)_2(\text{L}_3)_2]$	—	—	—	—	—	—
Control	Fluconazole	/	/	8 ± 3	20 ± 2.3	25 ± 1.08
	Rifampicin	15 ± 1.3	18 ± 1.6	22 ± 1.05	/	/

Compounds are considered active when their diameters of the zone of inhibition are greater than 6 mm (DZI > 6 mm) and (—) means no activities observed.

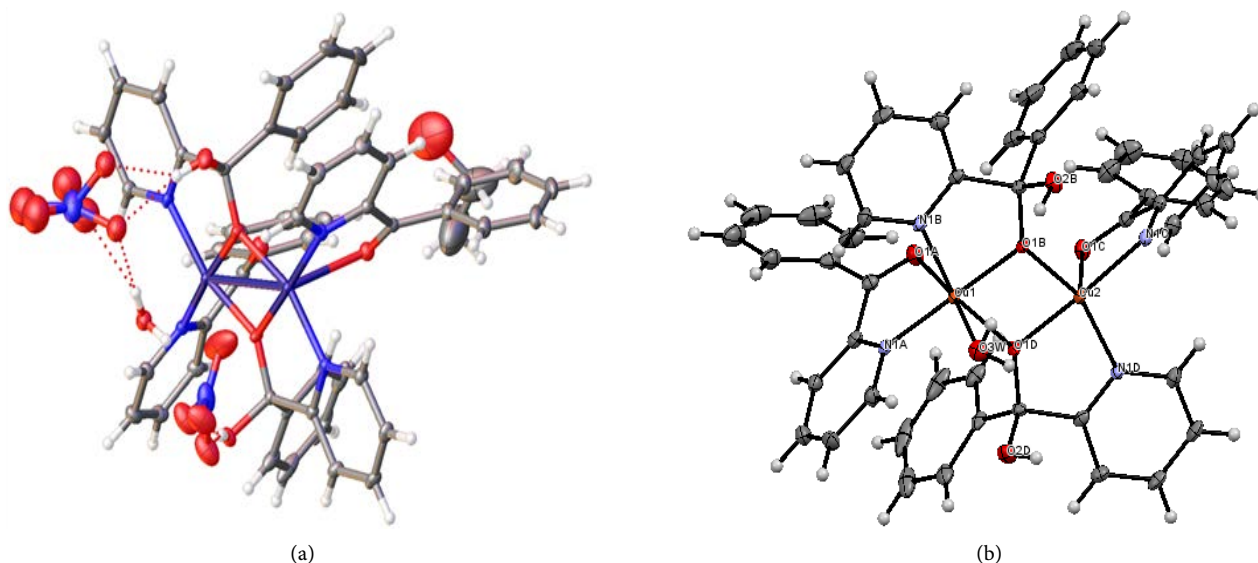


Figure 9. Molecular structure of complex (a) $[\text{Cu}_2(\text{L}_1)_2(\text{L}_2)_2](\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ (this work); (b) $[\text{Cu}_2(\text{L}_1)_2(\text{L}_3)_2](\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ [27].

5.2. Anti-Radical Activities of Synthetic Products

5.2.1. DPPH Free Radical Scavenging Test

The synthesized compounds were screened for their free radical scavenging activities by DPPH method using Vitamin C as a standard. Antioxidant activities of these compounds were investigated by determining the concentration of substance necessary to reduce 50% of the DPPH[•] radical (EC_{50} values) of each compound. The results of the determination of EC_{50} values of the compounds are shown in **Table 8**. It is evident from these results that, all the compounds do not exhibited antiradical activity even at different concentrations. This observation could be due to the absence of proton in the Schiff base structure and the deprotonation of *gem-diol* proton in the complexes during chelation.

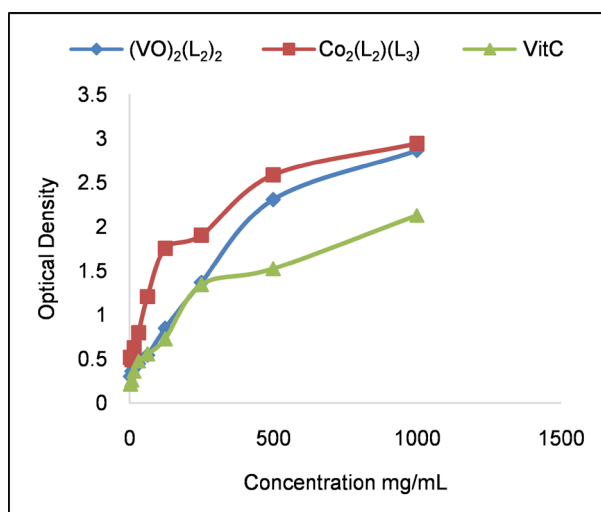
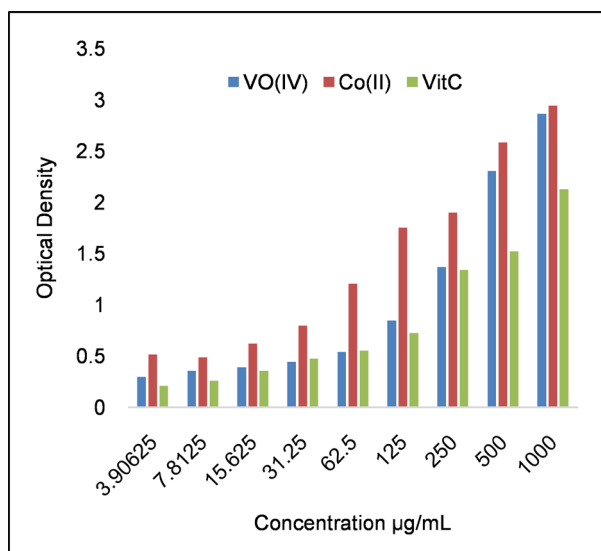
5.2.2. Ferric Ion Reducing Antioxidant Power Assay (FRAP) Test

The reducing powers of the compounds are associated with their antiradical power. The reducing powers of the synthesized compounds were determined using the FRAP method. This technique determines the ability of the tested compounds to reduce ferric iron (Fe^{3+}) present in $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ complex to ferrous iron (Fe^{2+}) [38]. Only $[(\text{VO})_2(\text{L}_2)_2]$ and $[\text{Co}_2(\text{L}_2)(\text{L}_3)_2]$ showed reduction capacity which are presented in **Figure 10** and **Figure 11**. It is evident from these results that, the reducing ability of the compounds are concentration dependent [39].

From the result, we find that the reduction of iron by the FRAP method is more pronounced by $[(\text{VO})_2(\text{L}_2)_2]$ and $[\text{Co}_2(\text{L}_2)(\text{L}_3)_2]$ complexes with maxima at Optical Density, OD = 2.87 and 2.94. We can deduce that $[(\text{VO})_2(\text{L}_2)_2]$ and $[\text{Co}_2(\text{L}_2)(\text{L}_3)_2]$ complexes have the capacity to reduce iron. This ability to reduce iron is greater than that of ascorbic acid (OD = 2.12), employed as standard. Thus, the antioxidant activity of these complexes can be attributed to the oxidation of Co(II) to Co(III) and V(IV) to V(V) during the reduction of Iron(III) to Iron(II).

Table 8. EC₅₀ data of Schiff base and binuclear complexes.

Samples	EC ₅₀ (µg/mL)	EC ₅₀ × 10 ³ (µg/mL)
L ₁	/	–
[(VO) ₂ (L ₂) ₂]	/	–
[Co ₂ (L ₂)(L ₃) ₂]	/	–
[Cu ₂ (L ₂) ₂ (L ₃) ₂]	/	–
VitC	9.777 ± 0.520 ^a	0.652 ± 0.029 ^a

**Figure 10.** Ferric ion reducing power of the complexes [(VO)₂(L₁)₂], [Co₂(L₁)(L₂)₂] and Vitamin C at different concentrations.**Figure 11.** Histogram of the OD of VO(IV) and Co(II) complexes and Vitamin C studied by FRAP at different concentrations.

6. Conclusion

We have synthesized a new Schiff base (L_1) derived from 2-aminopyrimidine and 2-benzoylpyridine. The reaction of 1-phenyl-1-(pyridin-2-yl)-N-(pyrimidin-2-yl)methanimine dihydrate (L_1) with salts of V(IV), Co(II) and Cu(II) in a molar ratio of 2:1, resulted in the hydrolysis of L_1 to give binuclear metal complexes of 2-benzoylpyridine (L_2) and phenyl(pyridin-2-yl)methanediol (L_3) and to give alkoxo bridged binuclear complexes. The results of elemental analysis, molar conductivity measurement and spectral analyzes (FT-IR, Uv-Vis) support the suggested structures of metal complexes. The Schiff base and some of the complexes showed no antimicrobial activity but for the $[(VO)_2(L_2)_2]$ complex which was found to be active against *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* strains. Antioxidant test results revealed that $[(VO)_2(L_2)_2]$ and $[Co_2(L_2)(L_3)_2]$ complexes had higher activity than the reference antioxidant (vitamin C).

Acknowledgements

The authors acknowledge the Faculty of Chemistry, Bielefeld University (Germany) and the Department of Chemistry of the University of Zululand (South Africa) for helping with some of the analysis. The authors thank Dr. Hans-Georg Stammler of the Faculty of Chemistry, Bielefeld University for X-ray crystal structure data.

Funding

This work was partly funded under the “*Fond de modernisation et d'appui a la recherche*” state subsidy to Higher Education University Teachers of Cameroon.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflicts of interest regarding the publication of this paper.

References

- [1] Pandey, S. and Srivastava, R.S. (2011) Synthesis and Characterization of Some Heterocyclic Schiff Bases: Potential Anticonvulsant Agents. *Medicinal Chemistry Research*, **20**, 1091-1101. <https://doi.org/10.1007/s00044-010-9441-z>
- [2] Fromm, K.M. (2013) Silver Coordination Compounds with Antimicrobial Properties. *Applied Organometallic Chemistry*, **27**, 683-687. <https://doi.org/10.1002/aoc.3047>
- [3] Glišić, B.D. and Djuran, M.I. (2014) Gold Complexes as Antimicrobial Agents: An Overview of Different Biological Activities in Relation to the Oxidation State of the Gold Ion and the Ligand Structure. *Dalton Transactions*, **43**, 5950-5969. <https://doi.org/10.1039/C4DT00022F>
- [4] Polo-Cerón, D. (2019) Cu(II) and Ni(II) Complexes with New Tridentate NNS Thiosemicarbazones: Synthesis, Characterisation, DNA Interaction, and Antibacterial Activity. *Bioinorganic Chemistry and Applications*, **2019**, Article ID: 3520837.

- <https://doi.org/10.1155/2019/3520837>
- [5] Alwan, S.M. and Al-Kaabi, J.A-S. (2014) Synthesis and Preliminary Antimicrobial Activity of New Schiff Bases of Pyrido[1,2-a] Pyrimidine Derivatives with Certain Amino Acid. *Medicinal Chemistry*, **4**, 635-639. <https://doi.org/10.4172/2161-0444.1000206>
- [6] Chioma, F., Ekennia, A.C., Osowole, A.A., Okafor, S.N., Ibeji, C.U., Onwudiwe, D.C. and Ujam, O.T. (2018) Synthesis, Characterization, *In-Vitro* Antimicrobial Properties, Molecular Docking and DFT Studies of 3-[(*E*)-[(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)imino]methyl]naphthalen-2-ol and Heteroleptic Mn(II), Co(II), Ni(II) and Zn(II) Complexes. *Open Chemistry*, **16**, 184-200. <https://doi.org/10.1515/chem-2018-0020>
- [7] Amr, E.A., Ashraf, M.M., Salwa, F.M., Nagla, A.A. and Hammam, A.G. (2006) Anticancer Activities of Some Newly Synthesized Pyridine, Pyrane, and Pyrimidine Derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **14**, 5481-5488. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2006.04.045>
- [8] Srivastva, A.N., Singh, N.P. and Shriwastaw, C.K. (2016) *In Vitro* Antibacterial and Antifungal Activities of Binuclear Transition Metal Complexes of ONNO Schiff Base and 5-Methyl-2,6-pyrimidine-dione and Their Spectroscopic Validation. *Arabian Journal of Chemistry*, **9**, 48-61. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.10.004>
- [9] Bencini, A., Ciofini, I., Daul, C.A. and Ferretti, A. (1999) Ground and Excited State Properties and Vibronic Coupling Analysis of the Creutz-Taube Ion, $[(\text{NH}_3)_5\text{Ru-pyrazine-Ru}(\text{NH}_3)_5]^{5+}$, Using DFT. *Journal of the American Chemical Society*, **121**, 11418-11424. <https://doi.org/10.1021/ja9920258>
- [10] Arun, T., Subramanian, R. and Raman, N. (2016) Novel Bio-Essential Metal Based Complexes Linked by Heterocyclic Ligand: Synthesis, Structural Elucidation, Biological Investigation and Docking Analysis. *Journal of Photochemistry and Photobiology B*, **154**, 67-76. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2015.11.011>
- [11] Garagorri, D.B. and Kirchner, K. (2008) Modularly Designed Transition Metal PNP and PCP Pincer Complexes Based on Aminophosphines: Synthesis and Catalytic. *Accounts of Chemical Research*, **41**, 201. <https://doi.org/10.1021/ar700129q>
- [12] Gruenwald, K.R., Kirillov, A.M., Haukka, M., Sanchiz, J. and Pombeiro, A.J.L. (2009) Mono-, Di- and Polynuclear Copper(II) Compounds Derived from N-butyl-diethanolamine: Structural Features, Magnetism and Catalytic Activity for the Mild Peroxidative Oxidation of Cyclohexane. *Dalton Transactions*, **12**, 2109-2120. <https://doi.org/10.1039/b813160k>
- [13] Venegas-Yazigi, D., Aravena, D., Spodine, E., Ruiz, E. and Alvarez, S. (2010) Structural and Electronic Effects on the Exchange Interactions in Dinuclear Bis (phenoxo)-Bridged Copper(II) Complexes. *Coordination Chemistry Reviews*, **254**, 2086-2095. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2010.04.003>
- [14] Wannarit, N., Siriwong, K., Chaichit, N., Youngme, S., Costa, R., Moreira, I.P.R. and Illas, F. (2011) New Series of Triply Bridged Dinuclear Cu(II) Compounds: Synthesis, Crystal Structure, Magnetic Properties, and Theoretical Study. *Inorganic Chemistry*, **50**, 10648-10659. <https://doi.org/10.1021/ic200992z>
- [15] Cordes, E.H. and Jencks, W.P. (1962) On the Mechanism of Schiff Base Formation and Hydrolysis. *Journal of the American Chemical Society*, **84**, 832-837. <https://doi.org/10.1021/ja00864a031>
- [16] El-Taher, M.A. (1998) Acceleration Effect of Fe(II), Ni(II) and Cu(II) on the Hydrolysis Rate of Ortho- or Para-Hydroxy Schiff Bases. *Journal of the Chinese Chemical Society*, **45**, 815-820. <https://doi.org/10.1002/jccs.199800123>

- [17] Kumar Naik, K.H., Selvaraj, S. and Naik, N. (2014) Metal Complexes of ONO Donor Schiff Base Ligand as a New Class of Bioactive Compounds; Synthesis, Characterization and Biological Evolution. *Spectrochimica Acta, Part A, Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, **131**, 599-605. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2014.03.038>
- [18] Hossain, M.E., Atam, M.N., Begum, J., Akbar Ali, M. and Nazimuddin, M. (1993) The Preparation, Characterization, Crystal Structure and Biological Activities of Some Copper(II) Complexes of the 2-Benzoylpyridine Schiff Bases of *S*-Methyl- and *S*-Benzylthiocarbazate. *Transition Metal Chemistry*, **18**, 497. <https://doi.org/10.1007/BF00136613>
- [19] Das, K., Jana, A., Konar, S., Chatterjee, S., Mondal, T.K., Barik, A.K. and Kar, A.K. (2013) A New Trinuclear Zinc(II) Complex and a Heptacoordinated Mononuclear Cadmium(II) Complex with an Pyrimidine Derived Schiff Base Ligand: Syntheses, Crystal Structures, Photoluminescence and DFT Calculations. *Journal of Molecular Structure*, **1048**, 98-107. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2013.05.020>
- [20] Dolomanov, O.V., Bourhis, L.J., Gildea, R.J., Howard, J.A.K. and Puschmann, H. (2009) OLEX2: A Complete Structure Solution, Refinement and Analysis Program. *Journal of Applied Crystallography*, **42**, 339-341. <https://doi.org/10.1107/S0021889808042726>
- [21] Sheldrick, G.M. (2015) SHELXT—Integrated Space-Group and Crystal-Structure Determination. *Acta Crystallographica Section A: Foundations*, **71**, 3-8. <https://doi.org/10.1107/S2053273314026370>
- [22] Bauer, A.W., Kirby, W.M., Sherris, J.C. and Turck, M. (1966) Antibiotic Susceptibility Testing by a Standardized Single Disk Method. *American Journal of Clinical Pathology*, **45**, 493-496. https://doi.org/10.1093/ajcp/45.4_ts.493
- [23] Blois, M.S. (1958) Antioxidant Determinations by the Use of a Stable Free Radical. *Nature*, **181**, 1199-1200. <https://doi.org/10.1038/1811199a0>
- [24] Benzie, I.F. and Strain, J.J. (1996) The Ferric Reducing Ability of Plasma (FRAP) as a Measure of "Antioxidant Power": The FRAP Assay. *Analytical Biochemistry*, **239**, 70-76. <https://doi.org/10.1006/abio.1996.0292>
- [25] Topaçli, C. and Topaçli, A. (2002) Infrared Spectra Simulation for Some Sulfonamides by Using Semi-Empirical Methods. *Spectroscopy Letters*, **35**, 207-217. <https://doi.org/10.1081/SL-120003806>
- [26] Aue, W.P., Bartholdi, E. and Ernst, R.R. (1976) Two-Dimensional Spectroscopy Application to Nuclear Magnetic Resonance. *Journal of Chemical Physics*, **64**, 2229-2246. <https://doi.org/10.1063/1.432450>
- [27] Dey, S., Sarkar, S., Zangrando, E., Evans, H.S., Sutter, J.-P. and Chattopadhyay, P. (2011) 2-Benzoylpyridine and Copper(II) Ion in Basic Medium: Hydroxide Nucleophilic Addition Stabilized by Metal Complexation, Reactivity, Crystal Structure, DNA, Binding Study and Magnetic Behavior. *Inorganica Chimica Acta*, **367**, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2010.11.012>
- [28] Ram, N.P., Yogendra, P.S., Yogendra, S., Butcherband, R.J. and Zeller, M. (2016) Unprecedented Copper(II) Mediated *in Situ* Formation of Gem-Diol Binuclear Complexes: A Combined Experimental and Computational Study. *RSC Advances*, **6**, 107379-107398. <https://doi.org/10.1039/C6RA20367A>
- [29] Knight, J.C., Amoroso, A.J., Edwards, P.G., Prabakaran, R. and Singh, N. (2010) The Co-Ordination Chemistry of Bis(2,2'-bipyrid-6'-yl)ketone with First Row Transition Metals: The Reversible Interconversion of a Mononuclear Complex and a Dinuclear Hemiketal Containing Species. *Dalton Transactions*, **39**, 8925-8936. <https://doi.org/10.1039/c0dt00344a>

- [30] Rebolledo, A.P., de Lima, G.M., Gambi, L.N., Speziali, N.L., Maia, D.F., Pinheiro, C.B., Ardisson, J.D., Cortes, M.E. and Beraldo, H. (2003) Tin(IV) Complexes of 2-Benzoylpyridine N(4)-phenyl-thiosemicarbazone: Spectral Characterization, Structural Studies and Antifungal Activity. *Applied Organometallic Chemistry*, **17**, 945-951. <https://doi.org/10.1002/aoc.547>
- [31] Mohamed, G.G., Omar, M.M., and Brahim, A.A. (2009) Biological Activity Studies on Metal Complexes of Novel Tridentate Schiff Base Ligand. Spectroscopic and Thermal Characterization. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **44**, 4801-4812. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.07.028>
- [32] Nofal, Z.M., El-Zahar, M.I. and Abd El-Karim, S.S. (2000) Novel Coumarin Derivatives with Expected Biological Activity. *Molecules*, **5**, 99-113. <https://doi.org/10.3390/50200099>
- [33] Imran, A., Waseem, A.W. and Kishwar, S. (2013) Empirical Formulae to Molecular Structures of Metal Complexes by Molar Conductance. *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry*, **43**, 1162-1170. <https://doi.org/10.1080/15533174.2012.756898>
- [34] Geary, W.J. (1971) The Use of Conductivity Measurements in Organic Solvents for the Characterisation of Coordination Compounds. *Coordination Chemistry Reviews*, **7**, 81. [https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(00\)80009-0](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(00)80009-0)
- [35] Mendes, I.C., Botion, L.M., Ferreira, A.V., Castellano, E.E. and Beraldo, H. (2009) Vanadium Complexes with 2-Pyridineformamide Thiosemicarbazones: *In Vitro* Studies of Insulinlike Activity. *Inorganica Chimica Acta*, **362**, 414-420. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2008.04.029>
- [36] Kasumov, T.V., Koksai, F., Aslanoglu, M. and Yerli, Y. (2010) Synthesis, Spectroscopic Characterization and Reactivity Studies of Oxovanadium(IV) Complexes with Bulky N,N'-polymethylenebis(3,5-'Bu₂salicylaldimine) Ligands. *Spectrochimica Acta, Part A*, **77**, 630-637. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2010.06.040>
- [37] Ahmadi, R.A., Hasanvand, F., Bruno, G., Rudbari, H.A. and Amani, S. (2013) Synthesis, Spectroscopy, and Magnetic Characterization of Copper(II) and Cobalt(II) Complexes with 2-Amino-5-bromopyridine as Ligand. *Russian Journal of Coordination Chemistry*, **39**, 867-871. <https://doi.org/10.1134/S1070328413110018>
- [38] Karagözler, A., Erdag, C.S. and Çalmaz, E.Y. (2008) Antioxydant Activity and Proline Content of Leaf Extracts from *Dorystoechas Hastate*. *Food Chemistry*, **111**, 400-407. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2008.03.089>
- [39] Liu, L.X., Sun, Y., Laura, T.L., Liang, X.F., Ye, H. and Zeng, X.X. (2009) Determination of Polyphenolic Content and Antioxidant Activity of Kudingcha Made from *Ilex Kudingcha*. *Food Chemistry*, **112**, 35-41. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2008.05.038>



Scholars Research Library

Der Pharma Chemica, 2015, 7(5):101-106
(<http://derpharmachemica.com/archive.html>)



ISSN 0975-413X
CODEN (USA): PCHHAX

Antimicrobial and antioxidant studies on some transition metal complexes derived from the Schiff base ligand, 4-hydroxypent-3-en-2-ylideneaminophenol

Francis K. Ngounoue¹, Evans N. Mainsah², Aseng M. Conde³, Awawou G. Paboudam¹, Sally-Judith E. Ntum¹, Walter K. Ndamukong¹, Choumkeu Mbakop Vanessa¹ and Peter T Ndifon^{1*}

¹Department of Inorganic Chemistry, Faculty of Science, University of Yaoundé1, Yaoundé, Cameroon

²Department of Chemistry, University of Buea, Buea, Cameroon

³Department of Inorganic Chemistry, Faculty of Science, University of Douala, Cameroon

ABSTRACT

A series of metal complexes have been synthesised using the Schiff base ligand, 4-hydroxypent-3-en-2-ylideneaminophenol, (L_1) derived from the condensation reaction of 2-aminophenol with acetyl acetone in ethanol. This series of $M-L_1$ complexes ($M=Fe(III), Co(II), Mn(II), Cu(II)$ and $Zn(II)$) were characterized by spectroscopic techniques (IR, UV-visible), elemental analysis, and conductivity measurement. The analytical results reveal that the Schiff base acted as a tridentate ligand and coordinated to the metal ion in a 1:1 M: L stoichiometric ratio. The $Fe(III)$, $Mn(II)$ and $Co(II)$ complexes showed octahedral geometry, while the $Zn(II)$ and $Cu(II)$ complexes showed tetrahedral geometry. *In vitro* antibacterial activity of the Schiff base ligand and its metal complexes carried out on four bacterial strains (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. typhi*, *S. aureus*) and four fungal strains (*C. albicans* ATCC 12C, *C. albicans* ATCC P37037, *C. albicans* ATCC P37039, *C. neoformans*) showed higher activity of the complexes compared to the ligand. The Schiff base and its metal complexes showed antioxidant (free radical scavenging) activities when compared to garlic acid.

Keywords: Schiff base ligand, Metal complexes, antimicrobial, antioxidant activity.

INTRODUCTION

Schiff's bases are an important class of organic compounds due to their excellent coordination chemistry and their wide range of industrial and biological applications [1-3]. They are excellent coordinating compounds forming stable complexes with transition metal ions. Schiff's bases and their metal complexes have been used as catalysts for the epoxydation of olefins, photo-stabilisation of polymers [2, 3] and for the polymerisation of metals complexes. They have also been shown to exhibit a broad range of antifungal, anti-inflammatory, and antituberculosis properties [1, 4-6].

The common structural feature of Schiff's base ligands is the azomethine group, $RHC=NR'$ where R and R' are alkyl or aryl groups. The presence of the imine group in Schiff's bases has been shown to account for the observed biological activities [7- 9]. Coordination of the Schiff bases to different metal atoms has shown to enhance the observed biological activity [9].

In recent decades, the incidence of bacterial resistance to existing drugs has become a major worldwide concern and necessitating the development of new molecules to fight this drug resistance by pathogens.

In this paper we report the synthesis of some metal complexes of the Schiff base ligand, 4-hydroxypent-3-en-2-ylideneaminophenol, (L_1) derived from 2-aminophenol and acetyl acetone as well as their antimicrobial properties. The free radical scavenging activity of the Schiff base ligand L_1 and that of the transition metal complexes is evaluated and compared to that of Garlic Acid (GA).

MATERIALS AND METHODS

All chemicals are of reagent grade and were used without further purification. The solvents were purified by standard methods. Elemental analysis for C, H, N were carried out on a Fisons instrument 1108 CHNS/O analyser while quantitative estimation of metals was done using the atomic absorption technique on the Perkins-Elmer model 2400 series II instrument. Infrared spectra were recorded on an Alpha-Bruke and Perkins Elmer spectrometer while UV-visible spectra were recorded on a HACH DR 3900 spectrophotometer. Conductivity measurements were made on 10^{-3} M solutions of the complexes in water at 25°C using the HANNA, Hi9811-5. Melting points were determined using Stuart Melting point Apparatus. Thermogravimetric analysis was carried out using Perkin-Elmer Pyris 6 TGA up to 900°C in a closed perforated aluminium pan.

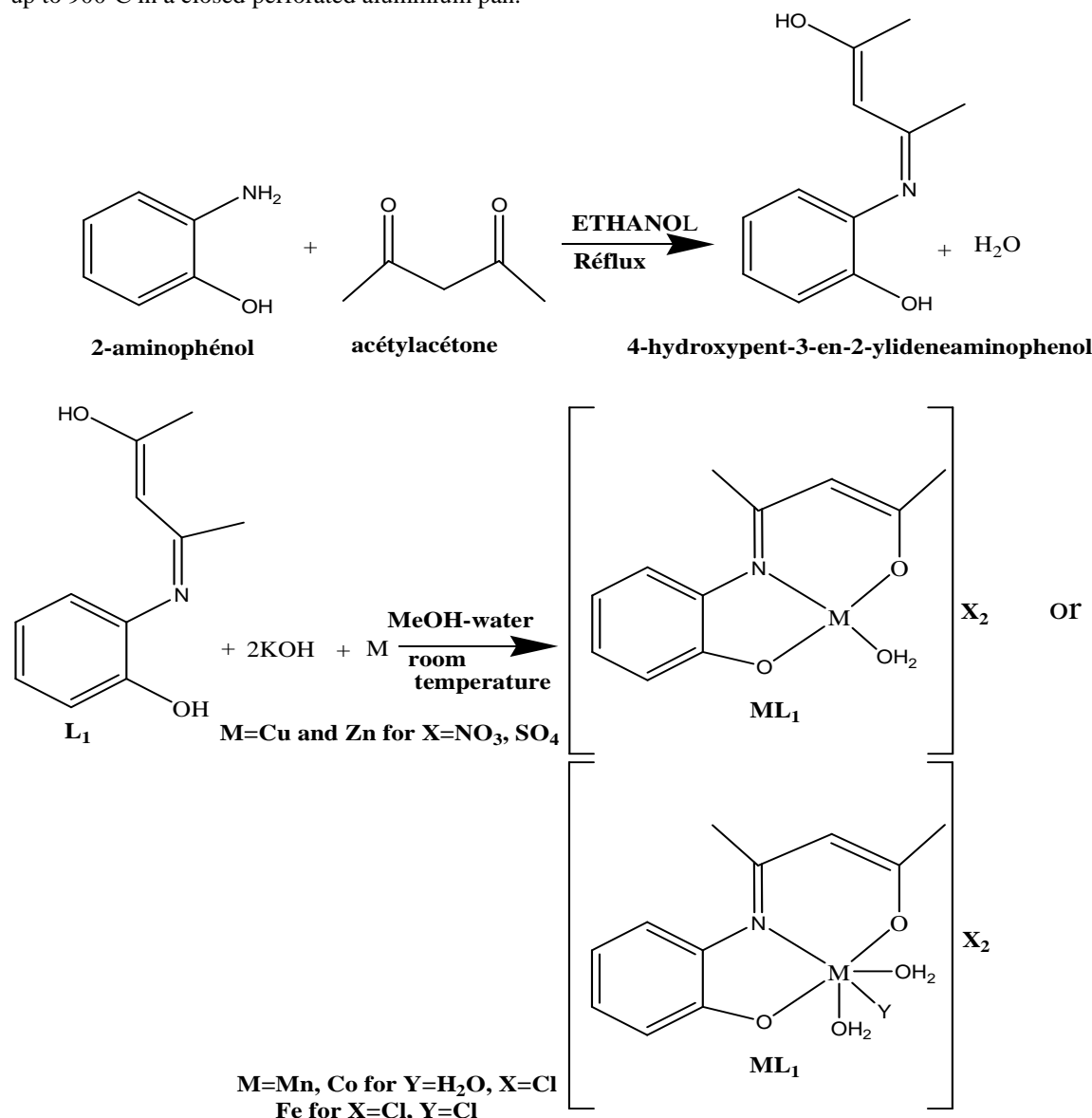


Figure 1: Schematic representation of the synthesis of the ligand, L_1 and its complexes

Synthesis

Synthesis of Schiff base

2-aminophenol (4.4 g; 40 mmol) was dissolved in 20 mL of ethanol in a 100 mL beaker at 50-60°C. A solution of acetylacetone (4.12 mL; 40 mmol) predissolved in 5 mL of ethanol was added drop wise to the 2-aminophenol solution while stirring. The mixture was heated under reflux for 5 hours in a water bath at a temperature of 80°C and

allowed to cool. A yellow precipitate was obtained, which was filtered, dried and weighed ($m = 5.54$ g representing a yield of 72 %).

Synthesis of metal Complexes

All complexes were prepared by gradually adding a methanol solution of the ligand to an aqueous solution of the corresponding metal salt. The preparation of the Cobalt(II) complex will illustrate this synthesis. A solution of 4-hydroxypent-3-en-2-ylideneaminophenol (L_1) (0.78 g; 2.8 mmol) and KOH (0.11 g; 5.6 mmol) in 20 mL methanol was added gradually with stirring to a 10 mL aqueous solution of cobalt (II) nitrate (2.8 mmol). The mixture was stirred for (3-4) hrs at 25°C. The resulting solution was allowed to stand at room temperature until the solvent evaporated to half its volume. The coloured complexes separated out and the product was filtered, washed several times with ethanol and recrystallized from hot ethanol and air dried at room temperature (yield 58-80 %). Figure 1 represents the scheme for the synthesis of the ligand and its complexes.

Antimicrobial activities

Antibacterial activities of ligand (L_1) and complexes were carried out against *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. typhi*, *S. aureu* and antifungal activities against *C. albicans* ATCC 12C, *C. albicans* ATCC P37037, *C. albicans* ATCC P37039, *C. neoformans* using Mueller Hilton agar solidified medium for bacterial strains and Sabouraud dextrose agar for the fungal strains. The disks impregnated test products were deposited on the surface of petri dishes seeded and incubated aerobically at 37°C for bacterial strains and at 25°C for fungal strains for 24 hours. The diameter (mm) of the area of inhibition around each disc was measured after 24 hours.

Antioxidant activity by DPPH radical scavenging activity

The 1, 1-Diphenyl-2-picryl hydrazyl (DPPH) radical scavenging activity was measured by spectrophotometric method at 517 nm. To a methanolic solution of DPPH (0.01 mmol) and garlic acid (GA), ligand(L_1) and complexes were added separately at different concentrations (0.5, 1.5, 2, 2.5 mg/mL) and an equal amount of methanol (2 mL) was added as control. After 30 min at 30°C, absorbance was measured. The activity was compared with that of garlic acid which was used as a standard antioxidant. The percentage of free radical scavenging was calculated by using the following equation.

$$\text{Percentage of scavenging activity} = \frac{A_o - A_e}{A_o} \times 100$$

Where A_o corresponds to the absorbance of DPPH without sample and A_e corresponds to the absorbance of sample with complex or ligand. A_o is the absorbance of sample containing only DPPH (blank). The % inhibitions were plotted against the respective concentrations used and from the graph, the the concentration causing 50% inhibition IC_{50} values were calculated [10-12].

RESULTS AND DISCUSSION

Complexes obtained by reaction of the some metals ions with 4-hydroxypent-3-en-2-ylideneaminophenol show different melting points than the ligand indicating that new compounds are formed. They are all coloured, non-hygroscopic and thermally stable suggesting a strong metal-ligand bond. The complexes are soluble in common polar solvents such as water, ethanol, methanol and acetone. The molar conductance values of complexes measured in water range from 121.2-277.1 $\Omega^{-1}\text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$ suggesting that they are either 1:1 or 1:2 type electrolytes [13]. All analytical and physical data are shown in Table 1.

The azomethine IR band of the free ligand occurs at 1650 cm^{-1} . This band is shifted to 1610-1637 cm^{-1} on coordination, indicating the involvement of the azomethine nitrogen in coordination.

This is also confirmed by the presence of new bands around 491-409 cm^{-1} assigned to metal-Nitrogen bond [14]. The absence of the phenolic (-OH) band in all the spectra of the metal complexes suggests the involvement of the phenolic oxygen in bonding through deprotonation of the OH group. The band at 1250 cm^{-1} in the free ligand attributed to the =C-O stretch is shifted to about 1200 cm^{-1} in the complexes while new bands are observed at 528-580 cm^{-1} which could be assigned to the metal-oxygen bond.

The electronic absorption spectra of Mn(II) and Fe(III) complexes revealed bands at 23,809 cm^{-1} and 22,936 cm^{-1} respectively which can be attributed to the ${}^6A_{1g} \rightarrow {}^4T_{2g}$ (G) transition suggesting octahedral environment[15]. The spectrum of cobalt revealed two bands at 22,471 cm^{-1} and 19,230 cm^{-1} attributed for the ${}^4T_{1g}(F) \rightarrow {}^4T_{1g}(P)$ transition also suggesting the octahedral geometry [15]. The electronic spectrum of Cu(II) complex shows bands at 22,727 cm^{-1} assigned ${}^2B_{1g} \rightarrow {}^2A_{1g}$ transition indicated the square-planar geometry. The absence of any band below 10000 cm^{-1} excludes the possibility of tetrahedral geometry [16].

Table 1: Physical Properties and Elemental analytical data for L₁ and its Metal Complexes

Compound	Colour	Melting point °C	Molar conductance (ohm ⁻¹ cm ² mol ⁻¹)	Elemental analyses Expt. (Calc.)		
				C	H	N
L ₁ = C ₁₁ H ₁₃ NO ₂	Yellow	192 °C	—	69.21.(69.09)	6.75.(6.85)	7.35(7.32)
[MnL ₁ (H ₂ O) ₂]Cl ₂ (MnL ₁)	Reddish brown	>260 °C	131.7	37.52.(37.63)	4.13(4.31)	4.42(3.99)
[Fe L ₁ Cl(H ₂ O) ₂]Cl ₂ .H ₂ O (FeL ₁)	Rust brown	>260 °C	277.1	32.85(32.58)	3.92(4.23)	3.95(3.45)
[ZnL ₁ H ₂ O]SO ₄ .5H ₂ O (ZnL ₁)	Pale yellow	>260 °C	121.2	28.96(28.80)	4.35(5.05)	3.02(3.05)
[Co L ₁ (H ₂ O) ₃] Cl ₂ (CoL ₁)	Dark brown	160°C	138.4	35.48(35.41)	4.46(4.59)	3.72(3.75)
[Cu L ₁ H ₂ O](NO ₃) ₂ (CuL ₁)	Green	> 360 °C	134.7	34.85(33.47)	2.88(3.32)	10.85(10.64)

Thermo gravimetric analysis

The Thermogravimetric analysis of Fe(III) complex is used to exemplify the decomposition of these metal complexes and shows a mass loss at 78°C corresponding to the loss of lattice water molecule. The second mass loss obtained at 210°C (80 %) corresponds to the loss of Schiff base ligand which is probably decomposed into gases. At 465°C, the thermogram shows a residue representing 4% mass corresponding to the metal oxide residue [17-20].

The differential thermal analysis (DTA) curve shows endothermic processes at 75-110°C consistent with the loss of lattice water molecule and the endothermic processes at 150-250°C corresponding to the decomposition of Schiff base ligand and the formation of iron oxide residue.

Antimicrobial activity

The antimicrobial activities of the ligand L₁ and the transition metal complexes were evaluated for their *in vitro* antibacterial activities against *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. typhi*, *S. aureus*, and antifungal activities against *C. albicans* ATCC 12C, *C. albicans* ATCC P37037, *C. albicans* ATCC P37039 and *C. Neoformans*.

Antimicrobial activity was evaluated by measuring the diameter of the inhibition zones (mm) observed with respect to each microbial strain, using a calliper. Each test was performed three times and the results are shown on Table 2.

The ligand L₁ shows moderate activity on the bacteria *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, and on the fungi strains, *C. albicans* ATCC12C because the DZI range between 10-24 mm.

The MnL₁ complex (L₁ =4-hydroxypent-3-en-2-ylideneaminophenol) showed low activity on both bacterial and fungal strains while CoL₁ and CuL₁ complexes exhibited moderate activity on most of the bacterial strains. FeL₁, CoL₁ and ZnL₁ complexes also showed moderate activity on some of the fungal strains. CuL₁ complex exhibited antifungal activities which were higher than the reference antibiotic.

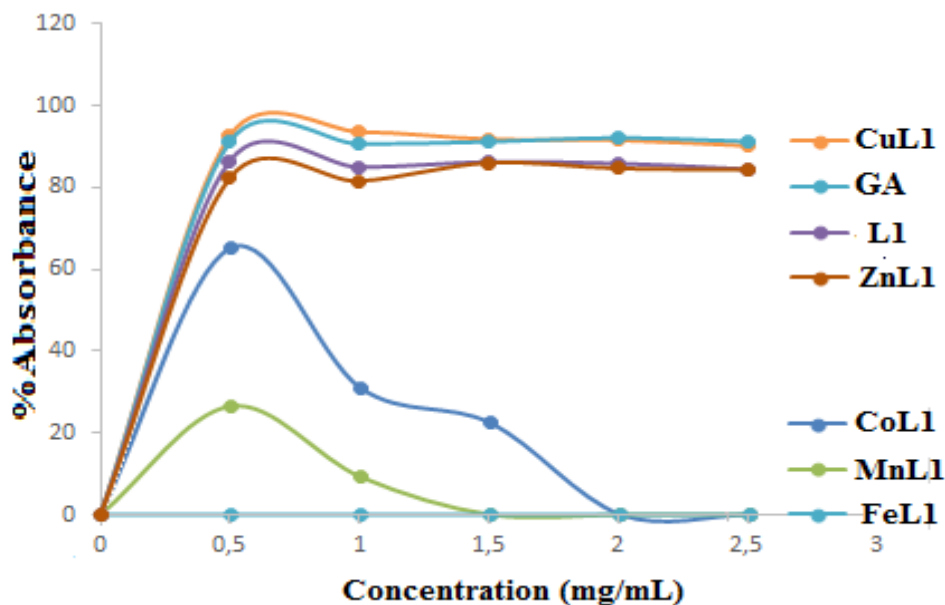
The DZI values of show that most of the metal complexes with 4-hydroxypent-3-en-2-ylideneaminophenol as ligand are active on the bacteria and yeast strains used for this study. It is clear from this study that coordination of the Schiff base affects the biological activity of the ligand. Coordination enhances the activity for CuL₁ while CoL₁, ZnL₁, FeL₁ and MnL₁ complexes showed less activity compared to the reference antibiotics and the ligand.

Table 2: Growth Inhibition Zone of Microbes in mm.

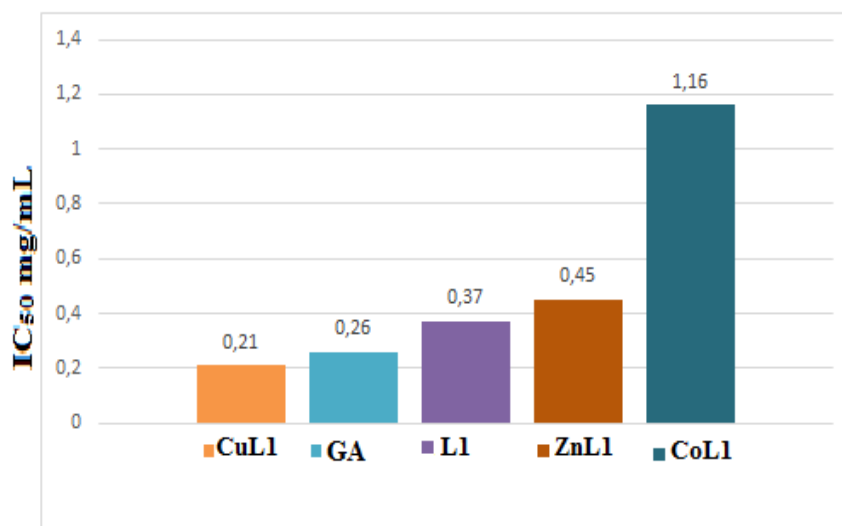
Compound	Bacteria				Fungi			
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Salmonella typhi</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i> ATCC 12C	<i>Candida albicans</i> ATCC P37037	<i>Candida albicans</i> ATCC P37039	<i>Cryptococcus neoformans</i>
L ₁	17,5±0,70	12±0	0±0	11,5±0,70	24±0	5±7,07	0±0	6±0
MnL ₁	6±0	6±0	10,33±0,57	7±0	6±0	6±0	6±0	6±0
FeL ₁	7,66±1,15	6±0	11,33±0,57	6±0	12,66±1,15	13,66±1,15	6,66±0,57	6±0
CoL ₁	20±0	14±0	10±0	12,5±0,70	10,5±0,70	15,5±2,12	14±1,41	12,5±0,70
CuL ₁	12±1,41	12±0	0±0	11,5±0,70	30±5,65	22,5±2,12	26±0	10±0
ZnL ₁	7,33±0,57	6±0	6±0	8,66±1,15	9±0	13,33±0,57	7±0	6±0
Ciprofloxacin	14±0	28±1,73	30±0	29±1,73	/	/	/	/
Doxycycline	12±0	28,5±2,12	29±1,73	13,33±1,52	/	/	/	/
Fuconazole	/	/	/	/	19±3,46	19,66±0,57	29,66±0,57	12,66±1,15
Nystatine	/	/	/	/	28,33±1,52	12,33±0,57	19±1	15±0

The antioxidant (radical scavenging) activity of 1, 1- Diphenyl-2-picryl hydrazyl (DPPH)

Figures 1(a) and 1(b) show the free radical scavenging activity of Garlic Acid (GA), the Schiff base ligand L_1 and the transition metal complexes. At a concentration of 5 mg /mL, the scavenging activities of the CuL_1 , L_1 , ZnL_1 , CoL_1 and MnL_1 are 92.58, 86.44, 82.30, 66.02, 27.75% respectively, while at the same concentration, the activity of garlic acid (reference antioxidant) is 91.13 %. This means that CuL_1 , L_1 and ZnL_1 exhibited significant free radical scavenging activity. The scavenging activities of CoL_1 and MnL_1 were less significant. The IC_{50} of CuL_1 , L_1 , ZnL_1 , and CoL_1 are 0.21, 0.37, 0.45 and 1.16 mg/mL respectively. The IC_{50} of CuL_1 is less than the IC_{50} of GA which is 0.26 mg/mL suggesting that CuL_1 complex is more active. The order of the IC_{50} is thus, $CuL_1 > GA > L_1 > ZnL_1 > CoL_1$ with CoL_1 exhibiting the least antioxidant activity.



4a) The scavenging activity of the DPPH radical

4b) IC_{50} for GA, L_1 and M- L_1 complexesFigure 4: Free radical scavenging activity of the Garlic Acid (GA), the Schiff base ligand L_1 and the transition metal complexes**CONCLUSION**

The metal complexes of 4-hydroxyphenyl-3-en-2-ylideneaminophenol have tetrahedral and octahedral geometry and exhibited strong to moderate antibacterial activities. Cu(II) and Co(II) complexes are more effective as antibacterial agents than their precursor ligand. These compounds can serve as good targets for the design of antimicrobial

agents. All the compounds showed varying antioxidant (free radical scavenging) activities when compared to garlic acid.

Acknowledgement

The authors thank the University of Zululand in South Africa and the University of Reims Champagne-Ardenne, France for assisting with some of the analysis and the microbiology laboratory of the University of Dschang for the biological tests.

REFERENCES

- [1] Gupta C., Satur K. *Coord. Chem. Rev.* (2008), **52**, 1420-1450.
- [2] Sivasan M., Theodore david S. *J. Indian Chem. SOC.* (2000), **77**, 220.
- [3] Yousif E., Salih N., Salimon J. *J. Appl. Polym. Sci.* **120**, 2207-2214.
- [4] Nejo A., Kolawole G., Ayorinde O., Muller J. *Inter. J. Drug. For. Res.* (2011), **2(4)**, 196-209.
- [5] Evans N Mainsah, Peter T Ndifon, Emmanuel N Nfor and Julius N Njapba. *Bull. Chem. Soc3. Eth.* (2013), **27(3)**, 1-10.
- [6] Salomon J., Salih N., Ibrahim H., Yousif E. *Asian. J. Chem.* **22(7)**, 5289-5296.
- [7] Guo Z., Xing R., Liu S., Zhong Z., Ji X., wang L. *Carbohydr. Res.* (2007), **342(10)**, 1329-1332.
- [8] Li Y., Yang ZS., Zhang H., Cao BJ., Wang FD. *Bioorg. Med. Chem.* (2003), **11**, 4363-4368.
- [9] Usharani M., Akila E., Rajavel R. *J. Chem. Pharm. Res.* (2012), **4(1)**, 726-731.
- [10] Sreejayan N., Rao M. *J. Pharm. Pharmacology*, (1990), **58**, 237.
- [11] Molyneux P., klanakarin S. *J. Sci. Technol.* (2004), **26**, 211-219.
- [12] Topcu G., Ertas A., Kolak U., Ulubelen M. *Arkivoc.* (2007), **7**, 195-208.
- [13] Manjula B., Arulantony S. *Asian. J. Bio. Pharm. Res.* (2013), **3,4**.
- [14] Shamsipur M., Sadeghi S., Naeimi H., Sharghi H. *Polish pjc.* (2000), **74**, 231-238.
- [15] Lappert M, (1968), *Physical Inorganique Chemistry*, ED :A. B. P LEVEL, *elsever publishing company*, Toronto, p 362.
- [16] Sunitha M., Jogi P., Gyanakumari C. *J. Chem. Pharm. Res.* (2012), **4(3)**, 1553-1561.
- [17] alkanes with transition metal ions and their thermokinetic and biological studies. *J. Coord. Chem.* (2005), **58**, 1145.
- [18] Modi C., Patel S., Patel M. *J. Therm. Anal. Cal.* (2007), **87**, 441.
- [19] Mohamed G., Abd El-Wahab Z. *J. Therm. Anal. Cal.*, (2003), **73**, 347.
- [20] Mohamed G., Nour El-Dien F., Nadia El-Gamel A. *J. Therm. Anal. Cal.* (2002), **67**, 135.

ANNEXE II : Données cristallographiques du complexe C₅₁H₄₀Cu₂N₇O₁₂

Table 1 Crystal data and structure refinement for C₅₁H₄₀Cu₂N₇O₁₂.

Identification code	Noulala08
Empirical formula	C ₅₁ H ₄₀ Cu ₂ N ₇ O ₁₂
Formula weight	1081.04
Temperature/K	95.01(10)
Crystal system	monoclinic
Space group	P2 ₁ /n
a/Å	18.3200(4)
b/Å	13.9885(4)
c/Å	18.6759(5)
α/°	90
β/°	101.765(2)
γ/°	90
Volume/Å ³	4685.5(2)
Z	4
ρ _{calc} /cm ³	1.5324
μ/mm ⁻¹	0.985
F(000)	2231.8
Crystal size/mm ³	N/A × N/A × N/A
Radiation/Å	Mo Kα (λ = 0.71073)
2θ range for data collection/°	3.5 to 64.22
Index ranges	-27 ≤ h ≤ 26, -19 ≤ k ≤ 19, -27 ≤ l ≤ 13
Reflections collected	30842
Independent reflections	14639 [R _{int} = 0.0337, R _{sigma} = 0.0595]
Reflections with I ≥ 2u(I)	10704
Data/restraints/parameters	14639/47/672
Goodness-of-fit on F ²	1.041
Final R indexes [I ≥ 2u(I)]	R ₁ = 0.0558, wR ₂ = 0.1313
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.0822, wR ₂ = 0.1500
Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³	1.28/-1.44

Table 2 Fractional Atomic Coordinates ($\times 10^4$) and Equivalent Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for $\text{C}_{51}\text{H}_{40}\text{Cu}_2\text{N}_7\text{O}_{12}$. U_{eq} is defined as 1/3 of the trace of the orthogonalised U_{IJ} tensor.

Atom	x	y	z	U(eq)
Cu1	1782.64(16)	3469.6(2)	5302.80(17)	11.66(8)
Cu2	3317.83(16)	3443.1(2)	4932.82(17)	12.24(8)
O11	2274.5(10)	3576.6(14)	4486.7(10)	13.0(4)
O26	2845.3(10)	3396.8(14)	5754.0(10)	13.5(4)
O40	1503.6(11)	1702.3(15)	5317.8(11)	19.3(4)
O54	3551.4(11)	1778.7(15)	4705.9(11)	17.5(4)
O25	3178.6(11)	4185.3(15)	6864.9(11)	20.0(4)
O10	2006.8(11)	4462.0(16)	3412.2(11)	20.7(4)
O61	1907.0(12)	5218.7(16)	5487.0(12)	21.1(4)
N12	883.0(12)	3595.1(17)	4509.7(12)	13.9(4)
N32	4235.7(12)	3411.8(16)	5707.5(12)	13.1(4)
N47	3758.7(12)	3460.6(17)	4048.5(12)	13.2(4)
N46	1324.2(11)	3229.4(17)	6174.6(12)	13.0(4)
O62	4258.2(16)	6664(2)	5776.5(16)	43.5(7)
C27	4105.0(14)	3350.0(19)	6388.9(14)	12.8(5)
C53	3925.6(14)	1754(2)	4233.3(14)	14.5(5)
C13	1026.7(14)	3647(2)	3834.9(15)	14.4(5)
C18	3093.5(14)	2500(2)	6863.8(15)	16.2(5)
C41	1151.6(14)	2334(2)	6370.0(14)	14.4(5)
C3	2011.2(14)	2766(2)	3329.8(14)	16.0(5)
C24	3282.9(14)	3372.6(19)	6457.3(14)	12.6(5)
C43	964.0(15)	2892(2)	7530.8(15)	20.6(6)
C39	1170.8(15)	1559(2)	5814.4(15)	15.5(5)
C42	993.0(15)	2141(2)	7050.1(15)	17.8(5)
C52	3783.3(15)	4259(2)	3667.5(15)	17.8(5)
C17	167.1(15)	3650(2)	4591.2(16)	17.8(5)
O66	1738.0(17)	6189(2)	4095.5(17)	34.3(7)
C45	1279.8(15)	3942(2)	6635.8(15)	17.0(5)
C30	5548.0(15)	3354(2)	6200.3(16)	18.8(5)
C28	4679.7(14)	3282(2)	6997.8(15)	16.9(5)
C33	781.3(16)	641(2)	5888.6(15)	18.6(5)
C8	2200.0(15)	2869(2)	2645.6(15)	20.3(6)
C55	4327.8(16)	874(2)	4092.9(15)	18.2(5)
C9	1851.5(14)	3625(2)	3773.5(13)	13.3(5)
N63	3832.5(16)	5992(2)	5764.7(18)	33.3(7)

Annexe 2

C14	461.6(15)	3726(2)	3216.6(15)	19.7(6)
C29	5411.4(15)	3276(2)	6903.1(16)	18.8(6)
C44	1090.2(16)	3802(2)	7313.6(16)	21.1(6)
C50	4210.5(16)	3426(2)	2714.1(16)	21.0(6)
C49	4199.1(15)	2589(2)	3115.5(15)	17.7(5)
C16	-423.1(15)	3729(2)	4002.1(16)	19.8(6)
C48	3978.7(14)	2630(2)	3781.2(14)	14.1(5)
C31	4949.3(14)	3426(2)	5615.8(15)	16.3(5)
C23	3031.6(15)	1627(2)	6506.0(18)	22.8(6)
C4	1974.3(15)	1861(2)	3622.2(16)	19.7(6)
O65	3608(2)	5498(2)	5211(2)	72.0(11)
C51	4012.0(16)	4273(2)	3000.4(16)	22.6(6)
C58	5077.4(19)	-787(3)	3872.0(17)	29.3(7)
C19	2971.6(15)	2557(3)	7574.1(16)	24.4(7)
C7	2378.4(16)	2062(3)	2277.2(17)	27.5(7)
C56	3954.3(17)	7(2)	4019.9(17)	24.5(6)
C15	-274.9(15)	3762(2)	3300.5(16)	20.1(6)
C36	63.0(19)	-1087(2)	5993.9(17)	28.1(7)
N67	1069.5(19)	6524(2)	3948(2)	40.1(8)
C5	2142.7(16)	1053(2)	3248.9(18)	24.9(6)
C6	2351.2(16)	1160(3)	2575.1(18)	28.6(7)
C22	2836.6(17)	808(2)	6843(2)	34.2(8)
C37	-281.9(18)	-241(2)	6110.8(17)	27.4(7)
C34	1112.8(18)	-212(2)	5745.6(18)	25.5(6)
C38	79.9(17)	624(2)	6065.7(16)	22.5(6)
C60	5080.7(16)	912(2)	4057.5(16)	21.7(6)
C59	5454.9(18)	71(3)	3961.4(17)	27.9(7)
C20	2768.2(17)	1734(3)	7911(2)	37.0(10)
C57	4329(2)	-821(3)	3894(2)	32.8(8)
C35	755(2)	-1074(2)	5808.2(19)	30.8(7)
C21	2703.0(17)	870(3)	7542(2)	40.7(10)
O69	549(3)	6004(3)	3921(3)	62.4(11)
O64B	3427(3)	5846(4)	6200(3)	39.9(10)
O68	999(3)	7416(3)	3895(3)	67.0(12)
O64A	3872(5)	5770(5)	6493(4)	39.9(10)
O68A	566(12)	7142(15)	3987(12)	67.0(12)
O69A	828(11)	5765(14)	4296(12)	62.4(11)
O66A	1291(7)	6149(10)	3378(7)	34.3(7)

O1	2261(4)	-1387(4)	4197(3)	123(2)
C2	2902(4)	-1941(6)	4757(3)	93(2)
C1	2670(4)	-1905(7)	5446(5)	131(4)

Table 3 Anisotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for $\text{C}_{51}\text{H}_{40}\text{Cu}_2\text{N}_7\text{O}_{12}$. The Anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2a^*U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+\dots]$.

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}
Cu1	8.67(13)	15.28(16)	10.88(14)	0.78(11)	1.65(10)	0.09(12)
Cu2	9.26(14)	16.74(17)	10.79(14)	1.19(11)	2.23(11)	0.58(12)
O11	10.5(8)	17.9(10)	10.4(8)	0.5(7)	1.6(6)	-0.4(7)
O26	10.1(8)	20.5(10)	9.6(8)	2.5(7)	1.8(6)	1.4(7)
O40	20.5(9)	20.3(11)	18.4(9)	-0.5(8)	7.2(8)	-1.0(8)
O54	17.3(9)	17.7(10)	18.3(9)	0.3(7)	5.6(7)	0.1(8)
O25	22.4(10)	18.5(10)	20.0(10)	1.2(8)	6.6(8)	-4.2(8)
O10	22.9(10)	20.7(11)	19.7(10)	3.7(8)	6.6(8)	6.2(9)
O61	21.3(10)	20.2(11)	21.5(10)	3.3(8)	3.8(8)	0.8(9)
N12	9.2(9)	15.6(11)	16.4(10)	1.4(8)	1.7(8)	-0.5(9)
N32	11.1(9)	14.4(11)	13.5(10)	0.9(8)	2.0(8)	-0.0(9)
N47	10.8(9)	14.9(11)	14.3(10)	-0.4(8)	3.4(8)	1.4(9)
N46	11.0(9)	14.3(11)	13.2(10)	0.1(8)	1.5(8)	-1.0(8)
O62	45.4(16)	44.5(17)	45.7(16)	-24.4(13)	21.3(13)	-10.7(13)
C27	11.8(10)	11.9(12)	14.3(11)	0.1(9)	1.7(9)	1.0(9)
C53	12.3(11)	16.7(13)	13.6(11)	0.1(9)	0.9(9)	-1.7(10)
C13	12.6(11)	13.5(12)	16.6(12)	0.9(9)	2.0(9)	-2.1(10)
C18	9.0(10)	20.7(14)	17.8(12)	2.3(10)	-0.0(9)	6.1(11)
C41	11.9(11)	15.4(13)	15.3(11)	-0.8(9)	1.6(9)	-0.2(10)
C3	10.0(10)	23.6(14)	12.7(11)	2.1(10)	-1.7(9)	-4.7(10)
C24	11.9(10)	12.7(12)	12.7(11)	1.9(9)	1.6(9)	0.0(9)
C43	18.8(12)	28.1(16)	15.8(12)	-2.5(11)	5.8(10)	-1.2(12)
C39	15.9(11)	14.4(13)	15.3(11)	1.0(10)	1.0(9)	0.7(10)
C42	17.7(12)	19.0(14)	16.7(12)	-4.0(10)	3.8(10)	0.7(11)
C52	17.4(12)	15.1(13)	21.0(13)	-0.9(10)	4.4(10)	-0.0(11)
C17	14.0(11)	21.0(14)	18.8(12)	1.2(10)	3.9(10)	-2.2(11)
O66	32.6(11)	34.3(12)	36.1(11)	4.6(6)	7.4(6)	2.0(6)
C45	16.1(12)	16.0(13)	19.6(12)	-1.3(10)	5.0(10)	-2.5(11)
C30	10.2(11)	19.3(14)	26.1(14)	-1.4(10)	2.0(10)	1.8(11)
C28	14.5(11)	19.1(14)	15.7(12)	-0.7(10)	-0.4(9)	2.5(10)

Annexe 2

C33	22.6(13)	17.5(14)	13.9(12)	-3.6(11)	-0.5(10)	-0.2(10)
C8	15.0(12)	29.6(16)	15.6(12)	-0.8(11)	1.5(10)	-3.7(12)
C55	22.0(13)	18.1(14)	14.7(12)	5.2(11)	3.8(10)	0.9(10)
C9	11.6(10)	17.6(13)	9.7(10)	1.1(9)	0.0(8)	-0.1(9)
N63	28.3(14)	25.7(15)	51.0(19)	1.1(12)	19.8(13)	2.4(14)
C14	17.4(12)	25.3(15)	15.0(12)	3.9(11)	-0.2(10)	-2.7(11)
C29	12.3(11)	19.6(14)	21.5(13)	-1.6(10)	-3.3(10)	2.0(11)
C44	19.9(13)	25.0(15)	19.6(13)	-1.0(11)	7.1(11)	-6.2(12)
C50	20.2(13)	28.4(16)	16.1(12)	1.4(11)	7.4(10)	4.8(12)
C49	17.3(12)	20.0(14)	16.4(12)	3.7(10)	4.6(10)	1.7(11)
C16	11.3(11)	21.2(14)	25.7(14)	3.1(10)	1.0(10)	-3.4(12)
C48	11.6(10)	16.0(13)	14.6(11)	-0.6(9)	2.2(9)	1.7(10)
C31	12.7(11)	18.0(13)	18.4(12)	0.2(10)	3.7(9)	1.2(11)
C23	14.9(12)	19.2(15)	31.8(16)	2.3(11)	-1.5(11)	4.5(12)
C4	15.2(12)	22.2(15)	19.7(13)	0.6(10)	-1.1(10)	-4.8(11)
O65	92(3)	28.2(17)	74(2)	-9.1(17)	-34(2)	-0.2(17)
C51	20.8(13)	25.3(16)	22.0(14)	-1.0(11)	5.3(11)	9.3(12)
C58	38.8(18)	23.7(17)	24.1(15)	17.5(14)	3.5(13)	-1.2(13)
C19	13.5(12)	38.7(19)	21.5(13)	4.1(12)	4.9(10)	12.0(13)
C7	17.2(13)	44(2)	21.8(14)	-3.7(13)	5.4(11)	-14.5(14)
C56	24.1(14)	18.8(15)	29.4(15)	2.7(12)	2.6(12)	-2.1(13)
C15	14.2(12)	21.9(15)	21.2(13)	5.4(10)	-3.8(10)	-2.4(11)
C36	35.9(17)	20.3(16)	24.1(15)	-12.6(13)	-3.7(13)	3.8(12)
N67	42.3(18)	34.9(18)	47.4(19)	8.2(14)	19.1(15)	10.2(16)
C5	16.4(12)	23.7(16)	31.4(16)	3.3(11)	-2.4(11)	-10.7(13)
C6	16.2(13)	36.8(19)	31.0(16)	2.7(12)	0.3(12)	-20.9(15)
C22	19.1(14)	17.9(16)	61(2)	-0.6(12)	-2.2(15)	11.9(16)
C37	28.8(15)	27.6(17)	25.0(15)	-11.1(13)	3.2(12)	1.5(13)
C34	26.4(15)	19.8(15)	29.3(15)	-0.5(12)	2.9(12)	-0.3(13)
C38	24.2(14)	24.8(16)	18.8(13)	-5.7(12)	5.1(11)	-1.4(12)
C60	20.2(13)	23.6(16)	22.8(14)	5.6(11)	7.6(11)	2.6(12)
C59	27.6(15)	33.1(18)	25.0(15)	15.2(13)	10.3(12)	3.4(14)
C20	16.3(14)	63(3)	33.8(18)	8.7(15)	9.4(12)	30.3(18)
C57	38.0(18)	19.2(16)	38.4(18)	6.0(14)	1.2(15)	-1.6(14)
C35	38.5(18)	15.9(15)	33.8(17)	-1.0(13)	-2.7(14)	-0.5(13)
C21	14.1(13)	38(2)	68(3)	5.4(13)	4.7(15)	39(2)
O69	57.5(15)	63.6(16)	66.0(16)	-1.2(7)	12.3(7)	-1.8(7)
O64B	49(3)	32.8(19)	47(3)	-10(2)	31(2)	-6(2)

O68	65.7(16)	58.8(16)	76.0(16)	6.8(7)	13.5(7)	2.9(7)
O64A	49(3)	32.8(19)	47(3)	-10(2)	31(2)	-6(2)
O68A	65.7(16)	58.8(16)	76.0(16)	6.8(7)	13.5(7)	2.9(7)
O69A	57.5(15)	63.6(16)	66.0(16)	-1.2(7)	12.3(7)	-1.8(7)
O66A	32.6(11)	34.3(12)	36.1(11)	4.6(6)	7.4(6)	2.0(6)
O1	159(5)	66(3)	132(5)	-26(3)	0(4)	16(3)
C2	100(5)	104(6)	65(4)	-31(4)	-5(4)	16(4)
C1	104(6)	190(10)	105(6)	80(6)	31(5)	26(7)

Table 4 Bond Lengths for C₅₁H₄₀Cu₂N₇O₁₂.

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
Cu1	Cu2	3.0301(4)	C52	C51	1.393(4)
Cu1	O11	1.9280(18)	C17	C16	1.381(4)
Cu1	O26	1.9600(17)	O66	N67	1.287(4)
Cu1	O61	2.475(2)	C45	C44	1.393(4)
Cu1	N12	1.986(2)	C30	C29	1.390(4)
Cu1	N46	2.007(2)	C30	C31	1.384(4)
Cu2	O11	1.9321(17)	C28	C29	1.387(4)
Cu2	O26	1.9097(18)	C33	C34	1.389(4)
Cu2	O54	2.420(2)	C33	C38	1.391(4)
Cu2	N32	1.983(2)	C8	C7	1.395(4)
Cu2	N47	1.981(2)	C55	C56	1.386(4)
O11	C9	1.399(3)	C55	C60	1.395(4)
O26	C24	1.393(3)	N63	O65	1.242(4)
O40	C39	1.226(3)	N63	O64B	1.224(5)
O54	C53	1.223(3)	N63	O64A	1.382(8)
O25	C24	1.403(3)	C14	C15	1.391(4)
O10	C9	1.409(3)	C50	C49	1.393(4)
N12	C13	1.341(3)	C50	C51	1.379(4)
N12	C17	1.353(3)	C49	C48	1.384(4)
N32	C27	1.345(3)	C16	C15	1.392(4)
N32	C31	1.353(3)	C23	C22	1.388(4)
N47	C52	1.330(4)	C4	C5	1.394(4)
N47	C48	1.357(3)	C58	C59	1.379(5)
N46	C41	1.360(3)	C58	C57	1.381(5)
N46	C45	1.330(3)	C19	C20	1.398(5)
O62	N63	1.219(4)	C7	C6	1.385(5)

C27	C24	1.538(3)	C56	C57	1.390(4)
C27	C28	1.387(3)	C36	C37	1.379(5)
C53	C55	1.485(4)	C36	C35	1.380(5)
C53	C48	1.503(4)	N67	O69	1.193(5)
C13	C9	1.539(3)	N67	O68	1.256(5)
C13	C14	1.389(4)	N67	O68A	1.277(18)
C18	C24	1.515(4)	N67	O69A	1.365(19)
C18	C23	1.386(4)	N67	O66A	1.322(13)
C18	C19	1.392(4)	C5	C6	1.396(5)
C41	C39	1.506(4)	C22	C21	1.380(6)
C41	C42	1.386(4)	C37	C38	1.390(4)
C3	C8	1.398(4)	C34	C35	1.390(5)
C3	C9	1.521(4)	C60	C59	1.391(4)
C3	C4	1.386(4)	C20	C21	1.383(6)
C43	C42	1.390(4)	O1	C2	1.604(8)
C43	C44	1.370(4)	C2	C1	1.435(9)
C39	C33	1.489(4)			

Table 5 Bond Angles for C₅₁H₄₀Cu₂N₇O₁₂.

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
O11	Cu1	Cu2	38.33(5)	C27	C24	O26	107.9(2)
O26	Cu1	Cu2	37.87(5)	C27	C24	O25	107.8(2)
O26	Cu1	O11	76.15(7)	C18	C24	O26	110.2(2)
O61	Cu1	Cu2	88.88(5)	C18	C24	O25	108.1(2)
O61	Cu1	O11	89.34(8)	C18	C24	C27	110.7(2)
O61	Cu1	O26	86.35(8)	C44	C43	C42	118.7(3)
N12	Cu1	Cu2	119.91(7)	C41	C39	O40	119.3(2)
N12	Cu1	O11	81.61(8)	C33	C39	O40	122.2(3)
N12	Cu1	O26	157.75(8)	C33	C39	C41	118.5(2)
N12	Cu1	O61	93.16(8)	C43	C42	C41	119.2(3)
N46	Cu1	Cu2	138.11(6)	C51	C52	N47	122.7(3)
N46	Cu1	O11	174.14(9)	C16	C17	N12	122.3(3)
N46	Cu1	O26	100.71(8)	C44	C45	N46	122.9(3)
N46	Cu1	O61	95.43(8)	C31	C30	C29	119.0(2)
N46	Cu1	N12	101.48(9)	C29	C28	C27	119.2(3)
O11	Cu2	Cu1	38.24(5)	C34	C33	C39	119.1(3)
O26	Cu2	Cu1	39.06(5)	C38	C33	C39	121.4(3)

Annexe 2

O26	Cu2	O11	77.23(7)	C38	C33	C34	119.5(3)
O54	Cu2	Cu1	104.90(5)	C7	C8	C3	119.6(3)
O54	Cu2	O11	102.25(7)	C56	C55	C53	119.4(3)
O54	Cu2	O26	103.49(8)	C60	C55	C53	120.5(3)
N32	Cu2	Cu1	121.49(6)	C60	C55	C56	120.1(3)
N32	Cu2	O11	159.08(8)	O10	C9	O11	111.7(2)
N32	Cu2	O26	82.48(8)	C13	C9	O11	107.0(2)
N32	Cu2	O54	87.29(8)	C13	C9	O10	108.4(2)
N47	Cu2	Cu1	138.17(6)	C3	C9	O11	110.5(2)
N47	Cu2	O11	100.08(8)	C3	C9	O10	108.4(2)
N47	Cu2	O26	176.91(8)	C3	C9	C13	110.9(2)
N47	Cu2	O54	75.48(8)	O65	N63	O62	123.1(3)
N47	Cu2	N32	100.33(9)	C15	C14	C13	119.0(3)
Cu2	O11	Cu1	103.43(8)	C28	C29	C30	119.0(2)
C9	O11	Cu1	119.92(15)	C45	C44	C43	119.2(3)
C9	O11	Cu2	136.24(16)	C51	C50	C49	118.7(3)
Cu2	O26	Cu1	103.07(8)	C48	C49	C50	119.1(3)
C24	O26	Cu1	137.47(16)	C15	C16	C17	118.8(2)
C24	O26	Cu2	119.36(15)	C53	C48	N47	115.7(2)
C53	O54	Cu2	107.37(18)	C49	C48	N47	122.0(3)
C13	N12	Cu1	114.43(17)	C49	C48	C53	122.3(3)
C17	N12	Cu1	126.66(19)	C30	C31	N32	122.0(3)
C17	N12	C13	118.9(2)	C22	C23	C18	120.8(3)
C27	N32	Cu2	113.82(16)	C5	C4	C3	120.6(3)
C31	N32	Cu2	127.23(18)	C50	C51	C52	119.1(3)
C31	N32	C27	118.9(2)	C57	C58	C59	120.2(3)
C52	N47	Cu2	121.37(19)	C20	C19	C18	119.4(3)
C48	N47	Cu2	119.88(18)	C6	C7	C8	120.6(3)
C48	N47	C52	118.5(2)	C57	C56	C55	119.7(3)
C41	N46	Cu1	122.06(18)	C16	C15	C14	119.0(2)
C45	N46	Cu1	119.41(19)	C35	C36	C37	120.2(3)
C45	N46	C41	117.9(2)	O69	N67	O66	120.3(4)
C24	C27	N32	116.3(2)	O68	N67	O66	117.2(4)
C28	C27	N32	121.9(2)	O68	N67	O69	122.2(4)
C28	C27	C24	121.7(2)	O69A	N67	O68A	101.1(14)
C55	C53	O54	121.5(3)	O66A	N67	O68A	131.2(12)
C48	C53	O54	119.5(2)	O66A	N67	O69A	104.9(11)
C48	C53	C55	119.0(2)	C6	C5	C4	119.6(3)

C9	C13	N12	116.9(2)	C5	C6	C7	119.9(3)
C14	C13	N12	122.0(2)	C21	C22	C23	119.2(4)
C14	C13	C9	121.1(2)	C38	C37	C36	119.8(3)
C23	C18	C24	118.2(2)	C35	C34	C33	119.8(3)
C19	C18	C24	122.0(3)	C37	C38	C33	120.3(3)
C19	C18	C23	119.8(3)	C59	C60	C55	119.5(3)
C39	C41	N46	116.0(2)	C60	C59	C58	120.2(3)
C42	C41	N46	122.0(3)	C21	C20	C19	119.9(3)
C42	C41	C39	122.0(3)	C56	C57	C58	120.2(3)
C9	C3	C8	121.8(3)	C34	C35	C36	120.3(3)
C4	C3	C8	119.7(3)	C20	C21	C22	120.8(3)
C4	C3	C9	118.5(2)	C1	C2	O1	104.9(6)
O25	C24	O26	112.1(2)				

Table 6 Hydrogen Atom Coordinates ($\text{\AA}\times 10^4$) and Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2\times 10^3$) for $\text{C}_{51}\text{H}_{40}\text{Cu}_2\text{N}_7\text{O}_{12}$.

Atom	x	y	z	U(eq)
H25	3339(19)	4657(4)	6687(12)	30.0(6)
H10	1849(19)	4928(3)	3600(14)	31.1(6)
H61a	1835(19)	5490(30)	5077(13)	31.6(6)
H61b	2376(10)	5220(30)	5600(19)	31.6(6)
H43	861.1(15)	2778(2)	7990.9(15)	24.7(7)
H42	907.0(15)	1517(2)	7183.0(15)	21.3(6)
H52	3642.1(15)	4831(2)	3853.9(15)	21.3(6)
H17	69.2(15)	3635(2)	5060.4(16)	21.4(6)
H45	1379.7(15)	4560(2)	6499.7(15)	20.4(6)
H30	6034.0(15)	3358(2)	6123.8(16)	22.6(7)
H28	4576.0(14)	3240(2)	7463.9(15)	20.3(6)
H8	2206.6(15)	3472(2)	2437.1(15)	24.4(7)
H14	574.2(15)	3755(2)	2753.5(15)	23.7(7)
H29	5804.5(15)	3221(2)	7303.8(16)	22.5(7)
H44	1049.6(16)	4320(2)	7615.0(16)	25.3(7)
H50	4349.2(16)	3414(2)	2262.1(16)	25.2(7)
H49	4337.8(15)	2009(2)	2938.7(15)	21.3(6)
H16	-910.7(15)	3759(2)	4072.8(16)	23.8(7)
H31	5040.4(14)	3486(2)	5145.9(15)	19.6(6)
H23	3121.9(15)	1589(2)	6034.5(18)	27.4(7)

H4	1836.0(15)	1791(2)	4071.6(16)	23.6(7)
H51	4030.5(16)	4846(2)	2751.6(16)	27.1(7)
H58	5327.6(19)	-1345(3)	3796.8(17)	35.2(9)
H19	3025.2(15)	3137(3)	7822.7(16)	29.2(8)
H7	2516.9(16)	2131(3)	1827.8(17)	33.0(9)
H56	3455.6(17)	-21(2)	4054.9(17)	29.4(7)
H15	-662.6(15)	3808(2)	2894.0(16)	24.2(7)
H36	-171.0(19)	-1667(2)	6040.4(17)	33.8(8)
H5	2116.3(16)	448(2)	3447.7(18)	29.8(8)
H6	2471.7(16)	625(3)	2326.6(18)	34.4(9)
H22	2796.5(17)	224(2)	6600(2)	41.0(10)
H37	-755.2(18)	-249(2)	6219.4(17)	32.9(8)
H34	1573.0(18)	-205(2)	5608.3(18)	30.6(8)
H38	-148.1(17)	1193(2)	6154.5(16)	27.0(7)
H60	5330.3(16)	1494(2)	4097.9(16)	26.1(7)
H59	5961.5(18)	89(3)	3957.5(17)	33.4(8)
H20	2676.7(17)	1767(3)	8382(2)	44.4(11)
H57	4074(2)	-1400(3)	3824(2)	39.4(9)
H35	982(2)	-1646(2)	5724.6(19)	37.0(9)
H21	2567.5(17)	325(3)	7769(2)	48.8(12)
H1a	2171(16)	-2150(50)	5387(10)	197(5)
H1b	3000(30)	-2290(40)	5798(12)	197(5)
H1c	2680(40)	-1255(10)	5610(20)	197(5)
H2a	2943(4)	-2597(6)	4603(3)	112(3)
H2b	3380(4)	-1627(6)	4791(3)	112(3)

Table 7 Atomic Occupancy for C₅₁H₄₀Cu₂N₇O₁₂.

<i>Atom Occupancy</i>	<i>Atom Occupancy</i>	<i>Atom Occupancy</i>
O66 0.816(4)	O69 0.816(4)	O64B 0.589(6)
O68 0.816(4)	O64A 0.411(6)	O68A 0.184(4)
O69A 0.184(4)	O66A 0.184(4)	

ANNEXE III : Spectres infrarouges des ligands L et L_{II} et les complexes Co(L)₂ Cu(L)₂, [Co₂(l₁)₂(l₂)₂] et NiL_{II} superposés

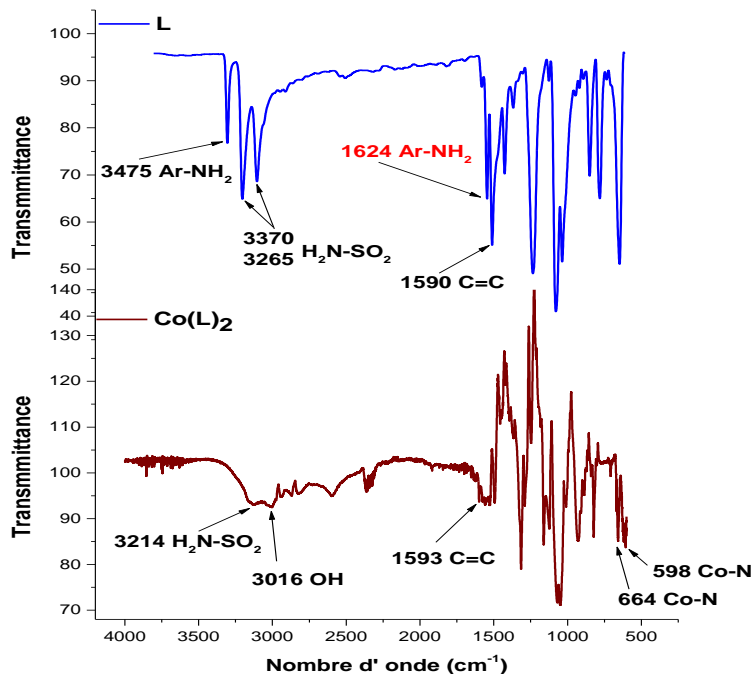


Figure 59: Spectres infrarouges du ligand (L) et le complexe Co(L)₂ superposés

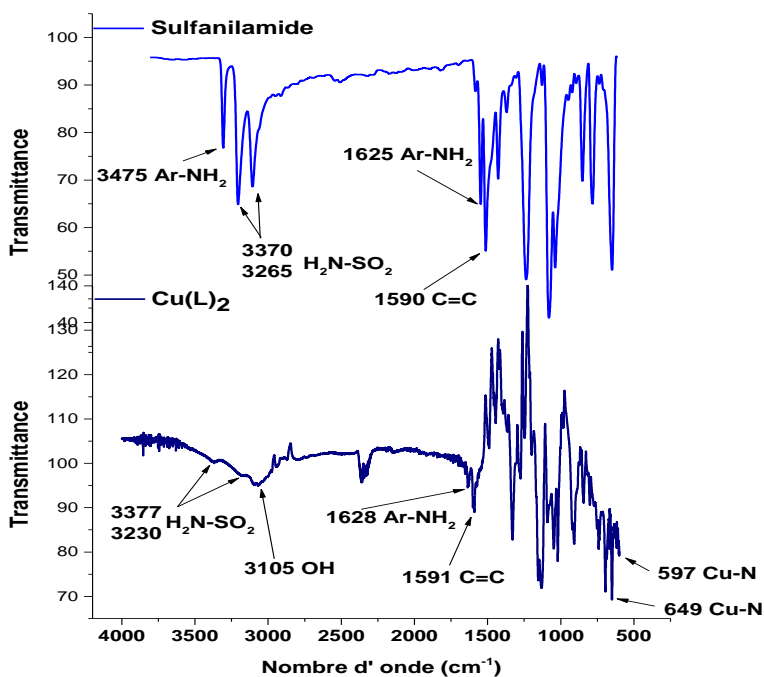


Figure 60: Spectres infrarouges du ligand (L) et le complexes Cu(L)₂ superposés

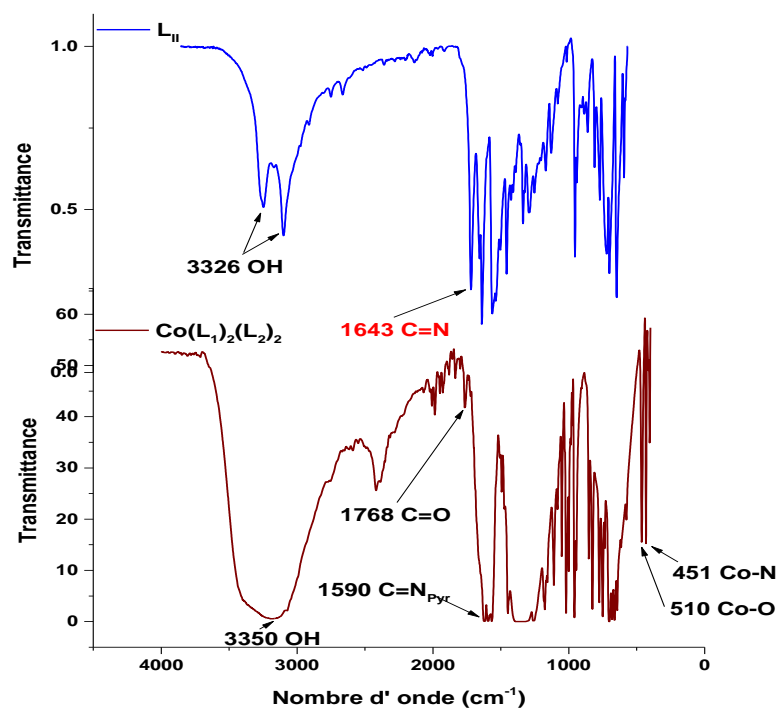


Figure 61: Spectres infrarouges de la base de Schiff (L_{II}) et le complexe binucléaire $[\text{Co}_2(L_1)_2(L_2)_2]$ superposés

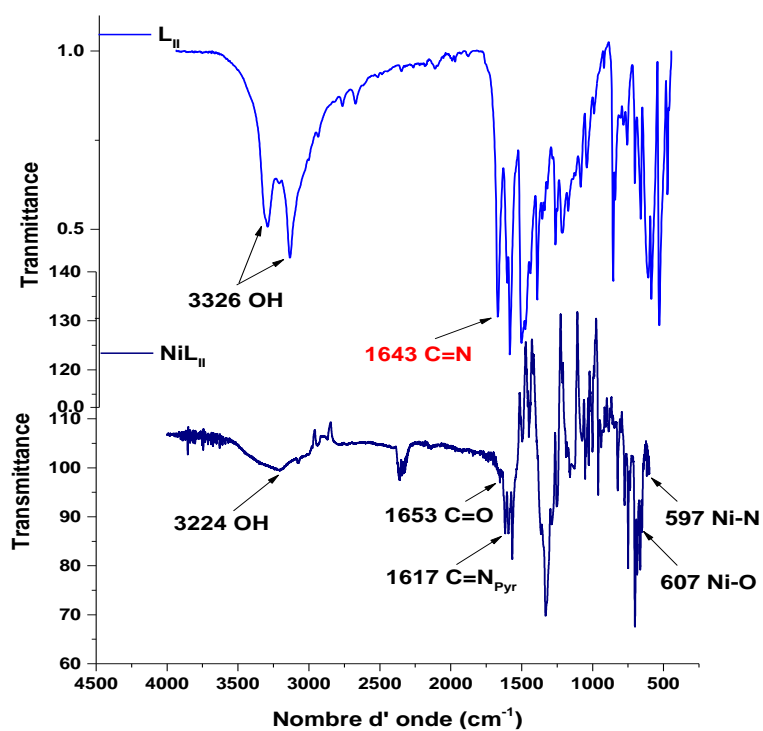


Figure 62: Spectres infrarouges de la base de Schiff (L_{II}) et le complexe binucléaire $\text{Ni}L_{II}$