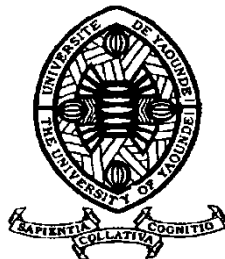


UNIVERSITE DE YAOUNDE I
FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE CHIMIE
INORGANIQUE



UNIVERSITY OF YAOUNDE I
FACULTY OF SCIENCE
DEPARTMENT OF INORGANIC
CHEMISTRY

**CENTRE DE RECHERCHE ET DE FORMATION DOCTORALE EN SCIENCES,
TECHNOLOGIES ET GEOSCIENCES**
POSTGRADUATE SCHOOL IN SCIENCE, TECHNOLOGY AND GEOSCIENCE

**UNITE DE RECHERCHE ET DE FORMATION DOCTORAL EN CHIMIE ET
APPLICATIONS**
*RESEARCH AND POSTGRADUATE TRAINING UNIT IN CHEMISTRY AND ITS
APPLICATIONS*

LABORATOIRE DE CHIMIE INORGANIQUE APPLIQUEE
APPLIED INORGANIC CHEMISTRY LABORATORY

Synthèse, caractérisation et étude des propriétés
biologiques des complexes Ni(II), Cu(II) et Zn(II)
avec les ligands mixtes dérivés des
thiosemicarbazones.

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

NGOUDJOU TSAKENG Edwige Line

Matricule : 09T0624

Master en chimie (UYI)

Spécialité : Chimie Inorganique

Option : Chimie de Coordination



Devant le jury composé de :

Président : KETCHA Joseph MBADCAM, Professeur, Université de Yaoundé I

Rapporteurs : NDIFON Peter TEKE, Professeur, Université de Yaoundé I

**PABOUDAM GBAMBIE Awawou, Maître de Conférences, Université de
Yaoundé I**

Membres : LAMINSI Samuel, Professeur, Université de Yaoundé I

AGWARA Moïse ONDOH, Professeur, Université de Yaoundé I

**NCHE George NDIFOR-ANGWAFOR, Maître de Conférences,
Université de Dschang**

Année 2024

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



REPUBLIC OF CAMEROON
Peace – Work – Fatherland
THE UNIVERSITY OF YAOUNDÉ I
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, membres du jury de la soutenance de thèse de Doctorat/Ph.D de Madame **NGOUDJOU TSAKENG Edwige Line**, Matricule **09T0624**, soutenance autorisée par la correspondance N° **08759-2024/Uyi/CRFD/STG/24** du 20 Juin 2024 de Monsieur le Recteur de l'Université de Yaoundé I, attestons que les corrections exigées au candidat lors de cette évaluation faite le 18 Septembre 2024 ont été réellement effectuée et que le présent document peut être déposé sous sa forme actuelle.

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

17 OCT 2024
Yaoundé.....

Président du Jury

Pr. KETCHA Joseph MBADCAM

Examineurs

Pr. LAMINSI Samuel

Pr. NCHE George NDIFOR-
ANGWAFOR

UNIVERSITÉ DE YAOUNDÉ I Faculté des Sciences Division de la Programmation et du Suivi des Activités Académiques		THE UNIVERSITY OF YAOUNDE I Faculty of Science Division of Programming and Follow-up of Academic Affairs
LISTE DES ENSEIGNANTS PERMANENTS		LIST OF PERMANENT TEACHING STAFF

ANNÉE ACADEMIQUE 2023/2024

(Par Département et par Grade)

DATE D'ACTUALISATION 10 Juillet 2024

ADMINISTRATION

DOYEN : OWONO OWONO Luc-Calvin, *Professeur*

VICE-DOYEN / DPSAA: ATCHADE Alex de Théodore, *Professeur*

VICE-DOYEN / DSSE : NYEGUE Maximilienne Ascension, *Professeur*

VICE-DOYEN / DRC : NOUNDJEU Pierre, *Maître de Conférences*

Chef Division Administrative et Financière : NDOYE FOE Florentine Marie Chantal, *Maître de Conférences*

Chef Division des Affaires Académiques, de la Recherche et de la Scolarité DAARS :

AJEAGAH Gideon AGHAINDUM, *Professeur*

1- DÉPARTEMENT DE BIOCHIMIE (BC) (43)			
N°	NOMS ET PRÉNOMS	GRADE	OBSERVATIONS
1.	BIGOGA DAIGA Jude	Professeur	En poste
2.	FEKAM BOYOM Fabrice	Professeur	En poste
3.	KANSCI Germain	Professeur	En poste
4.	MBACHAM FON Wilfred	Professeur	En poste
5.	MOUNDIPA FEWOU Paul	Professeur	<i>Chef de Département</i>
6.	NGUEFACK Julienne	Professeur	En poste
7.	NJAYOU Frédéric Nico	Professeur	En poste
8.	OBEN Julius ENYONG	Professeur	En poste
9.	ACHU Merci BIH	Maître de Conférences	En poste
10.	ATOGHO Barbara MMA	Maître de Conférences	En poste
11.	AZANTSA KINGUE GABIN BORIS	Maître de Conférences	En poste
12.	BELINGA née NDOYE FOE F. M. C.	Maître de Conférences	<i>Chef DAF / FS</i>
13.	DAKOLE DABOY Charles	Maître de Conférences	En poste
14.	DONGMO LEKAGNE Joseph Blaise	Maître de Conférences	En poste
15.	DJUIDJE NGOUNOUE Marceline	Maître de Conférences	En poste
16.	DJUIKWO NKONGA Ruth Viviane	Maître de Conférences	En poste
17.	EFFA ONOMO Pierre	Maître de Conférences	<i>VD/FS/Univ Ebwa</i>
18.	EWANE Cécile Annie	Maître de Conférences	En poste
19.	KOTUE TAPTUE Charles	Maître de Conférences	En poste
20.	LUNGA Paul KEILAH	Maître de Conférences	En poste
21.	MANANGA Marlyse Joséphine	Maître de Conférences	En poste
22.	MBONG ANGIE M. Mary Anne	Maître de Conférences	En poste
23.	MOFOR née TEUGWA Clotilde	Maître de Conférences	<i>Doyen FS / UDs</i>

24.	NANA Louise épouse WAKAM	Maître de Conférences	En poste
25.	NGONDI Judith Laure	Maître de Conférences	En poste
26.	Palmer MASUMBE NETONGO	Maître de Conférences	En poste
27.	PECHANGOU NSANGOU Sylvain	Maître de Conférences	En poste
28.	TCHANA KOUATCHOUA Angèle	Maître de Conférences	En poste
29.	AKINDEH MBUH NJI	Chargé de Cours	En poste
30.	BEBEE Fadimatou	Chargée de Cours	En poste
31.	BEBOY EDJENGUELE Sara N.	Chargé de Cours	En poste
32.	FONKOUA Martin	Chargé de Cours	En poste
33.	FOUPOUAPOUOGNIGNI Yacouba	Chargé de Cours	En poste
34.	KOUOH ELOMBO Ferdinand	Chargé de Cours	En poste
35.	MBOUCHE FANMOE Marceline J.	Chargé de Cours	En poste
36.	OWONA AYISSI Vincent Brice	Chargé de Cours	En poste
37.	WILFRED ANGIE ABIA	Chargé de Cours	En poste
38.	BAKWU BASSOGOG Christian Bernard	Assistant	En Poste
39.	ELLA Fils Armand	Assistant	En Poste
40.	EYENGA Eliane Flore	Assistant	En Poste
41.	MADIESSE KEMGNE Eugenie Aimée	Assistant	En Poste
42.	MANJIA NJIKAM Jacqueline	Assistant	En Poste
43.	WOGUIA Alice Louise	Assistant	En Poste

2- DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE ANIMALES (BPA) (49)

1.	AJEAGAH Gideon AGHAINDUM	Professeur	DAARS/FS
2.	DIMO Théophile	Professeur	En Poste
3.	DJIETO LORDON Champlain	Professeur	En Poste
4.	DZEUFLET DJOMENI Paul Désiré	Professeur	En Poste
5.	ESSOMBA née NTSAMA MBALA	Professeur	CD et Vice Doyen/FMSB/UYI
6.	KEKEUNOU Sévior	Professeur	Chef de Département(a.i)
7.	NJAMEN Dieudonné	Professeur	En poste
8.	NOLA Moïse	Professeur	En poste
9.	TAN Paul VERNYUY	Professeur	En poste
10.	TCHUEM TCHUENTE Louis Albert	Professeur	Inspecteur de service / Coord.Progr./MINSANTE
11.	ZEBAZE TOGOUET Serge Hubert	Professeur	En poste
12.	ALENE Désirée Chantal	Maître de Conférences	Vice Doyen/ Uté Ebwa
13.	ATSAMO Albert Donatien	Maître de Conférences	En poste
14.	BILANDA Danielle Claude	Maître de Conférences	En poste

15.	DJIOGUE Séfirin	Maître de Conférences	En poste
16.	GOUNOUE KAMKUMO Raceline épouse FOTSING	Maître de Conférences	En poste
17.	JATSA BOUKENG Hermine épouse MEGAPTCHE	Maître de Conférences	En Poste
18.	KANDEDA KAVAYE Antoine	Maître de Conférences	En poste
19.	LEKEUFACK FOLEFACK Guy B.	Maître de Conférences	En poste
20.	MAHOB Raymond Joseph	Maître de Conférences	En poste
21.	MBENOUN MASSE Paul Serge	Maître de Conférences	En poste
22.	MEGNEKOU Rosette	Maître de Conférences	En poste
23.	MOUNGANG Luciane Marlyse	Maître de Conférences	En poste
24.	NOAH EWOTI Olive Vivien	Maître de Conférences	En poste
25.	MONY Ruth épouse NTONE	Maître de Conférences	En Poste
26.	MVEYO NDANKEU Yves Patrick	Maître de Conférences	En poste
27.	NGUEGUIM TSOFAK Florence	Maître de Conférences	En poste
28.	NGUEMBOCK	Maître de Conférences	En poste
29.	TAMSA ARFAO Antoine	Maître de Conférences	En poste
30.	TOMBI Jeannette	Maître de Conférences	En poste
31.	AMBADA NDZENGUE GEORGIA ELNA	Chargé de Cours	En poste
32.	BASSOCK BAYIHA Etienne Didier	Chargé de Cours	En poste
33.	ETEME ENAMA Serge	Chargé de Cours	En poste
34.	FEUGANG YOUNSSI François	Chargé de Cours	En poste
35.	FOKAM Alvine Christelle Epse KENGNE	Chargé de Cours	En poste
36.	GONWOUO NONO Legrand	Chargé de Cours	En poste
37.	KOGA MANG DOBARA	Chargé de Cours	En poste
38.	LEME BANOCK Lucie	Chargé de Cours	En poste
39.	MAPON NSANGOU Indou	Chargé de Cours	En poste
40.	METCHI DONFACK MIREILLE FLAURE EPSE GHOU MO	Chargé de Cours	En poste
41.	NGOUATEU KENFACK Omer Bébé	Chargé de Cours	En poste

42.	NJUA Clarisse YAFI	Chargée de Cours	<i>Chef Div. Uté Bamenda</i>
43.	NWANE Philippe Bienvenu	Chargé de Cours	En poste
44.	TADU Zephyrin	Chargé de Cours	En poste
45.	YEDE	Chargé de Cours	En poste
46.	YOUNOUSSA LAME	Chargé de Cours	En poste
47.	KODJOM WANCHE Jacguy Joyce	Assistante	En poste
48.	NDENGUE Jean De Matha	Assistant	En poste
49.	ZEMO GAMO Franklin	Assistant	En poste

3- DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE VÉGÉTALES (BPV) (32)			
1.	AMBANG Zachée	Professeur	<i>Chef de Département</i>
2.	DJOCGOUE Pierre François	Professeur	En poste
3.	MBOLO Marie	Professeur	En poste
4.	MOSSEBO Dominique Claude	Professeur	En poste
5.	NDONGO BEKOLO	Professeur	En poste
6.	ZAPFACK Louis	Professeur	En poste
7.	ANGONI Hyacinthe	Maître de Conférences	En poste
8.	BIYE Elvire Hortense	Maître de Conférences	En poste
9.	MAHBOU SOMO TOUKAM. Gabriel	Maître de Conférences	En poste
10.	MALA Armand William	Maître de Conférences	En poste
11.	MBARGA BINDZI Marie Alain	Maître de Conférences	<i>DAAC /UDla</i>
12.	NGALLE Hermine BILLE	Maître de Conférences	En poste
13.	NGONKEU MAGAPTCHE Eddy L.	Maître de Conférences	<i>CT / MINRESI</i>
14.	TONFACK Libert Brice	Maître de Conférences	En poste
15.	TSOATA Esaïe	Maître de Conférences	En poste
16.	ONANA JEAN MICHEL	Maître de Conférences	En poste
17.	DJEUANI Astride Carole	Chargé de Cours	En poste
18.	GONMADGE CHRISTELLE	Chargé de Cours	En poste
19.	MAFFO MAFFO Nicole Liliane	Chargé de Cours	En poste
20.	MANGA NDJAGA JUDE	Chargé de Cours	En poste
21.	NNANGA MEBENGA Ruth Laure	Chargé de Cours	En poste
22.	NOUKEU KOUAKAM Armelle	Chargé de Cours	En poste
23.	NSOM ZAMBO EPSE PIAL ANNIE CLAUDE	Chargé de Cours	<i>Endétachement/UNESCO MALI</i>

24.	GODSWILL NTSOMBOHNTSEFONG	Chargé de Cours	En poste
25.	KABELONG BANAHO Louis-Paul-Roger	Chargé de Cours	En poste
26.	KONO Léon Dieudonné	Chargé de Cours	En poste
27.	LIBALAH Moses BAKONCK	Chargé de Cours	En poste
28.	LIKENG-LI-NGUE Benoit C	Chargé de Cours	En poste
29.	TAEDOUNG Evariste Hermann	Chargé de Cours	En poste
30.	TEMEGNE NONO Carine	Chargé de Cours	En poste
31.	DIDA LONTSI Sylvere Landry	Assistant	En poste
32.	METSEBING Blondo-Pascal	Assistant	En poste

4- DÉPARTEMENT DE CHIMIE INORGANIQUE (CI) (27)			
1.	GHOGOMU Paul MINGO	Professeur	<i>Ministre Chargé de Mission PR</i>
2.	NANSEU NJIKI Charles Péguy	Professeur	En poste
3.	NDIFON Peter TEKE	Professeur	<i>CT MINRESI</i>
4.	NENWA Justin	Professeur	En poste
5.	NGOMO Horace MANGA	Professeur	<i>Vice Chancellor/UB</i>
6.	NJIOMOU C. épse DJANGANG	Professeur	En poste
7.	NJOYA Dayirou	Professeur	En poste
8.	ACAYANKA Elie	Maître de Conférences	En poste
9.	EMADAK Alphonse	Maître de Conférences	En poste
10.	KAMGANG YOUNI Georges	Maître de Conférences	En poste
11.	KEMMEGNE MBOUGUEM Jean C.	Maître de Conférences	En poste
12.	KENNE DEDZO GUSTAVE	Maître de Conférences	En poste
13.	MBEY Jean Aime	Maître de Conférences	En poste
14.	NDI NSAMI Julius	Maître de Conférences	<i>Chef de Département</i>
15.	NEBAH Née NDOSIRI Bridget NDOYE	Maître de Conférences	<i>Sénatrice/SENAT</i>
16.	NYAMEN Linda Dyorisse	Maître de Conférences	En poste
17.	PABOUDAM GBAMBIE AWAWOU	Maître de Conférences	En poste
18.	TCHAKOUTE KOUAMO Hervé	Maître de Conférences	En poste
19.	BELIBI BELIBI Placide Désiré	Maître de Conférences	<i>Chef Service/ ENS Bertoua</i>

20.	CHEUMANI YONA Arnaud M.	Maître de Conférences	En poste
21.	KOUOTOU DAOUDA	Maître de Conférences	En poste
22.	MAKON Thomas Beauregard	Chargé de Cours	En poste
23.	NCHIMI NONO KATIA	Chargée de Cours	En poste
24.	NJANKWA NJABONG N. Eric	Chargé de Cours	En poste
25.	PATOUOSSA ISSOFA	Chargé de Cours	En poste
26.	SIEWE Jean Mermoz	Chargé de Cours	En Poste
27.	BOYOM TATCHEMO Franck W.	Assistant	En Poste

6- DÉPARTEMENT DE CHIMIE ORGANIQUE (CO) (34)			
1.	Alex de Théodore ATCHADE	Professeur	<i>Vice-Doyen / DPSAA</i>
2.	DONGO Etienne	Professeur	<i>Vice-Doyen/FSE/UYI</i>
3.	NGOUELA Silvère Augustin	Professeur	<i>Chef de Département UDS</i>
4.	PEGNYEMB Dieudonné Emmanuel	Professeur	<i>Recteur UBertoua/ Chef de Département</i>
5.	MBAZOA née DJAMA Céline	Professeur	En poste
6.	MKOUNGA Pierre	Professeur	En poste
7.	TCHOUANKEU Jean-Claude	Professeur	
8.	AMBASSA Pantaléon	Maître de Conférences	En poste
9.	EYONG Kenneth OBEN	Maître de Conférences	En poste
10.	FOTSO WABO Ghislain	Maître de Conférences	En poste
11.	KAMTO Eutrophe Le Doux	Maître de Conférences	En poste
12.	KENMOGNE Marguerite	Maître de Conférences	En poste
13.	KOUAM Jacques	Maître de Conférences	En poste
14.	MVOT AKAK CARINE	Maître de Conférences	En poste
15.	NGO MBING Joséphine	Maître de Conférences	<i>Chef de Cellule MINRESI</i>
16.	NGONO BIKOBO Dominique Serge	Maître de Conférences	<i>C.E.A/ MINESUP</i>
17.	NOTE LOUGBOT Olivier Placide	Maître de Conférences	<i>Dir ENS/Uté Bertoua</i>
18.	NOUNGOUE TCHAMO Diderot	Maître de Conférences	En poste
19.	TABOPDA KUATE Turibio	Maître de Conférences	En poste

20.	TAGATSING FOTSING Maurice	Maître de Conférences	En poste
21.	OUAHOUE WACHE Blandine M.	Maître de Conférences	En poste
22.	ZONDEGOUMBA Ernestine	Maître de Conférences	En poste
23.	MESSI Angélique Nicolas	Chargé de Cours	En poste
24.	MUNVERA MFIFEN Aristide	Chargé de Cours	En poste
25.	NGNINTEDO Dominique	Chargé de Cours	En poste
26.	NGOMO Orléans	Chargée de Cours	En poste

6- DEPARTEMENT DES ENERGIES RENOUVELABLES (ER) (1)			
	BODO Bertrand	Professeur	<i>Chef de Département</i>

7- DÉPARTEMENT D'INFORMATIQUE (IN) (22)			
1.	ATSA ETOUNDI Roger	Professeur	<i>Chef de Division des SI/ MINESUP</i>
2.	FOUDA NDJODO Marcel Laurent	Professeur	<i>Inspecteur Général Académique/ MINESUP</i>
3.	NDOUNDAM René	Maître de Conférences	En poste
4.	TSOPZE Norbert	Maître de Conférences	En poste
5.	ABESSOLO ALO'O Gislain	Chargé de Cours	<i>Chef de Cellule MINFOPRA</i>
6.	AMINOUE HALIDOU	Chargé de Cours	<i>Chef de Département</i>
7.	DJAM Xaviera YOUH - KIMBI	Chargé de Cours	En Poste
8.	DOMGA KOMGUEM Rodrigue	Chargé de Cours	En poste
9.	EBELE Serge Alain	Chargé de Cours	En poste
10.	HAMZA Adamou	Chargé de Cours	En poste
11.	JIOMEKONG AZANZI Fidel	Chargé de Cours	En poste
12.	KOUOKAM KOUOKAM E. A.	Chargé de Cours	En poste
13.	MELATAGIA YONTA Paulin	Chargé de Cours	En poste
14.	MESSI NGUELE Thomas	Chargé de Cours	En poste
15.	MONTHÉ DJIADEU Valéry M.	Chargé de Cours	En poste
16.	NZEKON NZEKO'O ARMEL JACQUES	Chargé de Cours	En poste
17.	OLLE OLLE Daniel Claude Georges Delort	Chargé de Cours	<i>Directeur Adjoint ENSET Ebolowa</i>
18.	TAPAMO Hyppolite	Chargé de Cours	En poste
19.	BAYEM Jacques Narcisse	Assistant	En poste
20.	EKODECK Stéphane Gaël Raymond	Assistant	En poste

21.	MAKEMBE. S . Oswald	Assistant	<i>Directeur CUTI</i>
22.	NKONDOCK. MI. BAHANACK.N.	Assistant	En poste

8- DÉPARTEMENT DE MATHÉMATIQUES (MA) (33)			
1.	AYISSI Raoult Domingo	Professeur	<i>Chef de Département</i>
2.	KIANPI Maurice	Maître de Conférences	En poste
3.	MBANG Joseph	Maître de Conférences	En poste
4.	MBEHOU Mohamed	Maître de Conférences	<i>Chef de Division/ENSPY</i>
5.	MBELE BIDIMA Martin Ledoux	Maître de Conférences	<i>Chef de Département de modélisation et applications industrielles/ENSPY</i>
6.	NOUNDJEU Pierre	Maître de Conférences	<i>VDRC/FS/UYI</i>
7.	TAKAM SOH Patrice	Maître de Conférences	En poste
8.	TCHAPNDA NJABO Sophonie B.	Maître de Conférences	<i>Directeur/AIMS Rwanda</i>
9.	TCHOUNDJA Edgar Landry	Maître de Conférences	En poste
10.	AGHOUEKENG JIOFACK Jean Gérard	Chargé de Cours	<i>Chef Cellule MINEPAT</i>
11.	BOGSO ANTOINE Marie	Chargé de Cours	En poste
12.	BITYE MVONDO Esther	Chargé de Cours	En poste
13.	CHENDJOU Gilbert	Chargé de Cours	En poste
14.	DJIADOU NGAHA Michel	Chargé de Cours	En poste
15.	DOUANLA YONTA Herman	Chargé de Cours	En poste
16.	KIKI Maxime Armand	Chargé de Cours	En poste
17.	LOUMNGAM KAMGA Victor	Chargé de Cours	En poste
18.	MBAKOP Guy Merlin	Chargé de Cours	En poste
19.	MBATAKOU Salomon Joseph	Chargé de Cours	En poste
20.	MENGUE MENGUE David Joël	Chargé de Cours	<i>Chef Dpt /ENS Université d'Ebolowa</i>
21.	MBIAKOP Hilaire George	Chargé de Cours	En poste
22.	NGUEFACK Bernard	Chargé de Cours	En poste
23.	NIMPA PEFUKEU Romain	Chargée de Cours	En poste
24.	OGADOA AMASSAYOGA	Chargée de Cours	En poste
25.	POLA DOUNDOU Emmanuel	Chargé de Cours	<i>En stage</i>
26.	TENKEU JEUFACK Yannick Léa	Chargé de Cours	En poste
27.	TCHEUTIA Daniel Duviol	Chargé de Cours	En poste
28.	TETSADJIO TCHILEPECK M. Eric.	Chargé de Cours	En poste
29.	FOKAM Jean Marcel	Assistant	En poste
30.	GUIDZAVAI KOUCHERE Albert	Assistant	En poste
31.	MANN MANYOMBE Martin Luther	Assistant	En poste
32.	MEFENZA NOUNTU Thierry	Assistant	En poste

33	NYOUMBI DLEUNA Christelle	Assistant	En poste
----	---------------------------	-----------	----------

9- DÉPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE (MIB) (24)			
1.	ESSIA NGANG Jean Justin	Professeur	<i>Chef de Département</i>
2.	NYEGUE Maximilienne Ascension	Professeur	<i>VICE-DOYEN / DSSE</i>
3.	SADO KAMDEM Sylvain Leroy	Professeur	En poste
4.	ASSAM ASSAM Jean Paul	Maître de Conférences	En poste
5.	BOUGNOM Blaise Pascal	Maître de Conférences	En poste
6.	BOYOMO ONANA	Maître de Conférences	En poste
7.	KOUITCHEU MABEKU Epse KOUAM Laure Brigitte	Maître de Conférences	En poste
8.	RIWOM Sara Honorine	Maître de Conférences	En poste
9.	NJIKI BIKOÏ Jacky	Maître de Conférences	En poste
10.	TCHIKOUA Roger	Maître de Conférences	<i>Chef de Service de la Scolarité</i>
11.	ESSONO Damien Marie	Chargé de Cours	En poste
12.	LAMYE Glory MOH	Chargé de Cours	En poste
13.	MEYIN A EBONG Solange	Chargé de Cours	En poste
14.	MONI NDEDI Esther Del Florence	Chargé de Cours	En poste
15.	NKOUDOU ZE Nardis	Chargé de Cours	En poste
16.	NKOUÉ TONG Abraham	Chargé de Cours	En poste
17.	TAMATCHO KWEYANG Blandine Pulchérie	Chargé de Cours	En poste
18.	SAKE NGANE Carole Stéphanie	Chargé de Cours	En poste

19.	TOBOLBAÏ Richard	Chargé de Cours	En poste
20.	EZO'O MENGOU Fabrice Téléfor	Assistant	En poste
21.	EHETH Jean Samuel	Assistant	En poste
22.	MAYI Marie Paule Audrey	Assistant	En poste
23.	NGOUE NAM Romial Joël	Assistant	En poste
24.	NJAPNDOUNKE Bilkissou	Assistant	En poste

10. DEPARTEMENT DE PHYSIQUE(PHY) (42)			
1.	BEN- BOLIE Germain Hubert	Professeur	En poste
2.	BIYA MOTTO Frédéric	Professeur	<i>DG/HYDRO Mekin</i>
3.	DJUIDJE KENMOE épouse ALOYEM	Professeur	En poste
4.	EKOBENA FOU DA Henri Paul	Professeur	<i>Vice-Recteur. Ute Ngaoundéré</i>
5.	ESSIMBI ZOBO Bernard	Professeur	En poste
6.	EYEBE FOU DA Jean sire	Professeur	En poste
7.	HONA Jacques	Professeur	En poste
8.	NANA ENGO Serge Guy	Professeur	En poste
9.	NANA NBENDJO Blaise	Professeur	En poste
10.	NDJAKA Jean Marie Bienvenu	Professeur	<i>Chef de Département</i>
11.	NJANDJOCK NOUCK Philippe	Professeur	En poste
12.	NOUAYOU Robert	Professeur	En poste
13.	SAIDOU	Professeur	<i>Chef de centre/IRGM/M INRESI</i>
14.	SIMO Elie	Professeur	En poste
15.	TABOD Charles TABOD	Professeur	<i>Doyen FSUniv/Bda</i>
16.	TCHAWOUA Clément	Professeur	En poste
17.	WOAFO Paul	Professeur	En poste
18.	ZEKENG Serge Sylvain	Professeur	En poste
19.	ENYEGUE A NYAM épse BELINGA	Maître de Conférences	<i>Chef de Division de la formation continue et à distance/ENSPY</i>
20.	FEWO Serge Ibraïd	Maître de Conférences	En poste

21.	FOUEJIO David	Maître de Conférences	<i>Chef Cell/ MINADER</i>
22.	MBINACK Clément	Maître de Conférences	En poste
23.	MBONO SAMBA Yves Christian U.	Maître de Conférences	En poste
24.	MELI'I Joelle Larissa	Maître de Conférences	En poste
25.	MVOGO ALAIN	Maître de Conférences	En poste
26.	NDOP Joseph	Maître de Conférences	En poste
27.	SIEWE SIEWE Martin	Maître de Conférences	En poste
28.	VONDOU Derbetini Appolinaire	Maître de Conférences	En poste
29.	WAKATA née BEYA Annie Sylvie	Maître de Conférences	<i>Directeur/ENS/ UYI</i>
30.	WOULACHE Rosalie Laure	Maître de Conférences	<i>En stage depuis février 2023</i>
31.	ABDOURAHIMI	Chargé de Cours	En poste
32.	AYISSI EYEBE Guy François Valérie	Chargé de Cours	En poste
33.	CHAMANI Roméo	Chargé de Cours	En poste
34.	DJIOTANG TCHOTCHOU Lucie Angennes	Chargée de Cours	En poste
35.	EDONGUE HERVAIS	Chargé de Cours	En poste
36.	KAMENI NEMATCHOUA Modeste	Chargé de Cours	En poste
37.	LAMARA Maurice	Chargé de Cours	En poste
38.	NGA ONGODO Dieudonné	Chargé de Cours	En poste
39.	OTTOU ABE Martin Thierry	Chargé de Cours	<i>Directeur Unité de production des réactifs/IMPM</i>
40.	TEYOU NGOUPO Ariel	Chargé de Cours	En poste
41.	WANDJI NYAMSI William	Chargé de Cours	En poste
42.	SOUFFO TAGUEU Merimé	Assistant	En poste

11- DÉPARTEMENT DE SCIENCES DE LA TERRE (ST) (43)

1.	BITOM Dieudonné-Lucien	Professeur	<i>Doyen / FASA /Uds</i>
2.	EKOMANE Emile	Professeur	<i>Chef Div./Uté Ebolowa</i>
3.	GANNO Sylvestre	Professeur	En poste
4.	NDAM NGOUPAYOU Jules-Remy	Professeur	En poste
5.	NDJIGUI Paul-Désiré	Professeur	<i>Chef de Département</i>
6.	NGOS III Simon	Professeur	En poste
7.	NKOUMBOU Charles	Professeur	En poste
8.	NZENTI Jean-Paul	Professeur	En poste

9.	ONANA Vincent Laurent	Professeur	<i>Chef de Département/Uté. Eb.</i>
10.	YENE ATANGANA Joseph Q.	Professeur	<i>Chef Div. /MINTP</i>

11.	BISSO Dieudonné	Maître de Conférences	En poste
12.	Elisé SABABA	Maitre de Conférences	En poste
13.	EYONG John TAKEM	Maître de Conférences	En poste
14.	FUH Calistus Gentry	Maître de Conférences	<i>Sec. D'Etat/MINMIDT(ai)</i>
15.	GHOGOMU Richard TANWI	Maître de Conférences	<i>Chef de Div. /Uté Bertoua</i>
16.	MBIDA YEM	Maitre de Conférences	En poste
17.	MBESSE Cécile Olive	Maitre de Conférences	En poste
18.	METANG Victor	Maître de Conférences	En poste
19.	MOUNDI Amidou	Maître de Conférences	<i>CT/MINIMDT</i>
20.	NGO BIDJECK Louise Marie	Maître de Conférences	En poste
21.	NGUEUTCHOUA Gabriel	Maître de Conférences	<i>CEA/MINRESI</i>
22.	NJILAH Isaac KONFOR	Maître de Conférences	En poste
23.	NYECK Bruno	Maître de Conférences	En poste
24.	TCHAKOUNTE Jacqueline épse NUMBEM	Maître de Conférences	<i>Chef. Cell /MINRESI</i>
25.	TCHOUANKOUE Jean-Pierre	Maître de Conférences	En poste
26.	TEMGA Jean Pierre	Maître de Conférences	En poste
27.	ZO'O ZAME Philémon	Maître de Conférences	<i>DG/ART</i>
28.	ANABA ONANA Achille Basile	Chargé de Cours	En poste
29.	BEKOA Etienne	Chargé de Cours	En poste
30.	ESSONO Jean	Chargé de Cours	En poste
31.	MAMDEM TAMTO Lionelle Estelle, épouse BITOM	Chargée de Cours	En poste
32.	MINYEM Dieudonné	Chargé de Cours	<i>Chef Serv./Uté Maroua</i>
33.	NGO BELNOUN Rose Noël	Chargée de Cours	En poste
34.	NGO'O ZE ARNAUD	Chargé de Cours	En poste
35.	NOMO NEGUE Emmanuel	Chargé de Cours	En poste

36.	NTSAMA ATANGANA Jacqueline	Chargée de Cours	En poste
37.	TCHAPTCHET TCHATO De P.	Chargé de Cours	En poste
38.	TEHNA Nathanaël	Chargé de Cours	En poste
39.	FEUMBA Roger	Chargé de Cours	En poste
40.	MBANGA NYOBE Jules	Chargé de Cours	En poste
41.	KOAH NA LEBOGO Serge P.	Assistant	En poste
42.	NGO'O ZE ARNAUD	Assistant	En poste
43.	TENE DJOUKAM Joëlle Flore, épouse KOUANKAP NONO	Assistante	En poste

Répartition chiffrée des Enseignants de la Faculté des Sciences de l'Université de Yaoundé I

NOMBRE D'ENSEIGNANTS					
DÉPARTEMENT	Professeurs	Maîtres de Conférences	Chargés de Cours	Assistants	Total
BCH	8 (01)	20 (12)	9 (04)	6 (05)	43 (22)
BPA	11 (01)	19 (09)	16 (05)	3 (02)	49 (17)
BPV	6 (01)	10 (02)	14 (08)	2 (00)	32 (11)
CI	7 (01)	14 (04)	5 (01)	1 (00)	27 (06)
CO	7 (01)	15 (05)	11 (05)	1 (00)	34 (11)
ER	1 (00)		/	/	1 (0)
IN	2 (00)	2 (00)	14 (01)	4 (00)	22 (01)
MAT	1 (00)	8 (00)	19 (02)	5 (01)	33 (03)
MIB	3 (01)	7 (03)	9 (05)	5 (02)	24 (11)
PHY	18 (01)	12 (04)	11 (01)	1 (00)	42 (06)
ST	10 (00)	17 (03)	13 (03)	3 (01)	43 (07)
Total	74 (07)	124 (42)	121 (35)	31 (11)	350 (95)

Soit un total de

350 (95) dont :

- Professeurs **74 (07)**
- Maîtres de Conférences **124 (42)**
- Chargés de Cours **121 (35)**
- Assistants **31 (11)**

() = Nombre de Femmes

95

DÉDICACE

Je dédie ce travail

À

ma mère Mme NGOUDJOU née

MAADIEU Angeline

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier le Seigneur tout puissant pour m'avoir protégé et accompagné tout au long de mes études.

Ces travaux de recherche ont été menés au sein du Laboratoire de chimie de coordination du département de Chimie Inorganique de l'Université de Yaoundé I. Je ne saurai finir sans remercier les autorités de cette institution qui m'ont permis de mener à bien ce travail.

Au Chef de Département NDI Julius NSAMI, Maître de Conférences pour l'intérêt qu'il accorde à la formation des étudiants lors des différents séminaires et doctoriales.

Ce travail de recherche a été effectué sous la co-direction de NDIFON Peter TEKE, Professeur et de PABOUDAM GBAMBIE Awawou, Maître de Conférences de l'Université de Yaoundé I qui ont bien voulu m'accepter dans leur équipe de recherche. Je tiens à leur exprimer ma profonde et respectueuse gratitude pour le soutien constant, pour la formation qu'ils m'ont transmise, les précieux conseils et la rigueur scientifique dont ils font preuve, pour leur investissement tout au long de la rédaction de cette thèse. Je tiens énormément à souligner leurs qualités humaines, leurs serviabilités et leurs enthousiasmes qui m'ont aidé à surmonter beaucoup de difficultés. Durant les années que j'ai pu passer dans cette équipe de recherche, j'ai beaucoup appris sur la façon de rédiger les articles scientifiques, sur la synthèse et les caractérisations des complexes ainsi que sur leurs applications.

Je témoigne ma gratitude à tous les enseignants du département de chimie inorganique qui ont participé à l'amélioration de ce travail lors des séminaires et doctoriales. Particulièrement, au Professeur LAMINSI Samuel, AGWARA Moïse Ondoh, Professeur, NENWA Justin, Professeur, NANSEU Njiki Charles, Professeur, DJANGANG Chantal, professeur, ACAYANKA Elie, (MC), KENNE Dedzo G., (MC), NEBAH Née Ndosiri Bridget Ndoeye, (MC), NYAMEN Linda Dyorisse, (MC), KOUOTOU Daouda, (MC), NCHIMI Nono Katia, (Dr). Pour les contributions apportées dans le cadre de ce travail cela à travers leurs conseils, leurs remarques et leurs encouragements durant les séminaires et des Doctorials.

A l'Université de Zululand en Afrique du Sud, Institute Jean Lamour en France et l'Université de Kiel en Allemagne pour l'intérêt accordé à ce travail, en acceptant d'effectuer une partie des caractérisations sur les composés effectués au Laboratoire.

A mes aînés de laboratoire, Dr. NTUM Sally-Judith, Dr. KUN Walter, Dr. KETCHEMEN Idriss, Dr. KUATE Maurice, Dr. NGOUNOUE KAMGA Francis, Dr Mbani Armel. Ils ont

toujours été généreux dans les discussions scientifiques qui faisaient avancer mon projet de thèse. Je les remercie pour les nombreux conseils et leur collaboration.

A mes camarades de promotion et cadets du laboratoire, FEUDJIO Chimène, Dr YEPSEU Adrien, KUATE Jocelyn, FANDO Idriss, NJIKE René pour leur assistance dans les moments de difficulté, leurs suggestions et conseils pratiques qui ont contribué à l'amélioration de ce travail.

A tous mes frères et sœurs, pour leurs soutiens moraux et financiers durant tout mon cycle universitaire et pendant des moments difficiles. A mes enfants et leur père.

A tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à la réalisation de ce travail et donc les noms ne sont pas mentionnés plus haut ; qu'ils reçoivent ici l'expression de ma profonde gratitude.

SOMMAIRE

DÉDICACE.....	i
REMERCIEMENTS	ii
LISTE DES ABBREVIATIONS	vii
LISTE DES TABLEAUX.....	viii
LISTE DES SCHEMAS.....	x
LISTE DES FIGURES	viii
RESUME.....	xvi
ABSTRACT	xviii
INTRODUCTION GENERALE.....	1
CHAPITRE I : REVUE DE LA LITTERATURE.....	5
I.1. Généralités sur les MOFs	5
I.2. Les Bases de Schiff	7
I.2.1. Synthèses et structures des bases de Schiff	8
I.2.2. Classification des bases de Schiff.....	9
I.3. Bases de Schiff Réduites	11
I.3.1. Préparation et structure des bases de Schiff réduites.....	11
I.3.2. Liaison dans les bases de Schiff réduites.....	13
I.4. Généralités sur les thiosemicarbazones.....	14
I.4.1. Tautomérie.....	15
I.4.2. Stéréochimie des thiosemicarbazones	15
I.4.3. Les liaisons par pont hydrogène	16
I.4.4. Préparation des thiosemicarbazones	17
I.4.5. Propriétés biologiques des thiosemicarbazones.....	19
I.5. Généralités sur les propriétés des ions métalliques utilisés.....	21
I.5.1. Chimie biologie du Nickel.....	21
I.5.2. Chimie biologie du Cuivre	22
I.5.3. Chimie biologie du Zinc	22
I.6. Les complexes des métaux des thiosemicarbazones	22
I.7. Les complexes des métaux à ligands mixtes.....	27
I.8. Applications biologiques des Thiosemicarbazones et leurs complexes.....	30
I.9. Généralités sur les micro-organismes	32
I.9.1. Les bactéries pathogènes	32

I.9.2. Les champignons pathogènes	33
I.10. Les activités antimicrobiennes	34
I.10.1. La résistance antimicrobienne	34
I.10.2. Les agents antibactériens	35
I.10.3. Les agents antifongiques.....	36
I.11. Activité antioxydante	36
I.11.1. Généralités sur les Radicaux libres et systèmes antioxydants.....	37
I.11.2. Méthodes d'étude de l'activité antioxydante.....	40
I.12. Problématique.....	40
I.13. Objectifs	41
I.13.1. Objectif principal	41
I.13.2. Objectifs spécifiques.....	41
CHAPITRE II : PARTIE EXPERIMENTALE	45
II.1. Réactifs et solvants utilisés.	42
II.2. Synthèses des Ligands	42
II.3. Synthèse des complexes métalliques avec la thiosemicarbazone	44
II.3.1. Synthèse des complexes de Cu(II) et Zn(II) avec le ligand H ₁ L ₁	44
II.3.2. Synthèse des complexes de Cu(II), Ni(II) et Zn(II) avec le ligand H ₃ L ₃	45
II.3.3. Synthèse des complexes de Cu(II) et Zn(II) avec le ligand H ₂ L ₂	45
II.4. Synthèse des complexes métalliques à ligands mixtes	46
II.4.1. Synthèse des complexes métalliques de Cu(II), Ni(II), et Zn(II) avec la thiosémi-carbazone tridentée H ₂ L ₂ et la L-cystéine	46
II.4.2. Synthèse des complexes métalliques de Cu(II), Ni(II), et Zn(II) avec la thiosémi-carbazone bidentée H ₁ L ₁ et la L-cystéine.....	47
II.5. Appareillages utilisés	47
II.5.1. Point de fusion.....	47
II.5.2. Analyse micro-élémentaire.....	48
II.5.3. Méthodes spectroscopiques.....	48
II.5.4. Spectroscopie infrarouge	49
II.5.5. Spectroscopie UV-visible.....	49
II.5.6. Détermination de la conductivité molaire	49
II.5.7. Analyse thermogravimétrique	50
II. 5. 8. Diffraction des rayons X sur monocristal	50
II.6. Etude des activités biologiques	50

II.6.1. l'activité antimicrobienne des produits de synthèse.....	51
II.6.2. Activité antifongique des composés.....	52
II.6.3. Activités antioxydantes	53
CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSIONS	62
III.1. Synthèses et étude structurale des ligands et des complexes.....	57
III.1.1 Propriétés physiques des composés	57
III.1.2. Etude spectroscopique des ligands.....	60
III.1.3. Diffraction des rayons X sur monocristal du ligand H_1L_1	71
III.1.4 Analyse de la surface <i>Hirshfeld</i> de la base de Schiff ($C_{10}H_{14}N_4S$) ₂	78
III.2. Etude Structurale des Complexes	80
III.2.1. Caractéristiques spectroscopiques des complexes	80
III.2.2. Structures proposées des complexes	90
III.3. Synthèse et caractérisation des complexes à ligands mixtes	93
III.3.1. Analyse élémentaire.....	94
III.3.2. Spectroscopie Infrarouge des complexes à ligands mixtes.....	95
III.3.3. Spectre UV-visible des complexes à ligands mixtes	97
III.3.4. Analyse thermogravimétrique des complexes $[CuL_1L]$, $[NiL_1L]$ et $[ZnL_1L]$ et $[CuL_2L]$, $[NiL_2L]$ et $[ZnL_2L]$	99
III.3.5. Structures proposées des complexes	101
III.4. Etudes biologiques des ligands et leurs complexes	103
III.4.1. Etude des activités antimicrobiennes in vitro des thiosémicarbazones bidentées et de leurs complexes par la méthode de la micro-dilution : détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI)	104
III.4.2. Etude des activités antimicrobiennes in vitro des bases de Schiff tridentées (H_2L_2) et de leurs complexes	106
III.4.3. Etude des activités antimicrobiennes in vitro des complexes à ligands mixtes..	110
III.4.4. Etude des activités antioxydantes des ligands et des complexes	113
III.4.5 Réduction du fer : Méthode FRAP	120
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	131
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	131
ANNEXES	131

LISTE DES ABBREVIATIONS

H₁L₁ : 2-(4- (dimethylamino)benzylidene)hydrazine-1-carbothioamide

H₂L₂ : 2-(phenyl(pyridin-2-yl)methylene)hydrazine-1-carbothioamide

H₃L₃ : 2-(thiophen-2-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide

MOF : metal-organic frameworks

RMN : Résonance magnétique nucléaire

HMBC : Heteronuclear Multiple Bond Coherence (RMN)

HSQC : Heteronuclear Single Quantum Coherence (RMN)

FTIR: Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier

UV-vis: Ultraviolet -Visible

ATG: Analyse Thermogravimétrique

DTG: Thermogravimétrie Différentielle (Differential Thermogravimetric)

DRX : Diffraction des rayons X sur monocristal

ERO: Espèces Réactives Oxygénées

FRAP: Ferric Reducing Antioxidant Power

DPPH: 2,2- diphényl-1-picrylhydrazyl

Vit C: Acide ascorbique

DMSO: Diméthyl sulfoxide

CMI: Concentration Minimal Inhibitrice

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Quelques souches bactériennes associées aux maladies causées.....	33
Tableau II : Quelques souches fongiques associées aux maladies causées.....	34
Tableau III : Les différents réactifs utilisés.....	42
Tableau IV : Propriétés physico-chimiques et analyse élémentaire des bases de Schiff et ses complexes.....	59
Tableau V : Récapitulatifs des données RMN ^1H des ligands	63
Tableau VI : Récapitulatifs des données RMN- ^{13}C des ligands	65
Tableau VII : Données cristallines et autres détails pertinents de la base de Schiff	73
Tableau VIII : Distances de liaison sélectionnées ($\text{\AA}$) pour la base de Schiff.....	74
Tableau IX : Angles de liaison sélectionnés ($\text{\AA}$) pour H_1L_1	74
Tableau X : Angle de torsion ($\text{\AA}$) pour la base de Schiff.....	75
Tableau XI : Liaisons hydrogène ($\text{\AA}$ et $^\circ$) de la molécule $(\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{S})_2$	78
Tableau XII : différentes bandes caractéristiques d'absorption infrarouge des complexes de thiosemicarbazones	84
Tableau XIII : Assignations des bandes des spectres électroniques des complexes.....	87
Tableau XIV : Propriétés physico-chimiques des complexes à ligands mixtes	94
Tableau XV : Analyse élémentaire des complexes à ligands mixtes	94
Tableau XVI : différentes bandes d'absorption infrarouge des complexes à ligands mixtes ..	97
Tableau XVII : Caractéristiques spectroscopiques UV-Visible des composés.....	99
Tableau XVIII : Concentrations minimales inhibitrices (CMI) des bases de Schiff (H_1L_1 et H_3L_3) et de leurs complexes.....	105
Tableau XIX : Concentrations minimales inhibitrices (CMI) des bases de Schiff et de leurs complexes.....	108
Tableau XX : Concentrations minimales inhibitrices (CMI), des bases de Schiff et leurs complexes.....	109
Tableau XXI : Concentrations minimales inhibitrices (CMI), des complexes à ligands mixtes.	111
Tableau XXII : Valeurs IC_{50} de la thiosémicarbazone (H_1L_1) et de ses complexes contre les radicaux DPPH.....	115
Tableau XXIII : Valeurs IC_{50} de la base de Schiff et de ses complexes contre les radicaux DPPH.	117

Tableau XXIV : Valeurs IC_{50} de la base de Schiff et de ses complexes contre les radicaux DPPH.	119
Tableau XXV : Valeurs de IC_{50} des complexes avec le ligand H_2L_2	122
Tableau XXVI : Valeurs de IC_{50} des complexes à ligands mixtes.	122

LISTE DES SCHEMAS

Schéma 1: Réaction générale de la formation d'une base de Schiff (R1 et R2=alkyle ou aryle)	8
Schéma 2: Réaction déshydratation d'une base de Schiff catalysé par un acide	9
Schéma 3 : Amination réductrice d'aldéhydes et de cétones à l'aide du borohydrure de sodium	12
Schéma 4 : synthèse de la base de schiff reduite en utilisant le NaBH ₄	13
Schéma 5 : Synthèse de thiosemicarbazone par réaction des thiosemicarbazides avec les aldéhydes aromatiques	18
Schéma 6 : Synthèse des 4-aryl-3-thiosemicarbazones	18
Schéma 7 : Synthèse de thiosemicarbazone par réaction des thiosemicarbazides avec les cétones	19
Schéma 8 : Modes de coordination dans les complexes de thiosemicarbazones	23
Schéma 9 : Synthèse de la thiosémicarbazones 2-(4(diméthylamino)benzylidène)hydrazine-1-carbothioamide (H ₁ L ₁)	43
Schéma 10 : Synthèse de la thiosémicarbazones 2-(thiophen-2-ylméthylène)hydrazine-1-carbothioamide (H ₃ L ₃)	43
Schéma 11 : Synthèse de la thiosémicarbazones 2-(phényl(pyridin-2-yl)méthylène)hydrazine-1-carbothioamide (H ₂ L ₂)	44
Schéma 12 : Synthèse des complexes de Cu(II) et Zn(II)	44
Schéma 13 : Synthèse du complexe de Ni(II)	45
Schéma 14 : Synthèse des complexes de Ni(II), Cu(II) et Zn(II)	45
Schéma 15 : Synthèse des complexes de Cu(II) et Zn(II)	46
Schéma 16 : Synthèse du complexe de Ni(II)	46
Schéma 17 : Réaction de synthèse des complexes à ligands mixtes	47
Schéma 18 : Réaction de synthèse des complexes à ligands mixtes	47

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Polymère de coordination 1D, réseau de coordination 2D et géométries des MOFs	
3D	5
Figure 2: Exemples typiques de structures des MOFs	6
Figure 3: Hirshfield surfaces et vue en perspective le long des trois principaux axes	
cristallographiques de la cellule unitaire du "composé de plomb"	7
Figure 4: N-(4-hydroxybenzyl) acetone thiosemicarbazone et salicylaldehyde N(4)-	
morpholinothiosemicarbazone	9
Figure 5 : Base de schiff monodentée	10
Figure 6 : Exemple de bases de Schiff bidentées	10
Figure 7 : Base de schiff tridentée.....	11
Figure 8 : Base de Schiff tétradentée	11
Figure 9 : Base de Schiff polydentée.	11
Figure 10 : Vue montrant les liaisons intramoléculaires C-H- -O et C-H- -	14
Figure 11 : Tautométrie des thiosemicarbazones.	15
Figure 12 : Géométrie des thiosemicarbazones.....	16
Figure 13 : Configurations de la pyridine-2-formyl thiosemicarbazone.....	16
Figure 14 : Liaison par pont hydrogène intramoléculaire de la (E)-3,4dihydroxybenzaldéhyde	
4-éthylthiosemicarbazone.	17
Figure 15 : Formes tautomères et résonance de la forme polaire de la thiosemicarbazone de la	
pyridine-2-carboxaldéhyde (PyTsc).	17
Figure 16 : Structure générale des Thiosemicarbazones	18
Figure 17 : Structures des thiosemicarbazones.	19
Figure 18 : Quelques dérivés de thiosemicarbazide ayant une activité antibactérienne	20
Figure 19 : Dérivés de thiosemicarbazide ayant une activité antifongique.....	20
Figure 20 : Le 2-chlorobenzaldehyde thiosemicarbazone et 4-chlorobenzaldehyde	
thiosemicarbazone	20
Figure 21 : Isatine-3-N4- benzilthiosemicarbazone	21
Figure 22 : Complexe avec bismuth(III) et la benzaldehyde-N1-alkyl thiosemicarbazone.....	23
Figure 23 : Complexes mononucléaires avec une thiosemicarbazone bidentée	24
Figure 24 : Complexe de Palladium (II) avec la benzaldehyde thiosemicarbazone.	24
Figure 25 : Structure du complexe [Ru (bpy) ₂ (bztsc-NO ₂)] ⁺	25

Figure 26 : Complexe de de manganèse (II) avec 2-acetylpyridine N(4) methylthiosemicarbazone	25
Figure 27 : Vue en perspective de [Ni(Ap4DM)] ₂	26
Figure 28 : Structure du complexe (Me ₂ Ga)[PhMeCNNC-(S)NPh](GaMe ₂)	26
Figure 29 : Complexe [Cu(H ₂ ct) Cl] _n . [Cu(H ₂ ct)Cl] ₂	27
Figure 30 : α-acide aminé.....	28
Figure 31 : N-acétyl-DL-leucine	29
Figure 32 : Formule semi-développée de la L- cystéine	29
Figure 33 : Structure de la 3,7-dimethyl-6-octenethiosemicarbazone et N-phthaloyl dérivé de la DL-glycine, L-alanine où L-valine	30
Figure 34 : Complexe de cuivre dérivé du 2-benzoylpyridine N(4)-cyclohexyl thiosemicarbazone	31
Figure 35 : Complexe de nickel dérivé du p-[N, N-bis(2 chloroethyl)amino]benzaldehyde 4- methylthiosemicarbazide	31
Figure 36 : complexe de cuivre (II) avec la thiosemicarbazone dérivées 3-formyl-6- methylchromone	32
Figure 37 : Le complexe de Ni(II) dérivé de 2-acetyl-2-thiazoline thiosemicarbazone	35
Figure 38 : Complexe de Pd(II) dérivé de la N(4)-tolyl-2-benzoylpyridine thiosemicarbazone	36
Figure 39 : Aperçu des différentes espèces oxygénées activées (EOA) et desantioxydants régulateurs de leur production	39
Figure 40 : Structures de DPPH durant l'oxydation (Zangade et al., 2015)	54
Figure 41 : Spectre RMN ¹ H du ligand H ₁ L ₁	61
Figure 42 : Spectre RMN ¹ H du ligand (H ₂ L ₂)	62
Figure 43 : Spectre RMN ¹ H du ligand (H ₃ L ₃)	62
Figure 44 : Spectre RMN- ¹³ C des ligands H ₁ L ₁ et H ₃ L ₃	64
Figure 45 : Spectre RMN- ¹³ C du ligand (H ₂ L ₂).....	64
Figure 46 : Spectres COSY des ligands H ₁ L ₁ et H ₃ L ₃	65
Figure 47 : Spectres HMBC des ligands H ₁ L ₁ et H ₃ L ₃	66
Figure 48 : Spectres HSQC des ligands H ₁ L ₁ et H ₃ L ₃	67
Figure 49 : Spectres COSY du ligand HL ₂	67
Figure 50 : Spectre HMBC du ligand HL ₂	68
Figure 51 : Spectre HSQC du ligand HL ₂	68
Figure 52 : Spectre infrarouge superposés des ligands H ₁ L ₁ & H ₂ L ₂	70

Figure 53 : Spectre infrarouge du ligand H_3L_3	70
Figure 54 : Spectre UV-Visible superposés des ligands	71
Figure 55 : Structure cristalline du <i>p</i> -diméthylamino benzaldéhyde thiosémicarbazone (H_1L_1), vue avec des ellipsoïdes de probabilité 50%.	73
Figure 56 : Vue de la molécule $(C_{10}H_{14}N_4S)_2$ dessinée avec des ellipsoïdes de déplacement à 50 % de probabilité, mettant en évidence l'empilement face à face avec les distances exprimées en Å	76
Figure 57 : Vue de deux molécules de $(C_{10}H_{14}N_4S)_2$, dessinées avec des ellipsoïdes de déplacement à 50 % de probabilité, mettant en évidence l'empilement π perpendiculaire avec les distance exprimées en Å.	76
Figure 58 : Vue de l'empaquetage macromoléculaire de la molécule $(C_{10}H_{14}N_4S)_2$ avec des ellipsoïdes à 50 % de probabilité le long de l'axe c.	76
Figure 59 : Vue de la molécule $(C_{10}H_{14}N_4S)_2$, dessinée avec une probabilité de 50% d'ellipsoïdes.....	77
Figure 60 : Vue de la molécule $(C_{10}H_{14}N_4S)_2$, dessinée avec des ellipsoïdes de déplacement à 50 % de probabilité, mettant en évidence la liaison hydrogène (représentée par des points rouges) le long de l'axe a.....	77
Figure 61 : Surface de Hirshfeld en 3D cartographiée avec l'indice de forme de la molécule $(C_{10}H_{14}N_4S)_2$ ((a) vue de face, (c) vue de dos) et la courbure ((b) vue de face et (d) vue de dos).....	78
Figure 62 : Tracés de l'empreinte de Hirshfeld de la base de Schiff avec les contributions mises en évidence	79
Figure 63 : Spectre IR superposés du ligand H_1L_1 et les complexes	81
Figure 64 : Spectre IR superposés du ligand H_2L_2 et les complexes	82
Figure 65 : Spectre IR superposés du ligand HL_3 et les complexes	83
Figure 66 : Spectres UV-visible superposés du ligand H_1L_1 et les complexes	85
Figure 67 : Spectres UV-visible superposés du ligand HL_2 et les complexes	86
Figure 68 : Spectres UV-visible superposés du ligand HL_3 et les complexes	86
Figure 69 : Thermogramme des complexes de CuL_1 , NiL_1 et ZnL_1	88
Figure 70 : Thermogramme des complexes de CuL_2 , NiL_2 et ZnL_2	89
Figure 71 : Thermogramme des complexes de CuL_3 , NiL_3 et ZnL_3	90
Figure 72 : Structures proposées des complexes de $[Cu(H_1L_1)Cl_2]$, $[Ni(H_1L_1)_2(NO_3)_2]$ et $[Zn(H_1L_1)Cl_2]$	91

Figure 73 : Structures proposées des complexes de $[\text{Cu}(\text{L}_2)\text{NO}_3]\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Ni}(\text{H}_2\text{L}_2)_2](\text{NO}_3)_2$ et $[\text{Zn}(\text{L}_2)\text{Cl}]\text{H}_2\text{O}$	92
Figure 74 : Structures proposées des complexes de thiosemicarbazones de $[\text{Cu}(\text{L}_3)_2]\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Ni}(\text{H}_3\text{L}_3)_2](\text{NO}_3)_2$ et $[\text{Zn}(\text{L}_3)_2]$ respectivement.....	93
Figure 75 : Spectres IR superposés des complexes à ligands mixtes $[\text{Cu}(\text{L}_1.\text{L})(\text{Cl})_2]$, $[\text{Ni}(\text{L}_1.\text{L})(\text{NO}_3)_2]$ et de $[\text{Zn}(\text{L}_1.\text{L})]\text{H}_2\text{O}.\text{SO}_4$	96
Figure 76 : Spectre IR superposés des complexes à ligands mixtes $[\text{Cu}(\text{L}_2.\text{L})\text{NO}_3]$, $[\text{Ni}(\text{L}_2.\text{L})\text{H}_2\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ et de $[\text{Zn}(\text{L}_2.\text{L})\text{H}_2\text{O}]\text{H}_2\text{O}$	96
Figure 77 : Spectres UV-visible superposés des complexes à ligands mixte $[\text{Cu}(\text{L}_1.\text{L})(\text{Cl})_2]$, $[\text{Ni}(\text{L}_1.\text{L})(\text{NO}_3)_2]$ et de $[\text{Zn}(\text{L}_1.\text{L})]\text{H}_2\text{O}.\text{SO}_4$	98
Figure 78 : Spectres UV-visible superposés des complexes à ligands mixtes $[\text{Cu}(\text{L}_2.\text{L})\text{NO}_3]$, $[\text{Ni}(\text{L}_2.\text{L})\text{H}_2\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ et de $[\text{Zn}(\text{L}_2.\text{L})\text{H}_2\text{O}]\text{H}_2\text{O}$	99
Figure 79: Thermogramme des complexes $[\text{CuL}_1\text{L}]$, $[\text{NiL}_1\text{L}]$ et $[\text{ZnL}_1\text{L}]$	101
Figure 80 : Thermogramme des complexes de $[\text{CuL}_2\text{L}]$, $[\text{NiL}_2\text{L}]$ et $[\text{ZnL}_2\text{L}]$	101
Figure 81 : Structures proposées des complexes à ligands mixtes $[\text{Cu}(\text{L}_1.\text{L})(\text{Cl}_2)]$, $[\text{Ni}(\text{L}_1.\text{L})(\text{NO}_3)_2]$ et $[\text{Zn}(\text{L}_1.\text{L})]2\text{H}_2\text{O}.\text{SO}_4$	102
Figure 82 : Structures proposées des complexes à ligands mixtes $[\text{Cu}(\text{L}_2.\text{L})(\text{NO}_3)]$, $[\text{Ni}(\text{L}_2.\text{L})\text{H}_2\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ et $[\text{Zn}(\text{L}_2.\text{L})\text{H}_2\text{O}]\text{H}_2\text{O}$	103
Figure 83 : Effet inhibiteur des complexes sur la croissance des bactéries testées : <i>E. coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Méticilline Resistance (ATCC 33591)</i> , <i>Klessiella pneumoniae(ATCC700603)</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus (ATCC 43300)</i>	112
Figure 84 : Effet inhibiteur des complexes sur la croissance des fongiques testées : <i>Candida albicans NR 29451</i> , <i>Candida albicans NR 29444</i> , <i>Candida albicans NR 29445</i> , <i>Candida krusei M H1122</i>	112
Figure 85 : Evolution du pouvoir antioxydant de la base de Schiff H_1L_1 et ses complexes. .	115
Figure 86 : Evolution du pouvoir antioxydant de la base de Schiff H_3L_3 et ses complexes. .	115
Figure 87 : Evolution du pouvoir antioxydant de la thiosémicarbazone H_2L_2 et ses complexes.	116
Figure 88 : Evolution du pouvoir antioxydant des complexes à ligands mixtes de CuL_1L , NiL_1L et ZnL_1L	118
Figure 89 : Evolution du pouvoir antioxydant des complexes à ligands mixtes de CuL_2L , NiL_2L et de ZnL_2L	119
Figure 90 : Coloration graduée des solutions, photographiées lors de l'expérience	120

Figure 91 : Pouvoir réducteur des ions ferriques des complexes	121
Figure 92 : Pouvoir réducteur des ions ferriques des complexes	121
Figure 93 : Coloration graduée des solutions, photographiées lors de l'expérience	122

RESUME

Trois ligands thiosemicarbazones 2-(diméthylamino)benzylidène)hydrazine-1-carbothioamide (H1L1), -(thiophen-2-ylméthylène)hydrazine-1-carbothioamide (H3L3) et 2-(phényl(pyridin-2-yl)méthylène)hydrazine-1-carbothioamide (H2L2) ont été synthétisés par une réaction de condensation entre la p-diméthylaminobenzaldéhyde, 2-thiophénecarboxaldéhyde, 2-benzoylpyridine et la thiosémicarbazide suivant le ratio 1 :1 par la méthode à reflux, en utilisant l'éthanol comme solvant avec des rendements compris entre 86–94 %. Les complexes de thiosémicarbazones de Cu(II), Ni(II) et Zn(II) ont été synthétisés à reflux avec le méthanol comme solvant. De plus, les complexes à ligands mixtes Cu(II), Ni(II) et Zn(II) dérivés des thiosémicarbazones et de la L-cystéine ont également été synthétisés par la méthode à reflux suivant le ratio 1 :1 :1 dans un mélange méthanol/eau.

Les ligands résultants et les complexes correspondants ont été caractérisés par RMN-¹H, RMN-¹³C, COSY, HSQC, HMBC, les méthodes spectroscopiques (IR, UV-Vis), l'analyse micro-élémentaire et ATG. Le ligand 2-(diméthylamino) benzylidène) hydrazine-1 carbothioamide (H₁L₁) a été caractérisé par la diffraction des rayons X sur monocristal. A la lumière des études spectroscopiques, les thiosémicarbazones se coordinent aux métaux via les atomes d'azote du groupe azométhine, de soufre du groupe thione pour H₁L₁, H₃L₃ et l'azote du cycle benzoyle pour le ligand H₂L₂, formant ainsi des agents chélatant bidentés et tridentés. Les ligands fondent à des températures allant de 143 à 187 °C tandis que, les complexes fondent à des températures variant de 200 à plus de 360°C (limite de l'appareil). L'analyse de solubilité a montré que, les ligands sont solubles dans le méthanol tandis que les complexes sont solubles dans le DMSO. La détermination de la conductance molaire indique la nature moléculaire de tous les complexes, avec des valeurs de conductances relativement faibles à l'exception des complexes de NiL₂ et de Zn(L₁L), qui ont un caractère électrolytique avec des valeurs de conductance molaire de (100 S.mol⁻¹.Cm²). Une géométrie plane carrée a été envisagée pour les complexes des thiosémicarbazones de cuivre (II), une géométrie tétraédrique pour tous les complexes de zinc (II) tandis qu'une géométrie octaédrique a été envisagée pour les complexes de nickel (II). Les géométries octaédriques sont proposées pour tous les complexes à ligands mixtes. L'analyse thermique montre que les composés sont thermodynamiquement stables. L'analyse micro-élémentaire effectués sur les composés présente, une bonne concordance entre les valeurs théoriques et celles expérimentales, confirmant ainsi la composition élémentaire en C, H, N et S des structures proposées.

L'activité biologique des thiosemicarbazones et les complexes métalliques ont été étudiés *in vitro* dans le DMSO. Les tests antimicrobiens effectués sur six souches bactériennes (*Staphylococcus aureus* (ATCC 43300), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 700603), *Staphylococcus aureus* Méticilline Résistance (ATCC 33591), *Shigella flexneri* NR 518), *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa* et sur quatre souches fongiques de la famille des candidases (*Candida albicans* NR 29451, *Candida albicans* NR 29444, *Candida albicans* NR 29445, *Candida krusei*), ont révélé que les ligands ont des activités modérées sur quelques souches de bactéries (*Staphylococcus aureus* Méticilline Résistance (ATCC 33591) et *Escherichia coli*) avec un pouvoir inhibiteur variant de 31,25 à 62,5 µg/mL, en comparaison à la Ciprofloxacine et à la Gentamycine. Le complexe de CuL2 (3,9 µg/mL) a un pouvoir inhibiteur sur la souche *Staphylococcus aureus* Méticilline Résistance (ATCC 33591) supérieur à celui de la Gentamycine (8 µg/mL) utilisé comme standard. Les autres complexes de CuL1, ZnL1 et ZnL2 sont modérément actifs sur les souches de bactéries et de fongiques. Les complexes à ligands mixtes se sont révélés modérément actifs sur la souche fongique, *Candida albicans*. Seul le complexe de CuL2L présente une activité remarquable sur toutes les souches bactériennes. Les activités antioxydantes révèlent que les ligands H₁L₁ et H₃L₃ présentent des activités antioxydantes proches de la vitamine C et évoluent presque de la même façon. Par ailleurs, le complexe de NiL2 (1.52±0.02 µg/mL) montre un important pouvoir anti-radicalaire contre le radical libre 2,2-diphényl-1-picryl-hydrazyle (DPPH), confirmant ainsi son pouvoir antioxydant, capable d'éliminer les radicaux libres. Ce même complexe a eu la capacité de réduire le Fe³⁺ en Fe²⁺ par la méthode FRAP, preuve qu'il est un bon antioxydant.

Mots-clés : Thiosemicarbazone hétérocyclique, complexes des métaux, méthodes spectroscopiques, activité antimicrobienne, activité antioxydante

ABSTRACT

Three thiosemicarbazone ligands 2(dimethylamino) benzylidene)hydrazine-1-carbothioamide (H_1L_1), (thiophen-2-ylmethylene) hydrazine-1-carbothioamide (H_3L_3) and 2 (phenyl (pyridin-2-yl) methylene) hydrazine-1-carbothioamide (H_2L_2) were synthesised by condensation reaction between p-dimethylaminobenzaldehyde, 2-thiophenecarboxaldehyde, 2-benzoylpyridine and thiosemicarbazide in the ratio 1 : 1 by the reflux method using ethanol as solvent to obtain yields of 86-94%. Cu(II), Ni(II) and Zn(II) thiosemicarbazone complexes, were synthesised under the same operating conditions as the ligands. In addition, mixed ligand complexes of Cu(II), Ni(II) and Zn(II) derived from thiosemicarbazones and L-cysteine were also synthesised by the reflux method in a 1:1:1 ratio in a methanol/water mixture.

The ligands and their complexes were characterised by using the analytical methods: IR, 1H NMR, ^{13}C NMR, COSY, HSQC, HMBC, UV-Vis spectroscopy, microelemental analysis and TGA. The new ligand 2-(dimethylamino) benzylidene) hydrazine-1 carbothioamide (H_1L_1) was characterised by single-crystal X-ray diffraction.

FTIR spectroscopy showed that thiosemicarbazones behaved as bidentate ligands for H_1L_1 , H_3L_3 and tridentate ligands for H_2L_2 with N and S as donor atoms and the nitrogen of the benzoyl ring. Melting point measurements carried out on the compounds revealed that the ligands melt at temperatures ranging from 143°C to 187°C, while the complexes melt at temperatures ranging from 200°C to over 360°C (limit of the apparatus), reflecting the fact that they are stable at high temperatures. Microelemental analysis of the compound showed good agreement between theoretical and experimental values, confirming the elemental C, H, N and S composition of the proposed complex structures. Solubility studies showed that the ligands are soluble in methanol while the complexes are soluble in DMSO. Determination of the molar conductance revealed that all the complexes synthesised are molecular with relatively low conductance values with the exception of the NiL_2 and $Zn(L_1.L)$ complexes which have an electrolytic character with high molar conductance values ($100\text{ S.mol}^{-1}.\text{Cm}^2$). Visible spectroscopic analyses suggested square planar geometry for all copper (II) thiosemicarbazone complexes, tetrahedral geometry for all zinc (II) complexes and octahedral geometry for nickel (II) complexes. On the basis of the visible spectra obtained, octahedral geometries are proposed for the mixed ligand complexes with the exception of the $Zn(L_1.L)$ complex which has a tetrahedral structure.

The antimicrobial and antioxidant activity of thiosemicarbazones and their metal complexes were studied in vitro in DMSO. Antimicrobial tests were carried out on six bacterial strains (*Staphylococcus aureus* (ATCC 43300), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 700603), *Staphylococcus aureus* Méthicilline Resistance (ATCC 33591), *Shigella flexneri* NR 518), *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* and on four fungal strains of the candidase family (*Candida albicans* NR 29451, *Candida albicans* NR 29444, *Candida albicans* NR 29445, *Candida krusei*) showed that the ligands exhibit moderate activities on a few strains of bacteria (*Staphylococcus aureus* Methicillin Resistance (ATCC 33591) and *Escherichia coli*) with an inhibitory power ranging from 31.25 to 62.5 µg/mL compared to Ciprofloxacin and Gentamycin. The CuL2 complex (3.9 µg/mL) showed greater inhibitory power on the *Staphylococcus aureus* methicillin-resistant strain (ATCC 33591) than Gentamycin (8 µg/mL), which is used here as the standard. The other CuL1, ZnL1 and ZnL2 complexes were found to be moderately active on bacterial and yeast strains. The mixed ligand complexes were moderately active on the yeast strain, *Candida albicans*. Only the CuL2L complex showed moderate activity on all bacterial strains. The antioxidant activities revealed that the H₁L₁ and H₃L₃ ligands exhibited antioxidant activity similar to that of vitamin C and evolved in almost the same way. In addition, the NiL2 complex (1.52±0.02 µg/mL) showed significant anti-radical activity against the free radical 1,1-diphenyl-2-picryl-hydrazyl (DPPH) compared with ascorbic acid (Vit C) (0.47±0.01 µg/mL), thus probable its antioxidant capacity to eliminate free radicals. This same complex was able to reduce Fe³⁺ to Fe²⁺ by the FRAP method, proving that it is a good antioxidant.

Key words: Heterocyclic thiosemicarbazone, metal complexes, spectroscopic methods, antimicrobial activity, antioxidant activity.

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

Les complexes des métaux constituent un domaine de recherche en plein essor du fait du rôle important qu'ils jouent dans le développement de la chimie de coordination [1]. Ces derniers ont attiré l'attention de nombreuses équipes de recherche à travers le monde, que ce soit sur le plan universitaire ou industriel, ceci peut être associé essentiellement à l'importance et à la diversité des applications telles que biologiques et thérapeutiques [2,3]. De plus les études impliquant les composés organométalliques ou des polymères de coordination ont suscité un vif intérêt en raison de leurs topologies intrigantes et de leurs nombreuses applications potentielles [4,5]. Certains efforts consacrés à la chimie de coordination ont récemment été orientés vers la chimie des bases de Schiff.

Les bases de Schiff sont une classe importante de composés organiques de plus en plus utilisées pour leur flexibilité synthétique, leur caractère chélatant et leur facilité à se coordonner aux métaux de transition [6]. Ces ligands sont des donneurs d'électrons avec des effets électroniques et stériques facilement modulables, leur permettant d'être des ligands versatiles. Parmi les bases de Schiff communément utilisées comme ligands : les thiosémicarbazones sont une classe de ligands très intéressante, car elles contiennent une variété d'atomes donneurs, tels que l'azote et le soufre [7,8]. Au cours de ces dernières années, les chercheurs ont consacré une grande importance à la synthèse, la caractérisation des thiosémicarbazones et leurs complexes des métaux. En utilisant des différentes méthodes physicochimiques et biologiques, ces composés sont largement exploités en chimie médicale et en chimie de coordination. Ceci grâce à la simplicité de leur synthèse, la diversité de leurs applications, la stabilité relative de leurs complexes avec la majorité des métaux de transition [9]. Les thiosémicarbazones présentent également des intérêts dans de nombreux domaines notamment dans le système biologique, où elles ont été utilisées comme des bactéricides, fongicides, anticancéreux, antituberculeux, anti-inflammatoires, antivirales [10]. De plus, des recherches approfondies ont été menées sur différentes classes de composés hétérocycliques à cinq chaînons et leurs dérivés. Ces dérivés possèdent des activités biologiques potentielles dans les domaines pharmaceutique, biologique et thérapeutique. Aussi, le développement de nouvelles thiosémicarbazones hétérocycliques toujours plus efficaces, sélectives apparaît comme un défi permanent ces dernières années [11]. C'est ainsi que les recherches ont été effectuées dans la synthèse biologique de ces ligands, à partir des dérivés carboxyliques et de diverses amines [12]. Ils sont beaucoup plus intéressants à cause du nombre de liaisons de

coordination établies avec les métaux de transition via les groupements donneurs. Par ailleurs, les complexes dérivés des thiosemicarbazones hétérocycliques font l'objet de moins de publications [12-14].

La plupart des métaux de transition apparaissent dans tous les organismes vivants, Ils suscitent une attention particulière en thérapie. Ces ions interviennent dans la synthèse des molécules, dans le transfert de l'information génétique, dans la catalyse enzymatique de l'organisme. Grâce à leur capacité à former des protéines, les métaux de transition jouent des rôles clés dans les processus biologiques tels que la respiration (Fe, Cu), la photosynthèse (Mn, Ni, Fe), la division cellulaire (Zn, Co). Il est clair qu'une étude profonde doit être faite pour accroître leur mode d'action lorsqu'ils sont coordonnés à des composés organiques ayant l'oxygène, l'azote et le soufre comme atomes donneurs [15-16]. Les bases de Schiff réduites comportant divers dérivés d'acides aminés sont d'excellents ligands multidentés permettant de créer des composés et des polymères de coordination intéressants, notamment des structures métallo-organiques. Les acides aminés sont les éléments constitutifs des protéines présentes dans tous les organismes vivants. Ils sont de bons agents chélatants et peuvent se lier aux ions métalliques à travers leurs groupes amino ou carboxyliques [17]. Les complexes d'acides aminés avec des métaux de transition biologiquement actifs, en particulier avec le cuivre(II), ont suscité beaucoup d'attention car ils se sont avérés être de bon agents antibactériens [18]. La complexation des métaux de transition avec l'acide aminé à très peu été publié. Par ailleurs, les complexes des métaux dérivés des thiosémicarbazones avec la L-cystéine forment non seulement des composés stables mais aussi ont des propriétés antioxydantes intéressantes [18, 19].

La résistance des infections microbiennes est l'une des principales menaces dans le monde. Malgré l'évolution significative réalisée dans la médecine moderne pour la production des médicaments au cours de ces dernières années, les micro-organismes deviennent de plus en plus résistants. Etant donné que les antimicrobiens se sont avérés être des médicaments efficaces pour le contrôle des maladies infectieuses, leur utilisation excessive et illimitée, a cependant développé une résistance aux antimicrobiens existant déjà [19]. L'utilisation abusive et/ou la mauvaise utilisation des antibiotiques sont un facteur majeur dans l'émergence de la résistance aux médicaments. La lutte contre ces infections est nécessaire pour la protection de l'organisme humain et nécessite de ce fait la synthèse des agents antimicrobiens plus efficaces. Malheureusement, les microorganismes sont en développement génétique permanent soit par mutation génomique, soit par l'acquisition de nouvelles informations génétiques, ce qui leur

confère une résistance contre les agents antimicrobiens [20]. Ceci a suscité un besoin grandissant d'identifier de nouveaux et meilleurs composés de coordination ayant des activités antimicrobiennes. De plus la production excessive des radicaux libres dans l'organisme est la principale cause des dommages oxydatifs pouvant entraîner des maladies graves telles que la maladie d'Alzheimer, le cancer, le diabète, l'hypertension et le vieillissement [21]. Bien que tous les organismes possèdent des défenses antioxydantes, notamment des enzymes antioxydantes et des composants alimentaires (vitamine E, vitamine C et bêta-carotène) qui servent à éliminer ou à réparer les molécules endommagées, il peut s'avérer que ces antioxydants apportés par l'organisme restent faibles pour éliminer l'excédent de radicaux libres dans l'organisme [22]. Ainsi, les antioxydants synthétisés constituent une alternative intéressante en raison de leur variété de structures, d'interactions chimiques et de nombreuses activités biologiques qu'ils peuvent exercer. Vue la richesse des complexes hétérocycles à cinq chaînons, la diversité de leurs applications dans le domaine biologique et médicinal comme antimicrobien, antioxydants, anti-inflammatoire, anti-cancéreux, nous nous sommes intéressés dans ce travail à la Synthétise de nouvelles thiosémicarbazones et leurs complexes pouvant être utilisés comme molécules alternatives pour des applications biologiques.

Le présent travail est basé sur la synthèse, la caractérisation de nouveaux ligands thiosémicarbazones et leurs complexes de métaux de nickel (II), cuivre (II) et de zinc (II) ainsi que les complexes à ligands mixtes dérivés des thiosémicarbazones et l'évaluation leurs activités antimicrobiennes et antioxydantes.

Ce travail est divisé en trois chapitres.

Le **chapitre I** : présente les généralités, les 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 bioinorganique de quelques métaux de transition.

Le **chapitre II** : est 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 des métaux, ainsi que l'étude de leurs activités biologiques.

Le **Chapitre III** : présente les résultats obtenus qui seront interprétés à la lumière des données analytiques établies et de celles de la littérature. En fin il est suivi d'une conclusion générale et des perspectives.

CHAPITRE I : REVUE DE LA LITTERATURE

CHAPITRE I : REVUE DE LA LITTÉRATURE

I.1. Généralités sur les MOFs

Les réseaux métallo-organiques ou *metal-organic frameworks* (MOFs) sont des composés constitués d'ions métalliques coordonnés à des ligands organiques pour former des structures en une (1D), deux (2D) ou trois (3D) dimensions (Figure 1). Ils sont une sous-classe de polymères de coordination, avec la particularité qu'ils ont une porosité élevée [23]. Les *Metal-Organic Frameworks* (MOFs) qu'on assimile aux polymères de coordination sont une famille de composés hybrides poreux ordonnés qui suscitent un engouement académique et industriel croissant. Découverts à la fin des années 1990, le nombre de publications concernant les MOFs a augmenté de manière exponentielle depuis le début des années 2000 [24]. La recherche s'est concentrée initialement sur la découverte de nouvelles structures cristallines ayant un intérêt dans les domaines tels que l'environnement, la santé ou encore l'énergie (stockage, séparation de gaz, catalyse, l'optique, détection, transfert de chaleur, production d'eau, délivrance contrôlée de principes actifs, etc.) [25]. Ces solides présentent une structure ordonnée très versatile grâce à la possibilité d'ajuster les propriétés physico-chimiques de part le choix des métaux constitutifs, ainsi que la nature du ligand organique, sa fonctionnalisation ou l'utilisation des ligands étendus. La formation des MOFs est fortement influencée par les conditions de réaction, telles que les réactifs, les solvants utilisés et la température de réaction [26]. Par conséquent, la recherche permettant de comprendre les relations entre les structures des complexes et la réaction est toujours importante.

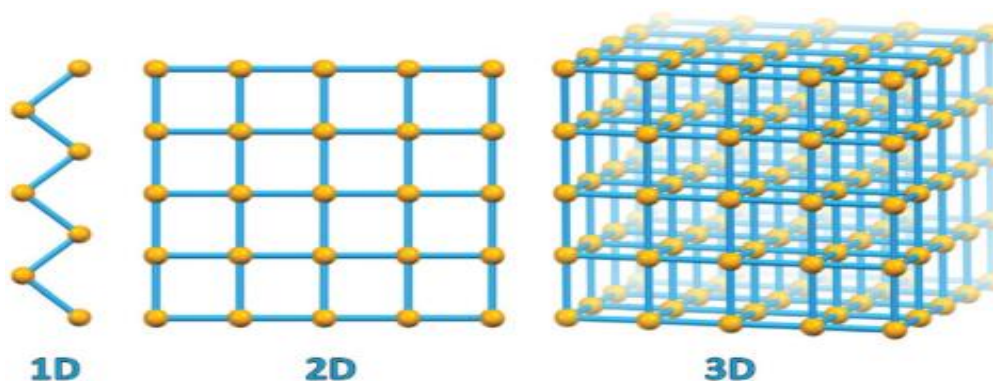


Figure 1: Polymère de coordination 1D, réseau de coordination 2D et géométries des MOFs 3D

La synthèse bien conçue des MOFs peut être rationalisée par le choix judicieux du ligand organique approprié qui s'est avéré être l'un des moyens les plus efficaces pour manipuler les structures polyvalentes des MOFs. Le rôle central joué par les ligands organiques peut être

expliqué par leurs différences de taille, de flexibilité, et leurs modes de coordination avec différents ions métalliques [27].

Les MOFs basés sur des ligands N-hétérocycliques, tels que la pyridine, l'imidazole, le tétrazole ont une forte capacité de liaison sur les métaux. La sélection du ligand est basée sur deux considérations : (i) les atomes d'azote et d'oxygène du cycle pyridine peuvent se coordonner librement aux centres métalliques pour confirmer les géométries de coordination autour des ions métalliques ; et (ii) le cycle pyridine peut non seulement fournir une reconnaissance supramoléculaire potentielle par des interactions d'empilement $\pi\cdots\pi$, mais aussi agir comme accepteurs et donneurs de liaisons hydrogène pour assembler des structures supramoléculaires (Figure 2) [20, 30].

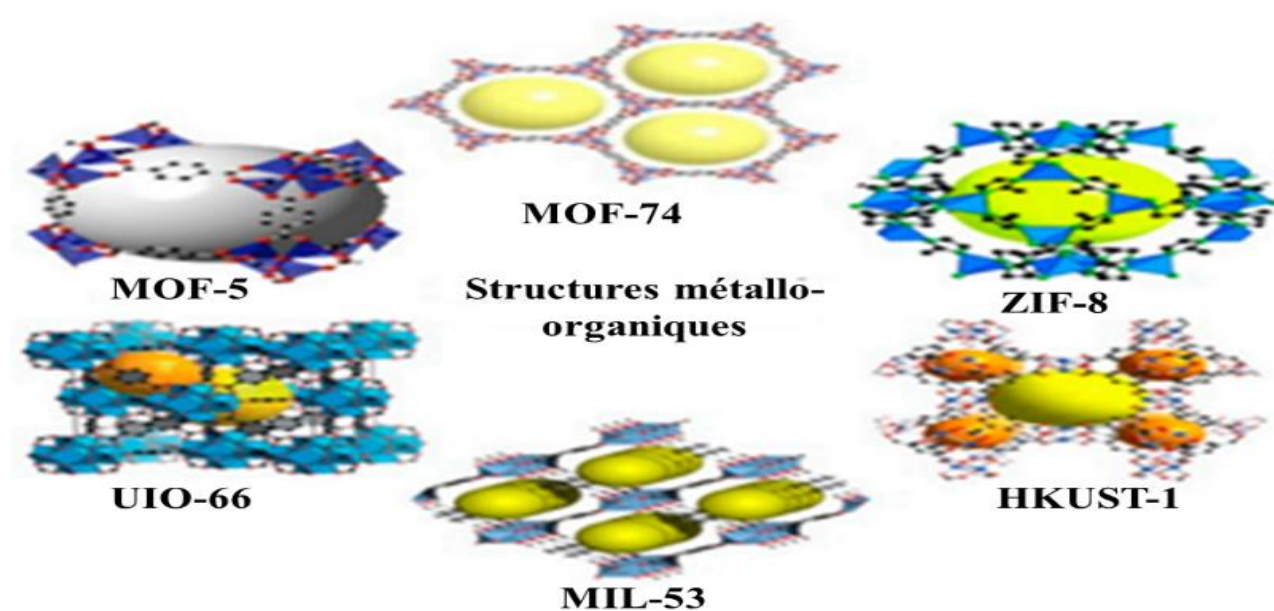


Figure 2: Exemples typiques de structures des MOFs

Les structures cristallines permettent la compréhension la plus précise des interactions intermoléculaires et l'encombrement des cristaux. La conformation des molécules, les interactions intermoléculaires ainsi que l'encombrement peuvent être évalués par un certain nombre d'outils [31]. Les outils basés sur la *Hirshfeld surface* ont semblé être particulièrement adaptés à la visualisation de variations des interactions intermoléculaires des composés. L'exploitation et les applications de la *Hirshfeld surface* ont démontré que cette analyse est très précieuse dans l'exploration des interactions dans les cristaux [32]. Ainsi, cette méthode unique est exceptionnellement prometteuse pour la prédiction de la structure cristalline pour des approches plus quantitatives basées sur les interactions intermoléculaires. En outre, l'analyse

détaillée des *Hirshfeld surfaces* facilite la comparaison des interactions intermoléculaires dans la construction des structures auto-assemblées (Figure 3).

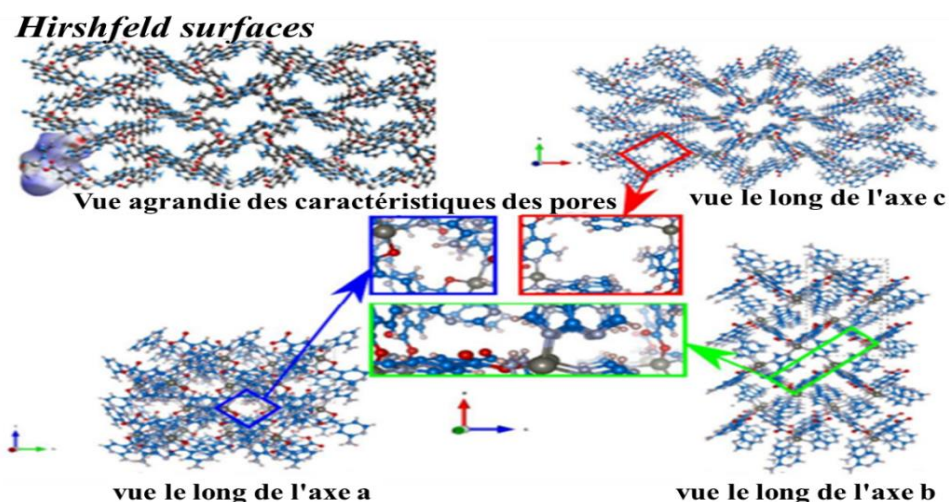


Figure 3: Hirshfeld surfaces et vue en perspective le long des trois principaux axes cristallographiques de la cellule unitaire du "composé de plomb"

Les MOFs sont constitués de liaisons de coordination entre des ligands organiques (base de Schiff) et des ions métalliques qui se sont avérés être une classe importante dans la science des matériaux en raison de leur diversité, de leur structure et de leur fonction.

I.2. Les Bases de Schiff

Les bases de Schiff sont les composés comportant un groupe azométhine ($-\text{HC}=\text{N}-$) dans leur structure encore appelé fonction imine [33]. Donc elles sont des composés ayant toujours un doublet libre d'électrons porté par l'atome d'azote qui lui confère un caractère nucléophile très fort. Cela lui permet d'attaquer facilement les centres actifs de faibles densité électronique tels que l'atome de carbone du groupement carbonyle et les ions des métaux de transitions [34]. Les bases de Schiff et leurs complexes représentent une classe importante de chélates dans la chimie de coordination. Elles sont d'une grande importance due à leur flexibilité synthétique, leur sélectivité, leur capacité à agir comme ligand polydenté N-, O- et/ou S-donneur et leur ressemblance structurelle avec les substances biologiques naturelles [35]. Les bases de Schiff contenant le groupe aryle comme substituant sont considérées comme les plus stables compte tenu d'une large délocalisation électronique sur la surface de la molécule. Ces dernières sont faciles à synthétisées. Quant aux bases de Schiff de la série aliphatique, elles sont relativement moins stables que les aromatiques [36,37].

Plusieurs chercheurs se sont investis à la synthèse et la caractérisation des bases de Schiff ouvrant de nouvelles perspectives pour des propriétés chimiques (catalyse), physicochimiques (électrochimie, photochimie, microstructure), physiques (magnétisme,

électronique) ; et également comme précurseurs pour la fabrication des semi-conducteurs ainsi que la synthèse des nanoparticules [38,39]. Les applications variées que possèdent les complexes métalliques suscitent beaucoup de curiosité en chimie de coordination, car de plus en plus, l'on s'intéresse à la synthèse des nouveaux ligands dans le but d'obtenir des nouveaux composés de coordination pouvant présenter des applications plus innovantes [40,41]. C'est ainsi que les bases de Schiff ont reçu une attention particulière dans la synthèse des complexes des métaux principalement en raison de l'accessibilité préparatrice, la diversité et la variabilité structurale.

Les bases de Schiff hétérocycliques jouent un rôle important dans différents domaines de la chimie. En effet, des efforts considérables ont été déployés pour développer les méthodes de synthèse de ces composés. Elles ont suscité une attention particulière chez beaucoup de chercheurs en se basant sur leur importance dans le domaine biologique, médicinal, pharmaceutique ainsi que dans le domaine industriel [20]. Par ailleurs, les complexes des bases de Schiff présentent des intérêts fondamentaux dans le domaine théorique et pratique, et des activités biologiques : antioxydant, antibactérienne, anticancéreuse, antifongique et antivirale [43].

I.2.1. Synthèses et structures des bases de Schiff

Les bases de Schiff ont été synthétisées pour la première fois par Hugo Schiff en 1864 [44, 45]. Elles sont généralement obtenues par la réaction de condensation d'une cétone ou d'un aldéhyde sur une amine primaire et conduit à la formation de la fonction imine ($-C=N$). Le mécanisme réactionnel de la base de Schiff est résumé en deux réactions essentielles l'une est la réaction d'addition suivie par une deuxième réaction d'élimination (Schéma 1) [46,47].

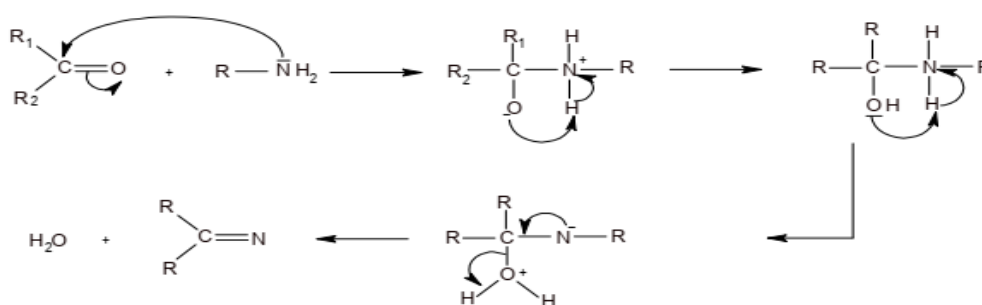


Schéma 1: Réaction générale de la formation d'une base de Schiff (R1 et R2=alkyle ou aryle)

La réversibilité de cette réaction impose souvent l'élimination de l'eau du milieu réactionnel afin de déplacer l'équilibre vers la formation de la base de Schiff. Généralement les aldéhydes réagissent plus facilement que les cétones puisque la base de Schiff résultante de l'aldéhyde présente moins de gênes stériques que ceux d'une cétone. De plus, la densité

électronique sur l'atome de carbone du groupe carbonyle est plus faible dans le cas de la cétone que dans le cas de l'aldéhyde [48]. La réaction de condensation peut adopter le chemin inverse conduisant à la formation des produits de départ. C'est effectivement le cas ici de l'un des réactifs. Afin d'assurer l'attaque nucléophile de l'amine il faut employer des quantités infimes de catalyseur soit un acide ou une base dans un solvant organique sinon la base de Schiff ne serait jamais formée (Schéma 2) [49].

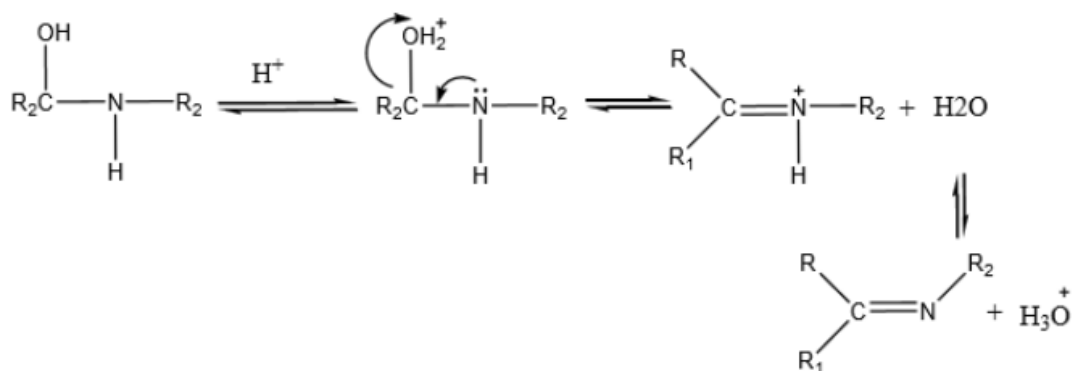


Schéma 2: Réaction déshydratation d'une base de Schiff catalysée par un acide [26]

Les bases de Schiff dérivées des aldéhydes et des cétones aromatiques sont plus stables à cause de la conjugaison dans le cycle, alors que ceux dérivées des aldéhydes et des cétones aliphatiques sont relativement moins stables et se polymérisent aisément [50]. Les bases de Schiff sont des solides qui précipitent au fur et à mesure de leur formation dans le milieu réactionnel [51]. La littérature présente un grand nombre de bases de Schiff déjà synthétisées, mais cette classe de composés continue de faire l'objet de plusieurs travaux due à l'existence d'un grand nombre d'amines, d'acides aminés, d'aldéhydes et de cétones disponibles [52,53].

C'est dans cette lancée que Saray ; Dang *et al.* ont obtenu les structures cristallines des bases de Schiff après synthèse en utilisant l'aldéhyde et cétone comme réactifs de départ (Figure 4) [54, 55].

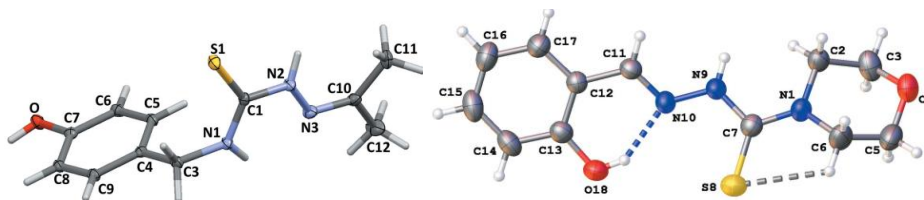


Figure 4: N-(4-hydroxybenzyl) acétone thiosemicarbazone et salicylaldehyde N(4)-morpholinothiosemicarbazone

I.2.2. Classification des bases de Schiff

Les bases de Schiff sont douées d'une aptitude à former des liaisons de coordination avec les métaux de transition selon les conditions de réactions utilisées. La littérature a consacré

beaucoup d'efforts à la chimie de coordination particulièrement au cours des dernières décennies où l'on a assisté à une production scientifique extrêmement fertile [56-58]. Ces ligands sont en général des molécules organiques possédant des atomes donneurs d'électrons au sens de Lewis.

I.2.2.1. Classification par le nombre d'atomes donneurs

Ils peuvent être classés comme monodentés, bidentés, tridentés et polydentés basés sur le nombre de sites de coordination du ligand [59,62].

➤ Base de Schiff monodentée

C'est une molécule qui possède un seul site de fixation sur le métal, elle cède au métal central un doublet non liant avec création d'une liaison. Ce type de base de Schiff forme des complexes peu stables. Cette base de Schiff est illustrée par l'exemple qui suit à savoir la réaction de la méthyl-amine avec le benzaldéhyde suivie d'une déshydratation (Figure 5) [63].

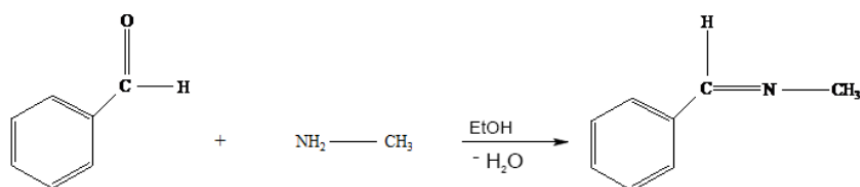


Figure 5 : Base de schiff monodentée

➤ Base de Schiff bidentée

Ces bases de Schiff ont deux atomes donneurs en général : (N, N), (O, O) ou bien (N, O) tels que les composés suivant (Figure 6) :

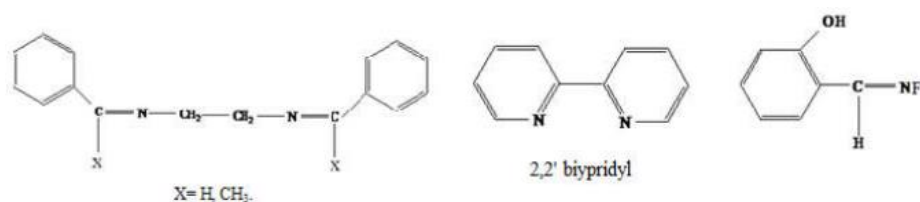


Figure 6 : Exemple de bases de Schiff bidentées [64]

➤ Base de Schiff tridentée

En chimie de coordination le ligand tridenté fournit un moyen facile pour stabiliser les métaux de transition, en général il forme avec ces derniers des hétérocycles stables [46]. On peut trouver différents types de bases de Schiff tridentés selon leur site donneur, soit (NON) ou (ONO) (Figure 7) [65]

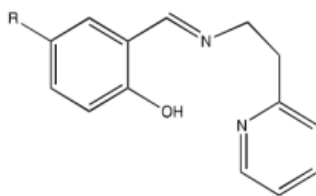


Figure 7 : Base de schiff tridentée

➤ **Base de Schiff tétradentée**

Les bases de Schiff tétradentées présentent une grande habilité à coordonner les ions métalliques. Ces bases de Schiff ont été classées sous plusieurs types selon leurs sites donneurs : NNOO et NNNO (Figure8) [66].

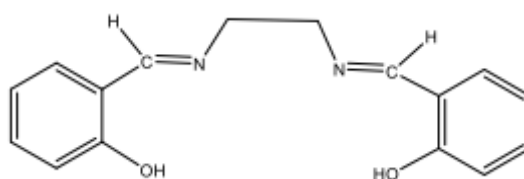


Figure 8 : Base de Schiff tétradentée

➤ **Base de Schiff polydentée :**

Les bases de Schiff polydentée possèdent plusieurs sites de fixation (Figure 9) [67].

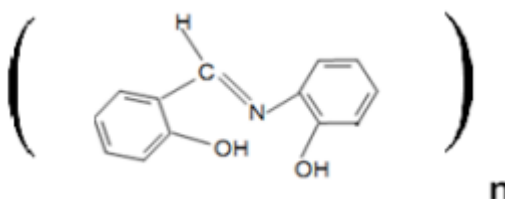


Figure 9 : Base de Schiff polydentée.

I.3. Bases de Schiff Réduites

Les bases de Schiff réduites sont généralement considérées comme étant plus flexibles que les bases de Schiff en raison de la réduction du fragment azométhine rigide (-CH=N-) en un fragment -CH₂-NH- moins contraignant, les bases de Schiff réduites correspondantes sont censées être plus stables, souples par rapport au ligand. La Chimie supramoléculaire et les propriétés de reconnaissance moléculaire des bases de Schiff réduites restent largement inexplorées par rapport à celles des bases de Schiff [68,69].

I.3.1. Préparation et structure des bases de Schiff réduites

Les formes réduites des bases de Schiff contenant des groupes amine N-H sont généralement obtenues en réduisant la liaison C=N de la base de schiff à l'aide d'agents réducteurs appropriés dans un processus connu sous le nom d'amination réductrice.

L'amination réductrice est une technique d'alkylation des amines [70]. Elle consiste en deux réactions, à savoir la condensation de l'amine avec un aldéhyde ou une cétone en une imine ou une schiff base, avec abstraction d'eau ; et la réduction des imines ou des bases de Schiff en amines correspondantes (Schéma 3) [71].

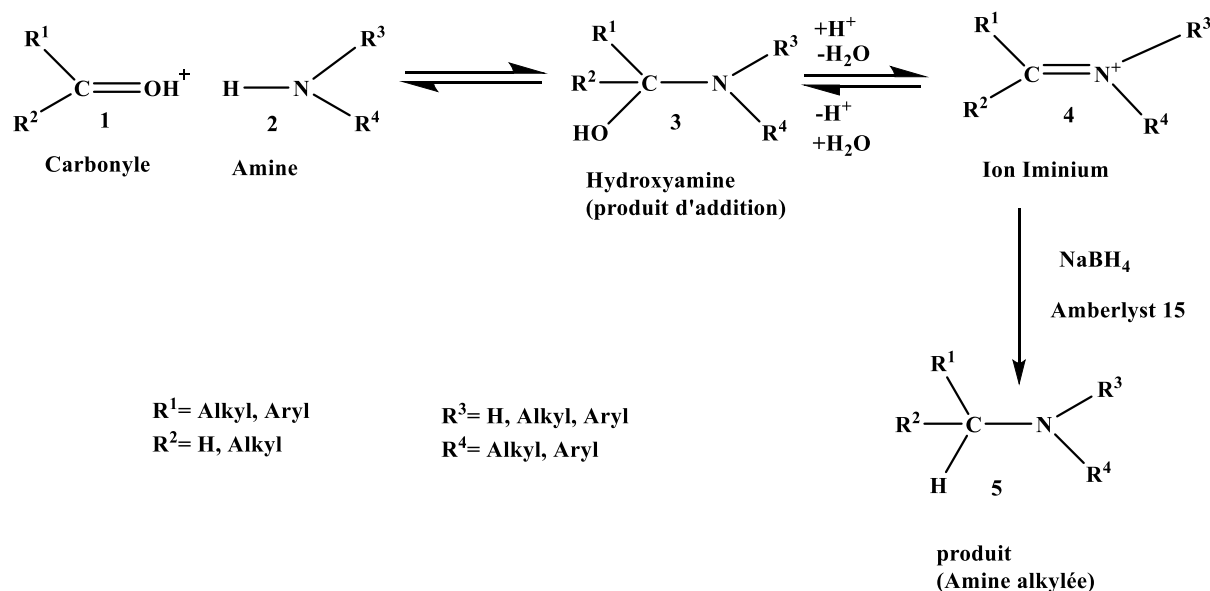


Schéma 3 : Amination réductrice d'aldéhydes et de cétones à l'aide du borohydrure de sodium

En général, les bases de Schiff ont tendance à subir une hydrolyse en solution. Ce problème est surmonté en réduisant la liaison imine à l'aide d'un agent réducteur tel que le borohydrure de sodium. Cela pourrait améliorer les propriétés de la base de Schiff réduite et le composé résultant pourrait être plus flexible et non planaire tout en se liant à un ion métallique [71,72]. D'autres agents réducteurs ont été signalés dans la littérature, notamment le borohydrure de zinc N-méthypiridine, le NaBH_4 en milieu micellaire, le gel de silice- $\text{Zn}(\text{BH}_4)$, l'acide phosphorique NaBH_4 -Silice, le borane de pyridine et l'hydrure d'étain. Cependant, la plupart de ces réactifs sont dangereux, hautement toxiques, donnent un faible rendement et produisent des sous-produits toxiques [73, 75]. L'attention s'est donc portée sur le borohydrure de sodium, car il s'agit d'un réactif peu coûteux, disponible, facile à manipuler, dont le temps de réaction est court. La réduction de la base de schiff est une méthode directe qui consiste à réduire la double liaison de l'imine avec du borohydrure de sodium dans du méthanol, comme le montre le (Schéma 4) [76].

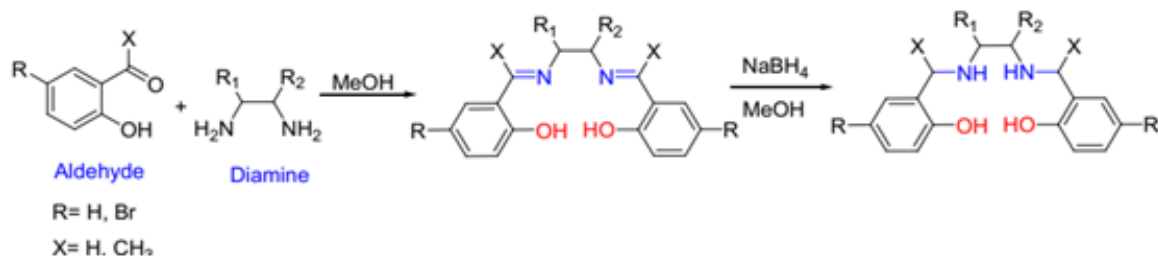


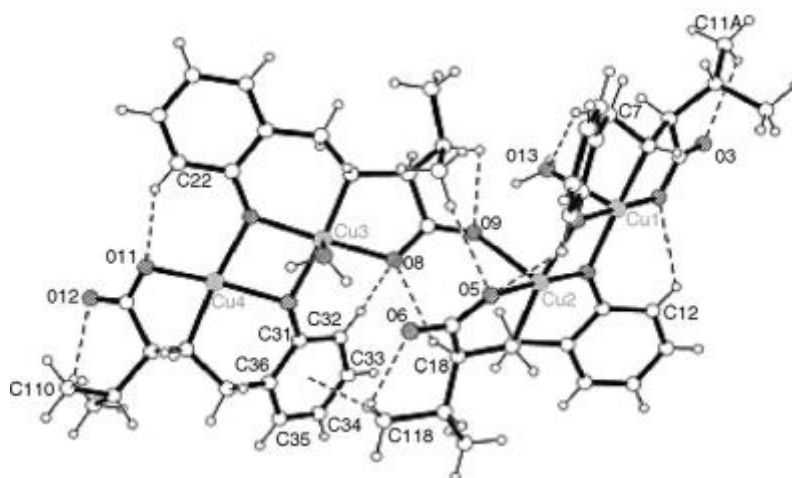
Schéma 4 : synthèse de la base de schiff réduite en utilisant le NaBH₄

L'avantage des bases de Schiff réduites est qu'elles résistent à l'hydrolyse dans l'eau par contre les bases de Schiff ne peuvent pas car ils sont plus flexibles en raison de la réduction de la liaison C=N de la base de Schiff, et permettent de surmonter l'instabilité du ligand. Outre leur fonction de donneur et d'accepteur de liaisons hydrogène, ces ligands peuvent, lors de la complexation, former des anneaux flexibles à cinq ou six chaînons [77,78]. Un autre avantage important de ces ligands est que le fragment N-H (du squelette H₂C-NH réduit) peut générer des interactions intermoléculaires de la liaison hydrogène (N-H- -O), en dehors des liaisons hydrogènes de l'oxygène du carboxylate (-C=O- -H-O, C=O- -H-N) contenu dans le bras latéral de l'acide aminé [79]. C'est également l'une des principales exigences d'un ligand pour l'auto-assemblage supramoléculaire des éléments constitutifs. Plusieurs complexes de cuivre avec les bases Schiff réduits formés entre le salicylaldéhyde et les acides aminés ont été étudiés pour servir de modèles aux espèces intermédiaires dans les réactions biologiques [80,81].

I.3.2 Liaison dans les bases de schiff réduites

L'atome d'hydrogène sur l'amine secondaire produite après la réduction du fragment azométhine (-CH= N-) de la base de Schiff devrait être significativement acide en raison de la présence d'un atome d'hydrogène sur l'amine secondaire. Ainsi, ce proton N-H peut participer à des interactions intermoléculaires par liaison hydrogène (N-H- -O) [82, 83]. La présence de groupes fonctionnels réactifs supplémentaires sur la chaîne latérale de l'acide aminé est disponible pour la connectivité intermoléculaire par le biais de la liaison aux ions métalliques adjacents [84]. Les interactions intermoléculaires de la liaison hydrogène avec l'oxygène du carboxylate (C O- -H-N) dans le bras latéral de l'acide aminé sont nécessaires à l'auto-assemblage supramoléculaire des blocs de construction. La présence d'un bras latéral d'acide aminé chiral dans les ligands permet d'induire la chiralité dans la connectivité supramoléculaire [85, 86]. Un autre aspect majeur de ces ligands est l'implication efficace du donneur d'oxygène carbonyle du simple bras latéral de l'acide aminé dans la connexion des centres métalliques voisins, allant des polymères linéaires à liaisons hydrogène aux polymères de coordination ; et aussi des feuilles 2D aux architectures de réseaux 3D construites via des liaisons hydrogène N-

H- -O, C=O- -H-Osolvant, O-H- -O, N-H- -O=C aux interactions d'empilement C=O- π , C-H- - π , et π - - π [79]. En outre, ces ligands permettent également de choisir des environnements de coordination qui déterminent la nature des ions métalliques qui peuvent être liés dans la plus grande proximité, ce qui donne lieu à des complexes dinucléaires (Figure 10) [87].



dû à l'effet stérique qui impose l'apport des atomes donneurs des groupements fonctionnels seuls, sans intervention de l'atome donneur de l'hétérocycle. A l'opposé, il est observé, notamment dans le cas des hétérocycles azotés, la coordination par le seul hétéroatome du cycle. Leurs complexes se montrent généralement plus actifs que la thiosemicarbazone libre. Ceci est vérifié, en particulier, avec les complexes des métaux de transition [105].

Diverses recherches sur la synthèse et l'évaluation biologique des molécules hétérocycliques contenant les thiosemicarbazones ont été rapportés [106].

I.4.1. Tautomérie

Les thiosemicarbazones présentent le phénomène de tautomérie (Figure 11). À l'état solide, elles existent principalement sous la forme thione (1) en solution, toutefois, il existe un autre tautomère qui est la forme thiol (2)

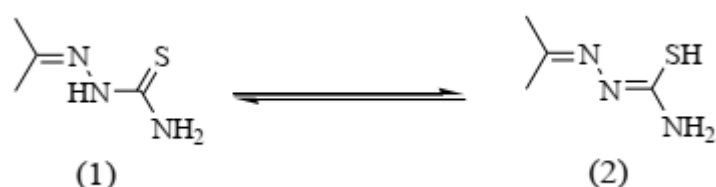


Figure 11 : Tautomérie des thiosemicarbazones

En solution, une thiosemicarbazone se présente sous la forme d'un mélange des deux formes tautomériques : thione et thiol. La forme thione (1) se comporte généralement comme un ligand bidenté neutre alors que la forme thiol (2) conduit à la formation d'un ligand bidenté (ou tridenté) mono négatif par déprotonation [107].

I.4.2. Stéréochimie des thiosemicarbazones

En général, l'atome de soufre (thiosemicarbazone) est en position *trans* (configuration E) par rapport à la double liaison C=N, cette configuration est présente dans la plupart des thiosemicarbazones tel que décrite à la structure I, Figure 11 [108]. Il y a plusieurs facteurs électroniques et stériques qui contribuent à l'adoption de cet arrangement, il est probable que la configuration *trans* met l'amine et l'atome d'azote de l'azométhine dans une position convenable pour former des liaisons par pont hydrogène intramoléculaires. Lorsque le groupe amine est une amine tertiaire, la thiosemicarbazone se cristallise, l'atome de soufre sera en position *cis* par rapport à la double liaison de l'azométhine (configuration Z) (structure II, figure 11). La substitution de l'atome d'hydrogène hydrazinique ne conduit pas à un changement de la configuration, mais la présence d'un substituant sur l'atome de soufre (fonction Thio éther) fait que la molécule adopte une configuration Z (structure III, Figure 12) [109, 110]

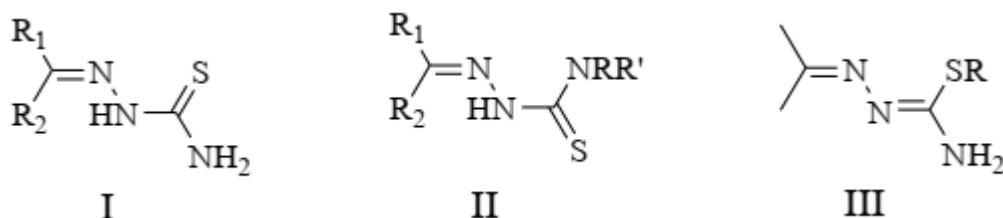


Figure 12 : Géométrie des thiosemicarbazones

Si la molécule porte un atome donneur supplémentaire près du groupe thiosemicarbazone, la thiosemicarbazone peut avoir une configuration cis ou deux isomères trans et cis à cause des liaisons hydrogène intramoléculaires qui peuvent s'établir entre l'hydrogène de l'hydrazine et l'atome donneur supplémentaire. C'est le cas, par exemple, de la pyridine-2-formyl thiosemicarbazone (Figure 13) [110].

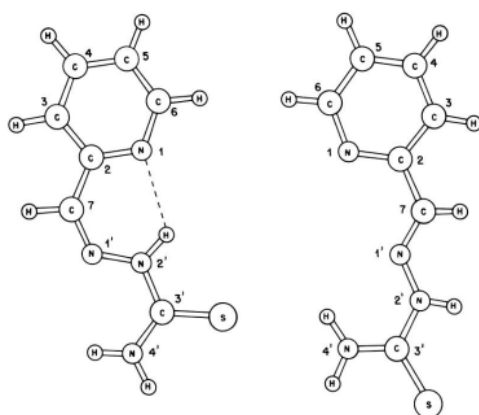


Figure 13 : Configurations de la pyridine-2-formyl thiosemicarbazone

Quelquefois, la complexation peut changer la configuration du ligand comme dans le cas de la 5-méthyl- 2-furfural thiosemicarbazone dans laquelle le ligand isolé a une configuration trans, mais après complexation avec le nickel(II), le ligand présente une configuration cis autour de la liaison C=N [111].

I.4.3. Les liaisons par pont hydrogène

La charge négative des doublets électroniques des atomes donneurs dans une molécule avec plusieurs ligands potentiels peut être utilisée pour la formation des liaisons de coordination avec un métal ainsi que des liaisons hydrogène intra et/ou intermoléculaires. En général, la configuration trans est observée pour les thiosemicarbazones, ce qui leur assure la présence de la liaison hydrogène entre l'azote de l'imine et un atome d'hydrogène de l'amide comme dans le cas de la (E)-3,4-dihydroxybenzaldéhyde 4-éthylthiosemicarbazone (Figure 14) [112].

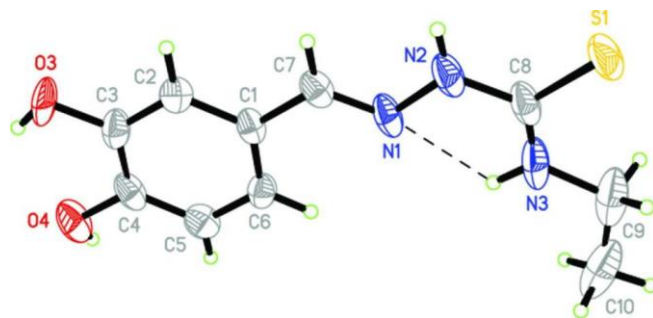


Figure 14 : Liaison par pont hydrogène intramoléculaire de la (E)-3,4dihydroxybenzaldéhyde 4-éthylthiosemicarbazone.

Dans le cas de la pyridine-2-carboxaldéhyde thiosemicarbazone, l'atome de soufre présente un maximum de densité électronique ce qui devrait conduire à une meilleure formation de la liaison avec l'ion métallique [113]. Cependant, la charge effective sur l'atome d'azote de l'hétérocycle explique la possibilité de former des liaisons hydrogène avec les atomes d'azote du groupement thiosemicarbazone. De plus, la valeur élevée du moment dipolaire du ligand confirme les diverses formes ioniques tautomères et la présence de liaisons hydrogènes au sein du ligand comme indiqué sur la Figure 15.

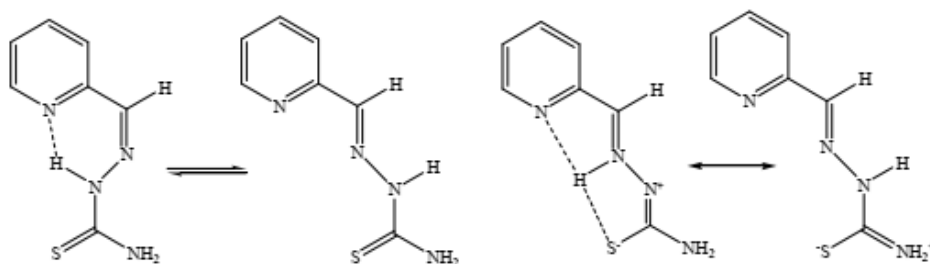


Figure 15 : Formes tautomères et résonance de la forme polaire de la thiosemicarbazone de la pyridine-2-carboxaldéhyde (PyTsc).

D'une manière générale, les liaisons hydrogène intermoléculaires ou intramoléculaires au sein de ces complexes sont essentiellement observées à l'état solide [108].

Les applications des thiosemicarbazones sont restées limitées dans le domaine de la chimie analytique en tant qu'agents chélatants et pour l'identification des aldéhydes et des cétones. La découverte de la première activité biologique, a encouragé les chercheurs à se réinvestir dans l'étude des interactions entre les thiosemicarbazides et une large variété d'aldéhydes et de cétones [114].

I.4.4. Préparation des thiosemicarbazones

La structure chimique avec la numérotation de leurs atomes est représentée sur la Figure 16 selon l'IUPAC [115].

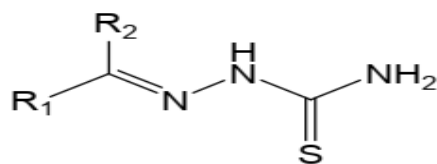


Figure 16 : structure générale des Thiosemicarbazones

Ils peuvent être synthétisés par condensation de la thiosemicarbazide avec un aldéhyde ou une cétone appropriée dans un milieu alcoolique à reflux avec des quantités catalytiques d'acide. Cette réaction est bien connue pour sa grande régéosélectivité. Ils sont également connus pour leurs excellentes propriétés pour former des complexes organométalliques, ils se comportent comme des ligands chélatants [116]. Les thiosemicarbazones ont une grande aptitude à former des complexes avec les métaux de transition.

➤ **Réaction des thiosemicarbazides avec les aldéhydes aromatiques**

HAMRE et al. ont préparé les thiosémicarbazones en faisant réagir la thiosemicarbazide avec différents aldéhydes aromatiques benzéniques, La réaction est chauffée entre 60 et 70 °C pendant 2 h. Les produits sont obtenus avec un rendement d'environ 80 % (Schéma 5) [117]

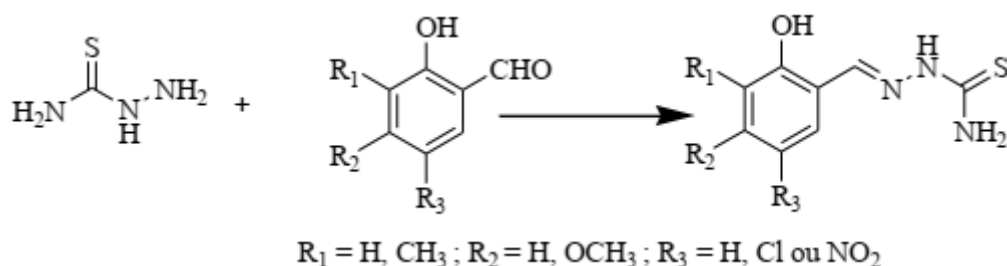


Schéma 5 : Synthèse de thiosemicarbazone par réaction des thiosemicarbazides avec les aldéhydes aromatiques [118]

Une autre méthode de synthèse des thiosemicarbazones a été décrite. Il s'agit de la réaction qui consiste à faire réagir la 4-aryl-3-thiosemicarbazide avec des aldéhydes aromatiques. Les 4-aryl-3-thiosemicarbazones sont obtenues avec de bons rendements (Schéma 6) [119].

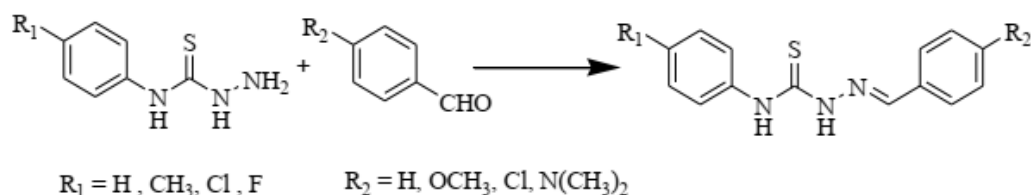


Schéma 6 : Synthèse des 4-aryl-3-thiosemicarbazones

➤ **Réaction des thiosemicarbazides avec les cétones**

D'une manière similaire, la condensation des cétones avec les thiosemicarbazides donne des dérivés de la thiosemicarbazone avec de bons rendements [120, 121] en présence de catalyseurs acides (HCl, H₂SO₄) (Schéma 7).

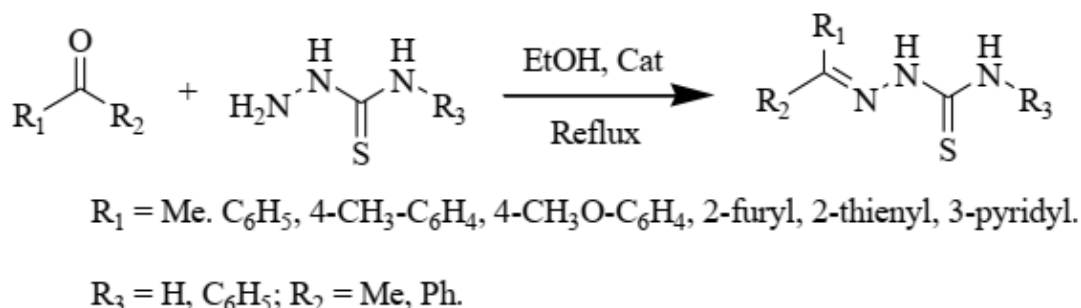


Schéma 7 : Synthèse de thiosemicarbazone par réaction des thiosemicarbazides avec les cétones

Les thiosemicarbazones présentent des formes relativement simples selon le nombre, la nature et la position des substituants. Les structures les plus simples sont représentées à la Figure 17.

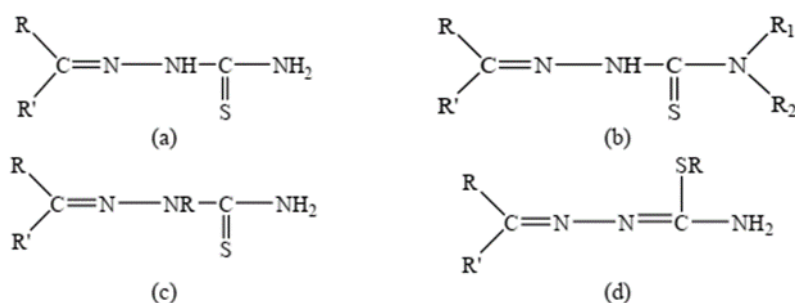


Figure 17 : Structures des thiosemicarbazones.

Selon les cas, il est possible de distinguer (a) :

- Les thiosemicarbazones de cétones : R et R' = alkyle ou aryle
- Les thiosemicarbazones d'aldéhydes : R = alkyle ou aryle et R'=H
- Les thiosemicarbazones d'amides : R = alkyle ou aryle et R' = NHR''

Il est possible d'inclure d'autres thiosemicarbazones, présentant des substituants sur l'atome d'azote du thioamide (b) ou de l'hydrazine (c) ou sur l'atome de soufre du thioamide (d).

I.4.5. Propriétés biologiques des thiosemicarbazones

La thiosemicarbazone est le dérivé d'hydrazone de l'acide thiocarbamique le plus simple. Parmi le nombre croissant de composés soufrés et azotés des hétérocycliques, les

dérivés de la Thiosemicarbazone forment des cibles intéressantes pour des applications thérapeutiques [41, 42].

Les dérivés des thiosemicarbazones ont montré d'excellentes activités antibactériennes. C'est ainsi que l'activité antibactérienne a été observée sur la 1- (2,4- diméthylthiazole-5-carboxyl) -N-4 éthylthiosemicarbazide (I), le 1- (4-fluorobenzoyl) -N-4-éthylthiosemicarbazide (II), le 2-pyridine-4-aldéhyde -N-méthylthiosemicarbazone (III) et le 2-acétyl-pyridine-4-N, N'-diméthylthiosemicarbazone (IV) (Figure 18) [122].

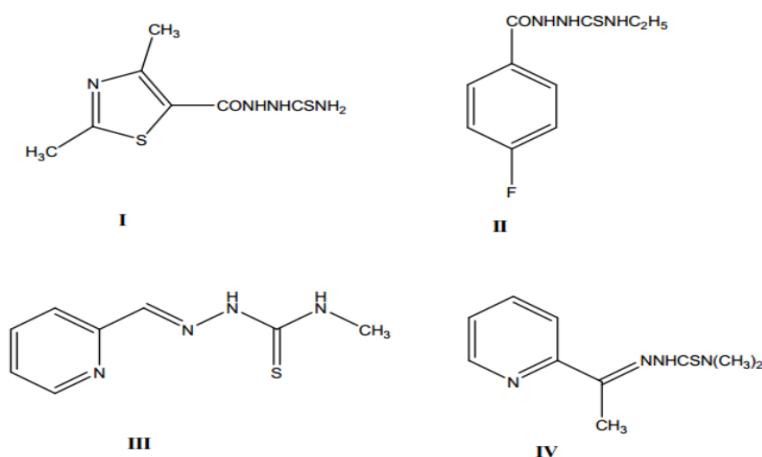


Figure 18 : Quelques dérivés de thiosemicarbazide ayant une activité antibactérienne

Les dérivés de la 4-arylisquinoléine thiosemicarbazides ont été synthétisés, étudiés et ont montré une forte activité antifongique contre *Candida albicans* (Figure 19) [123].

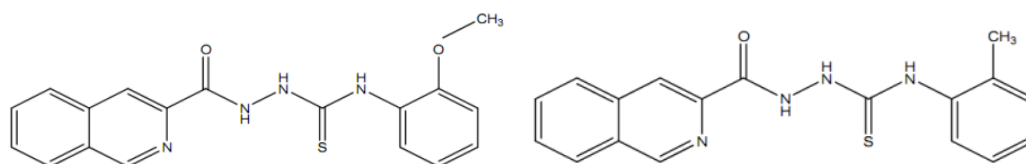


Figure 19 : dérivés de thiosemicarbazide ayant une activité antifongique

Li et al ont synthétisé le 2-chlorobenzaldehyde thiosemicarbazone et le 4-chlorobenzaldehyde thiosemicarbazone qui ont montré leur efficacité contre le champignon *tyrosinase* (Figure 20) [124]

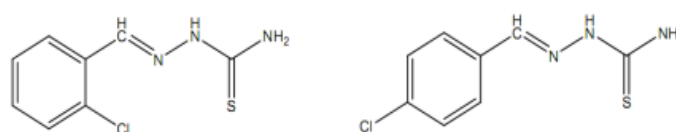


Figure 20 : Le 2-chlorobenzaldehyde thiosemicarbazone et 4-chlorobenzaldehyde thiosemicarbazone

Les thiosemicarbazones ont également montré les propriétés antioxydantes sur isatine-3-N4-benzilthiosemicarbazone (Figure 21) [125].

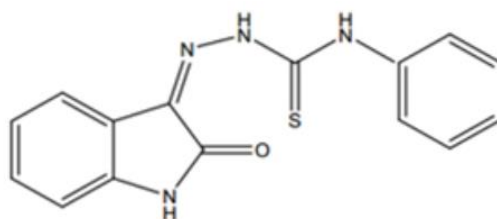


Figure 21 : Isatine-3-N4-benzilthiosemicarbazone

Leurs activités biologiques ont été attribuées à leur capacité à former des complexes biologiquement actifs. La chimie de dérivés de l'hydrazone, tel que la thiosemicarbazone est d'un immense intérêt en raison de leurs larges applications synthétiques et analytiques et de leurs activités biologiques [126].

I.5. Généralités sur les propriétés des ions métalliques utilisés

Le corps humain contient environ 3% en masse d'ions métalliques. Malgré cette faible teneur, ces ions jouent des rôles extrêmement importants dans les divers mécanismes du métabolisme des organismes vivants pour lesquels les métaux sont indispensables. L'interaction entre les protéines et les ions métalliques a été amplement étudiée durant les deux dernières décennies. Les résultats montrent que les complexes interviennent souvent dans le mécanisme de séquestration et de transport de métaux présents à l'état de traces dans le corps humain. Le choix des ions métalliques se fait sur la base de leurs propriétés chimiques et biologiques :

I.5.1. Chimie biologie du nickel

Le nickel est présent dans les enzymes, il permet la transformation de l'urée en ammoniac et en bicarbonate à travers une enzyme : l'uréase. C'est également le catalyseur de nombreuses réactions enzymatiques notamment au niveau du pancréas, la salive ; c'est un agent antidiabétique et un hypotenseur. Il joue un rôle crucial dans le stockage des métabolites par le foie et fait décroître l'activité des cellules cancéreuses [127]. Le nickel peut être apporté par certains aliments tels que les crustacés, les céréales, le poisson et la viande. La carence en nickel provoque chez l'homme une diminution des cellules sanguines. En outre, le nickel est un métal fortement allergisant, responsable de nombreuses dermatoses [128]. Le nickel est un élément dont l'intérêt biologique ne cesse d'accroître. Divers complexes à base de nickel ont été utilisés avec succès comme agent antiépileptiques et anticonvulsifs. D'autres complexes de Ni (II) présentent une activité antimicrobienne et anti-cancéreuse [127]. L'activité antifongique des

complexes de nickel a été démontrée par des études préliminaires avec les complexes cristallographiques caractérisés par des ligands glycoside contenant la triamine, qui empêchent la croissance du pathogène *Candida albicans* [128, 129].

I.5.2. Chimie biologie du cuivre

Le cuivre est un oligo-élément indispensable à la vie biologique (hommes, plantes, animaux, microorganismes) [130]. On trouve le cuivre dans le foie, les muscles et les os. Le cuivre est transporté par la circulation sanguine au moyen d'une protéine nommée cérulé plasmine. Le cuivre est utilisé par l'ensemble des organismes vivants comme un cofacteur enzymatique dans la chaîne de transport qui conduit au stockage d'énergie. Aussi le cuivre intervient dans de nombreuses fonctions physiologiques : croissance osseuse, synthèse de l'hémoglobine, fonctionnement cardiovasculaire, dans les os, absorption du fer, transport d'oxygène, régulation du cholestérol, ainsi que dans les processus inflammatoires [130, 131]. Le maintien des fonctions immunitaires et l'implication dans la chaîne respiratoire cellulaire sont également des fonctions physiologiques primordiales du cuivre [132]. Les complexes de cuivre(II) présentent un intérêt biologique car ils jouent un rôle essentiel dans le développement de la chimie de coordination, la biochimie et la catalyse. Les complexes de Cu(II) possèdent une large gamme d'activité biologique et sont parmi les agents antiviraux les plus efficaces [133].

I.5.3. Chimie biologie du zinc

Le zinc est l'élément le plus répandu dans l'organisme humain après le fer. On le retrouve dans presque toutes les cellules. Le zinc règle l'activité de plus de 300 métalloenzymes, c'est un composant spécial des protéines. Il participe au transfert fiable de l'information génétique et est connu pour avoir un effet considérable sur beaucoup de processus biologiques [134]. De plus, cet élément possède des fonctions structurelles, de régulateur dans la matière organique et participe à la catalyse des réactions métaboliques essentielles. Il peut être utilisé comme agent thérapeutique dans le traitement de la maladie de Wilson et de l'infertilité. Les complexes de Zn(II) avec les molécules organiques ont été également utilisés en clinique et présentent de très importantes activités antimicrobiennes [135].

I.6. Les complexes des métaux des thiosemicarbazones

La complexation a généralement lieu après ionisation de la fonction thiol, ce qui entraîne la formation d'un chélate dans lequel la thiosemicarbazone forme un cycle à cinq chaînons avec l'ion métallique [136]. Le Schéma 8 montre les différents modes de coordination dans les complexes avec la thiosemicarbazone. Si un autre site donneur d'électrons (atome d'azote (N)

ou atome d'oxygène (O) est présent dans la structure de ces ligands, il est possible d'observer la formation d'un chélate tridenté ONS/NNS(I), ou comme donneur mono-anionique bidenté N, S formant un cycle à cinq chaînons (II) ou un anneau de chélate à quatre chaînons (III) (qui est assez rare) avec des ions métalliques [137-138]

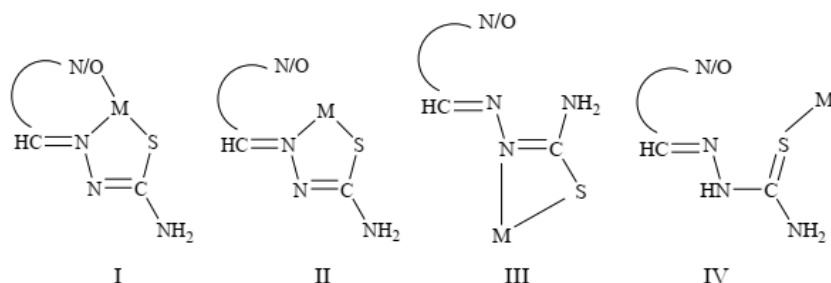


Schéma 8 : Modes de coordination dans les complexes de thiosemicarbazones

I.6.1. Types des complexes

La classification des complexes se base sur le nombre d'ions ou d'atomes centraux qu'ils comportent.

I.6.1.1. Complexes avec une thiosemicarbazone monodentée

Les travaux correspondant à ce mode de coordination ont été décrits dans certains complexes du cadmium, du zinc et du mercure avec les thiosemicarbazones du 2- formyl pyrrole et du 2-acétyl pyrrole [139]. La coordination par l'intermédiaire d'un seul atome donneur n'est possible que dans le cas où les ligands se présentent avec une configuration *trans* et quand l'atome de soufre du groupement thioamide est non substitué. Les études ont prouvé que la coordination se fait uniquement par l'atome de soufre [140, 141]. Le ligand conserve une configuration *trans* dans le complexe, comme dans le cas du complexe entre bismuth(III) et la benzaldehyde-N1-alkylthiosemicarbazones (Figure 22) [142].

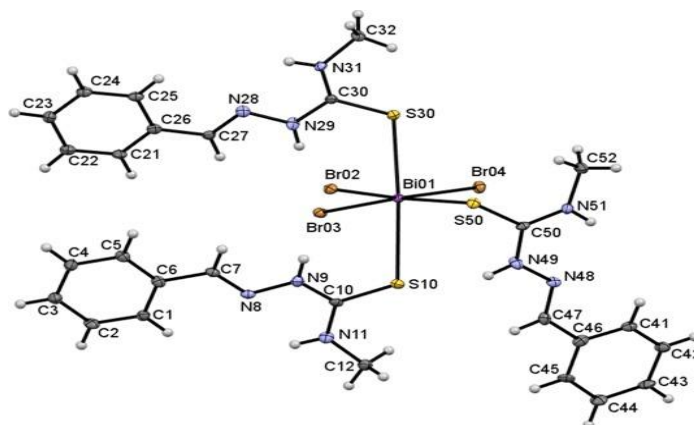


Figure 22 : Complexe avec bismuth(III) et la benzaldehyde-N1-alkyl thiosemicarbazone

Un autre exemple dans lequel la thiosemicarbazone ne participe à la coordination que par un seul atome est le complexe du tricarbonylrhénium(I) avec la 2-pyridine formamide thiosemicarbazone. Le groupement thiosemicarbazone participe à la coordination à travers l'azote de l'imine seulement, l'autre liaison est effectuée par l'azote du cycle pyridinique (Figure 23) [143].

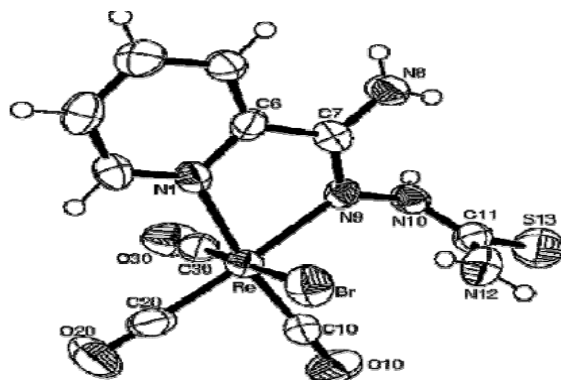


Figure 23 : Complexes mononucléaires avec une thiosemicarbazone bidentée

I.6.1.2. Complexes avec une thiosemicarbazone bidentée

Généralement, lorsque la thiosemicarbazone se présente sous la configuration cis et que l'atome de soufre du groupement thioamide n'est pas alkylé, elle se comporte au cours de la complexation comme un ligand bidenté se liant au cation métallique par les atomes de soufre (thione) et d'azote (imine). Ce mode de complexation apparaît lorsque la thiosemicarbazone est non-substituée ou lorsque les substituants ne contiennent pas d'atomes donneurs. C'est le cas par exemple du complexe de Palladium (II) avec la benzaldehyde thiosemicarbazone (Figure 24) [144].

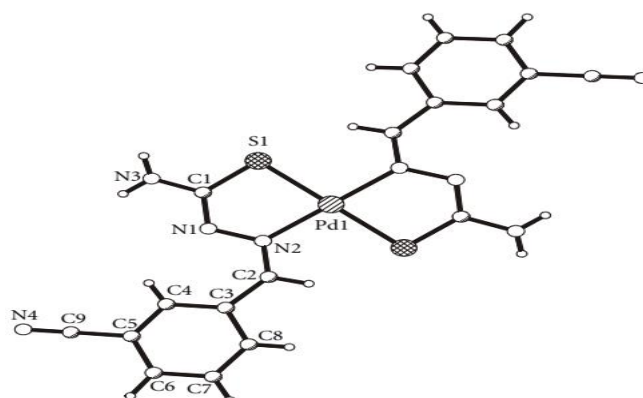


Figure 24 : Complexe de Palladium (II) avec la benzaldehyde thiosemicarbazone.

Un autre mode de coordination rare a été remarqué pour des complexes de thiosemicarbazone dont le ligand est bidenté. La coordination est effectuée à travers les atomes

de soufre (thiol déprotoné) et d'azote (hydrazine) comme dans le complexe de ruthénium avec la thiosemicarbazone du 4-nitro benzaldéhyde $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{bztsc-NO}_2)]^+$ qui est représenté par la Figure 25 [145].

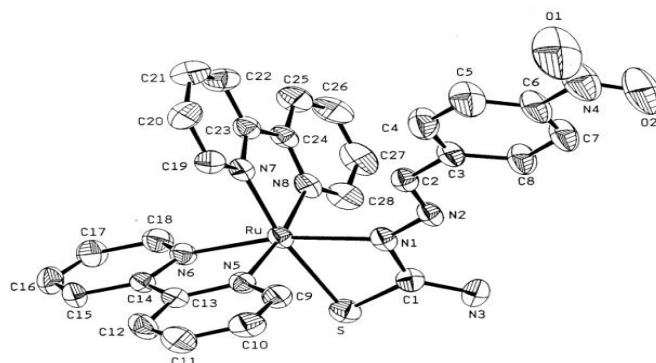


Figure 25 : Structure du complexe $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{bztsc-NO}_2)]^+$

I.6.1.3. Complexes avec un ligand thiosemicarbazone tridenté

Les thiosemicarbazones, en présence d'un groupement fonctionnel supplémentaire à proximité de leurs centres donneurs habituels, le soufre et l'azote, se comportent au cours de la complexation comme des ligands tridentés avec une configuration *cis* (configuration *Z*) entre le soufre du thioamide et l'azote de l'imine. L'octaèdre et le plan carré sont les géométries les plus fréquentes dans les complexes ainsi obtenus avec ce mode de coordination. C'est le cas, par exemple, du complexe de manganèse(II) avec 2-acetylpyridine N(4)-methylthiosemicarbazone dont l'atome d'azote de l'hétérocycle participe à la coordination [146]. Ce complexe est représenté par la Figure 26.

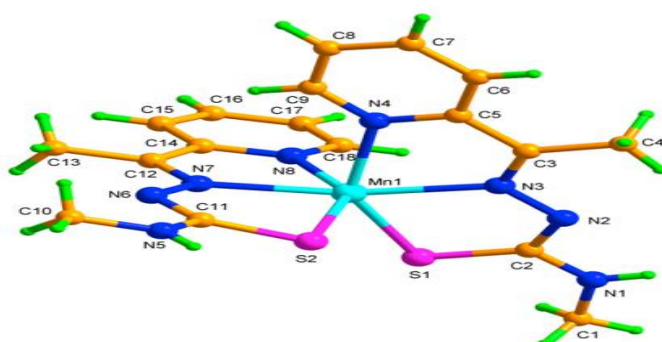


Figure 26 : Complexe de de manganèse (II) avec 2-acetylpyridine N(4) methylthiosemicarbazone

I.6.1.4. Complexes polynucléaires

Les exemples précédents montrent des complexes mononucléaires qui impliquent un seul ion métallique avec un ou deux ligands. Il existe un autre mode de complexation dans

lequel le complexe est binucléaire. *Eichhorn et al.* Ont rapporté la synthèse et la caractérisation du complexe binucléaire Ni (II) d'une thiosemicarbazone synthétisé par condensation de 2,2'-dithiodibenzaldéhyde (DTDB) avec le phénylthiosemicarbazide [147]. Les travaux qui décrivent les complexes polynucléaires des thiosemicarbazones sont rares. Les plus fréquents sont des complexes dont le ligand est tridenté et déprotoné au niveau de l'azote de l'hydrazine. Ainsi, *West et al* ont décrit un complexe de nickel binucléaire de ce type avec la 2-hydroxyacétophenone N(4) diméthylthiosemicarbazone : $[\text{Ni}(\text{ap4DM})_2]$, Figure 27 [127].

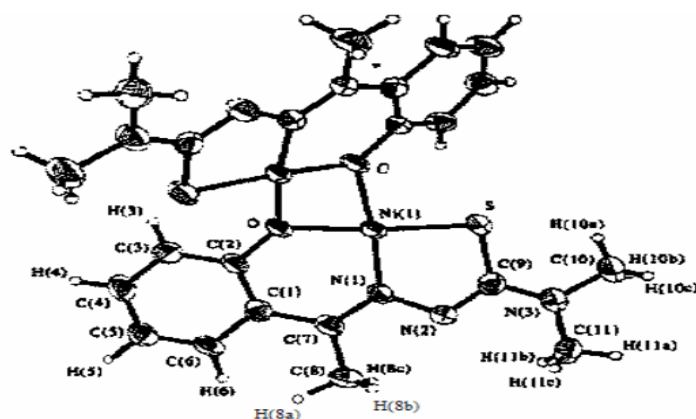


Figure 27 : Vue en perspective de $[\text{Ni}(\text{Ap4DM})_2]$

Parfois la thiosemicarbazone est tétradentée, elle forme des complexes binucléaires dont tous les atomes porteurs de doublets participent à la coordination (l'azote de l'imine, l'azote de l'amine, l'azote de l'hydrazine, et le soufre du thiol). C'est le cas du complexe de la thiosemicarbazone de l'acétophénone de formule $(\text{Me}_2\text{Ga})[\text{PhMeCNNC}-(\text{S})\text{NPh}](\text{GaMe}_2)$, qui est représenté ci-dessous (Figure 28) [87].

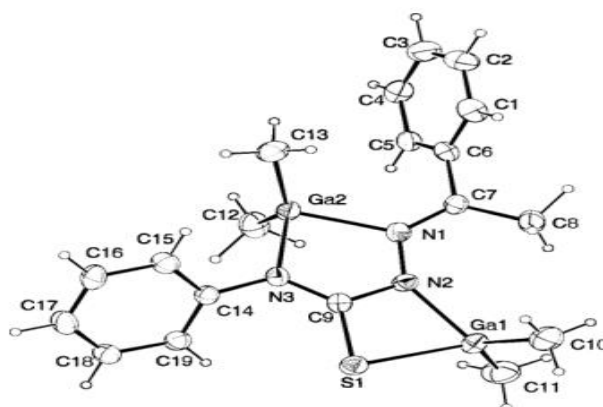


Figure 28 : Structure du complexe $(\text{Me}_2\text{Ga})[\text{PhMeCNNC}-(\text{S})\text{NPh}](\text{GaMe}_2)$

Le groupement thiosemicarbazone peut conduire à des complexes polymériques. C'est le cas du complexe de la thiosemicarbazone de l'acide α -cétoglutarique avec le cuivre(II) de formule globale $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{ct})\text{Cl}]_n. [\text{Cu}(\text{H}_2\text{ct})\text{Cl}]_2$ [148]. Dans cette structure (Figure 29), il y a

deux atomes de cuivre indépendants et la structure cristalline est constituée de deux parties complexes : $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{ct}) \text{Cl}]_n$ et $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{ct})\text{Cl}]$. Dans la première (Figure 29 (a)), le cuivre (1) est hexacoordiné. Les monomères sont liés entre eux grâce à deux liaisons de coordination associant le cuivre et un atome d'oxygène du groupement acide carboxylique. La deuxième partie complexe est le dimère $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{ct}) \text{Cl}]_2$ formé grâce à un pont chlorure, le cuivre (2) est pentacoordiné [88]

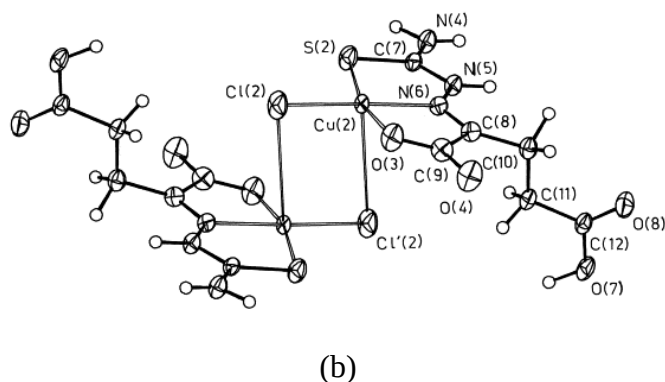
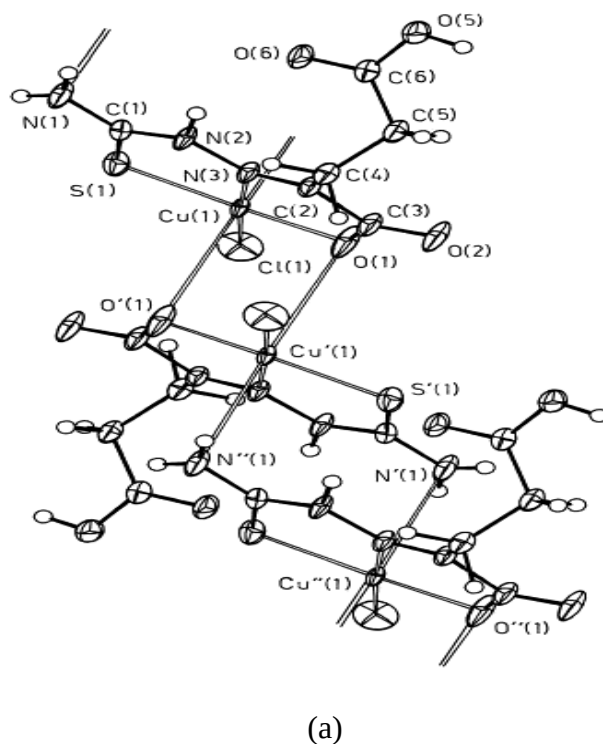


Figure 29 : Complexe $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{ct}) \text{Cl}]_n.[\text{Cu}(\text{H}_2\text{ct})\text{Cl}]_2$.

I.7. Les complexes des métaux à ligands mixtes

Les complexes à ligands mixtes sont ceux comportant au moins deux types de ligands différents associés ou liés au même ion métallique. Les complexes à ligands mixtes jouent un rôle majeur dans le processus biologique et favorise l'activation des enzymes. Ainsi, les bases

de Schiff, par exemple, dérivées de composés hétérocycliques, le P- anisaldéhyde et le furan-2-carbaldéhyde, ont suscité un vif intérêt en chimie biologique [149,150]. L'interaction des acides aminés comme ligands secondaires et de leurs constituants avec les ions métalliques a fait l'objet d'études approfondies pendant plus de trois décennies, en raison de leur intérêt chimique et biologique couvrant les travaux structuraux, thermodynamiques et cinétiques. Ceux-ci fournissent des sites de liaison potentiels pour les ions métalliques. Toute information sur leurs propriétés de coordination est importante pour comprendre le rôle des ions métalliques dans les systèmes biologiques.

➤ Les acides aminés

En raison de l'existence simultanée des groupes fonctionnels amine et des groupes fonctionnels carboxyle, les acides aminés se comportent comme des acides et des bases [151]. La structure d'un acide aminé peut être représentée par la formule ci contre (Figure 30).

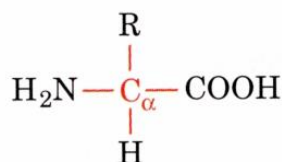


Figure 30 : α -acide aminé

Où NH_2 est le groupe aminé, COOH est le groupe carboxylique, et R représente le reste de la molécule. Les acides aminés sont donc des molécules chirales. Ce sont des composés organiques contenant un carbone tétraédrique central (α), auquel sont attachés une fonction amine, une fonction acide carboxylique, de l'hydrogène et un groupe variable appelé chaîne latérale (R). À l'exception de la glycine, qui a deux substituants hydrogène, le carbone alpha est asymétrique. La différence entre les acides aminés est déterminée par des chaînes latérales plus ou moins complexes, ce qui leur confère des propriétés physiques et chimiques différentes [152].

Dans la mesure où les acides aminés sont des composés organiques qui possèdent à la fois une fonction acide carboxylique et une fonction amine, ils peuvent subir des réactions associées à ces groupes fonctionnels, comme l'addition nucléophile, la formation de liaisons amide et la formation d'imine pour le groupe amine, l'estérification, la formation d'une liaison amide et la décarboxylation pour le groupe carboxyle. La combinaison de ces groupes fonctionnels permet aux acides aminés d'être des ligands polydentates efficaces pour des chélates métal-acide aminé [153]. Par ailleurs, les différentes chaînes latérales des acides aminés peuvent elles aussi donner lieu à des réactions chimiques. La nature de ces réactions

dépend de la nature de groupes fonctionnels portés par ces chaînes latérales et varient significativement d'un acide aminé à l'autre. Ils ont l'avantage d'être moins toxique, ont une biocompatibilité intéressante et ont des diversités structurales avec le système biologique [154]. L'intérêt des acides aminés réside dans leur activité biologique et leur effet thérapeutique. Ils représentent une classe de composés importante en chimie organique. La N acétyl-DL-leucine dont l'efficacité est appréciée par de nombreux patients atteints de vertiges est largement prescrit par les médecins [131] (Figure 31).

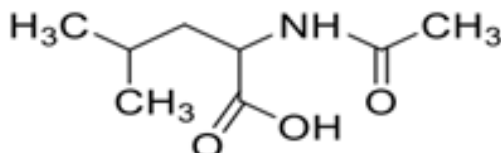


Figure 31 : N-acétyl-DL-leucine

➤ La L-cystéine

La L-cystéine ou acide 2-amino-3-mercaptopropamoïque est une chaîne latérale polaire et non ionisable qui possède un groupement sulfhydryle en bout de chaîne. La formule semi-développée est la suivante (Figure 32) [155].

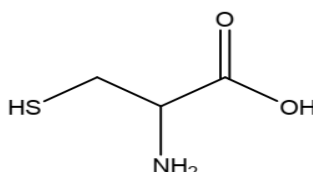


Figure 32 : Formule semi-développée de la L- cystéine

D'un point de vue biochimique, la L-cystéine possède des propriétés antioxydantes indispensables à la détoxification des cellules de notre corps [155,156].

I.7.1. Complexes des métaux avec la thiosemicarbazone et la L-cystéine

Beaucoup d'attentions ont été accordée aux études des complexes mixtes ces dernières années en raison de leur large domaine d'application notamment chimique et surtout en raison de leur présence dans les systèmes biologiques, environnementaux et autres. Jusqu'à présent les composés monofonctionnels ou polyfonctionnels ont été envisagés, mais avec des groupements identiques tels que les thiosemicarbazones. Les complexes à ligands mixtes dérivés des thiosemicarbazones et des acides aminés ont été intensivement étudiés comme modèle dans le système biologique. C'est le cas du complexe de cobalt(II) avec le cis-3,7-diméthyl-2,6-octadien-thiosemicarbazone et 3,7-diméthyl-6-octenethiosemicarbazone et N-

phthaloyl dérivé de la DL-glycine, L-alanine ou L-valine qui dans chaque ligand, les deux groupements participant à la coordination ont présenté une activité biologique sur quelques souches de bactéries et de levures (Figure 33) [157].

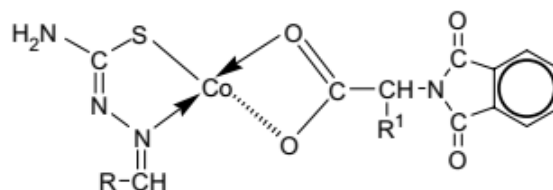


Figure 33 : Structure de la 3,7-diméthyl-6-octenethiosemicarbazone et N-phthaloyl dérivé de la DL-glycine, L-alanine ou L-valine

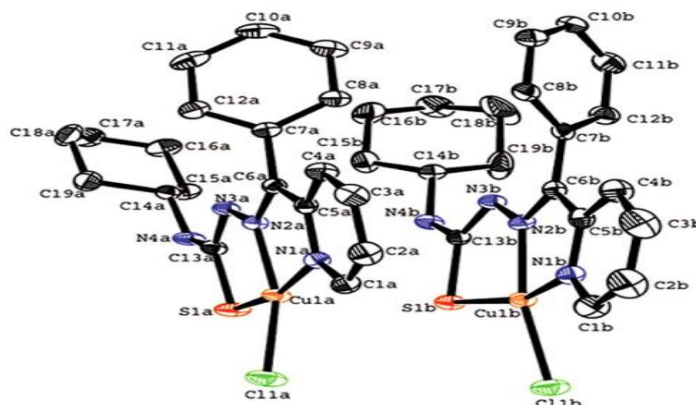
Des complexes mixtes du cuivre(II) avec la diméthylglyoxime comme ligand primaire et acide malonique, 2-aminophénol ou diéthylamine comme ligands secondaires sont actifs sur diverses souches bactériennes (*Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus*) et fongiques (*Aspergillus niger* et *Aspergillus flavus*) [158].

I.8. Applications biologiques des Thiosemicarbazones et leurs complexes

Les thiosemicarbazones et leurs complexes présentent de nombreuses potentialités biologiques et/ou thérapeutiques. La plupart des ligands porteurs du groupement thiosemicarbazone sont des dérivés d'hétérocycles ou de cycles aromatiques [159]. Très souvent employés comme ligands en chimie de coordination, elles ont également révélées leurs nombreuses activités biologiques et pharmacologiques intéressantes. Le complexe formé peut parfois être biologiquement plus actif sur la cellule que le ligand libre ou entraîner une diminution de la toxicité du ligand. Très souvent le complexe peut présenter une activité qui n'est affichée ni par le sel métallique ni par le ligand libre. A cet effet, l'activité peut être justifiée par les propriétés lipophiliques facilitant la pénétration des molécules dans une cellule pouvant être modifiée par chélation [160]. Dans cette optique, l'association d'un complexe à une thérapie peut présenter l'avantage de la rendre plus efficace dans le domaine infectieux ou en cancérologie en réduisant significativement la résistance à certains traitements classiques appliqués [161]. Les complexes de cuivre (II) avec les thiosemicarbazones ont reçu beaucoup d'attention en raison de leur large gamme d'applications comme antibactérien, antifongique antiinflammatoire, anti-ulcéreuse, anticonvulsive et même anti-tumorale. Il a également été établi que ces complexes présentent une activité pharmacologique supérieure à celle de ses ligands libres actifs. [162].

De nombreux travaux ont été rapportés sur la préparation et l'étude structurale des thiosemicarbazones et leurs complexes. Les dérivées des thiosemicarbazones ont déjà été

utilisées comme ligand chélatant dans de nombreuses chaînes de composés mononucléaires, dinucléaires, trinucléaires, heptanucléaires. Marthakutty *Joseph* ont synthétisé et caractérisé les bases de Schiff dérivées 2-benzoylpyridine N(4)-cyclohexyl thiosemicarbazone ainsi que leurs complexe de cuivre(II) (Figure 34). Le complexe obtenu a révélé une activité antibactérienne sur quatre bactéries *Bacillus sp*, *Staphylococcus aureus* et *Salmonella paratyphi* [163]



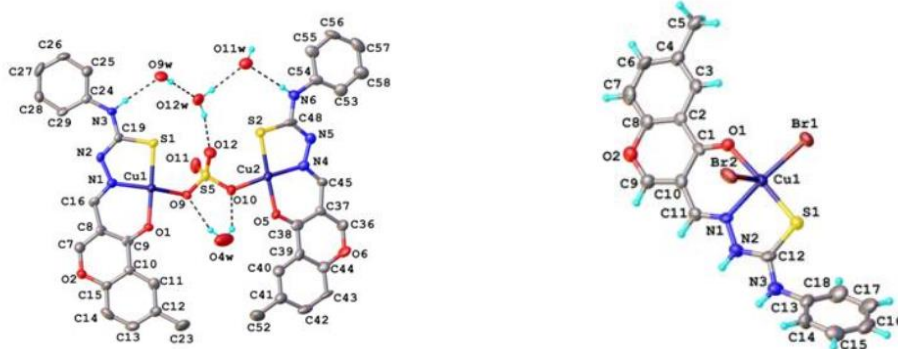


Figure 36 : complexe de cuivre (II) avec la thiosemicarbazone dérivées 3-formyl-6-methylchromone

I.9. Généralités sur les micro-organismes

Un microbe ou micro-organisme fait partie d'un large groupe d'organismes. Ces organismes sont regroupés sur la base d'une seule propriété ; ils sont si petits qu'ils ne peuvent être visualisés sans l'aide d'un microscope. Ils sont utilisés pour produire des aliments ainsi que des composants pharmaceutiques et industriels [166]. Les maladies infectieuses, provoqués par les virus, les bactéries et les champignons, constituent un problème de santé publique. L'étude des microorganismes et des maladies a également fait progressée la connaissance du système immunitaire. Les bactéries sont les formes de vie les plus anciennes, les plus simples et les plus abondantes. Ce sont les seuls organismes avec une organisation cellulaire procaryote [167]. Dans le cadre de ce travail nous allons insister sur les bactéries et les levures pathogènes.

I.9.1. Les bactéries pathogènes

Au cours des dernières années, l'infection bactérienne et leur résistance à des nombreux agents antibactériens sont un problème en plein expansion. Bien qu'il existe déjà plusieurs classes d'agents antibactériens, il existe une résistance émergente considérable pour la plupart des bactéries pathogènes contre certains médicaments. Dans le cadre de la prévention de ce problème médical grave, il est nécessaire de développer de nouveaux agents antibactériens ou d'augmenter la bioactivité des médicaments précédemment utilisés. Les composés antibactériens à base de métal semblent être une recherche prometteuse pour concevoir une nouvelle méthodologie thérapeutique de nouveaux antibiotiques afin de contrôler et de prévenir la croissance de souches bactériennes [168,169]. Différentes espèces bactériennes ont été retenues dans le cadre de ce travail et décrits dans le tableau I, il s'agit entre autre (*Staphylococcus aureus* (ATCC 43300), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 700603), *Methicillin resistant staphylococcus aureus* (ATCC 33591), *Shigella flexneri* (NR 518)) et décrits dans le Tableau I.

Tableau I : Quelques souches bactériennes associées aux maladies causées

Souches bactériennes	Quelques maladies causées	Classe des micro-organismes
<i>Escherichia coli</i>	-Infections des voies urinaires, -Douleurs abdominales, - Diarrhées, nausées	Gram-négatives [10]
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-Septicémies -Infections intestinales -Infections urinaires et respiratoires	Gram-négatives [98]
<i>Shigella flexneri</i>	-Insuffisance rénale aiguë -Douleurs abdominales -Diarrhées, vomissements, nausées	Gram-négative [42,164]
<i>Staphylococcus aureus</i>	-Infections cutanées -Formation d'abcès mammaires chez les femmes qui allaitent	Gram-positive [41]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Otite externe Pneumonie sévère Infection urinaire	Gram-négative [97]
<i>Salmonella typhimurium</i>	-Diarrhées -Fièvre thyfoïde -Douleurs abdominales, nausées	Gram-négative [124]

I.9.2. Les champignons pathogènes

Les champignons pathogènes sont responsables d'infections généralisées et représentent un problème majeur de santé avec 2 millions de malades chaque année dans le monde. Les champignons sont maintenant bien individualisés au sein du règne fongique. Ils présentent les caractéristiques qui les distinguent des plantes et des animaux. Ce sont des organismes eucaryotes possédant donc de véritables noyaux. Plus rarement, certains champignons peuvent rester sous forme unicellulaire à l'instar des levures. Parmi les différentes espèces de champignons, *Candida albicans* est impliqué dans plus de la moitié des candidoses et est toujours considéré comme un agent pathogène majeur [171]. Le Tableau II présente quelques souches fongiques associées aux maladies causées.

Tableau II : Quelques souches fongiques associées aux maladies causées

Souches fongiques	Quelques maladies	Classe des levures
Candida albicans	Infections cutanées Infections buccales Infections vaginales	Levure moniliase [99]
Cryptococcus neoformans	Infection pulmonaire Méningite Infection cutanée	Levure moniliase (diploïde) [171]
Candida krusei	Infection pulmonaire Méningite Infection cutanée	Levure moniliase [106]
Aspergillus	Infections des voies respiratoires Asthme Sinusite	Levure diploïde [158]

I.10. Les activités antimicrobiennes

Les thiosemicarbazones ont été étudiées pour leurs propriétés antitumorales, antivirales, antibactériennes, antimalariques, antifongiques, anti inflammatoires. Dans ce travail de thèse, nous avons choisi d'évaluer les potentiels antibactériens, antifongiques des composés synthétisés sur des bactéries et des champignons fréquemment retrouvés en pathologie humaine.

I.10.1 La résistance antimicrobienne

La découverte des antibiotiques (penicilline) fût un grand évènement dans l'histoire de l'humanité. Cependant, l'utilisation massive des antibiotiques dans la médecine moderne a entraîné l'émergence de phénomènes de tolérance et de résistance limitant l'efficacité des soins. En effet, la résistance aux antibiotiques est apparue rapidement après leur introduction dans le traitement des maladies infectieuses. Par ailleurs, les bactéries ont la capacité à s'adapter aux changements de leur environnement en développant des mécanismes pour se protéger des attaques [172]. La dissémination des pathogènes résistants aux médicaments est l'une des plus sérieuses menaces pour la sante publique aujourd'hui environ 700.000 décès par an dans le monde. Ce chiffre va augmenter vers 10 millions de décès en 2050 si la situation reste inchangée [173]. De ce fait, la maîtrise de la résistance bactérienne aux antibiotiques apparaît bien comme un enjeu majeur de santé. Pour bien maitriser cette dernière c'est d'abord comprendre les mécanismes qui la déterminent. Plusieurs mécanismes de résistance ont été développés par les bactéries. On peut citer entre autre ; La résistance par mutation de gène qui apparait dans toute la population bactérienne et la résistance par acquisition de gène de résistance. Deux types de resistance sont retenus à savoir : la resistance naturelle et la resistance acquise. Un exemple de

la résistance naturelle est celui de la résistance à la pénicilline des mycoplasmes dépourvus de paroi cellulaire. La résistance acquise apparaît lorsqu'il y a une modification dans le génome d'une bactérie qui la convertit d'une bactérie sensible à une bactérie qui est maintenant devenue résistante [174]. Il serait judicieux pour nous d'améliorer les méthodes de synthèses des composés afin d'étudier les propriétés antibactériens et antifongiques.

I.10.2. Les agents antibactériens

L'activité antibactérienne du dérivé 3-acetylpyridine-4N-(2-pyridyl) thiosemicarbazone et les complexes a été déterminée chez des isolats cliniques de bactéries. Les composés étudiés ont été capables d'inhiber comme bactéries à Gram-négative : *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Erwinia carotovora*, et à Gram-positive : *Bacillus thuringiensis* et *Staphylococcus pasteurii*, *Staphylococcus aureus* [34]. Des résultats similaires ont été obtenus avec des thiosemicarbazones dérivés des 4-phenyl thiosemicarbazone, 2-hydroxy-1-naphthaldehyde thiosemicarbazone et 2-hydroxy-1-naphthaldehyde 4- phenyl thiosemicarbazone. Les complexes de Co(III), Ni(II), Zn(II) and Cd(II) de 2-acetyl-2-thiazoline thiosemicarbazone ont été efficaces contre les bactéries testées : *S. epidermidis*, *S. aureus*, *Enterococcus faecalis*, *E. coli* and *B. subtilis* (Figure 37) [175].

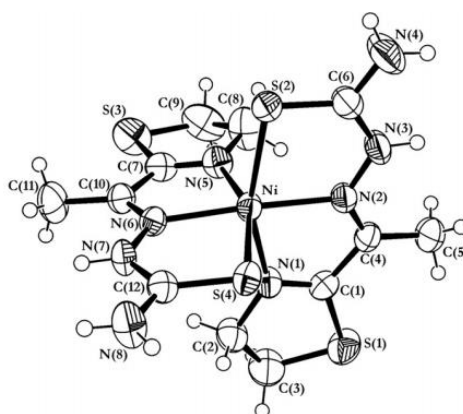


Figure 37 : Le complexe de Ni(II) dérivé de 2-acetyl-2-thiazoline thiosemicarbazone

Des nouveaux complexes de Cobalt(II), Nickel(II), Cuivre(II) et Zinc(II) ont été synthétisés avec des bases de Schiff dérivées d'amoxicilline et picolinaldéhyde montrant ainsi une activité antibactérienne considérable sur quatre bactéries pathogènes [176]. En outre, les bases de Schiff synthétisés par la condensation des 2-(hydroxynaphthaldehyde et sulfonamides ont été criblés pour leurs activités antibactériennes contre les bactéries à Gram positif (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*) et Gram négatives (*Streptococcus pyogenes*, *Salmonella typhi*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Klebsiella pneumonia*) [177].

I.10.3. Les agents antifongiques

Les études biologiques portant sur les thiosemicarbazones montrent que la complexation peut renforcer leurs propriétés biologiques, comme dans le cas de la salicylaldéhyde N(4)-phénylthiosemicarbazone, où le complexe de cuivre(II) exhibe une activité antifongique plus forte que celle du ligand [178]. Des complexes avec l'isatine-3-thiosemicarbazone ont pu être synthétisés avec les sels métalliques suivants : Co(II), le Ni(II), le Cu(II) et Zn(II). Ceux-ci ont présenté une activité antifongique supérieure à celle du ligand contre les espèces suivantes : *Epidermophyton floccosum*, *Histoplasma capsulatum*, *C. albicans* et *A. niger* [179]. Les N4 substitués 2- benzoylpyridine thiosemicarbazones et leurs complexes de Cu(II) ont présenté également une activité antifongique sur *A. niger* et *P. variotii*. Quant à la N(4)-tolyl-2-benzoylpyridine thiosemicarbazone, ce ligand complexé avec le Pd(II) a exhibé une activité inhibitrice sur *C. albicans* (Figure 38)[180].

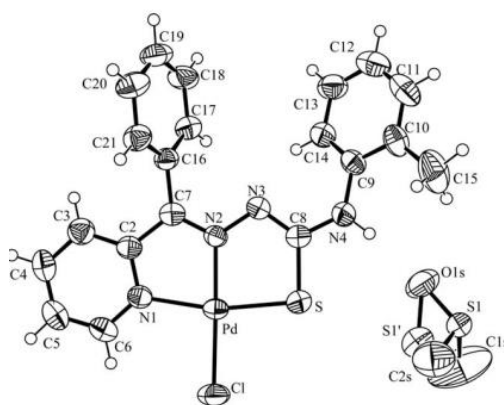


Figure 38 : Complexe de Pd(II) dérivé de la N(4)-tolyl-2-benzoylpyridine thiosemicarbazone

Les thiosemicarbazones, dérivés du thiophène constitués de cycles quinoniques ou benzéniques accolés à un cycle pyridinique [57, 58] ont présenté un potentiel antifongique comme le 5-arylamino-2-hydroxyméthyl-4,7-dioxobenzo-thiophènes qui est actif contre *C. tropicalis*, *C. krusei* et *A. niger*. Quant au N-(Benzo[b]thien-3-yl) pyridine-3-amine, celui-ci montre une activité importante contre les dermatophytes suivants : *Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton rubrum*, *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes* et *Microsporum gypseum* [180].

I.11. Activité antioxydante

L'oxydation fait partie d'une réaction d'oxydo-réduction qui transfère des électrons d'une substance vers un agent oxydant. Cette réaction peut produire des radicaux libres qui entraînent des réactions en chaîne destructrices. Les antioxydants sont capables de stopper ou de retarder ces réactions en chaîne en réduisant les radicaux libres

Un antioxydant est par définition une espèce chimique plus ou moins complexe diminuant le stress oxydant au sein de l'organisme. La découverte d'espèces chimiques radicalaires présentes dans l'organisme a bouleversé notre compréhension des mécanismes biologiques. Ces radicaux libres sont produits par divers mécanismes physiologiques car ils sont utiles pour l'organisme à dose raisonnable c'est-à-dire à faible concentration par rapport au substrat susceptible d'être oxydé, prévient ou ralentit l'oxydation de ce substrat. C'est une molécule qui est capable de neutraliser les formes actives de l'oxygène et permet de maintenir au niveau de la cellule et de l'organisme des niveaux non cytotoxique de radicaux libres. Mais la production peut devenir excessive et l'organisme va devoir se protéger de ces excès par différents systèmes antioxydants. A cet effet, le stress oxydatif conduit à un déséquilibre oxydatif causé par la production excessive des radicaux libres entraînant ainsi l'apparition des maladies telles que l'alzheimer et Parkinson, le cancer et les maladies auto-immunes [181,182].

La recherche menée dans le domaine des complexes et leur activité antioxydante est devenu très intéressante ces dernières années. Ceci dans le but d'identifier un grand nombre de molécules ayant une capacité élevée de piéger les radicaux libres produits par les maladies ou les troubles associés à des dommages oxydatifs provoqués par les espèces réactives d'oxygène (ERO). Les antioxydants synthétiques sont largement utilisés à cause de leur efficacité et leur prix minimum par rapport aux antioxydants naturels. Actuellement plusieurs complexes métalliques base de Schiff ayant une résistance élevée aux espèces réactives d'oxygène agissent comme des antioxydants. Les bases de Schiff et leurs complexes métalliques ont montré une excellente activité antioxydante. Par ailleurs, on essaye d'améliorer les propriétés antioxydantes de ceux déjà synthétisés. Une nouvelle base de Schiff N-(2-hydroxylacetophenone)-3-oxapentane-1,5-diamine et son complexe métallique avec le Nickel(II) ($\text{Ni}_2(\text{L})_2(\text{NO}_3)_2$) ont montré une activité antioxydante inhibitrice remarquable [183].

Zaranappa et coll. ont réussi à synthétiser une nouvelle série de bases de Schiff quinazoline-2,4-dione. Ils ont évalué leur activité antioxydante en utilisant la méthode du DPPH et la réduction de pouvoir ferreux (FRAP). Les résultats ont montré que le quinazoline-2,4-dione est un antioxydant actif allant de 70% d'inhibition avec le DPPH [184].

I.11.1. Généralités sur les Radicaux libres et systèmes antioxydants

Les radicaux libres sont des atomes ou des molécules très réactives qui possèdent un électron non apparié (électrons célibataires) c'est-à-dire non couplés à un électron de spin opposé. Cela entraîne une très haute réactivité chimique avec les éléments voisins. Les radicaux libres les plus dévastateurs des systèmes biologiques présents dans les cellules humaines ; sont les espèces radicalaires de l'oxygène, notamment les anions superoxydes, les radicaux

hydroxyles, les peroxydes d'hydrogène et les métaux de transition. Les radicaux hydroxyles sont les espèces les plus agressives et donc les plus dommageables du stress oxydant, tandis que, les radicaux superoxydes semblent peu réactifs. Les lésions tissulaires causées par l'oxygène radicalaire sont souvent appelées dommages oxydatifs et les facteurs qui protègent contre les lésions sont appelés antioxydants [185,186].

En effet, lorsque les radicaux libres sont produits en excès, ils se mettent à dégrader les parois des cellules, les protéines ou l'ADN. Ils provoquent alors de nombreux dommages particulièrement, au niveau du vieillissement cutané. On parle alors d'“oxydation“ ou de “stress oxydatif”. De nombreux facteurs sont responsables de l'excès de radicaux libres dans l'organisme telles que le stress lié à l'environnement ou à une mauvaise hygiène de vie. D'autres facteurs exogènes comme la pollution, le tabac, l'alcool, le rayonnement solaire accroissent leur accumulation. Heureusement, pour se protéger contre les radicaux libres en excès et les neutraliser, il existe un système de défense : les antioxydants. Ils sont soit fabriqués par le corps, soit apportés sous forme de vitamines et oligo-éléments et vont se charger d'éliminer en permanence les radicaux libres en excès.

➤ **Le stress oxydant**

Sies et al. Ont défini la notion de stress oxydant comme l'incapacité de l'organisme à se défendre contre l'agression des radicaux libres, suite à un déséquilibre lié, soit à une production accrue de l'espèce réactive de l'oxygène (ERO), soit à une diminution de la capacité de défenses antioxydantes [187]. En effet, tous les organismes vivants qui consomment de l'oxygène produisent des radicaux libres qui sont de petites substances chimiques très oxydées par le contact avec l'oxygène, et dont nos cellules savent normalement très bien se débarrasser. Le stress oxydatif devient anormal lorsque les cellules sont soit dépassées par la quantité de radicaux libres à éliminer, soit ne disposent pas de ressources antioxydantes (vitamines, oligoéléments, enzymes) suffisantes pour les éliminer [54]. Pour se prévenir contre ces pathologies, il est important de disposer de défenses antioxydantes adéquates qui doivent nous être apportées par une alimentation saine, particulièrement riche en fruits et légumes. La Figure 39 montre l'aperçu de différentes espèces oxygénées activées.

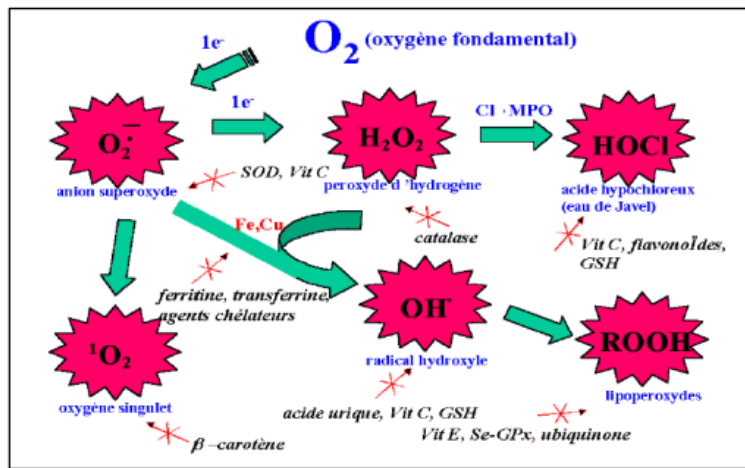


Figure 39 : Aperçu des différentes espèces oxygénées activées (EOA) et des antioxydants régulateurs de leur production

➤ Les systèmes antioxydants

La nature a développé de puissants systèmes de défenses antioxydantes permettant de contrôler et de maîtriser le plus possible ce métabolisme constitut le système antioxydant. Un antioxydant est une molécule naturelle ou synthétique qui est capable d'inhiber l'oxydation. Il peut agir de différentes façons : piéger les composés qui initient la réaction radicalaire, piéger les ions métalliques, neutraliser l'anion superoxyde pour éviter la formation de peroxydes, terminer la réaction de propagation radicalaire mise en place où réduire la concentration en oxygène [48]. Il existe une grande variété d'antioxydants parmi eux les antioxydants synthétiques et naturels :

- Antioxydants synthétiques

Ils sont les plus utilisés surtout dans l'industrie alimentaire parce qu'ils sont présentés comme les antioxydants les plus efficaces et les moins chers tels que l'hydroquinone, pyrogallol, acide gallique et le butylhydroxytoluène [48].

- Antioxydants naturels

On distingue deux sources d'antioxydants naturels l'une est apportée par l'alimentation sous forme de fruits et légumes riches en vitamines C, E, caroténoïdes, ubiquinone, flavonoïdes, glutathion ou acide lipoïque ; l'autre est endogène et se compose d'enzymes (superoxyde dismutase, catalase), de protéines (ferritine, transferrine, céruléoplasmine, albumine). A cela s'ajoutent quelques oligoéléments comme le sélénium, le cuivre et le zinc qui sont des cofacteurs d'enzymes antioxydantes [188]. Ces antioxydants bien que présents dans l'organisme s'avèrent être faible en cas de production excessive de radicaux libres d'où la

nécessité de synthétiser les antioxydants qui pourront aider l'organisme à combattre ces radicaux libres.

I.11.2. Méthodes d'étude de l'activité antioxydante

L'activité antioxydante est considérée comme la capacité à piéger les radicaux libres, par apport d'un atome d'hydrogène ou d'un électron conduisant à la stabilisation des espèces formées. Elles peuvent être classées en deux groupes selon deux mécanismes : soit par le transfert d'atome d'hydrogène, soit par le transfert d'un simple électron [35]. Parmi ces techniques, nous citons :

- La méthode d'ORAC (Capacité d'absorbance du radical de l'oxygène).
- La méthode TEAC (Capacité antioxydante équivalente de Trolox).
- La méthode FRAP (Capacités réductrices ferriques d'antioxydants).
- La méthode du radical DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl).
- La méthode TRAP (Paramètre du piégeage du radical total)

Ces méthodes sont largement exploitées dans la détermination des activités antioxydantes des aliments et des matières premières. Dans le cadre de ce travail nous nous intéresserons à deux méthodes à savoir : La méthode du radical DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl) et la méthode FRAP (Capacités réductrices ferriques d'antioxydants).

I.12. Problématique

L'émergence des maladies infectieuses dues à la résistance des microorganismes face aux antibiotiques existant ainsi que la prolifération des radicaux libres dans l'organisme constituent de nos jours des réelles menaces de santé au sein de la population mondiale. Cette résistance bactérienne suscite alors un besoin d'évoluer vers de nouvelles classes d'agents antimicrobiens impliquant les ions métalliques. Fort de ce constat, la recherche des voies subtiles permettant d'étudier l'effet des acides aminés, des bases de Schiff (thiosemicarbazone) sur les sels métalliques afin d'obtenir des nouveaux composés ayant des vertus thérapeutiques innovante s'avère nécessaire. Très peu d'information ont été développée sur la conception, l'étude des activités antimicrobiennes et antioxydantes des complexes à ligands mixtes. C'est sur ces limitations que nous nous sommes proposé de travailler en utilisant ces précurseurs comme source de motivation dans l'amélioration des méthodes de synthèse de nouveaux composés avec caractérisation unique.

I.13. Objectifs

I.13.1. Objectif principal

Synthétiser et caractériser de nouvelles thiosémicarbazones et leurs complexes pouvant être utilisés comme molécules alternatives contre les souches microbiennes résistantes et le stress oxydatif.

I.13.2. Objectifs spécifiques

Pour parvenir à notre objectif, nous allons tour à tour faire :

- la synthèse des nouvelles bases de Schiff bidentées dérivés de la thiosemicarbazide, 4-diméthylaminobenzaldéhyde et la 2-thiophénecarbaldehyde.
- la synthèse de la base de Schiff tridentée dérivés de la benzoylpyridine et la thiosemicarbazide
- la synthèse des complexes bases de Schiff de Nickel(II), Cuivre(II) et Zn(II) avec les ligands préalablement synthétisés.
- la synthèse des complexes de métaux de Ni(II), Cu(II) et Zn(II) avec les ligands mixtes.
- Caractériser les ligands et leurs complexes avec différentes techniques d'analyses telles que : la mesure du point de fusion, solubilité, la conductivité, les spectroscopies (infra rouge, et ultraviolet), l'analyse micro-élémentaire, L'ATG/DTG.
- Enfin évaluer les activités antimicrobiennes et antioxydantes des ligands et leurs complexes des métaux correspondants.

CHAPITRE II : PARTIE EXPERIMENTALE

CHAPITRE II : MATERIELS ET MÉTHODES

II.1. Réactifs et solvants utilisés

Les réactifs et solvants suivants ont été utilisés sans autre purification. Le Tableau III présente les réactifs utilisés lors des synthèses.

Tableau III : Les différents réactifs utilisés

	Réactifs	% Pureté	Marques
Précurseurs	<i>p</i> -diméthylaminobenzaldéhyde (C ₉ H ₁₁ NO)	99 %	Sigma-aldrich
	2-Benzoylpyridine (C ₁₂ H ₉ NO)	99 %	Acros organic
	2-thiophencarboxaldéhyde (C ₅ H ₄ OS)	98%	Sigma-aldrich
	Thiosemicarbazide (CH ₅ N ₃ S)	98%	Acros organics
	L-cystéine (C ₃ H ₁₀ NO ₂ SH)	99 %	Prolabo
	Soude (NaOH),	98,8 %,	Sigma-aldrich
Sels métalliques	Ni(NO ₃) ₂ .6H ₂ O	98%	Reidel-de Haen
	Cu(NO ₃) ₂ .5H ₂ O	98%	Reidel-de Haen
	Zinc(II) chlorure	98 %	Riedel-de Haen
Solvants	Méthanol	95 %	Labosi
	Ethanol	95 %	Labosi
	DMSO	99 %	Riedel –de-haen
	H ₂ SO ₄	98.08 %,	Riedel –de-haen

II.2. Synthèses des Ligands

II.2.1. Synthèse des thiosemicarbazones

La synthèse des thiosemicarbazones H₁L₁, H₂L₂ et H₃L₃ a été effectuée dans les proportions 1:1(aldéhyde : amine), (cétone : amine) suivant la procédure rapportée par *Ljiljana et al.*, avec une légère modification [189,190].

II.2.1.1. Synthèse de la thiosemicarbazone bidentée 2-(4-(diméthylamino)benzylidene) hydrazine-1-carbothioamide (H₁L₁)

Une masse de *p*-diméthylaminobenzaldéhyde (0,75 g ; 5 mmol) est dissoute dans 30 mL d'éthanol et ajoutée à une solution de thiosemicarbazide (0,46 g ; 5 mmol) dissoute dans un ballon de 250 mL contenant 20 ml d'éthanol à reflux. Le mélange a été placé au reflux pendant trois heures sous agitation continue à la température comprise entre 78-80°C. Le volume de la solution obtenue est réduite de moitié par évaporation et le précipité jaune formé a été filtré, lavé avec de l'éthanol, séché à l'air et le précipité jaune a été récolté. Des cristaux de la base de Schiff (H₁L₁) ont été cultivés par évaporation lente. L'équation chimique de la synthèse est représentée au Schéma 9.

II.2.1.2. Synthèse de la thiosemicarbazone bidendé 2-(thiophen-2-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide (H₃L₃)

Une masse de (0.68g ; 9 mmol) de 2-thiophenecarboxaldehyde dissoute dans 25 mL d'éthanol et ajouté à une solution (0,82 g ; 9 mmol) de thiosemicarbazide dissoute dans 20 mL d'éthanol à chaud. Le mélange est porté à reflux pendant 3h à une température de 78-80°C. Le précipité jaune formé est ensuite filtré, séché à température ambiante jusqu'à poids constant puis pesé. L'équation chimique de la synthèse est représentée au Schéma 10.

II.2.1.3. Synthèse de la thiosemicarbazone tridentée 2-(phenyl(pyridin-2-yl)methylene)hydrazine-1-carbothioamide (H₂L₂)

Une masse de 2-benzoylpyridine (0,55 g ; 3 mmol) est dissoute dans 30 mL d'éthanol dans un bécher de 100 mL et ajouté à une solution de thiosemicarbazide (0,27 g ; 3 mmol) dissoute dans un ballon contenant 20 mL d'éthanol à 78 °C , auquel deux gouttes d'acide sulfurique ont été ajoutées. Le mélange a été placé à reflux pendant cinq heures sous agitation continue à la température comprise entre 78-80°C. Le précipité jaune formé est filtré, lavé à de l'éthanol, séché à l'air jusqu'à masse constante et le produit jaune a été recueilli. L'équation chimique de la synthèse est représentée au Schéma 11.

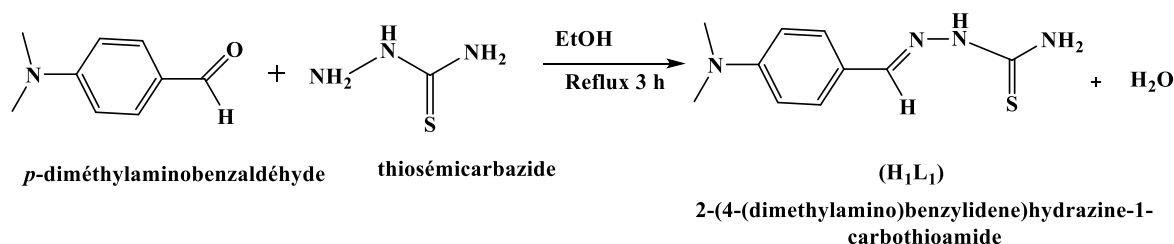


Schéma 9 : Synthèse de la thiosémicarbazones 2 (4(diméthylamino)benzylidène)hydrazine-1-carbothioamide (H₁L₁)

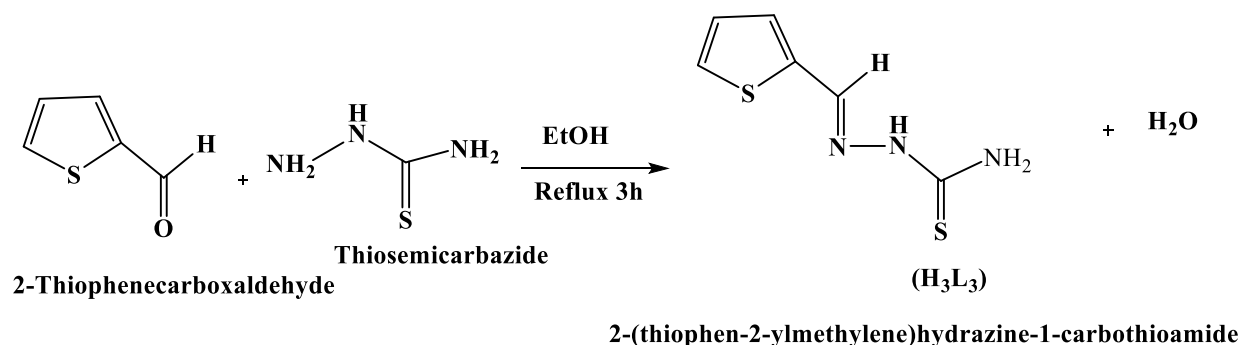


Schéma 10 : Synthèse de la thiosémicarbazones 2-(thiophen-2-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide (H₃L₃)

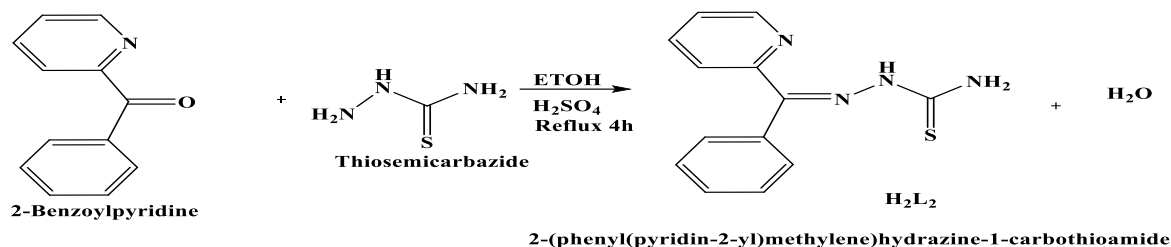


Schéma 11 : Synthèse de la thiosémicarbazone 2-(phenyl(pyridin-2-yl)méthylène)hydrazine-1-carbothioamide (H₂L₂)

II.3. Synthèse des complexes métalliques avec la thiosemicarbazone

Les complexes de Ni(II), Cu(II) et Zn(II) ont été synthétisés à partir des thiosemicarbazones dans les proportions 1:1 et 1 :2 (Métal:Ligand) suivant la procédure précédemment décrite par Tyagi et *al.*, [191], et légèrement modifiée.

II.3.1. Synthèse des complexes de Cu(II) et Zn(II) avec le ligand H₁L₁

La masse de Cu(NO₃)₂.5H₂O (0,51 g ; 3 mmol), ou de ZnCl₂ (0,41 g ; 3 mmol) est dissoute dans 10mL de méthanol puis introduite goutte à goutte dans un ballon de 500 mL contenant le ligand *p*-diméthylaminobenzaldehydethiosemicarbazone (0,66 g;3 mmol) préalablement dissoute dans 30 mL de méthanol à 56 °C. Le mélange est porté à reflux pendant 4 h à 56-65 °C. Le précipité obtenu est filtré puis séché à température ambiante jusqu'à poids constant. L'équation chimique de la synthèse est représentée au Schéma 12.

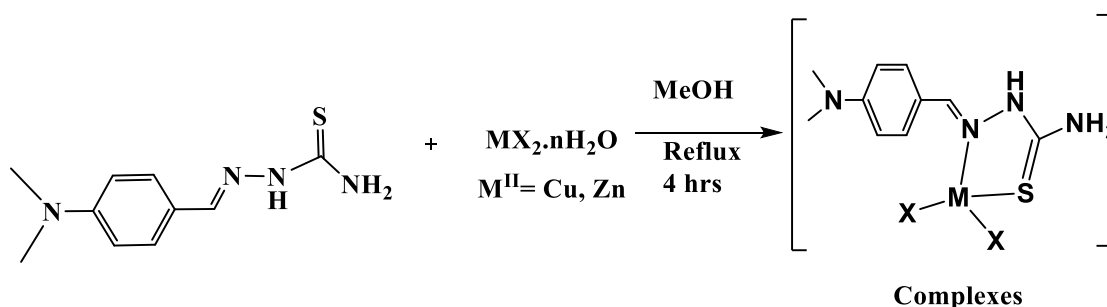
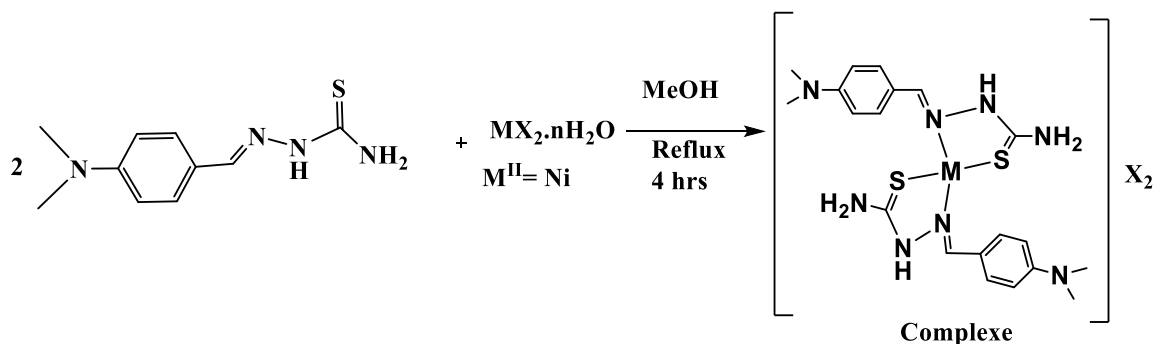


Schéma 12 : Synthèse des complexes de Cu(II) et Zn(II)

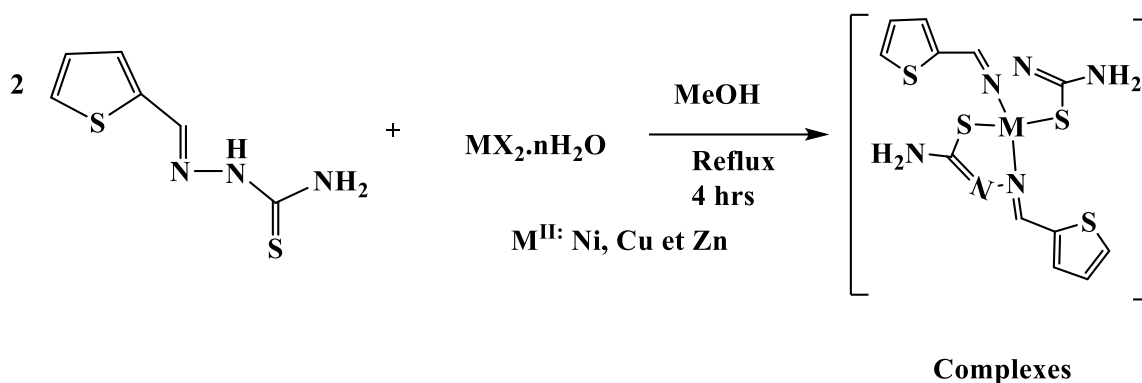
II.3.1.2. Synthèse du complexe de Ni(II) avec le ligand H₁L₁

La masse de Ni(NO₃)₂.6H₂O (0,51 g ; 3 mmol) est dissoute dans 10mL de méthanol et ajoutée goutte à goutte dans un ballon de 500 mL contenant le ligand *p*-diméthylaminobenzaldehyde thiosemicarbazone (1,33 g ; 6 mmol) préalablement dissoute dans 30 mL de méthanol à 56 °C. Le mélange est porté à reflux pendant 4 h à 56-65°C. Le précipité obtenu est filtré puis séché à température ambiante jusqu'à poids constant. L'équation de la synthèse est représentée au Schéma 13



II.3.2. Synthèse des complexes de Cu(II), Ni(II) et Zn(II) avec le ligand H₃L₃

Une solution éthanolique à chaud de 30 mL de 2-thiophenecarboxaldéhyde thiosemicarbazone (H₃L₃) (1,11 g, 6 mmol) a été ajoutée goutte à goutte à 15 mL de solution méthanolique à 56 °C des sels de CuCl₂.2H₂O (0,52 g, 3 mmol), ZnCl₂ (0,41 g ; 3 mmol) et Ni(NO₃)₂.6H₂O (0,51 g ; 3 mmol). Les mélanges sont agités et chauffés à reflux pendant 3 h à 56-65 °C. Les précipités obtenus sont refroidis à température ambiante, puis séparés par filtration, lavés avec de l'éthanol, puis séchés à température ambiante pour obtenir les complexes. L'équation de la synthèse est donnée au Schéma 14.



II.3.3. Synthèse des complexes de Cu(II) et Zn(II) avec le ligand H₂L₂

La masse de sel de Cu(NO₃)₂.5H₂O (0,51 g ; 3 mmol), ou de ZnCl₂ (0,41 g ; 3 mmol) est dissoute dans 15 mL de méthanol puis introduite goutte à goutte dans un ballon de 500 mL contenant le ligand 2-(phényl(pyridin-2-yl)méthylène)hydrazine-1-carbothioamide (0,77 g ; 3 mmol) préalablement dissoute dans 20 mL de méthanol à 56 °C. Le mélange est porté à reflux pendant 3 h à 56-65°C. Le précipité obtenu est filtré puis séché à température ambiante jusqu'à poids constant. L'équation de la synthèse est donnée au Schéma 15.



La masse de sel de $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,51 g ; 3 mmol) est dissoute dans 15 mL de méthanol puis introduite goutte à goutte dans un ballon de 500 mL contenant le ligand 2-(phényl(pyridin-2-yl)méthylène)hydrazine-1-carbothioamide (1,54 g ; 6 mmol) préalablement dissoute dans 20 mL de méthanol à 56 °C. Le mélange est porté à reflux pendant 4 h à 56-65 °C. Le précipité obtenu est filtré puis séché à température ambiante jusqu'à poids constant. L'équation de la synthèse est donnée au Schéma 16.



La synthèse des complexes de Ni(II), Cu(II) et Zn(II) avec les ligands mixtes ont été effectuée dans les proportions 1:1:1(Métal : Ligand : cystéine (L)) et suivant la procédure précédemment rapporté par Siddiki et *al* (2020), et légèrement modifiée [143, 192]

Les masses de sels de $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0,51 g ; 3 mmol), $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,51 g ; 3 mmol) et de ZnCl_2 (0,41 g ; 3 mmol) sont dissoutes dans 15mL de méthanol puis introduite goutte à goutte dans un ballon de 500 mL contenant le ligand 2-(phényl(pyridin-2-

yl)méthylène)hydrazine-1-carbothioamide (H_2L_2) (0,77 g ; 3 mmol) préalablement dissoute dans 20 mL de méthanol à 56 °C. La L-cystéine (0,36 g ; 3 mmol) est dissoute dans 30 mL d'éthanol dans un bécher de 100 mL, ensuite une masse de potassium hydroxyde KOH (0,12 g ; 3 mmol) dissoute dans 10 mL d'eau distillée y est introduite. Le mélange est porté à reflux pendant 3 h à 56-65 °C. Le précipité obtenu est filtré puis séché à température ambiante jusqu'à poids constant. L'équation de la synthèse est représentée au Schéma 17.

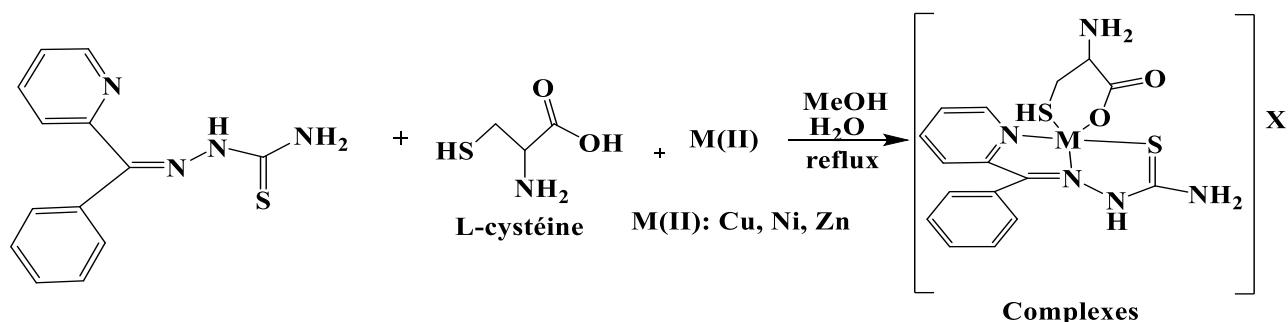


Schéma 17 : Réaction de synthèse des complexes à ligands mixtes

II.4.2. Synthèse des complexes métalliques de Cu(II), Ni(II), et Zn(II) avec la thiosémicarbazone bidentée H_1L_1 et la L-cystéine

Les complexes de thiosémicarbazone bidentées ont été synthésés suivant le ratio 1:1:1 (Métal : Ligand : acide aminé) entre la base de Schiff H_1L_1 et la L-cystéine et trois sels métalliques hydratés $Ni(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$, $Cu(NO_3)_2 \cdot 5H_2O$, et $ZnCl_2$ (Schéma 18). Le chauffage à reflux est la méthode utilisée. Le mélange est porté à reflux pendant 3 h à 56-65 °C. Le précipité obtenu est filtré puis séché à température ambiante jusqu'à poids constant. L'équation de la synthèse est représentée au schéma 18.

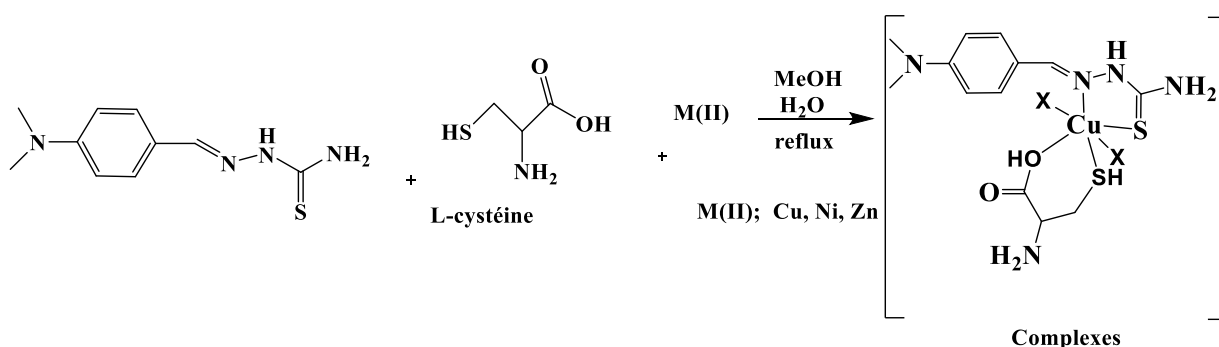


Schéma 18 : Réaction de synthèse des complexes à ligands mixtes

II.5. Techniques et caractérisations

II.5.1. Point de fusion

Les points de fusion des composés étudiés ont été déterminés en utilisant des tubes capillaires de 74 mm de diamètre et à l'aide d'un appareil à point de fusion analogie-SMP11 de

type Stuart Scientifique, muni d'un thermomètre allant de 0 à 360°C. Les échantillons sont broyés, introduits dans les tubes capillaires puis placés dans des orifices de chauffage.

II.5.2. Analyse micro-élémentaire

L'analyse micro-élémentaire est l'analyse permettant la détermination des éléments chimiques constituant un composé. La détermination de l'analyse élémentaire a été effectuée sur un appareil de type Euro EA 3000 elemental analyzer de l'Université de Kiel en Allemagne.

II.5.3. Méthodes spectroscopiques

La caractérisation des produits réactionnels est basée essentiellement sur les méthodes spectroscopiques. En effet, lorsqu'une molécule est soumise à une radiation électromagnétique elle absorbe une certaine quantité d'énergie ce qui entraîne des modifications atomiques ou moléculaires. On obtient plusieurs types d'excitation suivant le rayonnement de la radiation. Les méthodes utilisées dans ce travail sont :

- Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) (excitation spins électronique).
- Spectroscopie Infrarouge (IR) (déformation des liaisons).
- Spectroscopie Ultraviolet-visible (UV-vis) (excitation électronique).

II.5.3.1. Spectroscopie de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

Les échantillons sont dissous dans du DMSO. Les spectres 1D (RMN- ^1H et RMN- ^{13}C) ont été obtenus à l'aide d'un spectromètre Bruker Avance II 500 MHz avec une tête de sonde BBO de 5 mm en utilisant du DMSO- d_6 . L'attribution complète des signaux RMN des composés a été confirmée par des analyses spectrales bidimensionnelles 2D (corrélation de liaisons multiples hétéro-nucléaires (HMBC) et corrélation de quantum unique hétéro-nucléaire (HSQC)) et COSY à l'Université de Kiel en Allemagne.

II.5.3.2. Les Spectroscopies RMN- ^1H et RMN- ^{13}C

L'analyse d'un spectre RMN du proton peut se situer n'importe où selon la structure de la molécule et des informations que l'on cherche à obtenir. L'acquisition d'un spectre du ^{13}C est cependant plus longue compte tenu de l'abondance naturelle très faible de cet isotope du carbone également effectuée à l'Université de Kiel en Allemagne.

II.5.3.3. La Spectroscopie COSY (Correlation Spectroscopy)

La spectroscopie corrélée bidimensionnelle (COSY) est utilisée pour mesurer les constantes de couplage spin-spin proton-proton dans les spectres RMN- ^1H . Autrement dit, la COSY ^1H - ^1H (Correlated Spectroscopy) est une méthode utile pour déterminer quels signaux

proviennent de protons voisins (généralement jusqu'à quatre liaisons). Des corrélations apparaissent lorsqu'il y a un couplage spin-spin entre les protons, mais en l'absence de couplage, aucune corrélation ne devrait apparaître [193]. Cette analyse a été effectuée à l'Université de Kiel en Allemagne.

II.5.3.4 La Spectroscopie HSQC (Heteronuclear Multiple Quantum Coherence)

La Cohérence Quantique Multiple Hétéronucléaire (HSQC et Het-Cor) détecte les corrélations entre les noyaux de deux types différents qui sont séparés par une liaison. Cette méthode donne un pic pour chaque paire couplée. Cette technique est souvent utilisée pour identifier quel H est lié à quel C (ou H-N) [193, 194]. Cette analyse a été effectuée à l'Université de Kiel en Allemagne.

II.5.3.5 La Spectroscopie HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation)

L'expérience HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation) donne des corrélations entre les carbones et les protons qui sont séparés par deux, trois et, parfois dans les systèmes conjugués, quatre liaisons. Les corrélations directes à une liaison sont supprimées, ce qui donne des informations sur la connectivité, un peu comme un COSY proton-proton [194]. Cette analyse a été effectuée à l'Université de Kiel en Allemagne.

II.5.4. Spectroscopie infrarouge

Les spectres infrarouges des ligands et les complexes synthétisés dans ce travail ont été réalisés à l'aide de pastilles de KBr sur un spectrophotomètre Genesis FTIR/TM (ATI Mattson) équipé d'un détecteur de triglycine sulfate deutéré (DTGS) dans le mode de transmission de 400 à 4000 cm^{-1} . Les solvants adéquats pour mener cette étude sont le DMSO.

II.5.5. Spectroscopie UV-visible

Les spectres UV-visible des différents ligands et complexes synthétisés ont été enregistrés en solution dans le DMSO entre 200 et 800 nm en utilisant un spectrophotomètre Ocean Insight FX-VIS-IRS-ES à température ambiante avec des cuves en quartz de trajet optique $l = 1\text{ cm}$.

II.5.6. Détermination de la conductivité molaire

La conductivité a été effectuée à l'aide d'un conductimètre Labtech Digital Conductivity Meter de type AVI-846 à $T=25^\circ\text{C}$ ayant une constante de cellule égale à 1,056 calibré par une solution de KCl (0,02 M). A cet effet, une solution d'échantillon de concentration de l'ordre de 10^{-3} M est préparée, ensuite les électrodes du conductimètre sont plongées dans les différents échantillons, et la valeur de la conductivité électrique est lue sur l'écran. Cette valeur est ensuite

utilisée pour calculer la conductivité molaire de l'échantillon, ceci à l'aide de la relation décrite par la relation ci-dessous.

$$\Lambda_M = \frac{1000\kappa}{C} \quad \text{avec } \kappa = G \cdot K \text{ -----équation 1}$$

Où κ = conductivité (S/cm)

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

K = constante de cellule (cm⁻¹)

Λ_M = conductivité molaire en S .cm². mol⁻¹

C=Concentration de la solution en mol/L

II.5.7. Analyse thermogravimétrique

Les analyses thermiques ont été réalisées respectivement 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 et à l'aide de l'analyse par mesures thermogravimétriques (TGA) a été réalisée avec une vitesse de chauffage de 10°C min⁻¹ sous atmosphère d'azote à l'aide d'un appareil Netzsch STA-409CD. Environ 15 mg des échantillons séchés ont été pesés dans une casserole en platine et chauffés de la température ambiante à 1400°C.

II. 5. 8. Diffraction des rayons X sur monocristal

La diffraction des rayons X (DRX) est une technique universellement utilisée pour identifier la phase cristalline dans un produit. Cette étape expérimentale permet à l'aide d'un diffractomètre d'obtenir le diffractogramme. Celui-ci nous donne les paramètres de mailles a, b, c, α , β et γ et génère un fichier h k l après un calcul.

Le ligand synthétisé, mesurant 0,80 x 0,60 x 0,50 mm³, a été monté sur la tête du goniomètre et les données des rayons X ont été collectées sur un diffractomètre CCD Bruker APEXII QUAZAR en utilisant un rayonnement I μ S Mo-K α monochromé, $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ à une température de 293°K. Cette analyse a été effectuée à l'Université de Lorraine en France.

II.6. Etude des activités biologiques

Les ligands et les complexes synthétisés ont été exploités pour leurs activités biologiques, notamment leurs activités antibactériennes, antifongiques et antioxydant au laboratoire de phytochimie et d'étude des plantes médicinales de l'Université de Yaoundé I.

II.6.1. L'activité antimicrobienne des composés

L'activité antimicrobienne des ligands et leurs complexes a été déterminée par la méthode de micro dilution en milieu liquide. Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) des composés ont été évaluées au laboratoire de phytochimie et d'étude des plantes médicinales de l'Université de Yaoundé I.

II.6.1.1. Activité antibactérienne des composés

La méthode de microdilution en bouillon a été utilisée pour tester la sensibilité des espèces bactériennes dans des plaques stériles de 96 microtitres à puits, comme décrit par Newton et al [195]. Pour cela, les composés ont été dissouts dans une solution de diméthylsulfoxyde (DMSO) à 5% et dilués dans du bouillon Mueller Hinton pour obtenir une concentration mère de 250 µg/mL. Des dilutions sérielles doubles des substances à tester ont été effectuées avec du bouillon Mueller Hinton pour obtenir un volume de 100 µL/puits. Cent microlitres de chaque suspension bactérienne (contenant environ $1,5 \times 10^6$ CFU/mL) ont été ajoutés aux puits respectifs contenant les échantillons à tester et mélangés soigneusement pour obtenir des concentrations finales allant de 125-0,97 µg/mL pour les composés. Le solvant témoin, le DMSO à 5%, n'a pas montré d'effets inhibiteurs sur la croissance des bactéries. La ciprofloxacine et la Gentamycin à une concentration de 64 à 0,5 µg/mL a été utilisée comme référence standard. Les plaques de microtitration ont été incubées à 37 °C pendant 24 heures. Les concentrations inhibitrices des composés ont été détectées après ajout de 10 µL de chlorure de p-iodonitrotétrazolium (INT) à 0,2 mg/mL (Sigma-Aldrich, Afrique du Sud) et incubation à 37 °C pendant 30 minutes [196].

Les bactéries viables changent le colorant jaune du chlorure de p-iodonitrotétrazolium en une couleur rose. Le test est basé sur la capacité des cellules vivantes à transformer l'anneau de tétrazolium du colorant INT en une structure de formazan de couleur rose grâce à l'action des déshydrogénases mitochondriales et autres à l'intérieur de la cellule. La concentration la plus faible à laquelle aucun changement de couleur visible n'a été observé a été considérée comme la CMI (concentration minimale inhibitrice). Les concentrations bactéricides ont été déterminées en ajoutant des aliquotes de 50 µL des préparations (sans INT), qui n'ont pas montré de changement de couleur visible après la sous-culture des essais CMI, dans 150 µL de bouillon Mueller Hinton sans composés. Ces préparations ont ensuite été incubées à 37 °C pendant 48 heures et la croissance bactérienne a été révélée par l'ajout d'INT comme ci-dessus. Les tests ont été effectués en double.

Les Tableaux XVIII, XIX et XX regroupent l'ensemble des résultats (chapitre III). Les activités des composés sont considérées comme significatives lorsque les CMI des

antifongiques sont $< 10 \mu\text{g/mL}$, modérées lorsque $10 \leq \text{CMI} \leq 125 \mu\text{g/mL}$ et faibles lorsque $\text{CMI} > 125 \mu\text{g/mL}$.

II.6.2. Activité antifongique des composés

➤ Préparation des solutions stocks de composé et d'antifongique de référence

Les solutions mères de composés ont été préparées à 10mg/mL en dissolvant 10mg de composé dans 1mL de DMSO 10%. Le fluconazole a été préparé dans les mêmes conditions, à 1 mg/ml en dissolvant 1ml de poudre dans l'eau distillée stérile acidifiée et a servi de témoin positif au cours des tests.

➤ Préparation des Inocula fongique

L'inoculum fongique a été préparé selon l'étalon standard 0,5 Mc Farland. Pour cela, une suspension mère a été préparée à la turbidité 0,5 Mc Farland (correspondant à une concentration approximative de $1,5 \times 10^6$ cellules/ml) à partir des cultures jeunes de 48h sur Gélose Sabouraud Dextrose (SDA) puis diluée à 10^4UFC/mL pour les tests.

➤ Méthodes

Les paramètres d'inhibition des composés ont été évalués par détermination des Concentrations Minimales Inhibitrices (CMIs) par la technique de micro dilution en milieu liquide telle que décrite par **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), 2008), protocole M27-A3).**

➤ Principe de la méthode de micro dilution

La méthode de micro dilution est basée sur la capacité d'un microorganisme à croître en milieu supplémenté ou non en substances antimicrobiennes. Les paramètres d'inhibitions CMI ont révélés par colorimétrie basée sur la réduction de la résazurine de couleur bleue en résorufine de couleur rose par les déshydrogénases des cellules viables.

➤ Détermination des Concentrations Minimales Inhibitrices

Les essais ont été effectués en triplicata dans les microplaques stériles de 96 puits. En effet, $190\mu\text{L}$ de milieu de culture MHB ont été introduits dans les premiers puits et $100 \mu\text{L}$ dans le reste des puits de la plaque. Par la suite, $10 \mu\text{L}$ d'une solution stérile de chaque échantillon de composé concentré à 10 mg/mL ont été prélevés et introduits dans les puits correspondants puis s'en est suivie une série de 5 dilutions de raison géométrique d'ordre 2. Enfin, $100 \mu\text{L}$ d'une suspension fongique à la charge 2×10^4 cellules/mL ont été répartis dans les puits tests et ceux du contrôle négatif. Les concentrations des composés, du fluconazole ainsi que l'Amphotericin B dans les puits allaient de $250\mu\text{g/mL}$ à $7,781 \mu\text{g/mL}$ et de $1,9 \mu\text{g/mL}$ à $0,015 \mu\text{g/mL}$ respectivement et la charge finale de l'inoculum dans chaque cupule étaient de 10^4 cellules/mL. Le contrôle de stérilité était constitué uniquement du milieu de culture. Le contrôle positif était constitué du milieu de culture, l'inoculum, du fluconazole et l'Amphotericin B. Les

microplaques ont été recouvertes puis incubées à 37 °C pendant 48 heures. A la fin de la période d'incubation, 20µL d'une solution de résazurine (0,15 mg/mL) fraîchement préparée ont été ajoutés dans tous les puits et les plaques ont été une fois de plus incubées dans les mêmes conditions pendant 30 minutes. La plus petite concentration à laquelle on n'observe aucun changement de coloration du bleu au rose correspondant à une absence de croissance visible de la souche fongique a été considérée comme CMI du composé concerné.

II.6.3. 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.6.3.1. Essai de piégeage des radicaux DPPH (2, 2-Diphényl-1-picrylhydrazyl)

En présence des piégeurs de radicaux libres, le DPPH (2,2' diphenyl 1 picrylhydrazyl) de couleur violette se réduit à la forme 2,2 Diphényl 1 picryl hydrazine de couleur jaune en acceptant un atome d'hydrogène [194] Selon la réaction suivante :



(AH) représente un composé capable de céder un hydrogène au radical DPPH pour le transformer en Diphenylpicryl hydrazine. Le test au DPPH est simple, très rapide et indépendant de la polarité des échantillons.

Ce test a été réalisé selon la méthode décrite par Scherer et al. avec de légères modifications.

➤ Principe

Le principe est basé sur la capacité des composés des extraits à fournir des protons aux radicaux libres 2, 2-Diphényl-1-picrylhydrazyl (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 de l'extrait est révélé par la décoloration d'une solution de DPPH de couleur violette. Une diminution de l'absorbance à 517 nm est proportionnelle au potentiel antioxydant des extraits.

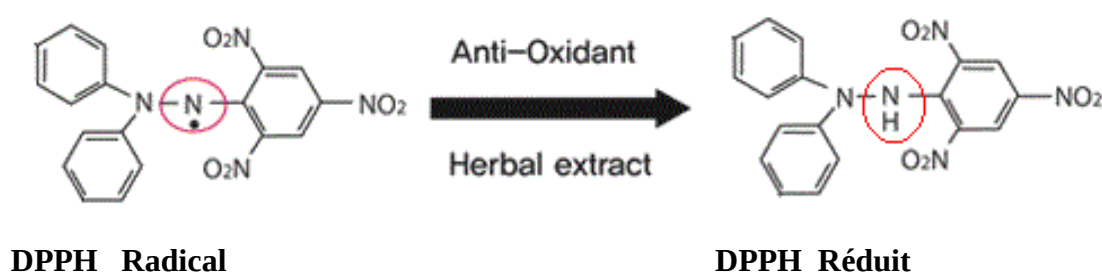


Figure 40 : Structures de DPPH durant l'oxydation (Zangade et al., 2015)

➤ **Préparation du réactif**

a) Solution de DPPH

Le DPPH a été préparé dans du méthanol à une concentration de 0,02%. Pour cela, 20 mg de DPPH ont été complètement dissouts dans 100 ml de méthanol à 100%. La solution a été conservée dans un flacon fermé à l'abri de la lumière et de toute source de chaleur avant utilisation.

b) Solution d'acide ascorbique (2 mg/mL)

Pour tous les tests antioxydants, l'acide ascorbique a été utilisé comme contrôle positif. Pour la préparation du stock initial à la concentration de 2 mg/mL, 2 mg d'acide ont été pesés et complètement dissouts dans 1 mL d'eau distillée.

Procédure

Initialement, les composés ont d'abord été dilués pour obtenir des concentrations finales de composés de 1000 ; 500 ; 250 ; 125 ; 62,5 ; 31,25 ; 15,625 et 7,8125 µg/mL dans une microplaque à 96 puits. Vingt-cinq microlitres (25 µL) de chaque dilution ont été introduits dans une nouvelle microplaque et 75 µL de DPPH à 0,02% ont été ajoutés pour obtenir des concentrations finales de 250 ; 125 ; 62,5 ; 31,25 ; 15,625 ; 7,8125 ; 3,90625 et 1,95325 µg/mL. Les mélanges réactionnels ont été maintenus dans l'obscurité à température ambiante pendant 30 minutes, après quoi l'absorbance a été mesurée à 517 nm par rapport au blanc. Le contrôle positif est constitué d'acide ascorbique traité de la même manière que les extraits avec des concentrations finales de 25 ; 12,5 ; 6,25 ; 3,125 ; 1,5625 ; 0,78125 ; 0,390625 et 0,1953125 µg/mL. Les essais ont été effectués en triplicata.

Le pourcentage (%) des activités de piégeage des radicaux des composés a été calculé à l'aide de la formule suivante.

$$\%RSA = \frac{A_0 - A_s}{A_0} \times 100 \text{ ----- Equation 2}$$

où. RSA est l'Activité de piégeage des radicaux ; A_0 l'Absorbance du blanc (DPPH + méthanol) et A_s l'Absorbance du radical DPPH + composé.

A partir du %RSA. D'autres paramètres comme le RSA_{50} , EC_{50} et ARP ont été déduits.

RSA_{50} est la concentration du composé à laquelle 50% des radicaux libres sont éliminés et est obtenu à partir d'un graphique du %RSA en fonction des valeurs logarithmiques des concentrations du composé.

EC₅₀ ; la concentration efficace, définie comme la concentration de composés nécessaire pour piéger ½ mole de DPPH, est calculée comme suit ;

$$EC_{50} = \frac{RSA50}{[DPPH\bullet]} \text{ ----- Equation 3}$$

où [DPPH•] est la concentration de DPPH•.

ARP ; pouvoir anti radicalaire qui est l'inverse de la EC₅₀. Il mesure l'efficacité de l'antiradical ; par conséquent, plus l'ARP est grand plus l'antiradical est efficace.

II.6.3.2. Méthode FRAP (Ferric Ion Reducing Antioxidant Power Assay)

Le test de réduction du Fe³⁺ a été effectué selon le protocole décrit par Path Canada (1994) avec quelques modifications.

➤ Principe

Cette méthode est basée sur la capacité d'une substance à réduire les ions Fe³⁺ en ions Fe²⁺ qui en présence de 1,10-phénanthroline forment un complexe rouge-orange dont la densité optique peut être mesurée à 505 nm. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la quantité d'ions Fe³⁺ convertis par l'extrait.

➤ Méthode : Préparation des solutions

Solution de Fe³⁺ : elle a été préparée à 1,2 mg/mL. En effet, 1,2mg de poudre de FeCl₃ ont été dissouts dans 1 mL d'eau distillée de façon à distribuer 10 µL par puit.

Solution d'orthophénantroline : la solution d'orthophénantroline préparée à 0,2 % a été utilisée pour doser la quantité de Fe²⁺ formée. Pour ceci, 200 mg de poudre ont été pesés pour 100 ml d'éthanol.

Solution d'acide Ascorbique : elle a été utilisée comme contrôle positif à une concentration de 10mg/ml. En effet, 10 mg d'acide gallique ont été dissouts dans 1ml d'eau distillée.

Solution stock d'extraits : les solutions stocks d'extraits sont concentrées à 40 mg/mL. 10 mg de chaque extrait sont pesés et dissouts dans 250µL de DMSO 100%.

Réalisation du test : Dans une microplaque de 96 puits, 190µL d'eau distillée ont été introduits dans la première colonne et 160µL dans tous les colonnes suivantes qui serviront pour la dilution. Puis 10µL de chaque extrait préparé à 40 mg/mL ont été ajoutés et la dilution a été réalisée suivant un facteur de dilution d'ordre 10 pour un volume final de 160µL.

Le test a été effectué en mélangeant 10µL d'extrait et 10µL de solution de Fe³⁺, puis incubé pendant 15 min à température ambiante à l'abri de la lumière. Après cette incubation, 80µL de la solution d'orthophénantroline ont été ajoutés et les plaques ré-incubées pendant 15min toujours à température ambiante. Au terme de cette incubation, la densité optique du contenu

des cupules a été lue à 505 nm avec un lecteur de plaque (TECAN M200). Le contrôle négatif est constitué de 10µl de méthanol + 10µL de Fe^{3+} + 80µL d'orthophénantroline. Le contrôle positif est traité dans les mêmes conditions que pour le DPPH avec 100 % d'inhibition. Les pourcentages de piégeage ou réductrice de 50 % ont été calculés à l'aide du logiciel GraphPad Prism 5.0.

$$PI(\%) = \frac{A_0 - A_s}{A_0} \times 100 \text{ ----- Equation 4}$$

où PI est la Concentration de piégeage à 50

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSIONS

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

III.1. Synthèses et étude structurale des ligands et des complexes

Grâce à la diversité de leurs structures, de leurs sites de coordination ainsi que toutes les propriétés qui en découlent (biologiques, thérapeutiques), les thiosémicarbazones comptent parmi les ligands de choix capables de se lier à différents cations métalliques [197]. C'est dans ce contexte, que nous évoquerons quelques exemples des thiosémicarbazones utilisées comme des ligands offrant des complexes d'utilité biologique. Les produits obtenus au cours de nos différentes synthèses en utilisant ces ligands ont été caractérisés à l'aide des méthodes connues telles que : L'analyse micro-élémentaire, la spectroscopie IRFT, UV-Visible et l'analyse par résonance magnétique nucléaire (RMN- ^1H , RMN- ^{13}C) et la DRX sur monocristal.

III.1.1 Propriétés physiques des composés

Les thiosémicarbazones H_1L_1 (2-(4(diméthylamino)benzylidène)hydrazine-1-carbothioamide), H_2L_2 (2-(phényl(pyridin-2-yl)méthylène)hydrazine-1-carbothioamide) synthétisées par une réaction de condensation comme indiquée au Chapitre II, sont obtenues après une précipitation lente formant ainsi les cristaux de couleur jaune. Quant à la base de Schiff H_3L_3 (2-(thiophen-2-ylméthylène)hydrazine-1-carbothioamide), la réaction a donné lieu à un précipité jaune comme illustré dans le Chapitre II. Ces trois ligands sont stables dans l'air avec des rendements variant entre 86 et 94%. Leurs points de fusion varient de 143 à 187 °C et sont différents de ceux des précurseurs utilisés pendant leurs synthèses. Ce qui confirme que les réactions de condensation ont effectivement eu lieu et que les bases de Schiff obtenues sont stables à température ambiante. Les valeurs théoriques et expérimentales de l'analyse microélémentaire étant peu éloignées, confirme la composition élémentaire en carbone, hydrogène, azote et soufre et indique que le rapport stœchiométrique de la réaction de synthèse des thiosémicarbazones est bien de 1 : 1 [191]. Ces ligands présentent des formes tautomères et sont solubles dans le méthanol et le DMSO. L'ensemble des propriétés physiques et des données analytiques des bases de Schiff synthétisées sont regroupées dans le Tableau IV.

Tous les complexes des métaux Ni(II), Cu(II) et Zn(II) dérivés des thiosémicarbazones H_1L_1 , H_2L_2 , H_3L_3 synthétisés dans le méthanol suivant le ratio 2:1(Ligand:métal) indiquent après analyse un ratio 1:1 pour certains composés. $[\text{Cu}(\text{L}_1)(\text{Cl})_2]$ (CuL1), $[\text{Ni}(\text{L}_1)_2(\text{NO}_3)_2]$ (NiL1), $[\text{Zn}(\text{L}_1)(\text{Cl})_2]$ (ZnL1) ; $[\text{Cu}(\text{L}_3)_2]\text{H}_2\text{O}$ (CuL3), $[\text{Ni}(\text{L}_3)_2(\text{NO}_3)_2]$ (NiL3), $[\text{Zn}(\text{L}_3)_2]$ (ZnL3) ; $[\text{Cu}(\text{L}_2)(\text{NO}_3)]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (CuL2), $[\text{Ni}(\text{L}_2)_2](\text{NO}_3)_2$ (NiL2), $[\text{Zn}(\text{L}_2)\text{Cl}]\text{H}_2\text{O}$ (ZnL2). Les complexes synthétisés se présentent sous la forme de poudres colorées, solubles uniquement dans le DMSO/DMF et sont stables à l'air. Les complexes colorés de Cu(II) et Ni(II) sont dus aux transitions d-d tandis que la coloration du complexe de Zn(II) est probablement attribuée au

transfert de charge (Métal : Ligand). Les rendements varient de 43 % à 80 %. Les points de fusion présentent une décomposition des composés avec des valeurs variant entre 200 et 360 °C (où 360 °C est la limite de l'appareil utilisé) et différents de ceux des réactifs de départ. Les résultats de l'analyse micro-élémentaire montrent une concordance entre les valeurs théoriques et expérimentales, confirmant ainsi la composition élémentaire en C, H, N et S des structures proposées [192]. De plus, les rapports stœchiométriques des synthèses confirment les différents ratios obtenus. Les complexes synthétisés sont moléculaires avec des valeurs de conductance relativement faibles à l'exception du complexe de NiL2 qui a un caractère ionique avec une valeur de conductance molaire de 100 S.mol⁻¹. Cm² dans le DMSO [198]. Tous ces résultats consignés dans le Tableau III (Page 43) confortent l'existence des liaisons entre les ions métalliques et les atomes donneurs des ligands.

Tableau IV : Propriétés physico-chimiques et analyse élémentaire des bases de Schiff et ses complexes

Composés	Formules brutes	Aspects	T° de fusion (°C) ±2	Rdt	Analyses élémentaires %Exp(%calc)				Conductivité (S.mol ⁻¹ . Cm ²)
					%C	%H	%N	%S	
H₁L₁	C ₁₀ H ₁₄ N ₄ S	Cristaux jaune	187	94	54,68 (54,03)	6,48 (6,36)	25,48 (25,20)	14,42 (14,42)	/
H₂L₂	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ S	Cristaux jaune	145	86	61,05 (60,92)	4,72 (4,72)	21,79 (21,86)	12,51 (12,81)	/
H₃L₃	C ₆ H ₇ N ₃ S ₂	Poudre jaune	143	92	38,90 (37,37)	22,67 (21,67)	3,81 (3,92)	/	/
[Cu(H₁L₁)(Cl)₂]	[Cu(C ₁₀ H ₁₄ N ₄ S)(Cl) ₂]	Poudre verte	>360	60	33,67 (33,87)	3,96 (4,15)	15,70 (15,88)	8,99 (8,00)	5,6
[Ni(H₁L₁)₂(NO₃)₂]	[Ni(C ₁₀ H ₁₄ N ₄ S) ₂ (NO ₃) ₂]	Poudre Vert-olive	300	50	47,50 (47,63)	4,96 (5,80)	21,97 (22,22)	12,50 (12,71)	11,3
[Zn(H₁L₁)(Cl)₂]	[Zn(C ₁₀ H ₁₄ N ₄ S)(Cl) ₂]	Jaûnatre	>360	65	33,85 (33,50)	4,21 (3,94)	15,98 (15,62)	8,94 (9,79)	10,9
[Cu(L₂)(NO₃)]H₂O	[Cu(C ₁₃ H ₁₁ N ₄ S)(NO ₃)]H ₂ O	Poudre vert	200	80	39,14 (38,41)	3,29 (2,96)	17,56 (18,21)	8,04 (8,44)	3,9
[Ni(H₂L₂)₂](NO₃)₂	[Ni(C ₂₆ H ₂₄ N ₁₀ S ₂)](NO ₃) ₂	Poudre vert	300	56	44,91 (44,10)	3,48 (3,56)	20,14 (20,18)	9,22 (9,09)	100
[Zn(L₂Cl)]H₂O	[Zn((C ₁₃ H ₁₁ N ₄ S)Cl)]H ₂ O	Poudre jaune	250	52	41,73 (41,19)	3,50 (3,18)	14,97 (14,41)	8,57 (8,96)	9,9
[Cu(L₃)₂]H₂O	[Cu(C ₆ H ₇ N ₃ S ₂) ₂]H ₂ O	Poudre jaune	>360	71,3	33,80 (33,57)	3,50 (3,68)	17,20 (18,07)	/	5,6
[Ni(H₃L₃)₂(NO₃)₂]	[Ni(C ₆ H ₇ N ₃ S ₂) ₂ (NO ₃) ₂]	Poudre verte	220	45	26,70 (27,48)	3,90 (3,02)	19,20 (19,72)	/	8,8
[Zn(L₃)₂]	[Zn(C ₆ H ₇ N ₃ S ₂) ₂]	Poudre jaune	>360	43	33,70 (34,63)	3,40 (3,80)	17,88 (18,64)	/	7,5

De ce qui précède, il ressort que la taille et la configuration du ligand jouent un rôle fondamental dans le mécanisme de la coordination au même titre que le métal. Il convient donc de faire une étude structurale de chaque ligand afin de déterminer son état (par exemple si l'azote de l'amine ou l'azote de l'hydrazine sont déprotonés ou non) et d'appréhender le mécanisme de coordination.

III.1.2. Etude spectroscopique des ligands

L'enregistrement des spectres infrarouges à transformée de Fourier (IRFT), la résonance magnétique nucléaire du proton et du carbone (RMN- ^1H et du ^{13}C) donnent des informations sur la structure de chaque ligand (Tableaux V et VI, Pages 65 et 67).

III.1.2.1. Résonance magnétique nucléaire du proton et du carbone

Les spectres RMN- ^1H et ^{13}C des ligands ont été enregistrés dans un spectromètre BRUKER avec une fréquence de 500 MHz dans DMSO- d_6 . Les déplacements chimiques ainsi que les intégrations des différents protons et carbones sont résumés dans le tableau IV. Les spectres RMN correspondants sont représentés par les Figures 39- 41.

III.1.2.1.1 Spectroscopie RMN- ^1H des thiosémicarbazones

Le spectre RMN- ^1H du ligand H_1L_1 (Figure 41) est conforme à la structure attendue et montre un singulet à δ 11,17 ppm correspondant au proton N-H de l'azide. Le spectre présente une résonance à δ 7,75 ppm attribuable aux protons du thioamide ($\text{S}=\text{C}-\text{NH}_2$). Le déplacement à δ 7,99 ppm est attribué au proton du groupe imine ($-\text{CH}=\text{N}-$). Ces résultats sont similaires aux déplacements chimiques rapportés pour le Phenyl-N4-[ent-kauren-16 β -methyl-19-oic acid]-thiosemicarbazone, qui existe sous la forme de l'isomère E [199]. Le spectre RMN montre également la présence de deux doublets, le premier à δ 7,58 ppm attribué au proton H-4 et le second à δ 6,67 ppm attribué au proton H-3 du cycle aromatique respectivement. En outre, ce spectre contient également un signal sous la forme d'un singulet à δ 7,99 ppm attribuable au proton H-6 en position C-6. Les résonances des protons dans le multiplet correspondant au groupe méthyle ont été observées à δ 3, 34 ppm. Le spectre RMN- ^1H du H_1L_1 confirme la présence des groupes fonctionnels caractéristiques qui seront confirmés par l'analyse DRX.

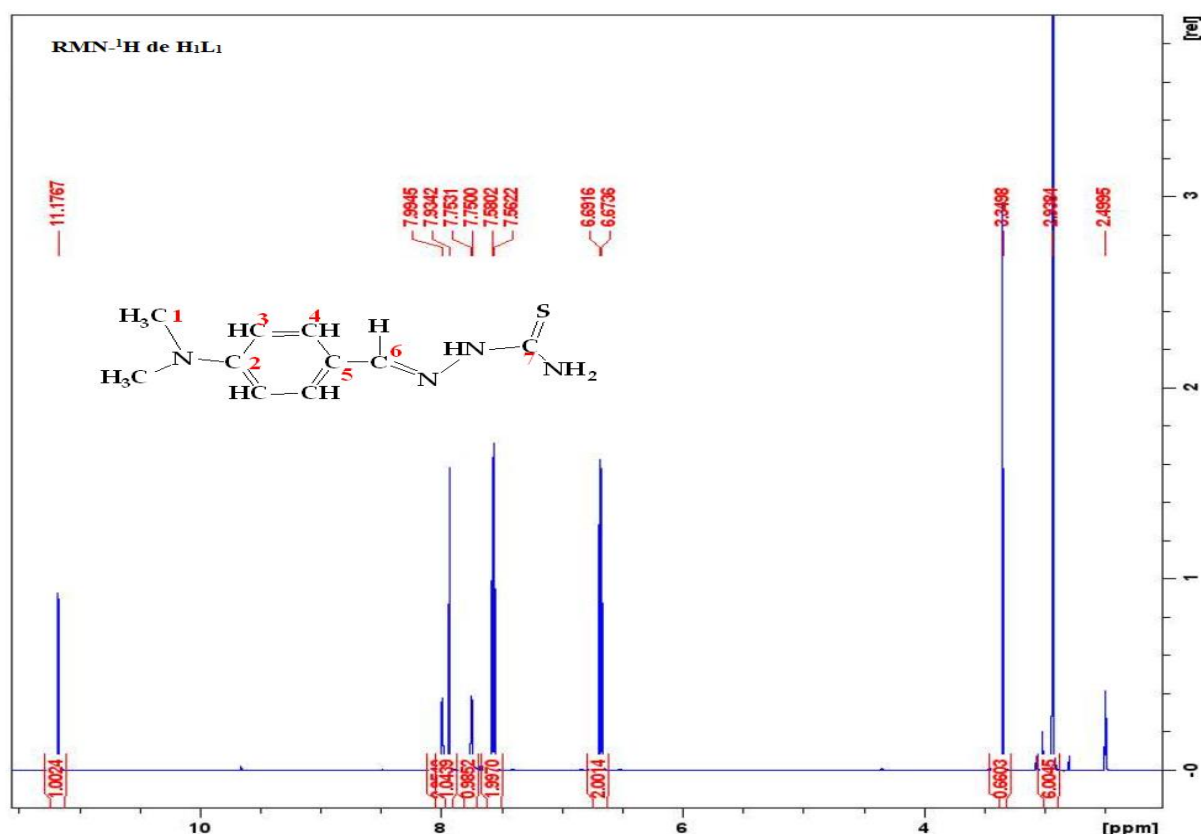


Figure 41 : Spectre RMN ¹H du ligand H₁L₁

Le spectre RMN-¹H du ligand H₂L₂ (Figure 42) présente un singlet à δ 12,60 ppm correspondant au proton N-H de l'azide et le singlet à δ 8,63 ppm est attribué au proton (S=C-NH₂) du thioamide. D'autre part, les lignes de résonance des protons dans le multiplet, correspondant au cycle aromatique, ont été observées à δ 7,31– 7,43 ppm. Le doublet à δ 8,85 et 7,99 ppm est attribué aux protons H-C=N (H-1) et H-C=C-N (H-4) du cycle pyridine respectivement [199]. Ce spectre montre également un doublet à δ 7,64 ppm attribué au proton en position C-2. Le spectre révèle également un triplet du doublet correspondant au proton H-3 à δ 7,58 ppm. Le spectre RMN-¹H du ligand confirme la présence des groupes fonctionnels caractéristiques et la structure moléculaire proposée.

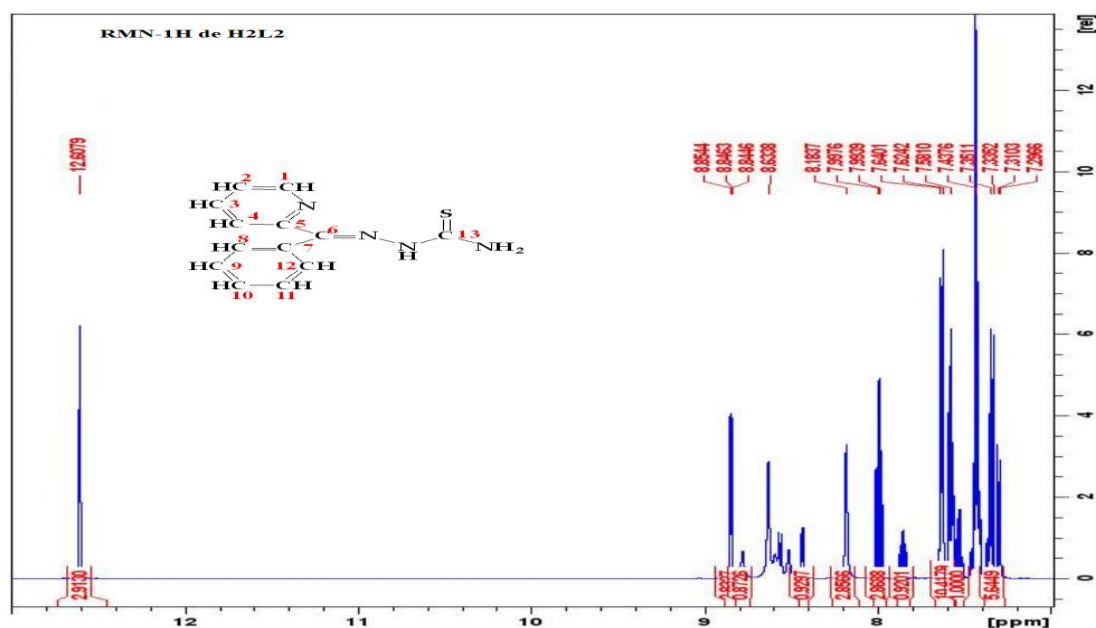


Figure 42 : Spectre RMN ^1H du ligand (H₂L₂)

Le spectre RMN- ^1H du ligand H₃L₃ (Figure 43) obtenu représente les signaux relatifs à quatre familles de protons : le singulet situé à δ 11,43 ppm, correspondant aux protons des groupes amine (N-H). Un autre singulet apparaît à tour de δ 8,20 ppm correspond au proton du groupement azométhine (H-C=N). Le déplacement à δ 7,75 ppm est attribué au proton S=C-NH₂ du groupement thioamide. Les doublets dans la région de δ 7,58 ppm correspondent à l'ensemble des protons aromatiques. D'autres résonnances des protons en multiplets sont observés à δ =7,10 ppm. L'ensemble des déplacements chimiques obtenus ainsi que des intégrations correspondantes confirment la structure de base de la Schiff et s'avèrent en parfait accord avec ceux décrits dans la littérature à propos des composés analogues [200].

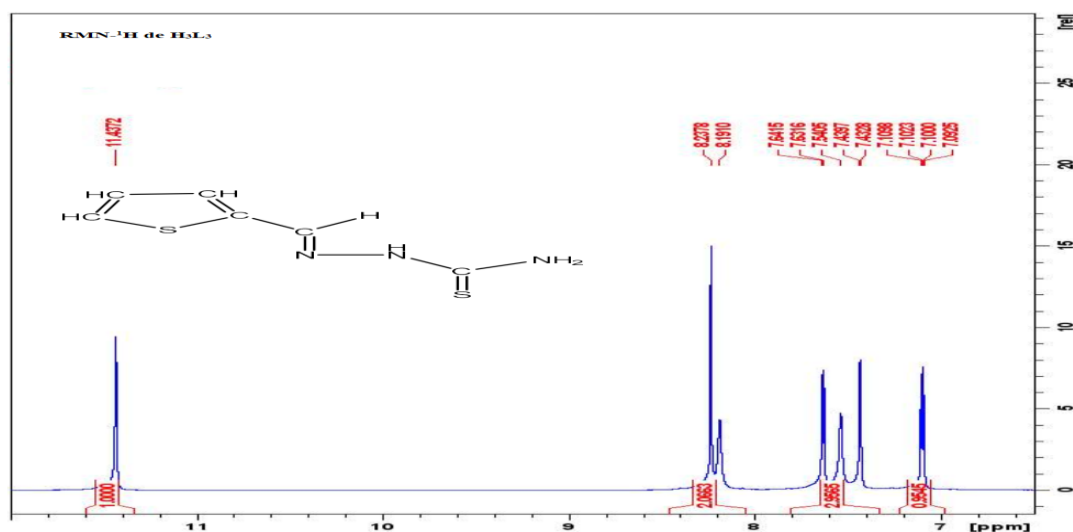


Figure 43 : Spectre RMN ^1H du ligand (H₃L₃)

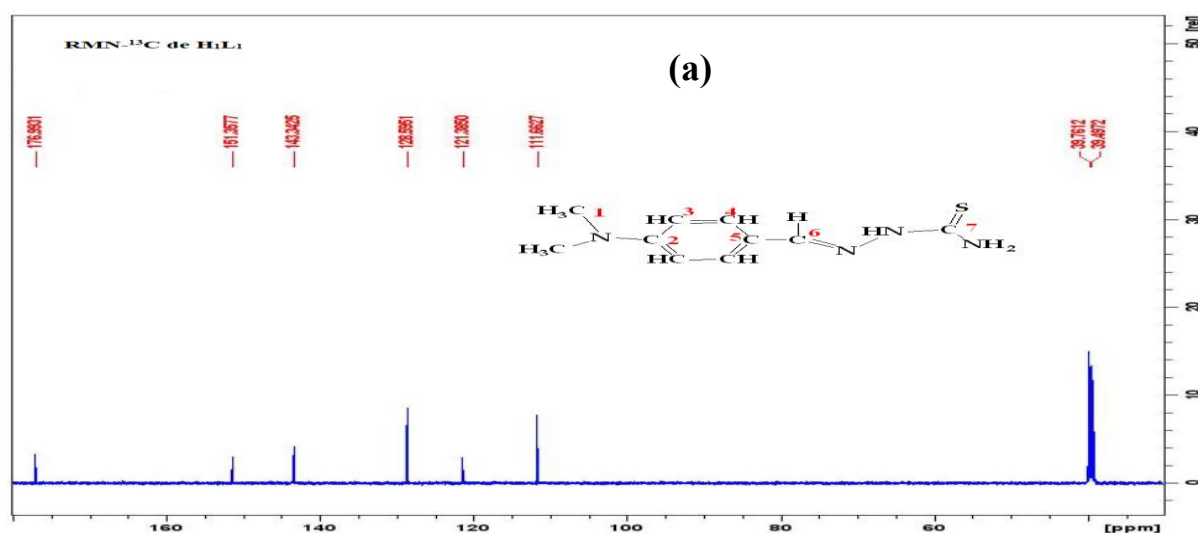
Tableau V : Récapitulatifs des données RMN ^1H des ligands

Composés	$\delta(\text{N-H})$	$\delta(\text{NH}_2)$	$\delta(\text{N=C-H})$	$\delta(\text{Ar-H})$
H₁L₁	11,17 ppm (s, 1H)	7,75 ppm (s, 2H)	7,99 ppm (s, 1H)	3,34-6,67 ppm (m,6H)
H₂L₂	12,60 ppm (s, 1H)	8,63ppm (s, 2H)	/	7,31-7,43 ppm (m,6H)
H₃L₃	11,29 ppm (s,1H)	7,75 ppm (s, 2H)	8,20 ppm (s, 1H)	7,10-7,65 ppm (d, 3H)

L'absence du proton SH à 4 ppm dans tous les spectres RMN- ^1H confirme le fait que, tous les ligands thiosemicarbazones sont sous la forme thione [41]. Les ligands synthétisés sont de configuration E qui est mis en évidence par la spectroscopie RMN- ^1H du signal du groupe -N-H compris entre 9 et 13 ppm, par rapport à l'isomérisation Z, dont le signal apparaît dans l'intervalle 14 à 15 ppm [200, 202].

III.1.2.1.2. Spectroscopie RMN- ^{13}C des thiosemicarbazones

Les spectres RMN- ^{13}C des ligands H₁L₁ (a) et H₃L₃ (b), les structures et les principaux déplacements chimiques des différents carbones observés sont donnés en ppm. Les deux ligands montrent deux signaux entre δ 176,99 – 143,34 et 177,53 – 137,6 ppm correspondant respectivement aux groupements (-C=S) de la fonction thione et azométhine (-C=N). Le signal à 138,6 apparaissant sur le ligand H₁L₁ est attribué au carbone quaternaire (C=C) du cycle aromatique. Le cycle aromatique présente également quelques signaux de carbones à différents ppm (111, 128, 127, 130 ppm). Les pics dans les spectres confirment le nombre d'atomes de carbone dans les structures moléculaires proposées des ligands comme il est représenté dans la Figure 44 et les données sont récapitulées dans le Tableau V (Page 65).



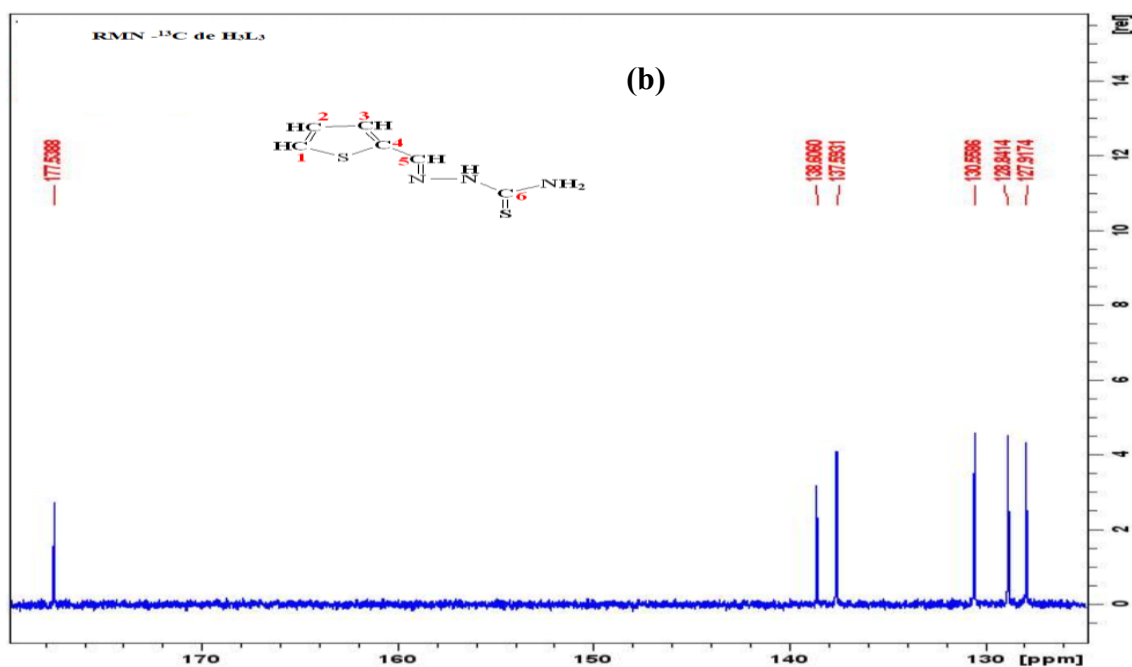


Figure 44 : Spectre RMN- ^{13}C des ligands H_1L_1 et H_3L_3

Dans le spectre RMN- ^{13}C du ligand H_2L_2 , les principaux déplacements chimiques des différents carbones observés sont donnés en ppm. Les deux ligands indiquent deux signaux entre 178,54 – 154,40 ppm correspondant respectivement aux groupements thioamide ($\text{NH}_2\text{C}=\text{S}$) et azomethine ($-\text{C}=\text{N}$). Les signaux à 151,31 et 149,01 ppm sont attribués au carbone quaternaire ($\text{C}=\text{C}$) des cycles aromatique et pyrimidique. Les pics dans le spectre confirment le nombre d'atomes de carbone dans la structure moléculaire proposée du ligand comme il est représenté dans la Figure 45 et les données sont récapitulées dans le Tableau V.

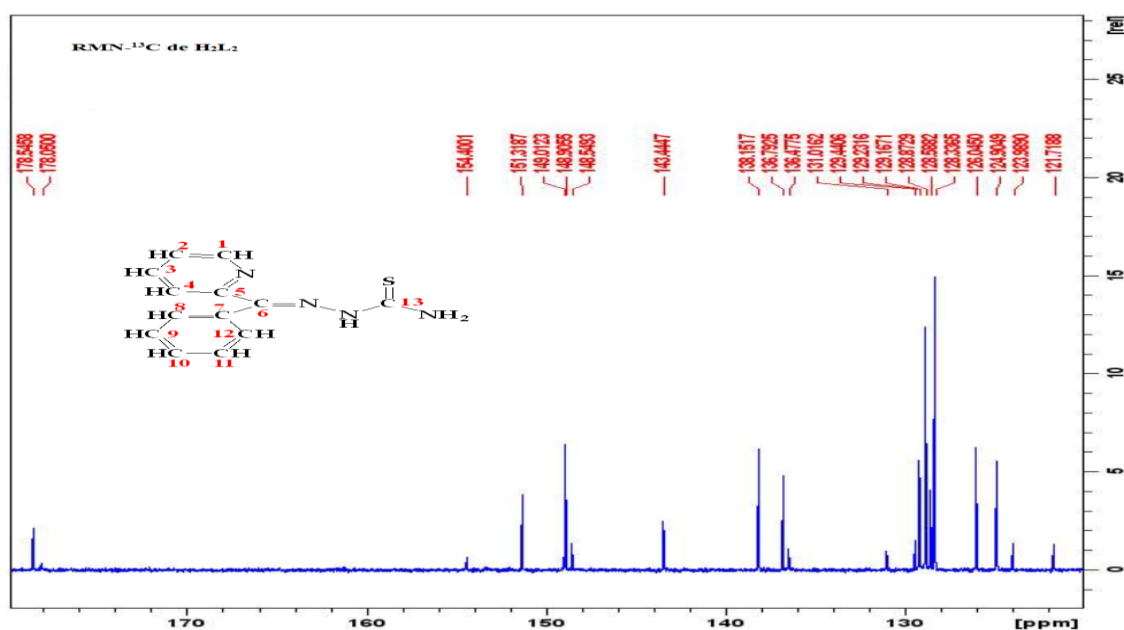


Figure 45 : Spectre RMN- ^{13}C du ligand (H_2L_2)

Tableau VI : Récapitulatifs des données RMN-¹³C des ligands

Composés	$\delta(\text{C}=\text{S})$	$\delta(\text{C}=\text{N})$	$\delta(\text{C}=\text{C})$
H₁L₁	176,99 ppm	143 ppm	128,7 ppm
H₂L₂	178.54 ppm	154.40 ppm	149,01 ppm
H₃L₃	177,53 ppm	137,6 ppm	132,50 ppm

Les données spectrales RMN-¹H et RMN-¹³C des ligands sont en accord avec les structures des ligands proposées

III.1.2.1.3. Spectres COSY des bases de Schiff bidentées H₁L₁ et H₃L₃.

Les différents déplacements chimiques des protons et carbones ont été attribués à travers l'analyse des spectres COSY, HSQC et HMBC. COSY est une technique de corrélation homonucléaire 2D pour la détermination de la microstructure. HSQC (la Cohérence Quantique Multiple Hétéronucléaire (HSQC et Het-Cor)). L'expérience HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation) donne des corrélations entre les carbones et les protons qui sont séparés par deux, trois et, parfois dans les systèmes conjugués à quatre liaisons [195, 196].

Un examen du spectre COSY (Figure 46 (a)) montre la corrélation entre le proton H-3 ($\delta = 7,6$ ppm) et le proton H-4 ($\delta = 6,7$ ppm) du groupe aromatique pour le ligand H₁L₁ (a) et entre H-2 ($\delta = 8,2$ ppm) et le proton H-3 ($\delta = 8,3$ ppm) pour le ligand H₃L₃ (b).

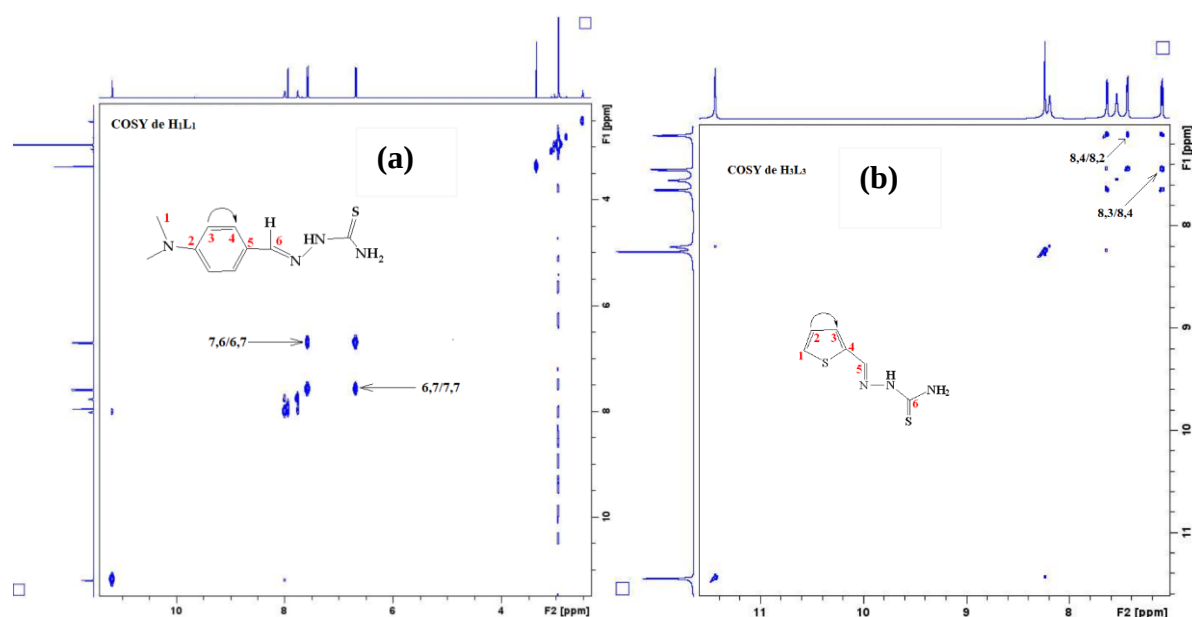


Figure 46 : Spectres COSY des ligands H₁L₁ et H₃L₃

Le spectre HMBC du ligand H_1L_1 (Figure 47(c)) montre une corrélation du proton N-H avec le carbone quaternaire de la fonction thioamide ($-C=S$) à $\delta = 176,99$ ppm, ce qui permet l'attribution ce dernier au carbone C-7 et à $\delta = 121,3$; $\delta = 151,35$ ppm sur les carbones C-2 et C-5. Dans le spectre du ligand H_3L_3 (d) nous observons deux carbones quaternaires qui montrent une corrélation du proton N-H avec la fonction thioamide ($-C=S$) à $\delta = 177,58$ ppm sur le carbone C-6 et à $\delta = 132,50$ ppm sur le carbone C-4.

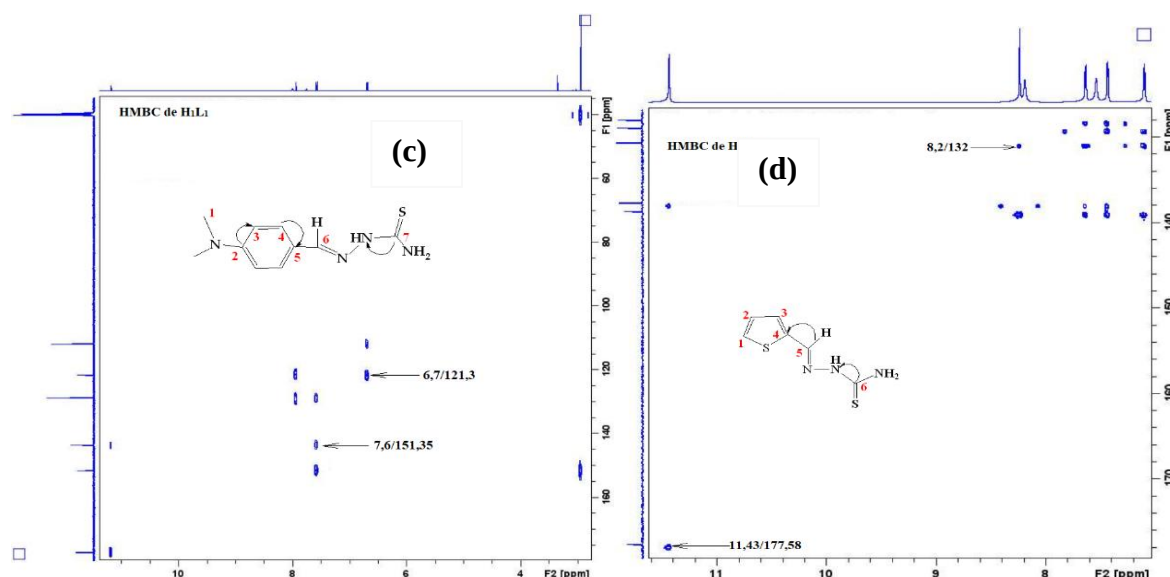


Figure 47 : Spectres HMBC des ligands H_1L_1 et H_3L_3

Tous les protons et carbones ont été assignés après l'analyse du spectre HSQC (Figure 48). Le spectre HSQC du ligand H_1L_1 (a) montre une corrélation entre le proton H-3 (δ 6,7) et le carbone C-3 (δ 111,7 ppm). Une autre corrélation est observée entre le H-4 (δ 7,6) et le carbone C-4 (δ 128,3 ppm). Le spectre du ligand H_3L_3 (b) montre une corrélation entre le proton H-2 (δ 8,4) et le carbone C-2 (δ 127,21ppm) une autre corrélation est observée entre le H-3 (δ 8,2) et le carbone (δ 127,30 ppm).

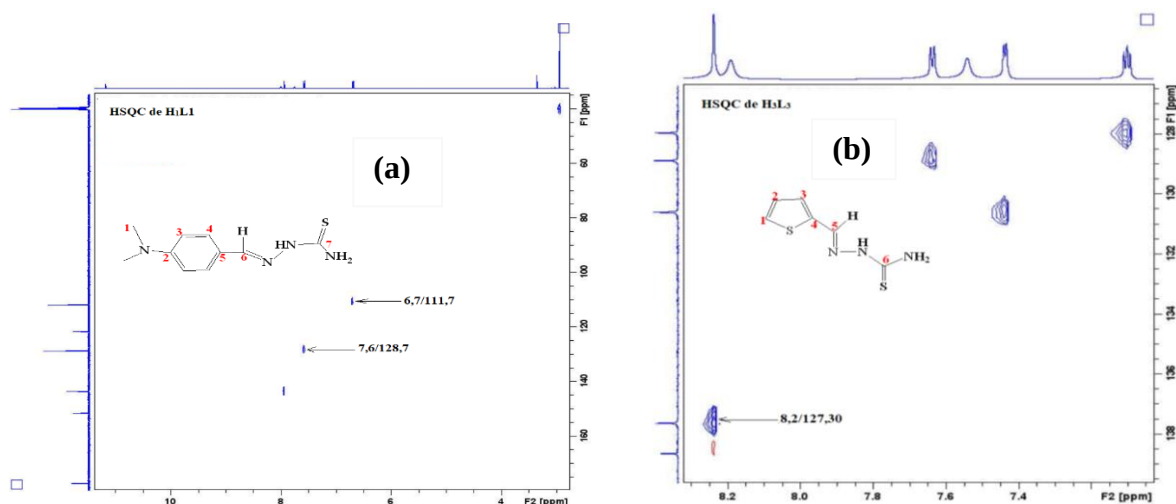


Figure 48 : Spectres HSQC des ligands H₁L₁ et H₃L₃

III.1.2.1.4. Spectroscopie COSY, HMBS et HSQC du ligand H₂L₂

Le spectre COSY du ligand (H₂L₂) montre la corrélation entre les noyaux H-1, H-3 (δ 8,85/8,00 ppm) et H-2, H-4 (δ 8,85 et 7,34/7,60 ppm) du cycle pyridine. Le même spectre montre la corrélation entre les protons H-9, H-11 (δ 7,43 ppm) et H-8, H-10 (δ 7,44 ppm). Sur ce spectre, nous avons observé la corrélation entre H-11, H-12 du groupe aromatique (Figure 49).

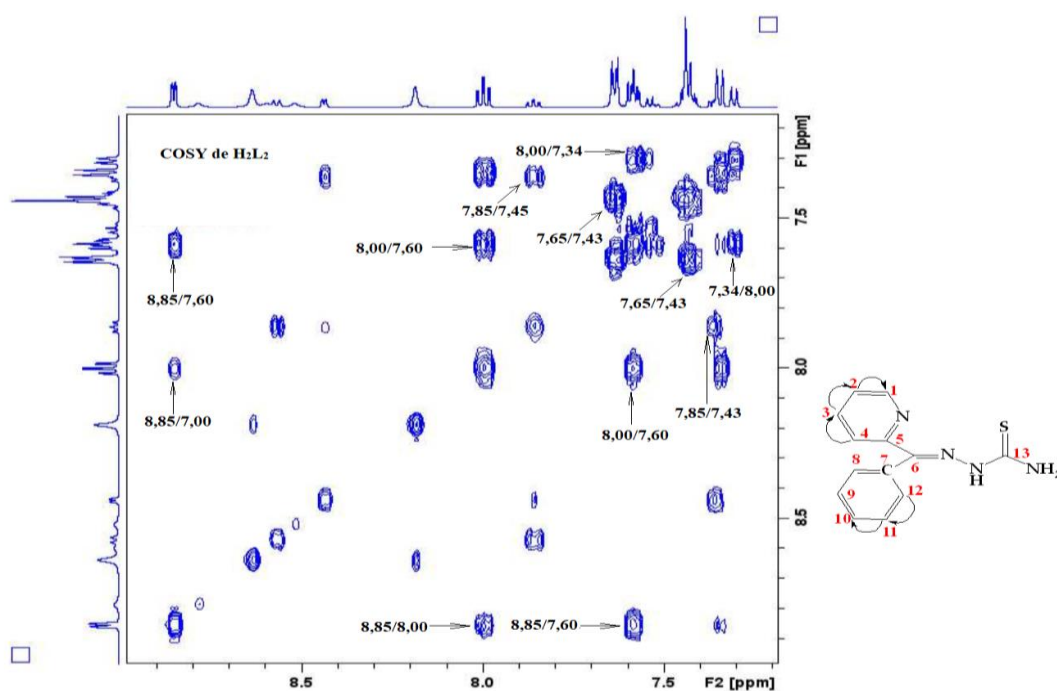


Figure 49 : Spectres COSY du ligand HL₂

Le spectre de corrélation de liaisons multiples hétéronucléaire montre la corrélation du proton N-H avec le carbone quaternaire de la fonction thioamide (-C=S) à δ 178, 60 ppm, ce qui permet

d'attribuer ce dernier au carbone C-13. Le même spectre montre également une corrélation du proton H-12 avec le carbone C-7 à δ 136,7 ppm (Figure 50).

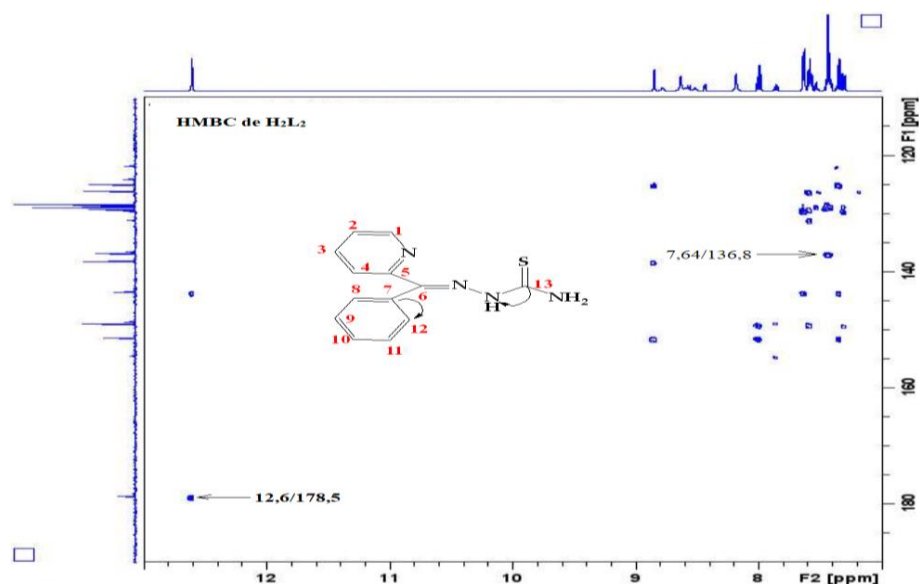


Figure 50 : Spectre HMBC du ligand HL₂

La spectroscopie de corrélation hétéro-nucléaire détermine les corrélations entre carbone-proton hétéro-nucléaire, elle permet ainsi de localiser C-1 (δ 149.0 ppm), C-2 (δ 124.9 ppm), C-3 (δ 138.2 ppm), C-4 (δ 126.1 ppm) pour le cycle pyrimidique et C-8 (δ 129.44 ppm), C-9 (δ 128.58 ppm), C-10 (δ 129.3 ppm), C-11 (δ 128.9 ppm), respectivement pour le cycle aromatique (Figure 51).

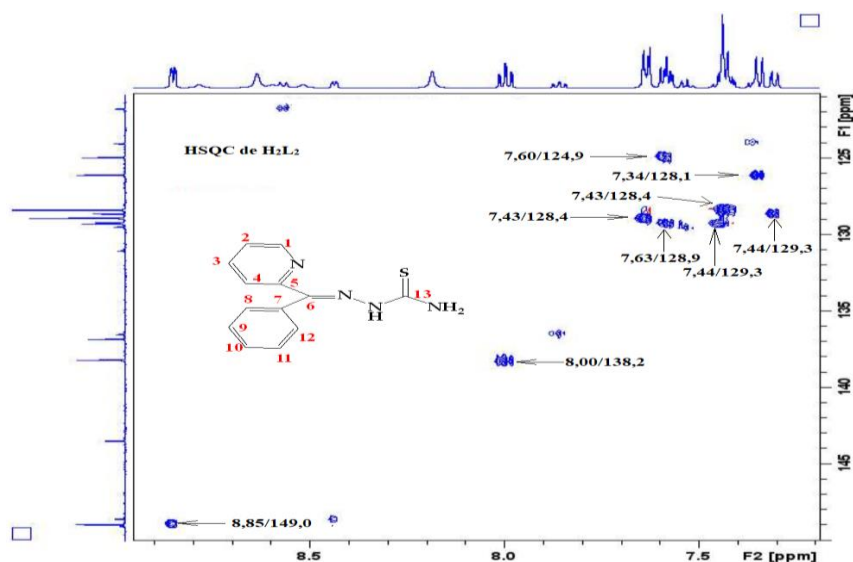


Figure 51 : Spectre HSQC du ligand HL₂

Tous ces spectres confirment une fois de plus les positions de différentes familles de protons et de carbones dans les ligands ainsi que, les corrélations qui existent entre eux.

III.1.2.2. Spectres infrarouge des ligands

Les spectres IR des ligands présentés aux Figures 52 et 53 présentent des pics caractéristiques avec des valeurs différentes en fonction du ligand. Leurs bandes vibrationnelles significatives et leurs attributions sont regroupées dans le tableau XII. L'analyse des spectres IR des ligands présente de fortes bandes d'absorption vibrationnelle autour de 1586 à 1597 cm^{-1} assignées au groupement azométhine ($-\text{C}=\text{N}$) caractéristique de la fonction imine, confirmant ainsi la condensation entre les différents précurseurs de départ. L'absence des bandes correspondant aux fonctions carbonyles des aldéhydes et des cétones (1720 cm^{-1}) indique clairement la condensation totale entre les réactifs de départ. Cela confirme également la formation des différentes bases de Schiff. On observe d'autres bandes de vibration dans le plan, correspondant aux doubles liaisons $-\text{C}=\text{C}$ aromatiques caractérisées par des pics de faibles intensités entre 1450 et 1529 cm^{-1} . Les bandes autour de 3416 à 3403 cm^{-1} sont attribuables au groupe ($-\text{NH}_2$) de la fonction amine primaire. D'autres bandes comprises entre 3126 à 3149 cm^{-1} indiquent la présence du groupe ($-\text{NH}$) de l'amine secondaire. La bande de l'amine secondaire dans le ligand H_2L_2 est relativement faible comparée aux autres ligands, ceci est dû au fait que la paire d'électrons sur l'atome d'azote de la fraction 2-benzoylpyridine (cétone) donne ainsi, sa paire d'électrons par effet mésomère et affaiblissant par conséquent, l'effet d'attraction d'électrons du groupe ($\text{C}=\text{S}$) qui est proche du groupe ($-\text{NH}$). Les spectres IR montrent des fréquences d'intensités moyennes entre 808 et 833 cm^{-1} correspondant à la liaison $-\text{C}=\text{S}$ du thioamide. De même, une bande d'intensité forte est observée dans les spectres des ligands à 1061-1163 cm^{-1} correspond au $\nu(\text{N}-\text{N})$ du groupe azide. Il est important de noter que les ligands peuvent présenter une tautomérie thione-thiol, puisqu'il contient une fonction thioamide ($-\text{NH}-\text{C}=\text{S}$) $\rightleftharpoons$ ($-\text{N}=\text{C}-\text{S}-\text{H}$). De plus, la présence des bandes de vibration $\nu(-\text{NH})$ et $\nu(\text{NH}_2)$ dans les spectres des ligands, indiquent qu'à l'état solide, le ligand reste sous la forme thione [203]. Ce qui a été confirmé par l'analyse par résonance magnétique nucléaire (RMN^{-1}H , RMN^{-13}C). En définitive, les ligands H_1L_1 et H_3L_3 se comportent comme les ligands bidentés tandis que le ligand H_2L_2 se comporte comme un ligand tridenté.

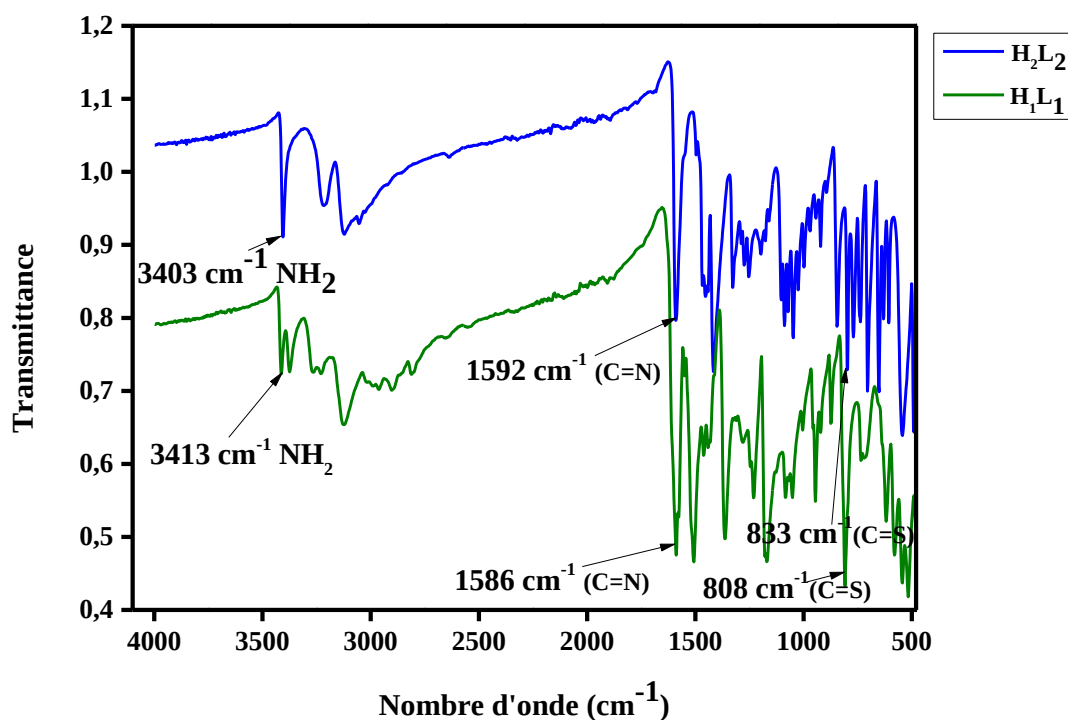


Figure 52 : Spectre infrarouge superposés des ligands H_1L_1 & H_2L_2

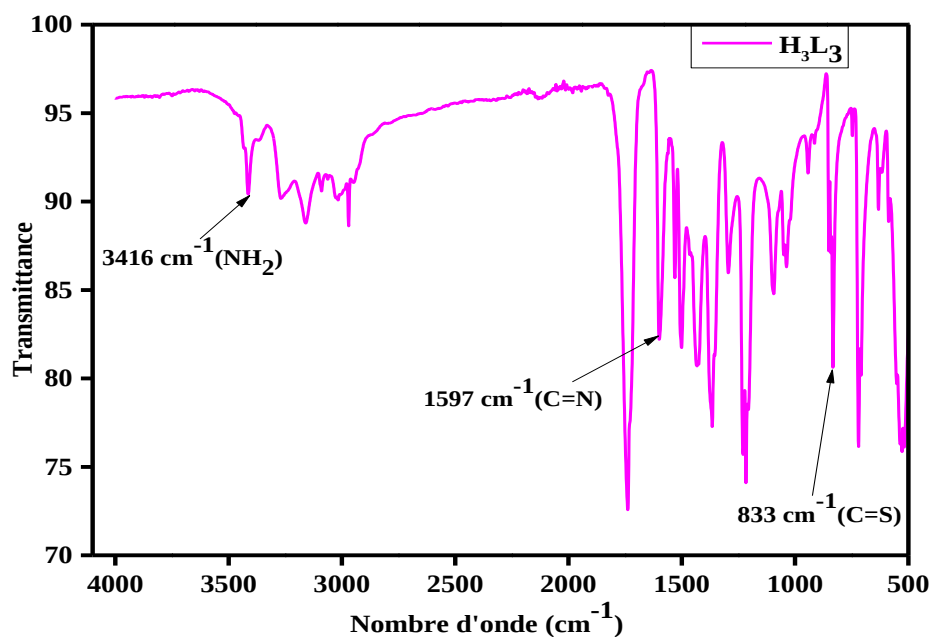


Figure 53 : Spectre infrarouge du ligand H_3L_3

III.1.2.3. Spectres UV-visible des ligands

Les spectroscopies UV-visible des ligands ont été effectuées dans le DMSO comme solvant. Les spectres électroniques ont été enregistrés dans l'intervalle de 330 à 800 nm. Les spectres électroniques donnent une confirmation supplémentaire sur les types de transition responsables des colorations des composés. Les spectres UV-visible des bases de Schiff H_1L_1 ,

H_2L_2 et H_3L_3 présentent des bandes d'absorption intenses autour de 345 à 355 nm respectivement. Ces bandes peuvent être attribuées aux transitions $\pi \rightarrow \pi^*$ du groupement azométhine ($-C=N$) présent dans les ligands. Par ailleurs, d'autres bandes sont observées à 384nm pour le ligand H_3L_3 et 400 nm, pour le ligand H_1L_1 respectivement dans la région visible correspondant aux transitions $n \rightarrow \pi^*$ engagées dans un système de conjugaison des liaisons π [204]. La Figure 54 présente les spectres UV-visible des bases de Schiff (thiosemicarbazones).

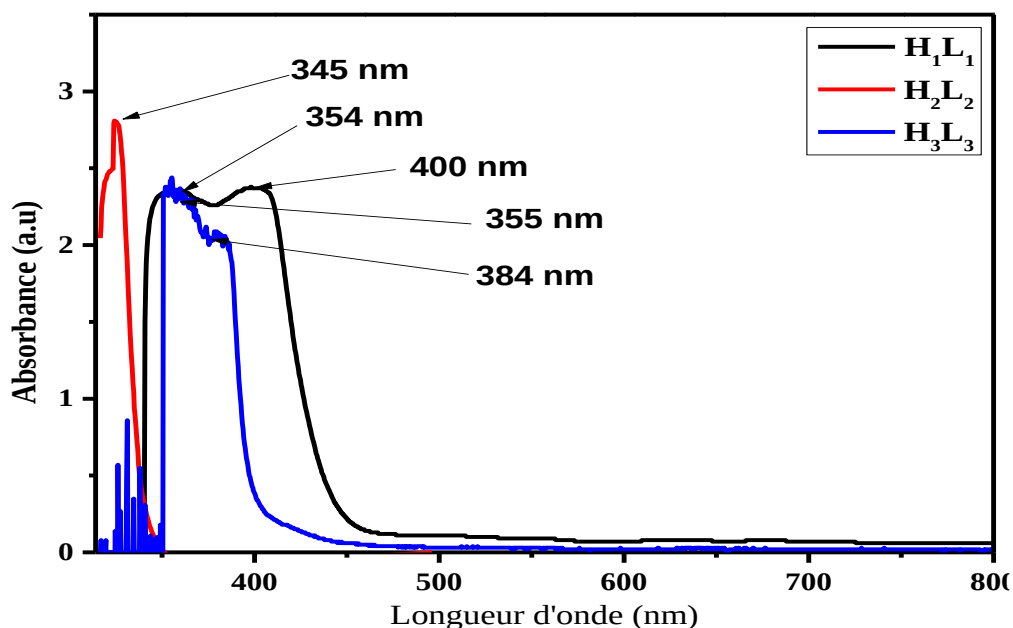


Figure 54 : Spectre UV-Visible superposés des ligands

III.1.3. Diffraction des rayons X sur monocristal du ligand H_1L_1

La structure moléculaire de la thiosémicarbazone 2-(4(diméthylamino)benzylidène)hydrazine-1-carbothioamide (H_1L_1) est représentée à la Figure 55. La structure cristalline et les données d'affinement sont énumérées dans le Tableau VII (Page 75), tandis que les distances et les angles de liaison sélectionnés sont résumés dans les Tableaux VIII et IX respectivement (Page 76). La molécule est centro-symétrique en forme de V (Figure 55) qui cristallise dans le système cristallin triclinique avec un groupe spatial $P1 \bar{2}$ (Tableau VII). Les distances de liaisons C00C-S001 et C00B-S002 à 1,685(2) Å et 1,697(2) Å dans le H_1L_1 sont plus longues que celles des liaisons simples C-S (1,338(2) Å et 1,343(3) Å (Tableau VIII), qui sont intermédiaires entre les liaisons simples et doubles, ce qui indique que les thiosemicarbazones peuvent adopter la forme thiol, suggérant qu'il y a une délocalisation électronique considérable dans le cadre C, N, N, C, S de la H_1L_1 [205]. Les liaisons azométhine ($-C=N$) sont de 1,279(3) Å, 1,277(2) Å et les liaisons N-N sont plus courtes que 1,44 Å, ce qui correspond bien à celles des thiosémicarbazones similaires [206, 207].

En règle générale, les atomes S et N sont en configuration *trans* dans les thiosemicarbazides et les thiosémicarbazones sous leur forme non protonée et non complexées [208]. Ainsi, l'atome S et l'atome d'azote (N003) sont *trans* par rapport à la liaison C00C-N005. Un type similaire de configuration *trans* est noté dans de nombreuses structures de thiosémicarbazide à l'instar de la 3-Méthyl, 6-bis (4-chlorophenyl) piperidin-4-one thiosémicarbazone [209].

Le produit de la réaction entre le *p*-diméthylamino benzaldéhyde et la thiosémicarbazide montre la variation des longueurs (Tableau VIII). C00D-C00E/C009-C00F (1,445(3) Å et 1,447(3) Å) indique l'influence de la conjugaison sur le cycle pyridinique, cette liaison est plus courte dans la molécule actuelle par rapport à la liaison C(phényl)-C(keto) à (1,468(5)) Å (Figure 55) [210]. Un effet similaire est également observé dans d'autres structures, telles que la 2, 3-Dihydroxybenzaldéhyde thiosémicarbazone, où les longueurs de liaison dans la fraction thiosémicarbazone présentent un effet de délocalisation des électrons, qui s'étend même jusqu'au groupe (-C=N) de l'imine [211]. La fraction de la thiosémicarbazone et le cycle pyridinique se trouvent presque dans le même plan, ce qui est confirmé par l'angle d'orientation de 119°. Le Tableau IX montre les angles de liaison sélectionnés du composé à C00Q-C00L-C00M (117,3(2) Å), ce qui est comparativement beaucoup plus court comparer aux structures similaires avec des angles de liaison allant de 120° à 121° respectivement [191]. Cela peut être dû à l'effet de la taille des atomes H qui sont courts (H00T à H00M 1,89Å° et H00Q à H00E 1,89Å°). Ces courts contacts créent une répulsion électron-électron entre les hydrogènes, poussant les atomes C00Q et C00M dans des directions opposées. Les longueurs des liaisons C00L-C00Q, C00L-C00M, C00K-C00E, C00E-C00I dans la molécule (Tableau VIII) varient de 1,406(3), 1,400 (3), 1,394 (3) à 1,390 (3) et sont attribuées au caractère de résonance de la diméthylamine. La structure obtenue dans le cadre de ce travail montre clairement une forte liaison H, ce qui donne lieu à la molécule dimérique en forme de V observée. Les données cristallographiques sont déposées à la Cambridge Crystallographic Deposition Centre (CCDC) sous le numéro : CCDC 2206249.

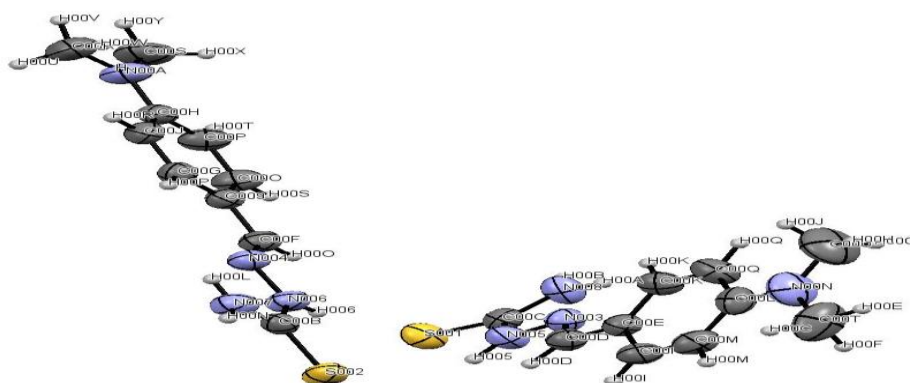


Figure 55 : Structure cristalline du *p*-diméthylamino benzaldéhyde thiosémicarbazone (H₁L₁), vue avec des ellipsoïdes de probabilité 50%.

Tableau VII : Données cristallines et autres détails pertinents de la base de Schiff

Paramètres	H ₁ L ₁
CCDC	2206249
Formule empirique	C ₁₀ H ₁₄ N ₄ S
Masse molaire	222.31g/mol
Temperature	293(2) K
Système cristallin	Triclinique
Groupe d'espace	P-1
Unit cell dimensions	
a (Å) ; α (°)	8.529(3) ; 73.926(12)
b (Å) ; β (°)	9.387(4) ; 79.730(12)
c (Å) ; γ (°)	15.538(6) ; 83.087(13)
Rapport cellulaire	a/b = 0.9085 ; b/c = 0.6041 ; c/a = 1.8217
Volume Å ³	1174.2(8)
Z	4
Densité calculée	1.258 g/cm ³
Coefficient d'absorption (mm ⁻¹)	0.250
F(000)	472.0
2Theta	4.528/56.182
Indices limitatifs	-11 ≤ h ≤ 11, -12 ≤ k ≤ 12, -20 ≤ l ≤ 20
Réflexions collectées/indépendantes	30165/5672
Données/restrictions/paramètres	5672/0/275
Qualité de l'ajustement de F ²	1.021
Indices R finaux [I > 2 σ(I)]	R1 = 0.0427, wR2 = 0.1089
R-indices	R1 = 0.0667, wR2 = 0.1233
Plus grande différence pic/ trou /eÅ ⁻³	0.20 / -0.19

Tableau VIII : Distances de liaison sélectionnées (Å) pour la base de Schiff

Bras tordu	d [Å]	Bras tendu	d [Å]
S001-C00C	1.685(2)	S002-C00B	1.697(2)
N003-C00D	1.279(3)	N004-C00F	1.277(2)
N003-N005	1.381(3)	N004-N006	1.387(2)
N005-C00C	1.343(3)	N006-C00B	1.338(2)
N008-C00C	1.325(2)	N007-C00B	1.325(2)
C00D-C00E	1.445(3)	C00F-C009	1.447(3)
C00E-C00I	1.390(3)	C009-C00O	1.390(3)
C00E-C00K	1.394(3)	C009-C00G	1.398(2)
C00K-C00Q	1.366(4)	C00O-C00P	1.375(3)
C00I-C00M	1.366(3)	C00G-C00J	1.370(3)
C00L-N00N	1.368(4)	C00H-N00A	1.370(3)
C00L-C00Q	1.406(3)	C00H-C00J	1.408(3)
C00L-C00M	1.400(3)	C00H-C00P	1.406(3)

Tableau IX : Angles de liaison sélectionnés (Å) pour H₁L₁

Bras tordu	d [Å]	Bras tendu	d [Å]
C00D-N003-N005	115.6(2)	C00F-N004-N006	115.1(2)
C00C-N003-N005	119.4(2)	C00B-N004-N006	119.7(2)
N003-N005-H005	120.3(2)	N004-N006-H006	120.1(2)
C00C-N008-H00A	120.0(2)	C00B-N007-H00A	120.2(2)
C00C-N008-H00B	120.0(2)	C00B-N007-H00B	120.2(2)
N008-C00C-N005	116.9(2)	N007-C00B-N006	116.9(2)
N008-C00C-S001	123.9(1)	N007-C00B-S002	122.9(1)
N005-C00C-S001	119.2(1)	N006-C00B-S002	119.7(2)
N003-C00D-C00E	122.2(2)	N004-C00F-C009	122.8(2)
N003-C00D-H00D	118.9(2)	C00O-C009-C00G	122.7(2)
C00I-C00E-C00K	117.2(2)	C00O-C009-C00F	120.1(2)
C00E-C00D-H00D	119.6(2)	C00S-N00A-C00R	117.4(2)
C00I-C00E-C00D	119.0(2)		
C00T-N00N-C00U	121.7(3)		
C00I-C00M-C00L	120.9(2)		

Tous les atomes de la base de Schiff se trouvent presque dans le même plan en raison de la présence d'une délocalisation π -électronique dans l'ensemble de la molécule. Les calculs de l'angle de torsion et du plan moyen confirment que la base de Schiff adopte une conformation en forme de V et se trouve presque dans le même plan que le cycle benzénique [212]. Ceci est confirmé par les angles de torsion de la thiosémicarbazone, comme le montre le Tableau IX.

Les angles de torsion correspondants (Tableau X) [C00D-N003-N005-C00C] (-178,3(3) °), [N003-N005-C00C-N008] (8,2(3) °), et [N003-N006-C00B-S001] (172,3(1)°) sont comparables à ceux rapportés dans la littérature [210].

Tableau X : Angle de torsion (A°) pour la base de Schiff

Liaisons conformationnelles	Angle de la base de Schiff (°)	
	Bras tordu	Bras tendu
C00D-N003-N005-C00C	-178,3(2)	-179.6(2)
N003-N005-C00C-N008	8,2(3)	-0.9
N003-N006-C00B-S001	-172,3(1)	178.6(1)

L'analyse cristallographique révèle également que l'unité asymétrique de H_1L_1 ($C_{10}H_{14}N_4S$)₂ contient deux bras de thiosemicarbazone, dont l'un est "tordu" avec un angle de torsion de 17,83° le long des atomes C00K, C00E, C00D et N003. Les arènes sont responsables des interactions $\pi \dots \pi$ observées dans le composé. Les interactions se produisent entre des arènes adjacentes parallèles dans un schéma d'empilement face à face. Les distances d'interaction varient en fonction du type d'arènes qui entrent en contact. Par exemple, les interactions $\pi \dots \pi$ entre les bras arènes "tordus" sont plus longues (4,298 Å) que celles des bras arènes normaux (3,786 Å) (Figure 56). Les interactions N-H... π se produisent entre les groupements benzyle adjacents et les atomes d'amine H du groupe thiosemicarbazone selon un schéma d'empilement perpendiculaire, comme le montre la Figure 57. L'empilement π perpendiculaire est observé entre le centroïde défini par les atomes C00L-C00Q et l'atome H00L avec une distance de 3,025 Å et un angle de 128,94 ° et entre le centroïde défini par C00H-C00P et l'atome H00A avec une distance de 2,954 Å et un angle de 130,38 °. Cela montre que l'empilement π est le contact principal reliant les chaînes adjacentes de molécules le long de l'axe c, et le composé semble être emballé en forme de zig-zag comme le montre la Figure 58.

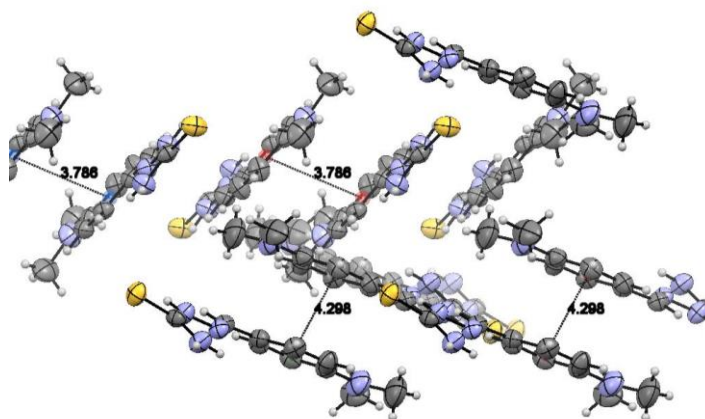


Figure 56 : Vue de la molécule ($C_{10}H_{14}N_4S$)₂ dessinée avec des ellipsoïdes de déplacement à 50 % de probabilité, mettant en évidence l'empilement face à face avec les distances exprimées en Å

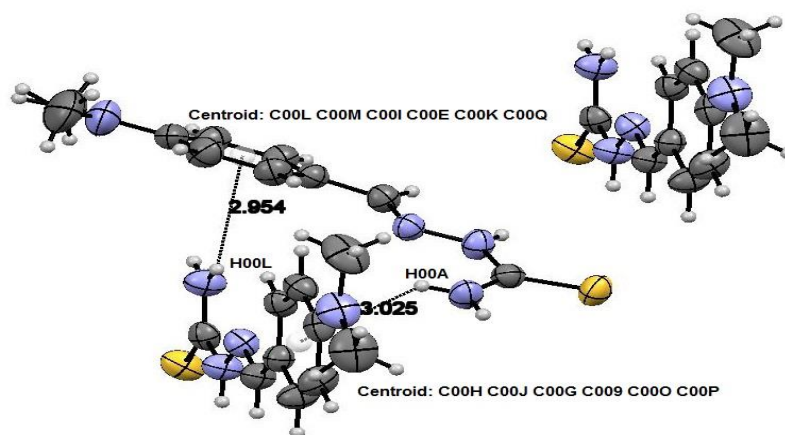


Figure 57 : Vue de deux molécules de ($C_{10}H_{14}N_4S$)₂, dessinées avec des ellipsoïdes de déplacement à 50 % de probabilité, mettant en évidence l'empilement π perpendiculaire avec les distance exprimées en Å.

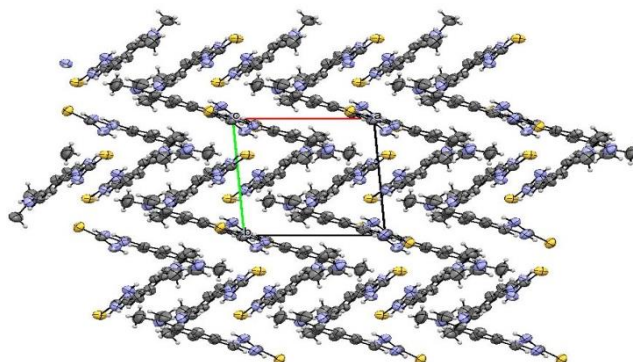


Figure 58 : Vue de l'empaquetage macromoléculaire de la molécule ($C_{10}H_{14}N_4S$)₂ avec des ellipsoïdes à 50 % de probabilité le long de l'axe c.

Les groupes thiosemicarbazone sont situés à la base de la molécule en forme de V dans l'unité asymétrique. Par conséquent, chaque bras donne et accepte une liaison hydrogène avec le groupe voisin pour former une liaison intermoléculaire (Figure 59).

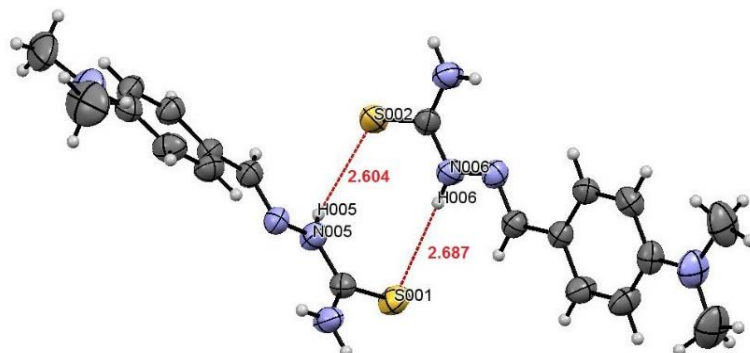


Figure 59 : Vue de la molécule (C₁₀H₁₄N₄S)₂, dessinée avec une probabilité de 50% d'ellipsoïdes

Cette figure met en évidence la liaison hydrogène intramoléculaire (représentée par des points rouges). La liaison hydrogène entre les atomes H et S s'étend dans l'axe a, comme le montre la Figure 60 (ligne pointillée), pour former une liaison hydrogène intermoléculaire. Les distances de liaison varient de 2,604 à 2,666 Å, avec des angles de liaison allant de 148,88° pour N008-H00B....S001 à 158,52° pour N007-H00N....S002. Des structures similaires du composé titre ont été rapportées [213]. Le Tableau XI résume les distances et les angles pour les différentes liaisons.

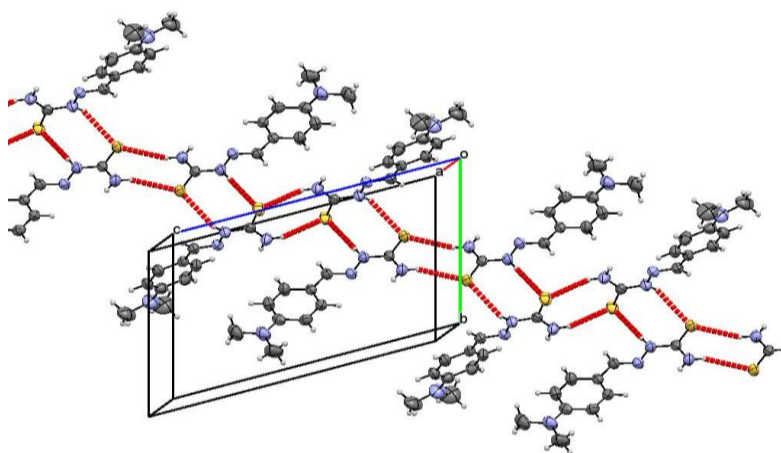


Figure 60 : Vue de la molécule (C₁₀H₁₄N₄S)₂, dessinée avec des ellipsoïdes de déplacement à 50 % de probabilité, mettant en évidence la liaison hydrogène (représentée par des points rouges) le long de l'axe a.

Tableau XI : Liaisons hydrogène (Å et °) de la molécule (C₁₀H₁₄N₄S)₂

D–H···A	Nature	d(D–H)	d(H···A)	d(D–A)	θ(DHA)
N006–H006···S001	Intramoléculaire	0.86	2.604(9)	3.464(9)	171.23(117)
N008–H00B···S001	Intermoléculaire	0.86	2.604(11)	3.464(11)	148.88(116)
N005–H005···S002#	Intramoléculaire	0.86	2.687(10)	3.547(10)	139.33(113)
N007–H00N···S002#	Intermoléculaire	0.86	2.666(10)	3.526(10)	158.52(115)

III.1.4 Analyse de la surface *Hirshfeld* de la base de Schiff (C₁₀H₁₄N₄S)₂

La surface *Hirshfeld* du composé a été calculée à partir de sa structure radiographique à l'aide du logiciel Crystal Explorer 17.5 [214] et cartographiée en fonction de la d_{norm} , de l'indice de forme (shape index) et l'allure des courbes (Figures 61 et 62). Les interactions intermoléculaires qui dominent dans la structure sont représentées par la zone rouge vif de la surface d_{norm} (Figure 61). Les surfaces de *Hirshfeld* cartographiées avec des propriétés telles que l'indice de forme et la courbure sont utilisées pour décrire l'effet des interactions intermoléculaires faibles dans une structure cristalline [215].

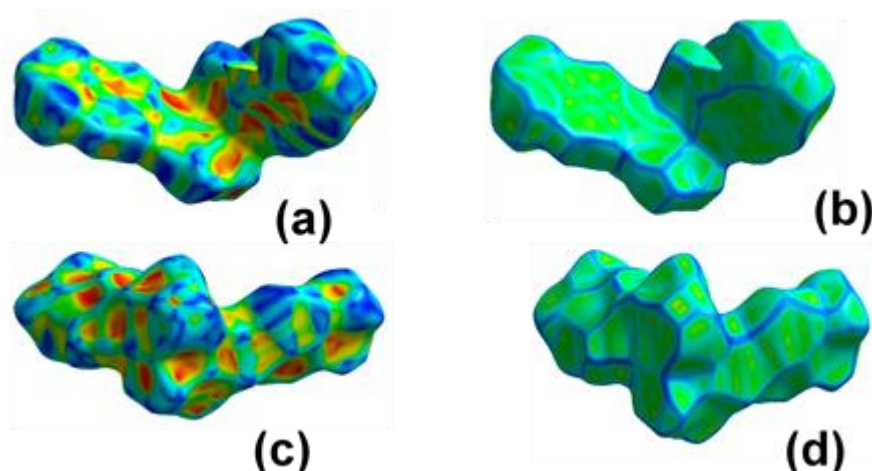


Figure 61 : Surface de Hirshfeld en 3D cartographiée avec l'indice de forme de la molécule (C₁₀H₁₄N₄S)₂ ((a) vue de face, (c) vue de dos) et la courbure ((b) vue de face et (d) vue de dos).

La propriété de l'indice de forme du composé révèle la présence d'un empilement $\pi \dots \pi$ entre les anneaux, ce qui est indiqué par l'apparition de petites régions bleues entourant des points rouges brillants à l'intérieur des anneaux à six chaînons (Figure 61 (a)). La présence d'un empilement $\pi \dots \pi$ est également mise en évidence par les régions plates entourant la vue de face des anneaux benzéniques sur la surface de *Hirshfeld* cartographiée sur la courbure (Figure 61 (b)). La vue arrière du composé est cependant caractérisée par une faible courbure (Figure 61 (d)), ce qui indique l'absence d'interaction π - π [216]. Cependant, les surfaces de *Hirshfeld*

cartographiées sur l'indice de forme et la courbure du composé révèlent la présence d'interactions N-H... π (point rouge au centre de l'anneau phényle sur la vue arrière du composé). Les zones bleues et blanches sur les surfaces de *Hirshfeld* du composé indiquent l'existence de faibles interactions intermoléculaires dans le cristal (Figure 62). Les interactions intermoléculaires significatives sont cartographiées dans la Figure 62, qui indique les pourcentages de contribution des contacts intermoléculaires à la surface de Hirshfeld. Les contacts significatifs comprennent 51,7 % de H...H, 20,9 % de H...C/C...H, 7,6 % de H...S/S...H et 9,8 % de H...N/N...H. La plus grande contribution de 51,7 % d'interactions H...H a une concentration élevée à $d_e = d_i + 1,2$ Å, comme l'indique la région bleu ciel (Figure 62 (b)). Deux pics nets à $d_e + d_i \sim 2,7$ Å ont été observés pour les interactions H...C/C...H et indiquent la présence de faibles liaisons N-H... π (Figure 62 (c)). Pour les contacts H...S/S...H, deux pics apparaissent à $d_e + d_i \sim 2,4$ Å, tandis que les contacts H...N/N...H ont un $d_e + d_i \sim 2,6$ Å. Des interactions supplémentaires représentant C...C (2. 0%), N...N (0,6%), C...N/N...C (0,1%), S...C/C...S (0,3%), et S...N/N...S (0,3%) sont insignifiantes pour l'agencement de la molécule.

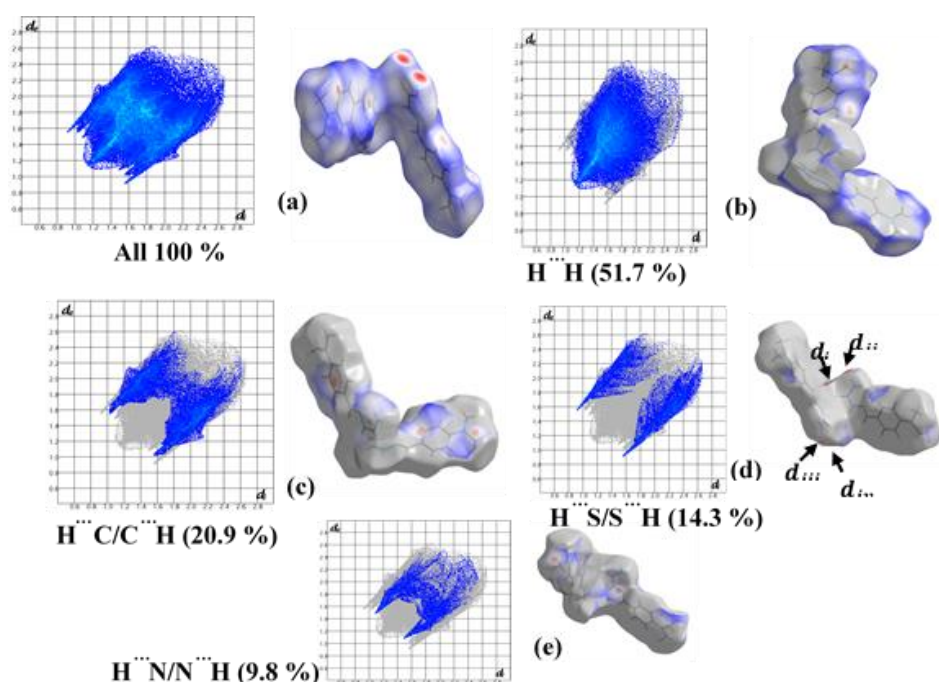


Figure 62 : Tracés de l'empreinte de Hirshfeld de la base de Schiff avec les contributions mises en évidence

En conclusion, comme toutes les thiosemicarbazones, les thiosemicarbazones synthétisés peuvent exister sous les deux formes tautomériques thione et thiol à cause de la présence du groupement thioamide (-NH-C=S) dans leurs structures. Les spectres IR ne montrent aucune

bande dans l'intervalle $2500\text{-}2600\text{ cm}^{-1}$. Cela indique l'absence de la liaison simple S-H dans les ligands. Cependant, l'existence des bandes dans les régions de 800 cm^{-1} et 3150 cm^{-1} qui correspondent respectivement aux vibrations $\nu(\text{C}=\text{S})$ et $\nu(\text{N-H})$ hydrazine respectivement, montre que les ligands obtenus sont sous la forme tautomériques thione. Les spectres RMN- ^1H des nouveaux ligands confirment cette forme tautomériques par l'absence d'un pic vers 4 ppm. Ce pic est généralement attribué au proton de la liaison S-H [41].

III.2. Etude Structurale des Complexes

Les techniques spectroscopiques telles que l'étude des spectres infrarouge IR, UV-visible, l'étude des propriétés thermiques ont été effectuées afin d'élaborer des structures proches acceptables. La méthode la plus utilisée pour la préparation des complexes des métaux dérivant des thiosemicarbazones hétérocycliques, est de mettre en contact des quantités stœchiométriques du métal et du ligand dans divers solvants. Les rapports stœchiométriques métal/ligand utilisés dans le cas d'espèce sont 1:2 ou 1:1. Le temps de réaction et/ou de précipitation varie selon chaque complexe synthétisé.

III.2.1. Caractéristiques spectroscopiques des complexes

La spectroscopie infrarouge joue un rôle important dans la mise en évidence des liaisons de coordination entre des hétéro-atomes porteurs de doublets électroniques tels que l'oxygène, l'azote, le soufre et les métaux. Chaque type de liaison présente une fréquence de vibration propre, ce qui correspond à une ou plusieurs bandes dans l'infrarouge à des fréquences définies. Dans chaque composé la fréquence de vibration d'une liaison dépend de son environnement chimique.

III.2.1.1. Spectres Infra-Rouge superposés des complexes CuL1, NiL1, ZnL1

Les spectres infrarouges des complexes des bases de Schiff ont été enregistrés dans un domaine de $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$ et les principales bandes de vibration des différents groupements fonctionnels présents au sein de la structure sont présentées dans le Tableau XII. Le spectre IR du ligand est comparé à ceux des complexes afin de mettre en évidence les modes de coordination du ligand par rapport au métal.

Les complexes de Ni(II), Cu(II) et Zn(II) dérivé du ligand H_1L_1 ont montré des pics caractéristiques similaires dans le spectre comme le montre la Figure 63. La forte bande à 1586 cm^{-1} attribuée au groupe azométhine $\nu(\text{-C}=\text{N})$ dans le ligand libre a été déplacée vers les valeurs plus basses à $1565\text{-}1578\text{ cm}^{-1}$ dans les spectres des complexes, indiquant la coordination du ligand par l'atome d'azote du groupe imine avec l'ion métallique. Cette liaison de coordination

est confirmé par l'apparition de nouvelles bandes de vibrations métal-azote $\nu(\text{M-N})$ à environ 475-489 cm^{-1} dans la région de l'infrarouge lointain. De plus, la bande à 808 cm^{-1} correspondante au mode de vibration $\nu(\text{C=S})$ dans le spectre du ligand libre se déplace vers des fréquences plus basses autour 402-414 cm^{-1} dans les spectres des complexes attribuables à la liaison $\nu(\text{M-S})$ indiquant qu'il y a eu complexation entre les ions métalliques et le ligand. Dans le spectre IR du ligand (H_1L_1), la bande de fréquence la plus élevée à 3413 cm^{-1} peut être attribuée à la vibration $\nu(\text{N-H})$ asymétrique du groupe NH_2 . L'autre bande à 3127 cm^{-1} peut être due à la vibration $\nu(\text{N-H})$ symétrique du groupe amine. Les bandes symétrique et asymétrique dues à l'amine sont présentes dans tous les complexes. Cette observation indique clairement la non-implication du groupe $-\text{NH}_2$ dans la coordination avec les centres métalliques. En conclure les groupements amines attachés au groupe thioamide ($\text{NH}_2\text{C=S}$) ne sont pas impliqués dans la complexation [217-219]. En outre, le spectre infrarouge du complexe de Ni(II) montre une nouvelle bande d'absorption à 1100 cm^{-1} , initialement absente dans le spectre du ligand, qui est attribuée à la liaison de coordination du groupe nitrate avec l'ion central [220] (Figure 63).

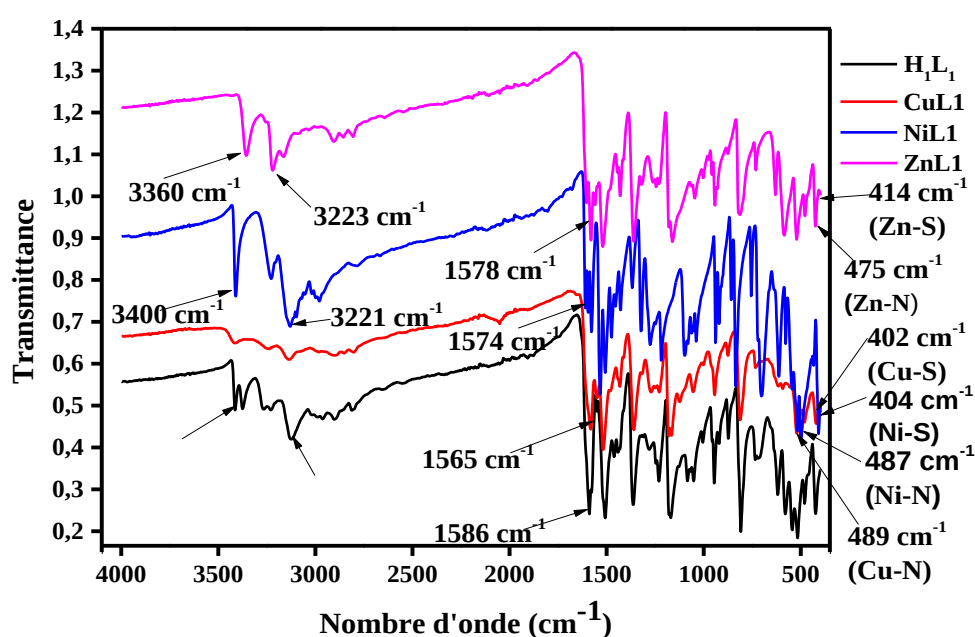


Figure 63 : Spectre IRTF superposés du ligand H_1L_1 et les complexes

III.2.1.2 Spectre Infrarouge superposés des complexes CuL_2 , NiL_2 , ZnL_2

La forte bande à 1592 cm^{-1} attribuée au groupe azométhine $\nu(\text{C=N})$ dans le ligand libre a été déplacée à 1620-1648 cm^{-1} dans les spectres des complexes, indiquant la coordination du ligand par l'atome d'azote du groupe imine. La bande à 1061 cm^{-1} attribuée au groupe $\nu(\text{N-N})$ du ligand s'est déplacée vers une fréquence plus élevée dans les spectres des complexes,

indiquant la coordination du ligand au métal par l'atome d'azote du groupe azide. De même, la bande à 810 cm^{-1} correspondante au mode de vibration $\nu(\text{C}=\text{S})$ dans le spectre du ligand est déplacée à 840 cm^{-1} dans le spectre du complexe Ni(II) montrant qu'il y a eu complexation entre le métal et le ligand à travers la fonction thione [221]. Les bandes de vibration des complexes de Cu(II) et de Zn(II) correspondantes au mode de vibration $\nu(\text{C}=\text{S})$ sont observées à $739\text{--}775\text{ cm}^{-1}$. L'atome d'azote du cycle pyridinique est également impliqué dans la coordination autour de l'ion métallique(II). Ces modes de vibration suggèrent l'implication de l'atome de soufre dans la coordination, confirmant ainsi la nature tridentée du ligand 2-(phényl(pyridin-2-yl)méthylène)hydrazine-1-carbothioamide dans les complexes [222-225]. Ceci est confirmé par l'apparition de nouvelles bandes à $484\text{--}580$ et $410\text{--}415\text{ cm}^{-1}$ dans la région de l'infrarouge lointain, attribuées respectivement à $\nu(\text{M}-\text{N})$ et $\nu(\text{M}-\text{S})$ [226]. En outre, les spectres infrarouges des complexes de Cu(II) indiquent une nouvelle bande d'absorption autour de $1037\text{--}1235\text{ cm}^{-1}$, initialement absente dans le spectre du ligand, qui est attribuée à la coordination du groupe nitrate avec l'ion métallique central [227] (Figure 64).

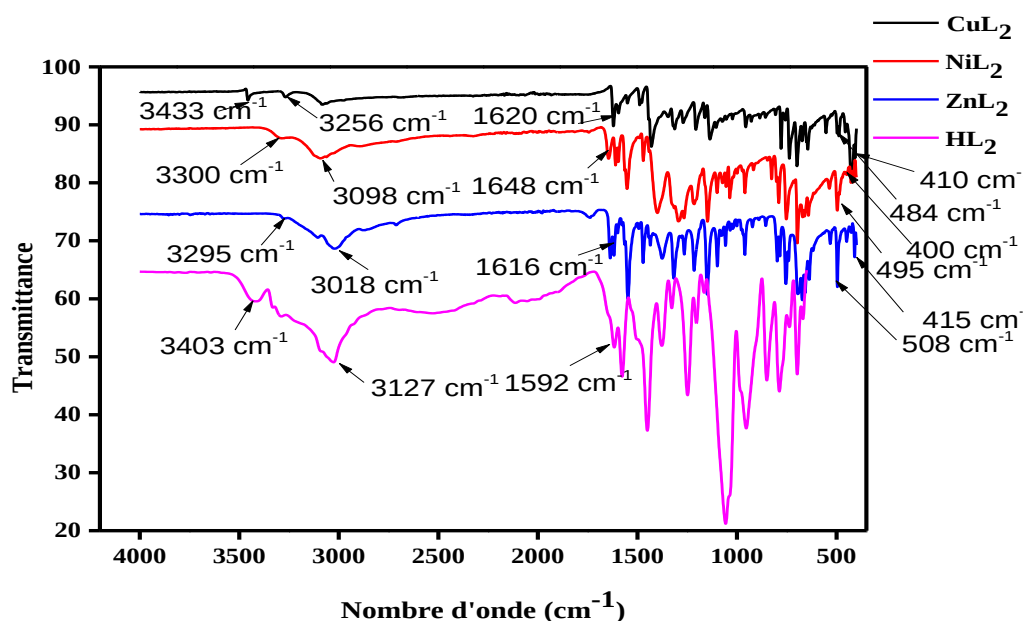


Figure 64 : Spectre IRTF superposés du ligand H_2L_2 et les complexes

III.2.1.3. Spectre Infrarouge superposés des complexes CuL_3 , NiL_3 , ZnL_3

La figure 65 présente les spectres superposés de la base de Schiff H_3L_3 et de chacun de ses complexes. Les complexes de Ni(II), Cu(II) et Zn(II) dérivé du ligand H_3L_3 ont montré des pics caractéristiques dans le spectre. La forte bande à 1597 cm^{-1} attribuée au groupe azométhine $\nu(\text{C}=\text{N})$ dans le ligand libre a été déplacée vers les valeurs plus basses à $1600\text{--}1617\text{ cm}^{-1}$ dans les spectres des complexes, indiquant la coordination du ligand par l'atome d'azote du groupe

imine avec l'ion métallique. De plus, la bande à 833 cm^{-1} correspondante au mode de vibration $\nu(\text{C}=\text{S})$ dans le spectre du ligand est déplacée vers des fréquences plus basses. Tous ceci est confirmé par l'apparition de nouvelles bandes à $524\text{-}539$ et $456\text{-}479\text{ cm}^{-1}$ dans la région de l'infrarouge, attribuées respectivement à $\nu(\text{M-N})$ et $\nu(\text{M-S})$ montrant qu'il y a effectivement eu complexation entre les ions métalliques et le ligand [223-225]. Dans le spectre IR du ligand (H_3L_3), la bande de fréquence la plus élevée à 3416 cm^{-1} peut être attribuée à la vibration $\nu(\text{N-H})$ asymétrique du groupe NH_2 . L'autre bande à 3149 cm^{-1} peut être due à la vibration $\nu(\text{N-H})$ symétrique du groupe amine. Les bandes symétrique et asymétrique dues au groupement amine sont présentes dans tous les complexes. Cette observation indique clairement la non-implication du groupe $-\text{NH}_2$ dans la coordination avec les centres métalliques. En définitive les groupements amines attachés au group thioamide ($\text{NH}_2\text{C}=\text{S}$) ne sont pas impliqués dans la complexation [217-219]. Par ailleurs le spectre infrarouge du complexe de Ni(II) montre une nouvelle bande d'absorption à 1158 cm^{-1} , initialement absente dans le spectre du ligand, qui est attribuée à la coordination du groupe nitrate avec l'ion métallique central [220, 227]

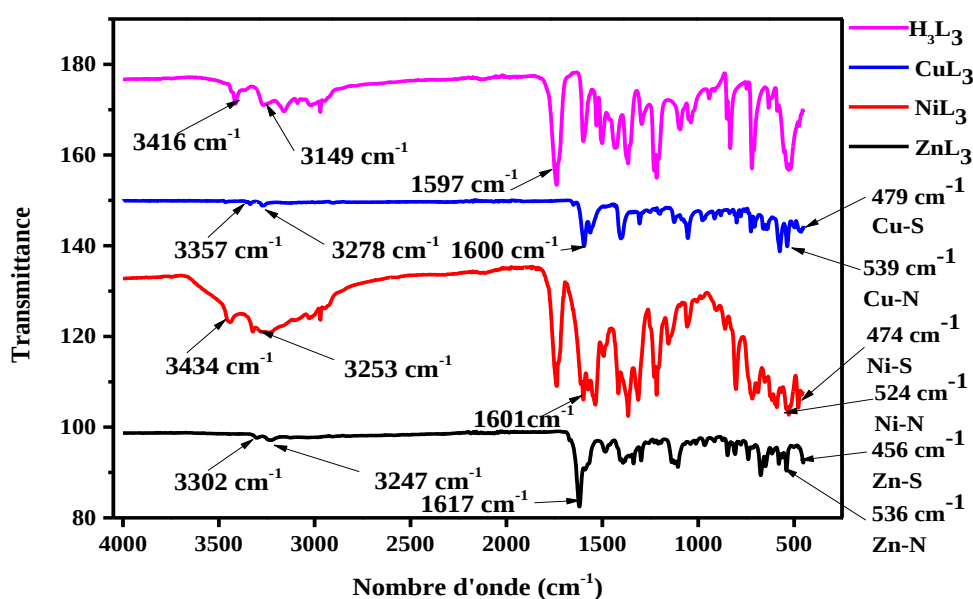


Figure 65 : Spectre IRTF superposés du ligand HL3 et les complexes

Les données des bandes caractéristiques des spectres IR des bases de Schiff et des complexes sont répertoriées dans le Tableau XII.

Tableau XII : différentes bandes caractéristiques d'absorption infrarouge des complexes de thiosemicarbazones

Composés	νNH_2	$\nu\text{N-H}$	$\nu\text{C=N}$	$\nu\text{M-S}$	$\nu\text{M-N}$	$\nu\text{M-S}$
H_1L_1	3413	3127	1586	808	/	/
H_2L_2	3403	3125	1592	810	/	/
H_3L_3	3416	3149	1597	833	/	/
$[\text{Cu}(\text{L}_1)(\text{Cl})_2]$	3419	3137	1565		489	402
$[\text{Ni}(\text{L}_1)_2(\text{NO}_3)_2]$	3400	3221	1574		487	404
$[\text{Zn}(\text{L}_1)(\text{Cl})_2]$	3360	3223	1578		475	414
$[\text{Cu}(\text{L}_2)(\text{NO}_3)] \cdot \text{H}_2\text{O}$	3433	3256	1620		484	410
$[\text{Ni}(\text{L}_2)_2](\text{NO}_3)_2$	3300	3098	1648		495	400
$[\text{Zn}(\text{L}_2)\text{Cl}]\text{H}_2\text{O}$	3295	3018	1616		508	415
$[\text{Cu}(\text{L}_3)_2]\text{H}_2\text{O}$	3357	3278	1600		539	479
$[\text{Ni}(\text{L}_3)_2(\text{NO}_3)_2]$	3434	3253	1601		524	474
$\text{Zn}(\text{L}_3)_2$	3302	3247	1617		536	456

III.2.1.4. Spectroscopie UV-Visible du ligand (H_1L_1) et ses complexes

Les spectres ont été enregistrés dans l'intervalle de 300 à 900 nm dans le DMSO. Les principales bandes d'absorption sont résumées dans le Tableau XIII. La spectroscopie UV-visible des complexes donne d'une part, les informations sur les modes de coordination du ligand par rapport au métal central et d'autre part, elle justifie la coloration prise par les complexes synthétisés. Cela s'explique par les différentes transitions dans les complexes, qui donnent aussi des informations sur l'environnement géométrique autour du métal central.

Le complexe de Ni(II) présente deux maxima à 353 et 440nm. La bande à 353nm (28328 cm^{-1}) peut être due à la transition $\pi \rightarrow \pi^*$ du cycle aromatique. La bande observée à 440nm (22727 cm^{-1}) peut être attribuée à la transition $^3\text{A}_{2g}(\text{F}) \rightarrow ^3\text{T}_{1g}(\text{P})$ caractéristique d'une géométrie octaédrique autour du Ni(II) [99]. Le spectre du complexe de cuivre(II) présente deux bandes d'absorption l'une dans l'UV à 357 nm (28011 cm^{-1}) correspondant à la transition $n \rightarrow \pi^*$ caractéristique de l'azométhine ($-\text{C}=\text{N}$) montrant son implication dans la coordination avec l'ion métallique. L'autre dans le domaine du visible est observée à une longueur d'onde $\lambda_{\text{max}} = 450 \text{ nm}$ (22222 cm^{-1}). En effet la distorsion de l'effet Jahn-Teller des complexes de Cu(II) présente une bande d'absorption comprise entre 19000 et 23000 cm^{-1} correspondant à la transition $^2\text{T}_{2g} \rightarrow ^2\text{E}_g$ traduisant une géométrie tétraédrique [228,229]. Le complexe de zinc présente une d'absorption dans le domaine du visible à 407nm, ceci peut être dû au transfert de charge entre le ligand et le métal (L-M) lors de la formation du complexe [230] (Figure 66).

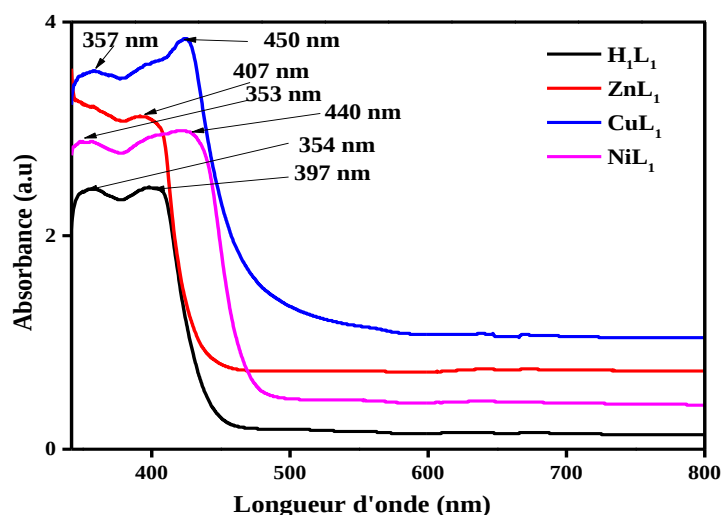


Figure 66 : Spectres UV-visible superposés du ligand H_1L_1 et les complexes

II.2.1.5. Spectroscopie UV-visible du ligand H_2L_2 et ses complexes

Les données électroniques UV-Visible obtenues dans le DMSO sont données dans le Tableau XIII. Le spectre du ligand 2-benzoylpyridine thiosemicarbazone (H_2L_2) a montré une bande d'absorption à 345 nm (28985 cm^{-1}), attribuée à la transition $\pi \rightarrow \pi^*$ responsable du groupement azométhine présente dans le ligand [203]. La bande à 345 nm dans le spectre de la base de Schiff a subi un déplacement plus important dans le spectre du complexe de Cu(II) et un déplacement plus faible dans le spectre du complexe de Ni(II). Le spectre du complexe de Cu(II) montre une bande d'absorption à 679 nm (14727 cm^{-1}) attribuée à la transition ${}^2B_{1g} \rightarrow {}^2E_g$ de géométrie plane carrée autour de Cu(II) [231]. Le spectre du complexe de Ni(II) présente quatre bandes d'absorption à 337, 364, 407 et 621 nm. Les bandes à 407 nm (24570 cm^{-1}) et 621 nm (16103 cm^{-1}) sont attribuées au transfert de charge Ligand-Métal (L-M) dans le complexe et à la transition ${}^3A_{2g} \rightarrow {}^3T_{1g}$, respectivement, caractéristiques de la géométrie octaédrique autour de l'ion Ni(II). Les bandes à 337 nm (29673 cm^{-1}) et 364 nm (27472 cm^{-1}) sont attribuées au chromophore du ligand dans le complexe [219]. Le complexe de Zn(II) montre une large bande d'absorption à 404 nm (24752 cm^{-1}) qui peut être attribuée au transfert de charge L-M [230] (Figure 67).

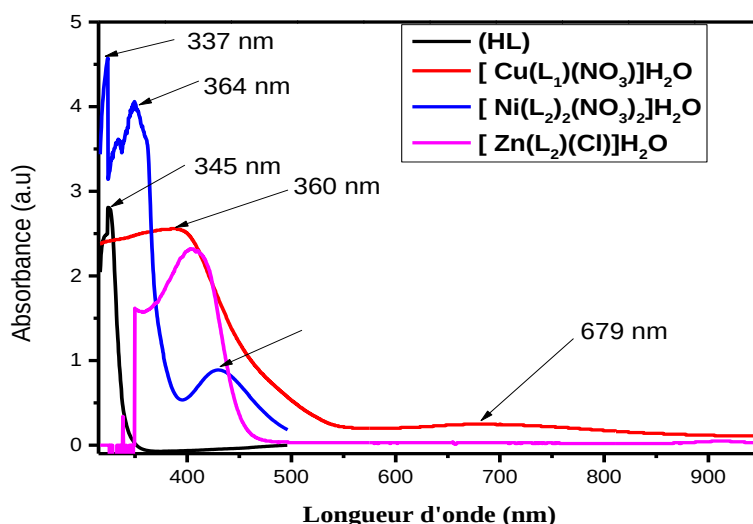


Figure 67 : Spectres UV-visible superposés du ligand HL₂ et les complexes

II.2.1.6. Spectroscopie UV-Visible du ligand (H₃L₃) et ses complexes

Le spectre du ligand (H₃L₃) présente deux bandes d'absorption à 355 nm et 384 nm, attribuables aux transitions $\pi \rightarrow \pi^*$ et $n \rightarrow \pi^*$ respectivement, responsables des groupements chromophores présent dans le ligand [224]. Le complexe de Ni(II) présente une bande à une longueur d'onde $\lambda_{\text{max}} = 650 \text{ nm}$ attribuable à 15384 cm^{-1} correspondant à la transition $^3A_{2g} \rightarrow ^3T_{1g}(\text{P})$ caractéristique d'une géométrie octaédrique [219]. Le complexe de Cu(II) présente une bande d'absorption correspondant à 620 nm (16129 cm^{-1}) à la transition $^2B_{1g} \rightarrow ^2A_{1g}$ traduisant une géométrie tétraédrique [232]. Le complexe de zinc présente une d'absorption dans le domaine du visible ceci peut être dû au transfert de charge entre le métal et le ligand lors de la formation du complexe (Figure 68).

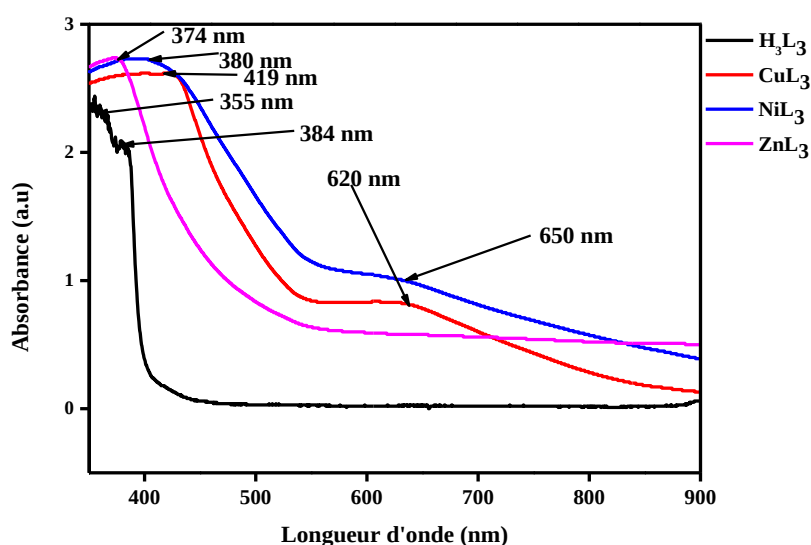


Figure 68 : Spectres UV-visible superposés du ligand HL₃ et les complexes

Tableau XIII : Assignations des bandes des spectres électroniques des complexes.

Composés	λ (nm) et (cm^{-1})	Transitions	Géométries
$[\text{Cu}(\text{L}_1)(\text{Cl})_2]$	450nm (22222 cm^{-1})	$^2\text{T}_{2g} \rightarrow ^2\text{E}_g$	Tétraédrique
$[\text{Ni}(\text{L}_1)_2(\text{NO}_3)_2]$	440 nm (22727 cm^{-1})	$^3\text{A}_{2g}(\text{F}) \rightarrow ^3\text{T}_{1g}(\text{P})$	Octaédrique
$[\text{Zn}(\text{L}_1)(\text{Cl})_2]$	404 nm (24752 cm^{-1})	TCML	Tétraédrique
$[\text{Cu}(\text{L}_2)(\text{NO}_3)] \cdot \text{H}_2\text{O}$	360 nm (27777 cm^{-1}) 679 nm (14727 cm^{-1})	$n \rightarrow \pi^*$ $^2\text{B}_{1g} \rightarrow ^2\text{E}_g$	Plan carré
$[\text{Ni}(\text{L}_2)_2](\text{NO}_3)_2$	337 nm (29673 cm^{-1}) 364 nm (27472 cm^{-1}) 407 nm (24570 cm^{-1}) 621 nm (16103 cm^{-1})	$\pi \rightarrow \pi^*$ $n \rightarrow \pi^*$ TCML $^3\text{A}_{2g} \rightarrow ^3\text{T}_{1g}(\text{F})$	Octaédrique
$[\text{Zn}(\text{L}_2)\text{Cl}]\text{H}_2\text{O}$	404 nm (24752 cm^{-1})	TCML	Tétraédrique
$[\text{Cu}(\text{L}_3)_2]\text{H}_2\text{O}$	620nm (16129 cm^{-1})	$^2\text{B}_{1g} \rightarrow ^2\text{A}_{1g}$	Plan carré
$[\text{Ni}(\text{L}_3)_2(\text{NO}_3)_2]$	650 nm (15384 cm^{-1})	$^3\text{A}_{2g} \rightarrow ^3\text{T}_{1g}(\text{F})$	Octaédrique
$[\text{Zn}(\text{L}_3)_2]$	374nm (26737 cm^{-1})	Transfert de charge	Tétraédrique

II.2.1.7. Analyse thermogravimétrique des complexes

Les courbes ATG indiquent les différentes étapes de décomposition des complexes en fonction de la température et de la masse exprimée en pourcentage. Les complexes ont été analysés sous atmosphère d'azote (N_2) à des températures allant de 20 à 1200 °C et à une vitesse de chauffage 10 °C/min. Les corrélations entre les différentes étapes de décomposition des complexes avec les pertes de masse correspondantes sont discutées en fonction des formules proposées des complexes.

II.2.1.7.1. Analyse thermogravimétrique des complexes avec le ligand H_1L_1

La courbe ATG du complexe Cu(II) (Figure 69) présente une étape de décomposition correspondant à la perte de deux ions chlorure et à la disparition de la matière organique à un pourcentage Calc : 68.60 % ; théo : 69.88% avec une plage de température de 200 à 1000 °C. Le résidu final correspond au mélange de cuivre sulfure et de résidu de carbone Calc : 31.11 % ; théo: 30.13 %. La courbe ATG du complexe de Zn(II) présente une étape de décomposition correspondant à la perte de ions chlorure et à la disparition de la matière organique à un pourcentage de Calc : 58.89% ; théo: 59.38% avec une température variant de 218 à 1000 °C. Le résidu final correspond au mélange de zinc sulfure et de résidu de carbone Calc : 41.10 % ; théo : 40.54 %. La courbe du complexe de Ni(II) présente un processus de décomposition de manière simultanée correspondant à la perte de toute la matière organique à un pourcentage de Calc: 88,10% ; théo : 87,99% avec une température allant jusqu'à 700°C. Le résidu final correspond au mélange de nickel oxyde Cac: 11,70% ; théo : 11,90% [233].

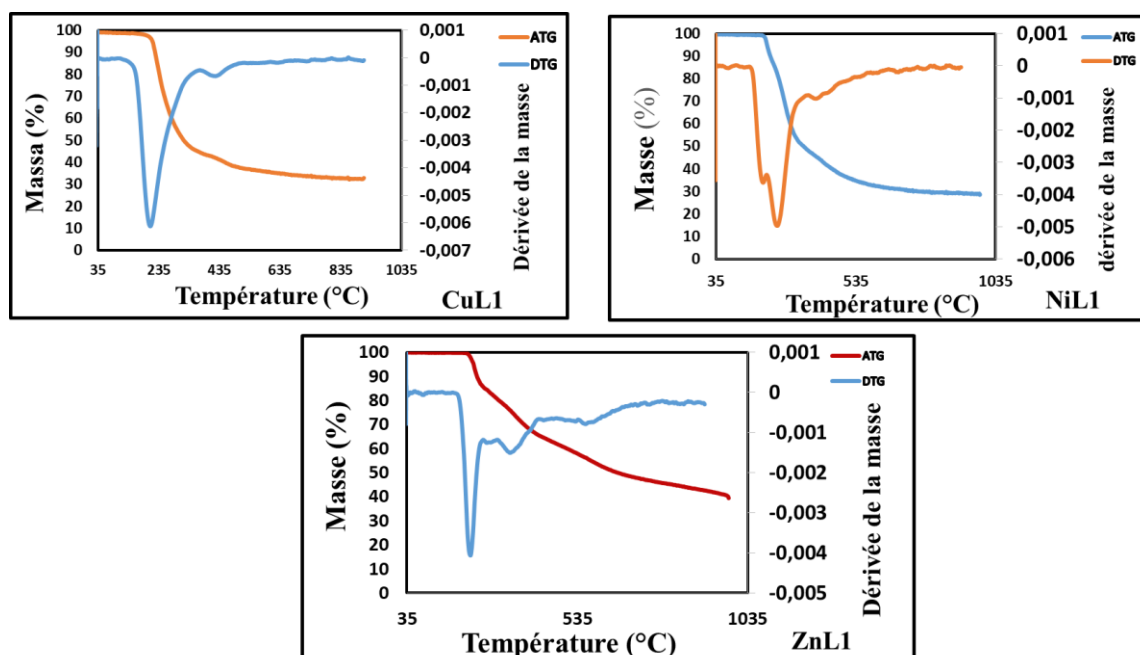


Figure 69 : Thermogramme des complexes de CuL1, NiL1 et ZnL1

II.2.1.7.2. Analyse thermogravimétrique des complexes avec le ligand H₂L₂

Les analyses thermogravimétriques des complexes ont été obtenues sous une atmosphère inerte de gaz d'azote dans la gamme de 20 à 1400 °C (Figure 70) représentent les thermogrammes des complexes. La courbe de décomposition thermique du complexe de Ni(II) a présenté une première décomposition entre 200 et 800 °C correspondant à la perte du ligand Calc : 70.80% ; théo : 69.10%, la deuxième étape correspond à la perte de deux molécules de NO₃ (Calc : 6.80% ; théo : 6.20%), le résidu final correspond à la formation nickel oxyde (Calc : 22.35% ; théo : 23.72%) [234]. La courbe de décomposition thermique du complexe Cu(II) présente un processus de décomposition simultané. La première décomposition à 100 °C correspondant à la perte d'une molécule d'eau de cristallisation (Cac : 4.40% ; théo : 4.50%). Tandis que la seconde décomposition à plus de 225 °C correspond à la perte de C₁₀H₁₂N₄O et de NO₃, (Calc : 60.01% ; théo : 60.10%) pour donner un résidu final de cuivre sulfure (Cac : 35.48% ; théo : 35.40%). La courbe de décomposition thermique du complexe Zn(II) présente la perte du ligand C₁₃H₁₂N₄, du Chlorure et la molécule d'eau (Trouvé : 67,48% ; Calc : 66,90%) à une plage de température. Le résidu final correspond au mélange de sulfure de zinc et de résidu de carbone (Found : 32.44 % ; Calc : 33.18 %) [59, 235].

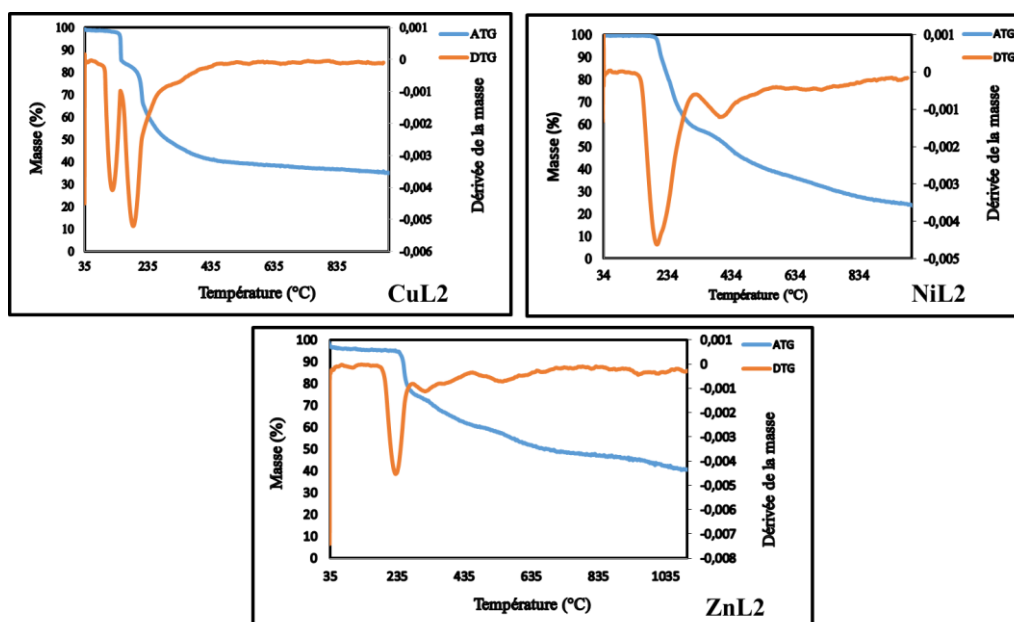


Figure 70 : Thermogramme des complexes de CuL2, NiL2 et ZnL2

II.2.1.7.3. Analyse thermogravimétrique des complexes avec le ligand H₃L₃

La courbe ATG du complexe Cu(II) (Figure 71) présente deux étapes de décomposition ; le premier est dû à la perte de la molécule d'eau de cristallisation et une partie de la matière organique (C₆H₇N₃S₂) avec un pourcentage de Calc : 43.51% ; théo : 43.45% et la seconde étape à (Calc: 39.10% ; théo: 39.60%) correspond à la disparition de la matière organique avec une température allant de 230 à 900 °C. Le résidu final correspond au mélange de cuivre oxyde (Calc : 17.46 % ; théo: 16.93 %). La courbe ATG du complexe Ni(II) présente une seule décomposition correspondant à la perte totale de la matière organique (C₁₂H₁₄N₆S₄) et du 2NO₃ à un pourcentage de Calc : 86.83% ; théo : 86.99% avec une température variant de 218 à 1000 °C. Le résidu final correspond au nickel oxyde (Calc : 13.06 % ; théo : 12.90 %). La courbe ATG du complexe Zn(II) présente une seule décomposition correspondant à la perte totale de la matière organique (C₁₂H₁₄N₆S₄) à un pourcentage de Calc: 82.00% ; théo: 82.16% avec une température variant de 200 à 1000 °C. Le résidu final correspond au zinc oxyde (Calc : 18.00 % ; théo: 17.79 % [59, 236]).

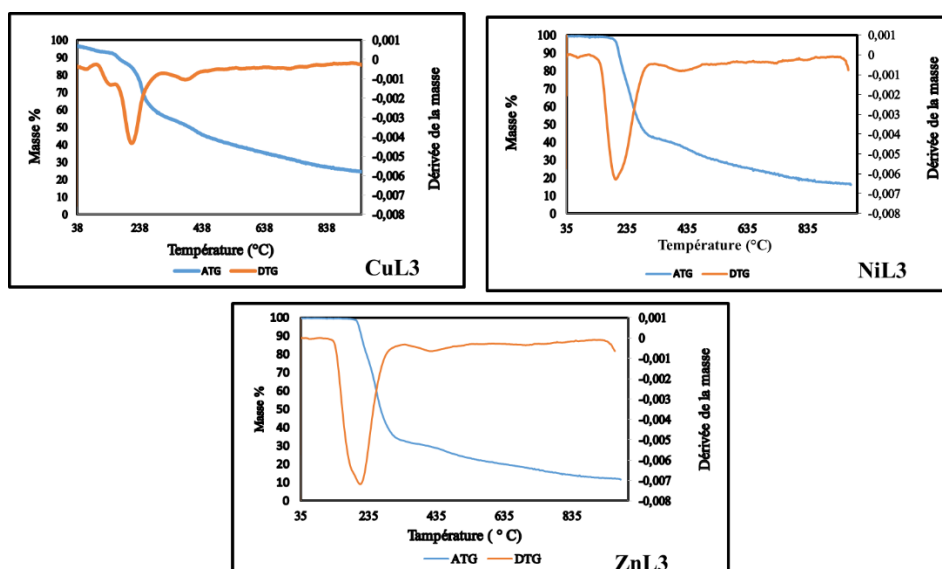


Figure 71 : Thermogramme des complexes de CuL3, NiL3 et ZnL3

III.2.2. Structures proposées des complexes

Au regard des différentes analyses spectroscopiques, micro-élémentaires obtenues et sur la base des données de la littérature, les structures des complexes de thiosemicarbazones de cuivre(II), Ni(II) et Zn(II) ont été proposées pour chaque ligand. La coordination s'est faite à travers l'azote de l'azométhine et du soufre du groupe thioamide pour ligands H₁L₁ et H₃L₃ par contre le ligand H₂L₂ se présente sous une forme thiol pour le cas des complexes de Cu(II) et Zn(II) à l'exception du Ni(II).

III.2.2.1 Structures proposées des complexes CuL1, NiL1 et ZnL1

Les analyses micro-élémentaires présentent une bonne concordance entre les valeurs calculées et celles obtenues théoriquement correspondant au ratio 1 :1 (métal-ligand) pour les complexes de Cu(II) et Zn(II) et au ratio 2 :1 pour le complexe de Ni(II). De plus les autres caractéristiques spectrales telles que : la spectroscopie IRFT et UV-visible, la conductivité molaire ainsi que l'analyse thermographique ont été réalisées afin d'élucider leurs formulations. Les analyses spectrales effectuées sur les composés ont révélé que le ligand se lie aux différents ions métalliques (Cu²⁺, Zn²⁺ et Ni²⁺) à travers l'atome d'azote du groupe azométhine (-C=N) et l'atome de soufre de la fonction thione (-C=S) du groupement thioamide. Par ailleurs, l'analyse UV-visible a confirmé les géométries tétraédrique et plan carré pour les complexes de Cu(II) et Zn(II) et octaédrique pour le complexe de Ni(II). Les valeurs des conductances molaires ont mis en évidence la nature moléculaire des complexes de nickel(II), cuivre(II) et zinc(II) tandis que l'analyse thermogravimétrique n'a montré aucune trace d'eau de cristallisation pour ces

mêmes complexes. La Figure 72 ci-dessous présente les différentes formulations proposées aux complexes.

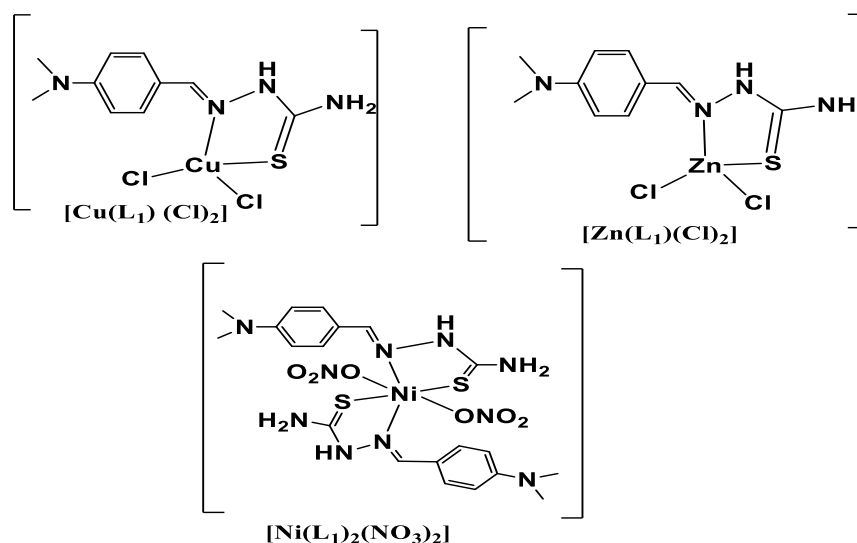


Figure 72 : Structures proposées des complexes de $[\text{Cu}(\text{H}_1\text{L}_1)\text{Cl}_2]$, $[\text{Ni}(\text{H}_1\text{L}_1)_2(\text{NO}_3)_2]$ et $[\text{Zn}(\text{H}_1\text{L}_1)\text{Cl}_2]$.

III.2.2.2 Structures proposées des complexes CuL_2 , NiL_2 et ZnL_2

Les analyses élémentaires montrent une bonne compatibilité entre les valeurs calculées et celles obtenues théoriquement correspondant au ratio 1 :1 (métal-ligand) pour les complexes de Cu(II) et Zn(II) et au ratio 2 :1 pour le complexe de Ni(II). De plus les autres caractéristiques spectrales telles que : la spectroscopie IRFT et UV-visible, la conductivité molaire ainsi que l'analyse thermographique ont été réalisées afin d'élucider leurs formulations. Les analyses spectrales effectuées sur les composés ont révélé que le ligand se lie aux différents ions métalliques (Cu^{2+} et Zn^{2+}) à travers l'atome d'azote du groupe azométhine ($-\text{C}=\text{N}$), l'azote du cycle pyridine et le soufre de la fonction thiol déprotoné. Par contre dans le complexe de Ni(II) les atomes liés à l'ion métallique (Ni^{2+}) sont l'atome de soufre de la fonction thione, l'atome d'azote de la fonction imine ($-\text{C}=\text{N}$) et l'azote du cycle pyridine. Par ailleurs, l'analyse UV-visible a confirmé les géométries tétraédrique et plan carré pour les complexes de Cu(II) et Zn(II) et octaédrique pour le complexe de Ni(II). Les valeurs des conductances molaires ont mis en évidence la nature électrolytique du complexe de nickel(II) et non électrolytique des complexes de cuivre(II) et zinc(II) tandis que l'analyse thermogravimétrique a montré des traces d'eau de cristallisation pour les complexes de cuivre (II) et zinc (II). La Figure 73 ci-dessous présente les différentes propositions de structures.

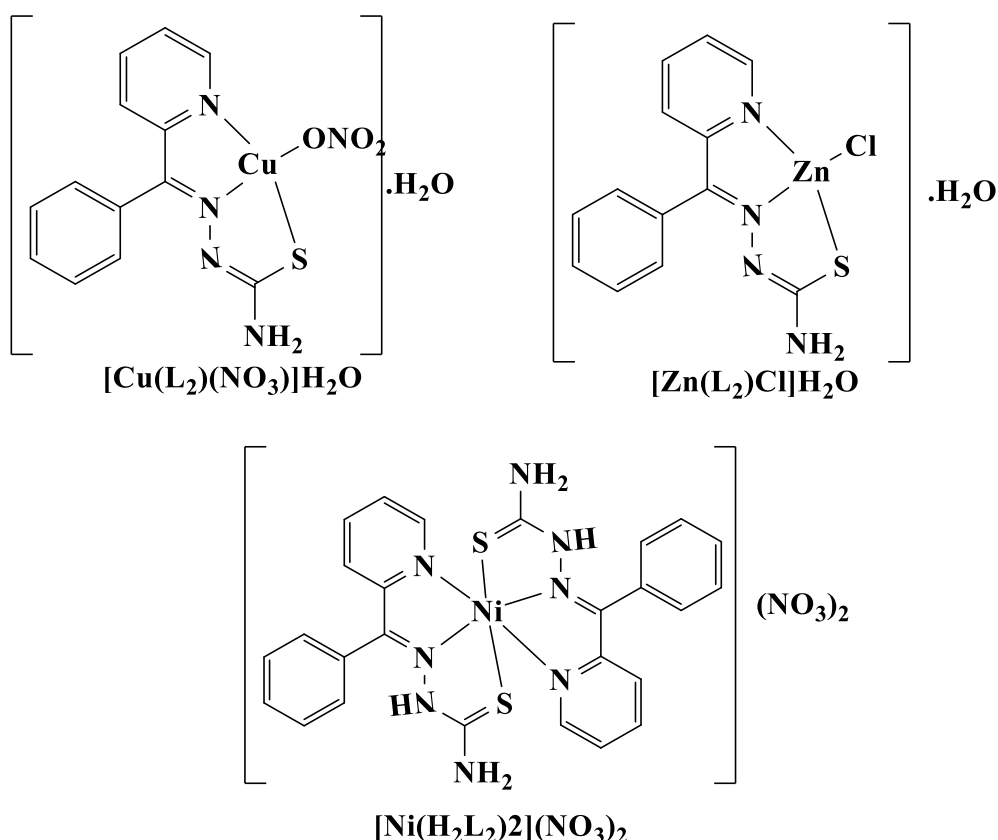


Figure 73 : Structures proposées des complexes de $[\text{Cu}(\text{L}_2)\text{NO}_3]\cdot\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Ni}(\text{H}_2\text{L}_2)_2](\text{NO}_3)_2$ et $[\text{Zn}(\text{L}_2)\text{Cl}]\cdot\text{H}_2\text{O}$.

III.2.2.3. Structures proposées des complexes CuL_3 , NiL_3 et ZnL_3

Les analyses élémentaires montrent une bonne compatibilité entre les valeurs calculées et celles obtenues théoriquement correspondant au ratio 2 : 1 (métal-ligand) pour les complexes de Cu(II), Ni(II) et Zn(II). De plus les autres caractéristiques spectrales telles que : la spectroscopie IRFT et UV-visible, la conductivité molaire ainsi que l'analyse thermographique ont été réalisées afin d'élucider leurs structures. Les analyses spectrales effectuées sur les composés ont révélé que le ligand se lie aux différents ions métalliques (Cu^{2+} et Zn^{2+}) à travers l'atome d'azote du groupe azométhine ($-\text{C}=\text{N}$) et le soufre de la fonction thiol déprotoné. Par contre dans le complexe de Ni(II) les atomes liés à l'ion métallique (Ni^{2+}) sont l'atome de soufre de la fonction thione ($-\text{C}=\text{S}$) du groupement thioamide, l'atome d'azote de la fonction imine ($-\text{C}=\text{N}$). Par ailleurs, l'analyse UV-visible a confirmé les géométries tétraédriques pour les complexes de Cu(II) et Zn(II) et octaédrique pour le complexe de Ni(II). Les valeurs des conductances molaires ont mis en évidence la nature moléculaire des complexes tandis que l'analyse thermogravimétrique a montré des traces d'eau de cristallisation pour les complexes de cuivre (II). La figure 74 ci-dessous présente les différentes propositions de structures.

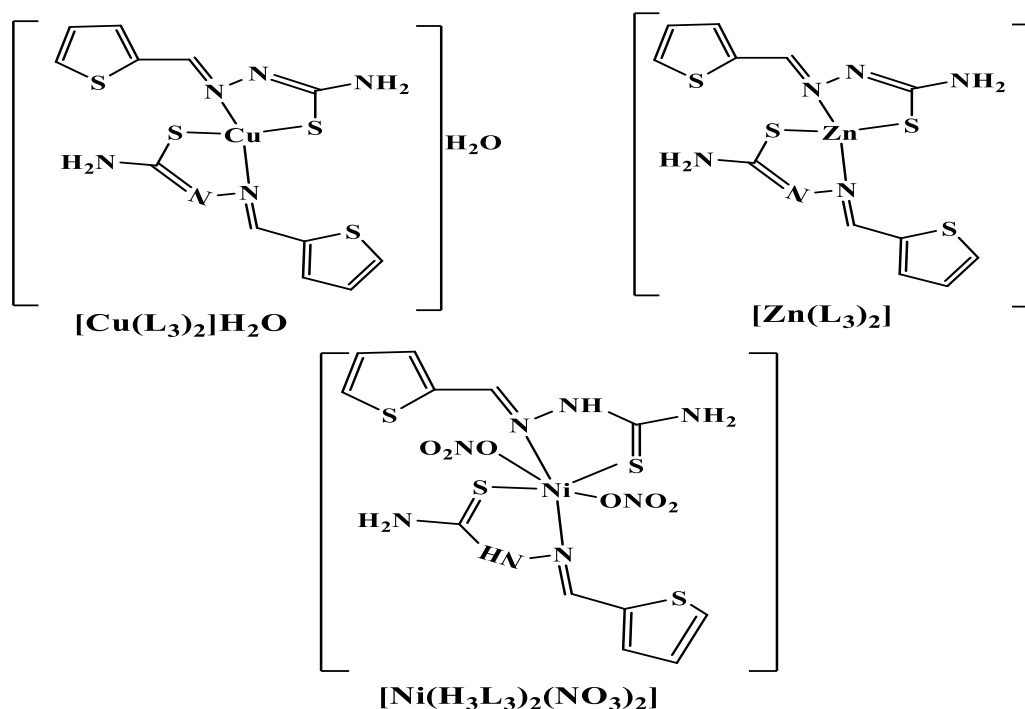


Figure 74 : Structures proposées des complexes de thiosemicarbazones de $[Cu(L_3)_2]H_2O$, $[Ni(H_3L_3)_2(NO_3)_2]$ $(NO_3)_2$ et $[Zn(L_3)_2]$ respectivement.

Les thiosemicarbazones (bidentés (H_1L_1 , H_3L_3) et tridentés (H_2L_2)) indiquent une bonne aptitude à la complexation des métaux de transition conduisant ainsi à des modes de coordination différents et donnant plusieurs complexes pour un même ion métallique.

III.3. Synthèse et caractérisation des complexes à ligands mixtes

En faisant agir un second ligand aux différents ions métalliques, cela permettra de déterminer un effet éventuel sur la coordination de la présence d'un atome d'oxygène et de soufre, et aussi d'évaluer leur activité biologique en comparaison avec ceux des complexes avec les thiosemicarbazones.

Les acides aminés associés aux thiosemicarbazones et leurs complexes n'ont pas été assez élaborés dans la littérature. Ces composés ont très peu été décrits comme ligands engagés dans des complexes métalliques. Les acides aminés sont connus comme étant de bons agents complexants. Les composés qui le renferment présentent de nombreuses applications biologiques et/ou thérapeutiques [237]. Dans cette partie, il s'agira d'étudier le cas de la L-cystéine dans laquelle les fonctions thiol et acide carboxylique interviennent dans la complexation en influençant probablement l'activité biologique des complexes qui en découlent.

Les complexes à ligands mixtes ont été synthétisés dans un mélange eau /méthanol suivant le ratio 1 :1 :1 (métal/thiosémicabazone/L-cystéine) respectivement. les complexes suivant : $[\text{Cu}(\text{L}_1.\text{L})(\text{Cl})_2]$ (CuL1L), $[\text{Ni}(\text{L}_1.\text{L})(\text{NO}_3)_2]$ (NiL1L), $[\text{Zn}(\text{L}_1.\text{L})]2\text{H}_2\text{O}.\text{SO}_4$ (ZnL1L); $[\text{Cu}(\text{L}_2.\text{L})(\text{NO}_3)]$ (CuL2L), $[\text{Ni}(\text{L}_2.\text{L})\text{H}_2\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ (NiL2L), $[\text{Zn}(\text{L}_2.\text{L})\text{H}_2\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ (ZnL2L) ont été obtenus. Tous ces complexes sont sous forme de poudre, colorés, stables à l'air et solubles uniquement dans le DMSO. Leurs colorations sont dues aux différentes transitions d-d. Les complexes ont été synthétisés à reflux avec les rendements variant de 50 à 96 °C et les points de fusion sont supérieurs ou égaux à 360 °C (où 360 °C est la limite de l'appareil utilisé) et différents de ceux des réactifs de départ, preuve qu'il y a eu réaction entre les précurseurs utilisés. La mesure de la conductivité des complexes dissouts dans le DMSO a permis de déterminer la nature moléculaire de tous les complexes à l'exception du complexe de $[\text{Zn}(\text{L}_1.\text{L})]2\text{H}_2\text{O}.\text{SO}_4$ ($110 \Omega^{-1}\text{cm}^2\text{mol}^{-1}$) [198]. Les propriétés physico-chimiques sont regroupées dans le Tableau XIV.

Tableau XIV : Propriétés physico-chimiques des complexes à ligands mixtes

Composés	Formules brutes proposées	aspect	Rendement	Conductivité ($\text{S}.\text{mol}^{-1}.\text{Cm}^2$)
$[\text{Ni}(\text{L}_1.\text{L})(\text{NO}_3)_2]$	$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{NiO}_8\text{S}_2$	Poudre verdâtre	59	8,50
$[\text{Cu}(\text{L}_1.\text{L})(\text{Cl})_2]$	$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{CuN}_5\text{O}_2\text{S}_2$	Poudre verte	81	15,60
$[\text{Zn}(\text{L}_1.\text{L})]2\text{H}_2\text{O}.\text{SO}_4$	$\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}_3\text{Zn}$	Poudre Jaune clair	54	110
$[\text{Ni}(\text{L}_2.\text{L})\text{H}_2\text{O}]\text{H}_2\text{O}$	$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{NiO}_4\text{S}_2$	Poudre marron	96	13,35
$[\text{Cu}(\text{L}_2.\text{L})\text{NO}_3]$	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{CuN}_6\text{O}_5\text{S}_2$	Poudre vert sombre	50	9,46
$[\text{Zn}(\text{L}_2.\text{L})]2\text{H}_2\text{O}$	$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2\text{Zn}$	Poudre Jaune clair	62	29,36

III.3.1. Analyse élémentaire

Les résultats obtenus sont représentés dans le Tableau XV. L'analyse micro-élémentaire a également été évaluée sur les composés. Ceci montre une bonne concordance entre les valeurs théoriques et celles expérimentales confirmant ainsi la composition élémentaire en C, H et N des structures des complexes proposés.

Tableau XV : Analyse élémentaire des complexes à ligands mixtes

Composés	Analyse élémentaire		
	%C	%H	%N
$[\text{Ni}(\text{L}_1.\text{L})(\text{NO}_3)_2]$	30,18(29,68)	4,19 (4,02)	17,25(18,57)
$[\text{Cu}(\text{L}_1.\text{L})(\text{Cl})_2]$	31,88(32,49)	3,82(4,67)	15,10(14,12)
$[\text{Zn}(\text{L}_1.\text{L})]2\text{H}_2\text{O}.\text{SO}_4$	27,96(28,92)	3,65(4,48)	12,16(12,97)
$[\text{Ni}(\text{L}_2.\text{L})\text{H}_2\text{O}]\text{H}_2\text{O}$	41,13(40,87)	3,95(4,50)	15,28(14,90)
$[\text{Cu}(\text{L}_2.\text{L})\text{NO}_3]$	36,50(37,03)	3,60(3,69)	15,90(16,19)
$[\text{Zn}(\text{L}_2.\text{L})\text{H}_2\text{O}]\text{H}_2\text{O}$	41,23(41,51)	3,18(4,02)	14,41(14,89)

III.3.2. Spectroscopie Infrarouge des complexes à ligands mixtes

Les spectres superposés des complexes par rapport aux ligands présentent des bandes de vibration comme l'indique les Figures 75 et 76. L'analyse des spectres infrarouge à transformée de Fourier (IRTF) des complexes en comparaison avec celui des ligands a permis de révéler une disparition ainsi qu'une apparition de nouvelles bandes caractéristiques des groupements fonctionnels dans les complexes synthétisés.

III.3.2.1. Spectre Infrarouge superposés des complexes [CuL₁L], [NiL₁L], [ZnL₁L] et [CuL₂L], [NiL₂L], [ZnL₂L]

L'examen des spectres IR des complexes en comparaison à ceux des ligands correspondants est représenté dans les Figures 75, 76 et les différentes bandes sont regroupées dans le Tableau XVI. L'analyse des spectres des complexes en comparaison avec celui des ligands correspondants a permis de révéler une disparition ainsi qu'une apparition de nouvelles bandes caractéristiques du groupe azométhine (-C=N) dans les complexes. Le spectre IRTF des ligands libres ont montré des bandes entre 1586 et 1592 cm^{-1} attribuée à $\nu(\text{C=N})$. Dans les spectres de tous les complexes, ces bandes se déplacent vers d'autres fréquences dans la gamme de 1554 à 1583 cm^{-1} traduisant le fait que l'environnement chimique autour des ligands a changé indiquant ainsi la coordinance entre les ligands et les différents ions métalliques. Ceci se justifie par l'apparition des nouvelles bandes caractéristiques entre 623 et 700 cm^{-1} pour la liaison (M-N), ceci en fonction de l'ion métallique mis en jeu dans le complexe. Les fréquences de vibration des liaisons NH_2 et N-H apparaissant dans les spectres IRTF des ligands autour de 3415 à 3420 cm^{-1} et 3018 - 3120 cm^{-1} sont présents dans les spectres IRTF des complexes et se sont déplacés autour de 3310 - 3457 cm^{-1} et 3010 - 3233 cm^{-1} tout ceci est une preuve qu'il y'a effectivement déplacement chimique au sein des complexes synthétisés. L'absence du groupe thiol (-SH) qui apparaît habituellement autour de 2570 cm^{-1} dans le spectre des complexes par rapport à ceux des ligands montrent leurs participation dans la formation celui-ci tandis que, les bandes de vibration $\nu(\text{C=S})$ apparaissant dans la gamme 808 - 833 cm^{-1} se sont déplacées vers des fréquences plus basses autour de 602 à 670 cm^{-1} dans les spectres des complexes. Ce déplacement est attribué aux modes de vibration d'étirement de la fonction thione $\nu(\text{C=S})$ et confirme la coordination de l'atome de soufre à l'ion métallique (M-S). La liaison thiol de l'acide aminé s'est également liée au métal central. L'absence des groupements (-OH) de l'acide carboxylique dans les spectres des complexes par rapport à celui de la L-cystéine montrent leur participation dans la formation des complexes d'où l'apparition des bandes autour

de 702- 786 cm^{-1} correspondant à la liaison (M-O) [218, 238]. Fort de tout ce qui précède, on peut déduire du spectre infrarouge des thiosémicarbazones en rapport avec celui des complexes que, les thiosémicarbazones ont complexé le métal sous les formes bidentée et tridentée avec l'atome d'azote du groupe azométhine et l'atome de soufre de la fonction thioamide comme atomes donneurs. De plus la L-cystéine s'est également comporté comme un ligand bidenté avec l'atome de soufre de la fonction thiol et l'atome d'hydrogène du groupement acide carboxylique.

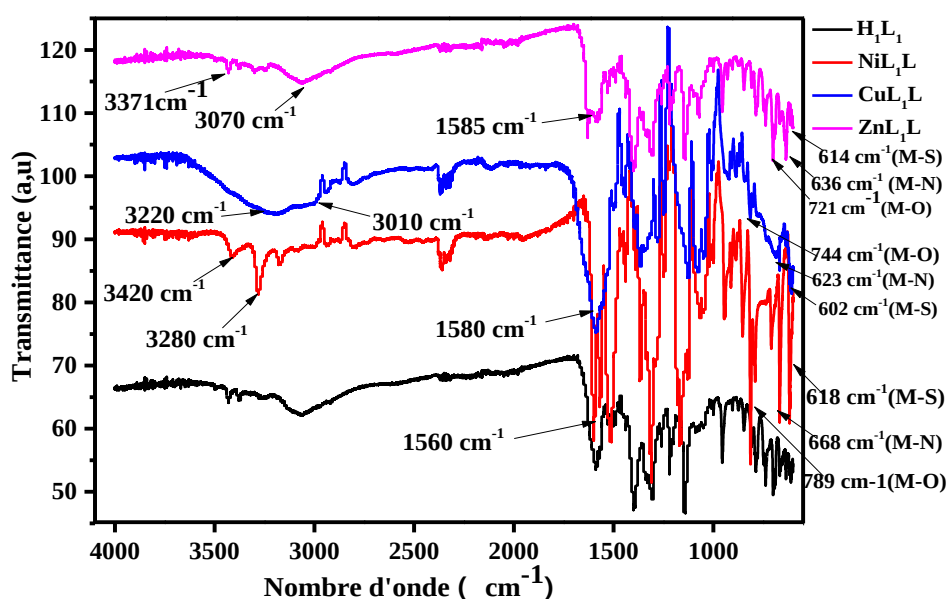


Figure 75 : Spectres IRTF superposés des complexes à ligands mixtes $[\text{Cu}(\text{L}_1.\text{L})(\text{Cl})_2]$, $[\text{Ni}(\text{L}_1.\text{L})(\text{NO}_3)_2]$ et de $[\text{Zn}(\text{L}_1.\text{L})]\text{H}_2\text{O}.\text{SO}_4$

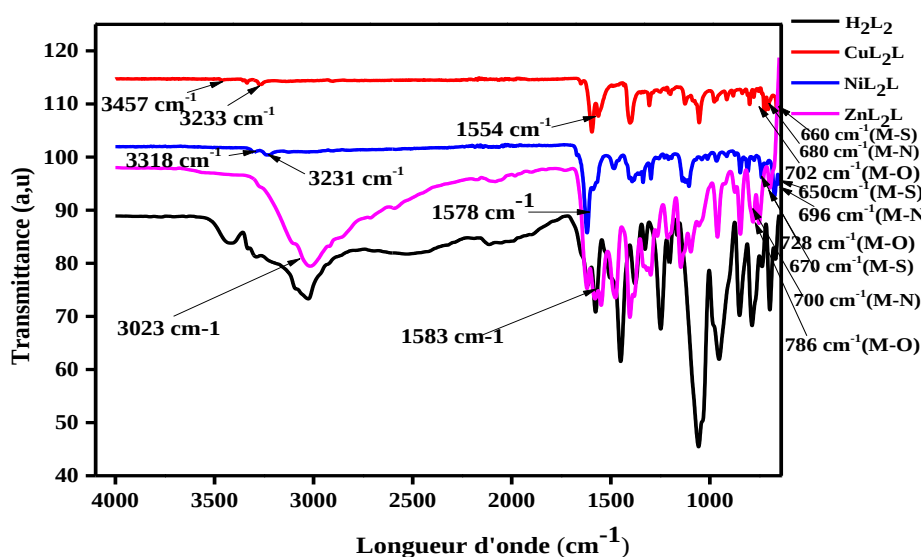


Figure 76 : Spectre IRTF superposés des complexes à ligands mixtes $[\text{Cu}(\text{L}_2.\text{L}) \text{NO}_3]$, $[\text{Ni}(\text{L}_2.\text{L}) \text{H}_2\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ et de $[\text{Zn}(\text{L}_2.\text{L})\text{H}_2\text{O}]\text{H}_2\text{O}$

Tableau XVI : différentes bandes d'absorption infrarouge des complexes à ligands mixtes

Composés	νNH_2	νNH	$\nu\text{C}=\text{N}$	νSH	$\nu\text{C}=\text{S}$	$\nu\text{M}-\text{O}$	$\nu\text{M}-\text{N}$	$\nu\text{M}-\text{S}$
Ligand(L ₁)	3420	3120	1586	/	808	/	/	/
Ligand(L ₂)	3415	3018	1592		833			
L-cystéine	3327	/	/	2600	/	/	/	/
[Zn(L ₁ .L)]H ₂ O.SO ₄	3371	3070	1585	/	/	721	636	614
[Ni(L ₁ .L)(NO ₃) ₂]	3420	3380	1560	/	/	789	668	618
[Cu(L ₁ .L)(Cl) ₂]	3220	3010	1580	/	/	744	623	602
[Ni(L ₂ .L)H ₂ O]H ₂ O	3318	3231	1578	/	/	728	696	650
[Cu(L ₂ .L)NO ₃]	3457	3233	1554	/	/	702	680	660
[Zn(L ₂ .L)H ₂ O]H ₂ O	3350	3023	1583	/	/	786	700	670

III.3.3. Spectre UV-visible des complexes à ligands mixtes

Les données de la spectroscopie électronique sont d'une grande utilité en ce sens qu'ils nous permettent d'établir les configurations spatiales à la lumière de leurs modes d'absorption dans le domaine du visible. Les spectres UV-visible des complexes présentent des bandes d'absorption correspondantes aux transitions d-d qui sont responsables de la coloration prise par les complexes. Cela s'explique par les différentes transitions dans les complexes, qui donnent aussi des informations sur l'environnement géométrique autour du centre métallique. On observe aussi un déplacement de la bande d'absorption caractéristique du groupe Aldimine vers des basses vibrations comparées à celui des ligands. Ceci peut s'expliquer par l'effet du champ cristallin du ligand lors de la complexation.

III.3.3.1. Spectre UV-visible superposés des complexes [CuL₁L], [NiL₁L], [ZnL₁L] et [CuL₂L], [NiL₂L], [ZnL₂L]

Les spectres électroniques des complexes de cuivre(II) et de Ni(II) et Zn(II) dérivés des ligands synthétisés à l'état liquide dans le DMSO, présentent un ensemble des bandes regroupées dans le Tableau XVII et les courbes sont représentées aux Figures 77 et 78. Les complexes de Ni(II) présentent les bandes de vibration aux longueurs d'ondes $\lambda_{\text{max}} = 412$, 414nm et 450 nm entre 20000 et 25000 cm^{-1} correspondant aux transitionx $^3\text{A}_{2g}(\text{F}) \rightarrow ^3\text{T}_{1g}(\text{P})$, $^3\text{A}_{2g}(\text{F}) \rightarrow ^3\text{T}_{2g}(\text{F})$ caractéristique d'une géométrie octaédrique [26]. Les bandes d'absorptions autour de 335 à 340 nm dans les complexes de Ni(II) pourraient être attribuées au transfert de charge ligand-métal (TCLM) à travers les chromophores, probablement dues au transfert d'électron de l'orbitale p remplie de l'azote lié à l'orbitale d vacante du Ni(II). Ces différentes bandes observées sont similaires à ceux des complexes pour des géométries octaédriques [26]. Les spectres des complexes de cuivre(II) présentent des bandes d'absorption

dans l'UV entre 338-343 nm correspondant à la transition $n \rightarrow \pi^*$ caractéristique de l'azométhine ($-C=N$) traduisant ainsi son implication dans la coordination avec l'ion métallique. Ceci confirme la présence du ligand dans le complexe. D'autres bandes sont observées dans le domaine du visible avec des longueurs d'ondes $\lambda_{\text{max}} = 447, 450$ et 619 nm. En raison de la distorsion de Jahn-Teller, les complexes de Cu(II) de géométrie octaédrique présentent une large bande d'absorption entre 400 et 600 nm correspondant aux transitions ${}^2B_{1g} \rightarrow {}^2B_{2g}$, ${}^2B_{1g} \rightarrow {}^2E_g$ et ${}^2E_g \rightarrow {}^2T_g$ traduisant une géométrie octaédrique [239]. Les complexes de Zinc(II) présentent une bande d'absorption dans le domaine de l'UV ceci dit la coloration que possède le complexe est due à l'effet du champ cristallin des ligands lors de la formation des complexes.

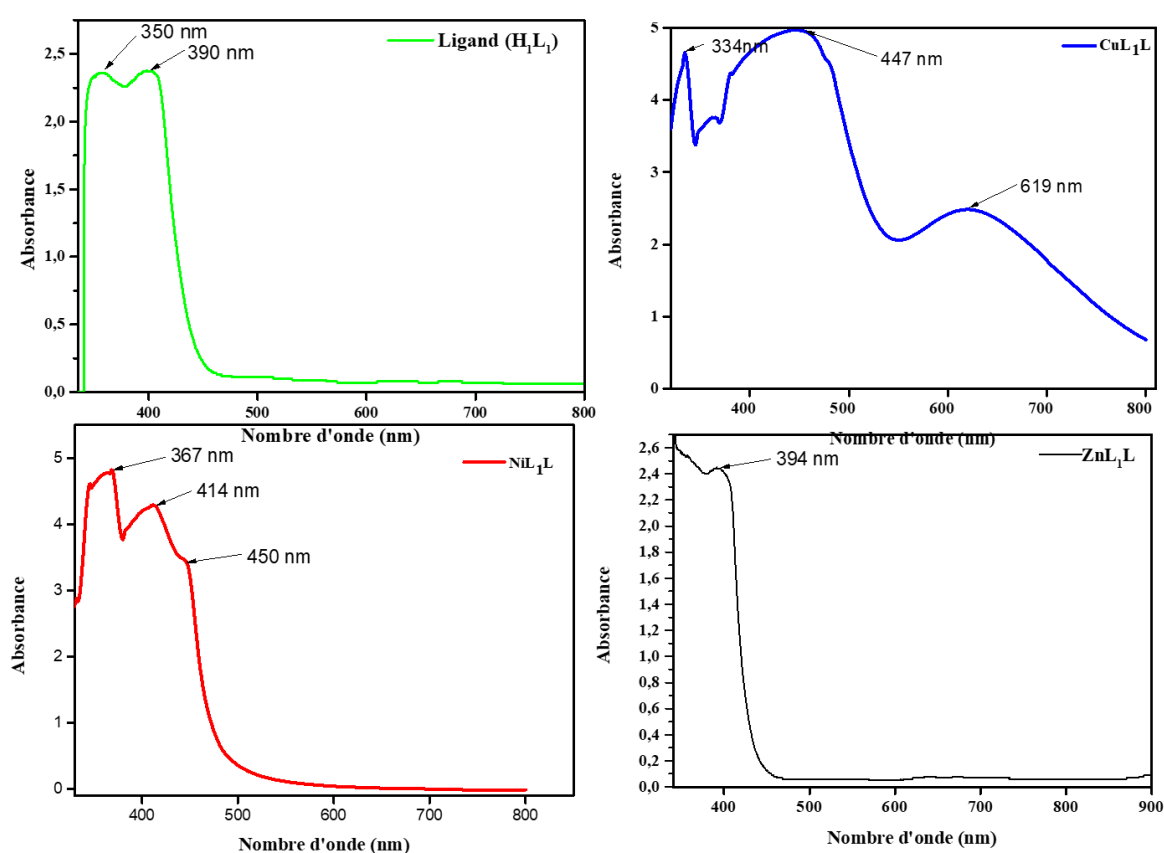


Figure 77 : Spectres UV-visible superposés des complexes à ligands mixte $[Cu(L_1.L)(Cl)_2]$, $[Ni(L_1.L)(NO_3)_2]$ et de $[Zn(L_1.L)]H_2O.SO_4$

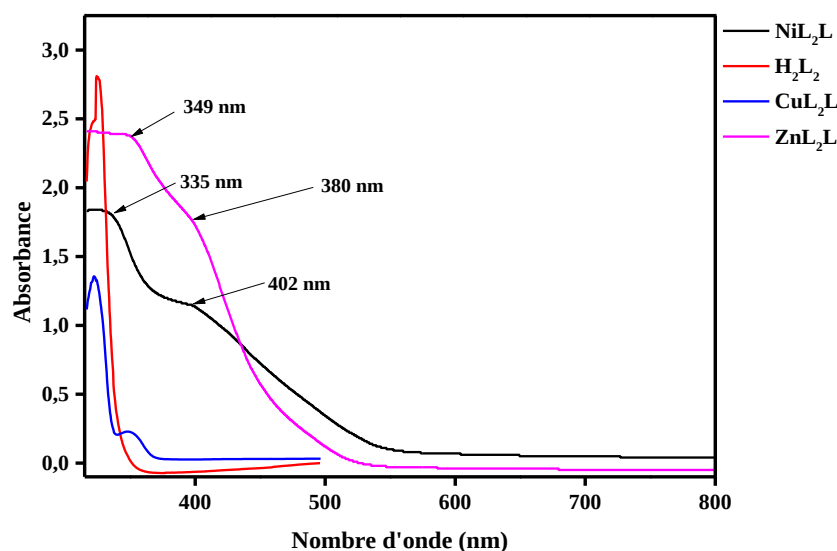


Figure 78 : Spectres UV-visible superposés des complexes à ligands mixtes $[\text{Cu}(\text{L}_2.\text{L})\text{NO}_3]$, $[\text{Ni}(\text{L}_2.\text{L})\text{H}_2\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ et de $[\text{Zn}(\text{L}_2.\text{L})\text{H}_2\text{O}]\text{H}_2\text{O}$.

Tableau XVII : Caractéristiques spectroscopiques UV-Visible des composés

Compounds	λ (nm) and (cm^{-1})	Assignments	Geometry
Ligand (H_1L_1)	354 nm (28248cm^{-1}) 397nm (25188 cm^{-1})	$\pi \rightarrow \pi^*$	/
Ligand (H_2L_2)	345 nm (28985cm^{-1})	$\pi \rightarrow \pi^*$	/
$[\text{Cu}(\text{L}_1.\text{L}) (\text{Cl})_2]$	447nm (22222 cm^{-1}) 619 nm (16155cm^{-1})	${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{B}_{2g}$ ${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{E}_g$	Octaédrique
$[\text{Ni}(\text{L}_1.\text{L}) (\text{NO}_3)_2]$	414 nm (24154cm^{-1}) 450 nm (22222 cm^{-1})	${}^3\text{A}_{2g} (\text{F}) \rightarrow {}^3\text{T}_{1g} (\text{P})$ ${}^3\text{A}_{2g} (\text{F}) \rightarrow {}^3\text{T}_{2g} (\text{F})$	Octaédrique
$[\text{Zn}(\text{L}_1.\text{L})]\text{H}_2\text{O}.\text{SO}_4$	394 nm (25380cm^{-1})	TCML	Tétraédrique
$[\text{Cu}(\text{L}_2.\text{L}) (\text{NO}_3)]$	450 nm(18181cm^{-1})	$({}^2\text{E}_g \rightarrow {}^2\text{T}_g)$	Octaédrique
$[\text{Ni}(\text{L}_2.\text{L})\text{H}_2\text{O}]\text{H}_2\text{O}$	402 nm (24271cm^{-1})	${}^3\text{A}_{2g} (\text{F}) \rightarrow {}^3\text{T}_{1g} (\text{p})$	Octaédrique
$[\text{Zn}(\text{L}_2.\text{L})\text{H}_2\text{O}]\text{H}_2\text{O}$	400 nm (25000cm^{-1})	TCML	Octaédrique

III.3.4. Analyse thermogravimétrique des complexes $[\text{CuL1L}]$, $[\text{NiL1L}]$ et $[\text{ZnL1L}]$ et $[\text{CuL2L}]$, $[\text{NiL2L}]$ et $[\text{ZnL2L}]$

L'analyse thermogravimétrique a été réalisée afin d'étudier le comportement thermique des complexes. Les courbes ATG des complexes obtenues à une vitesse de chauffage $10\text{ }^\circ\text{C/min}$ sous un débit de gaz N_2 dans la plage allant de 30 à $600\text{ }^\circ\text{C}$ pour certains et à $1400\text{ }^\circ\text{C}$ pour d'autres, sont présentées aux Figures 79 et 80. La courbe ATG du complexe $[\text{Cu}(\text{L}_1.\text{L}) (\text{Cl})_2]$ Figure 78 présente une décomposition en une seule étape correspondant à la perte totale de la matière organique et du chlorure à un pourcentage 80.71% et théoriquement 80.48% avec une

plage de température variant de 200 à 1000 °C, laissant un résidu final correspond au mélange de cuivre sulfure avec pour valeur calculé expérimentalement 19.25 % et théoriquement 19.28 %. La courbe ATG du complexe **[Cu(L₂.L) (NO₃)]** (Figure 80) présente deux étapes de décomposition la première correspondant à la perte d'une partie de la matière organique Calc : 46.30 % ; théo : 46.60% avec une plage de température variant de 100 à 300 °C. La deuxième correspond également à la perte totale du massif organique à Calc: 28.90% ; théo : 29.09% avec un résidu final qui correspond au cuivre sulfure de Calc : 24.56 % ; théo: 24.20 %) La courbe ATG du complexe **[Ni(L₁.L)(NO₃)₂]** (Figure 79) présente une seule décomposition correspondant à la perte totale de matière organique (C₁₀H₁₄N₄S₂), (C₃H₆O₂S) et du 2NO₃ à un pourcentage de Calc : 82.73% ; théo : 82.60% avec une température variant de 200-1000 °C. Le résidu final correspond au mélange de nickel oxyde (Calc : 17.26 % ; théo : 17.23 %). La courbe ATG du complexe **[Ni(L₂.L)H₂O]H₂O** (Figure 79) présente trois grandes pertes de masses. La première correspondant à la perte de la molécule d'eau de cristallisation à Calc: 3.71% ; théo : 3.82% la deuxième partie correspond à la perte de la matière organique (C₁₃H₁₂N₄S), et de l'eau à un pourcentage de Calc : 58.16% ; théo : 58.27% avec une température variant de 130-450 °C. La troisième correspond à la perte de (C₃H₆OS) à (Calc : 22.10% ; théo : 22.33%). Le résidu final correspond au nickel oxyde (Calc: 16.03 % ; théo: 15.45 %). La courbe ATG du complexe **[Zn(L₁.L)]2H₂O.SO₄** (Figure 79) présente deux étapes de décomposition correspondant à la perte de la molécule d'eau de cristallisation, de la matière organique (C₁₀H₁₄N₄S₂), (C₃H₆O₂S) à un pourcentage de Calc : 64.37% ; théo : 64.44% avec une plage de température variant de 100-800 °C. La seconde perte correspond à la disparition du SO₄ Calc : 17.70% ; théo : 17.48%. Le résidu final correspond au mélange de zinc oxyde Calc : 17.90% ; théo : 18.09%. La courbe TGA du complexe **[Zn(L₂.L)H₂O]H₂O** (Figure 80) présente deux étapes de décomposition correspondant à la perte des molécules eaux de cristallisation et de coordination Calc7,40% ; théo7.20% de la matière organique (C₁₃H₁₂N₄S), (C₃H₆OS) à un pourcentage de Calc : 75.50% ; théo: 74.75% avec une plage de température variant de 100 à 1000 °C. Le résidu final correspond au mélange zinc oxyde (Calc: 17.06% ; théo : 17.60%) [240].

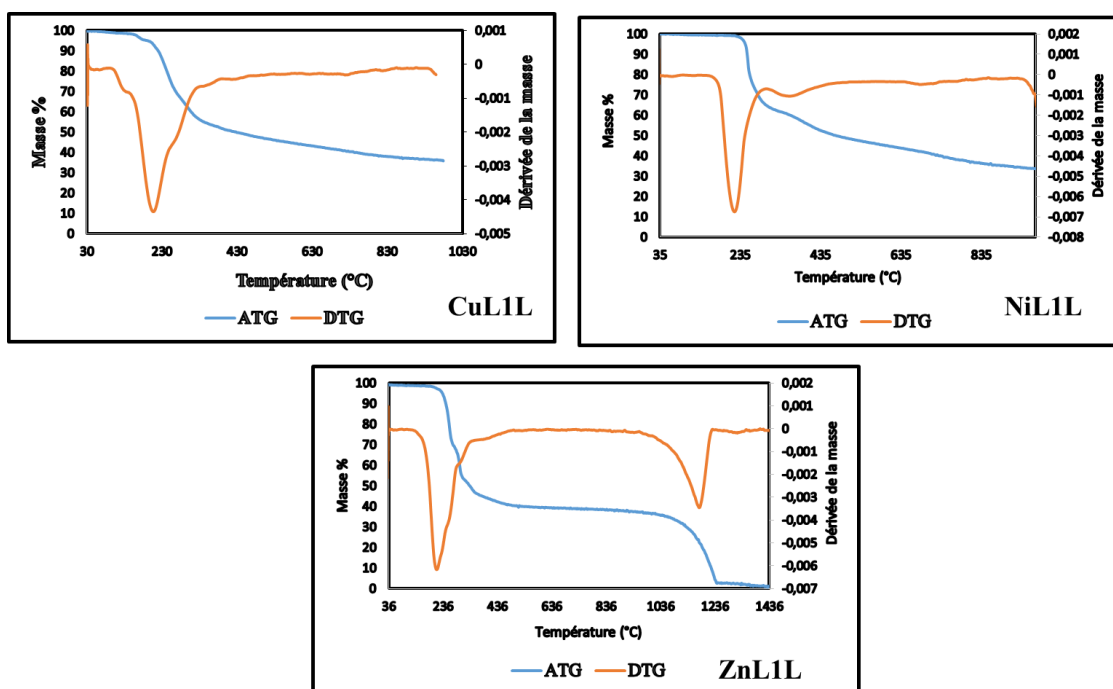


Figure 79: Thermogramme des complexes $[\text{CuL}_1\text{L}]$, $[\text{NiL}_1\text{L}]$ et $[\text{ZnL}_1\text{L}]$

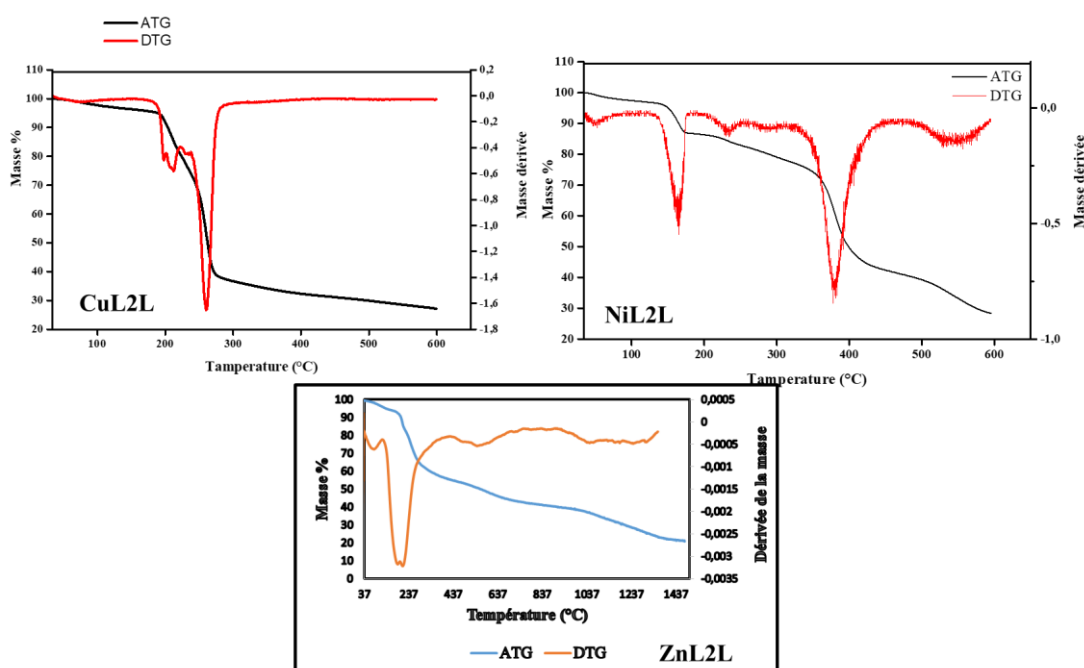


Figure 80 : Thermogramme des complexes de $[\text{CuL}_2\text{L}]$, $[\text{NiL}_2\text{L}]$ et $[\text{ZnL}_2\text{L}]$

III.3.5. Structures proposées des complexes

Au travers des différentes analyses effectuées et sur la base des données de la littérature, les structures des complexes à ligands mixtes de cuivre(II), Ni(II) et Zn(II) ont été proposées pour chaque ligand. La coordination se fait à travers l'azote de l'azométhine et du soufre du groupe thioamide dans tous les complexes, la L-cystéine se lie au métal à travers ses atomes de

soufre et d'oxygène du groupe carboxylique. Les thiosémicarbazones ont conservé leur forme thione dans chacun des complexes.

III.3.5.1. Structures proposées des complexes CuL_1L , NiL_1L et ZnL_1L

Les analyses micro-élémentaires indiquent une bonne harmonie entre les valeurs calculées et celles obtenues théoriquement correspondant au ratio 1:1:1 (métal-thiosémicarbazone-cystéine) pour tous les complexes. De plus les autres caractéristiques spectrales telles que : la spectroscopie IRTF et UV-visible, la conductivité molaire ainsi que l'analyse thermographique ont été réalisées afin d'élucider leurs structures. Les analyses spectrales effectuées sur les composés ont révélé que la thiosémicarbazone se lie aux différents ions métalliques (Cu^{2+} , Zn^{2+} et Ni^{2+}) à travers l'atome d'azote du groupe azométhine ($-\text{C}=\text{N}$) et l'atome de soufre de la fonction thione ($-\text{C}=\text{S}$) du groupement thioamide. La l-cystéine se lie au métal à travers le OH du groupement acide carboxylique et la fonction thiol. Par ailleurs, l'analyse UV-visible a confirmé les géométries octaédriques pour les complexes de Cu(II) et Ni(II) et tétraédrique pour le complexe de Zn(II) . Les valeurs des conductances molaires ont mis en évidence la nature moléculaire des complexes de nickel(II), cuivre(II) et électrolytique pour le complexe de zinc(II) tandis que l'analyse thermogravimétrique a montré une trace d'eau de cristallisation pour le complexe zinc (II). La figure 81 ci-dessous présente les différentes propositions de structures.

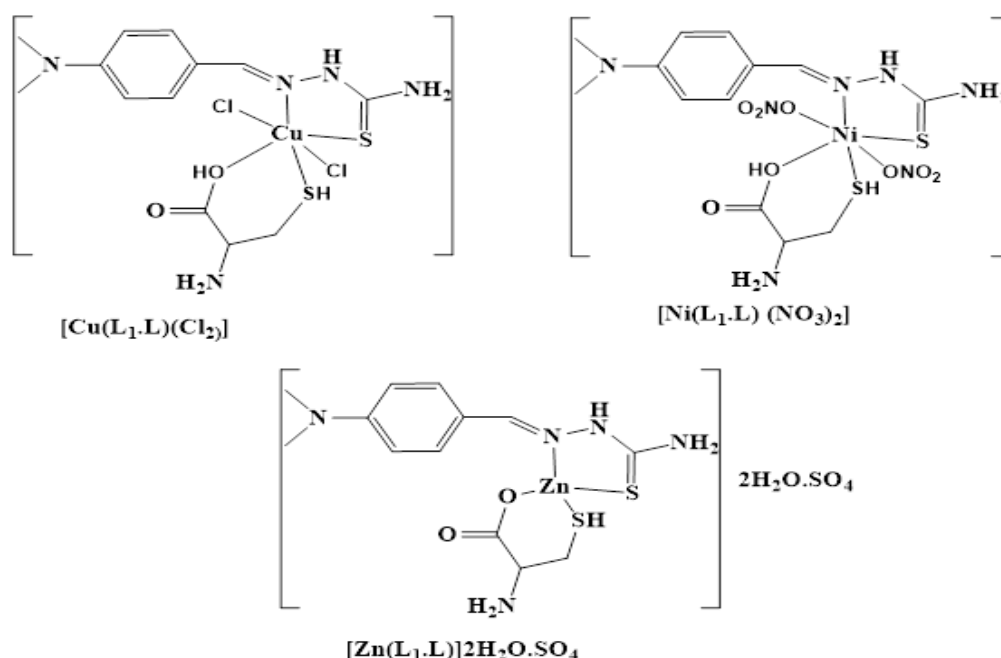


Figure 81 : Structures proposées des complexes à ligands mixtes $[\text{Cu}(\text{L}_1.\text{L})(\text{Cl}_2)]$, $[\text{Ni}(\text{L}_1.\text{L})(\text{NO}_3)_2]$ et $[\text{Zn}(\text{L}_1.\text{L})]2\text{H}_2\text{O}.\text{SO}_4$.

III.3.5.2. Structures proposées des complexes CuL_2L , NiL_2L et ZnL_2L

Les analyses micro-élémentaires montrent une bonne concordance entre les valeurs calculées et celles obtenues théoriquement correspondant au ratio 1 : 1 : 1 (métal-ligand) pour tous les complexes. De plus les autres caractéristiques spectrales telles que : la spectroscopie IRTF et UV-Visible, la conductivité molaire ainsi que l'analyse thermographique ont été réalisées afin d'élucider la structure des complexes. Les analyses spectrales effectuées sur les composés ont révélé que les thiosémicarbazones se lient aux différents ions métalliques (Cu^{2+} , Zn^{2+} et Ni^{2+}) à travers l'atome d'azote du groupe azométhine ($-\text{C}=\text{N}$) et l'atome de soufre de la fonction thione ($-\text{C}=\text{S}$) du groupement thioamide. La l-cystéine se lie au métal à travers le OH du groupement acide carboxylique et la fonction thiol. Par ailleurs, l'analyse UV-visible a confirmé la géométrie octaédrique pour tous les complexes. Les valeurs des conductances molaires ont mis en évidence la nature moléculaire pour tous les complexes tandis que l'analyse thermogravimétrique a montré une trace d'eau de cristallisation pour les complexes de nickel(II) et zinc (II). La figure 82 ci-dessous présente les différentes formulations proposées.

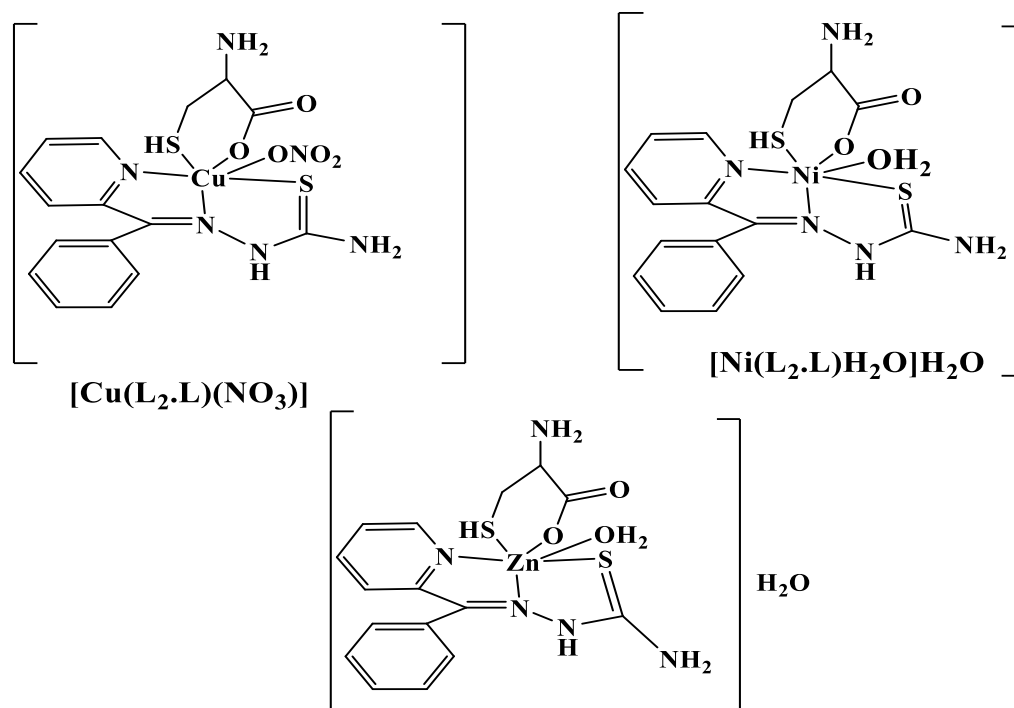


Figure 82 : Structures proposées des complexes à ligands mixtes $[\text{Cu}(\text{L}_2.\text{L})(\text{NO}_3)]$, $[\text{Ni}(\text{L}_2.\text{L})\text{H}_2\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ et $[\text{Zn}(\text{L}_2.\text{L})\text{H}_2\text{O}]\text{H}_2\text{O}$.

III.4. Etudes biologiques des ligands et leurs complexes

La chimie des métaux de transition dans les processus biologiques est une discipline assez jeune mais qui connaît actuellement un essor particulier. En effet, ces dernières décennies

ont vu un grand nombre de scientifiques concentrer leurs efforts sur l'étude des propriétés antimicrobiennes et antioxydantes des complexes des métaux. Un nombre important de complexes des métaux de transition ont été synthétisés, et l'un des objectifs principaux de cette préparation est d'avoir des complexes actifs contre les microorganismes et les rendent sensibles et possédant un minimum de toxicité et d'effets secondaires [34, 39, 164]. Les thiosemicarbazones et leurs complexes possèdent d'innombrables applications biologiques et/ou thérapeutiques. Ainsi, elles ont été étudiées pour leurs propriétés antitumorales, antivirales, antibactériennes, antipaludiques, antifongiques, anti inflammatoires. Les études biologiques portant sur les thiosemicarbazones indiquent que la complexation peut renforcer leurs propriétés biologiques, c'est le cas de la salicylaldéhyde N(4)-phénylthiosemicarbazone, dont le complexe avec le cuivre(II) exhibe une activité antifongique plus forte que celle du ligand [97-103]. Il arrive parfois que la complexation ne modifie pas l'activité du ligand, c'est le cas des complexes de la 5-méthyl 2-furfural thiosemicarbazone avec le nickel(II) dont les activités antifongiques sont similaires voire inférieures à celles des sels métalliques correspondants [241]. La lutte contre les bactéries constitue une nécessité pour protéger l'état de santé de l'humanité. Mais malheureusement les bactéries sont en développement génétique permanent, cette caractéristique leur permet d'acquérir une résistance aux antibiotiques. Pour ces raisons, la demande pour de nouveaux et de meilleurs composés chimiques ayant une activité antimicrobienne est aujourd'hui un domaine important de la recherche [242]. A cet effet, les activités antimicrobiennes et antioxydantes des ligands et des complexes ont été examinées en utilisant la méthode de micro-dilution en bouillon pour tester la sensibilité des espèces bactériennes.

III.4.1. Etude des activités antimicrobiennes in vitro des thiosémicarbazones bidentées et de leurs complexes par la méthode de la micro-dilution : détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI)

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) des composés ont été évaluées. Les Tableaux XVIII et XIX regroupent l'ensemble des résultats. Les activités des composés sont considérées comme significatives lorsque les CMI des antimicrobiennes sont inférieures à 10 µg/mL, modérées lorsqu'elles sont comprises entre 10 et 125 µg/mL et faibles lorsque CMI est supérieures à 125 µg/mL.

Tableau XVIII : Concentrations minimales inhibitrices (CMI) des bases de Schiff (H₁L₁ et H₃L₃) et de leurs complexes.

Composés	Bactéries					Fongiques	
	Staphylococcus aureus Méticilline Resistance(ATCC 33591)	Klessiella pneumoniae (ATCC 700603)	Pseudomonas aeruginosa.	Staphylococcus aureus(ATCC 43300)	Escherishia coli	Candida albicans	Candida krusei
H ₁ L ₁	62.5	>125	125	62.5	31.25	125	>125
CuL ₁	>125	62.5	>125	125	>125	31,25	125
NiL ₁	>125	>125	>125	>125	>125	>125	>125
ZnL ₁	62.5	>125	>125	>125	>125	125	125
HL ₃	125	62.5	>125	125	125	31,25	>125
CuL ₃	>125	>125	>125	>125	>125	>125	125
NiL ₃	>125	>125	>125	>125	>125	>125	>125
ZnL ₃	>125	>125	>125	>125	>125	62.5	>125
Ciprofloxacin	1	1	0.5	0.5	1	/	/
Fluconazole	/	/	/	/	/	0,0765	0,153

CMI sont actifs < 10 µg/mL, modérées lorsque $10 \leq \text{CMI} \leq 125$ µg/mL et faibles lorsque CMI > 125 µg/mL.

Il ressort de ce tableau que les souches microbiennes choisies sont plus résistantes sur nos composés, ceci pour des concentrations allant jusqu'à 125 µg/ml. En revanche, dans le Tableau XVIII il est bien établi que les thiosémicarbazones H₁L₁ et H₃L₃ et les complexes CuL₁ et ZnL₁ sont de bons bactéricides et fongicides avec des CMI allant de 31,25 à 62,5 µg/mL sur quelques souches de bactéries et de champignons [243]. Il est à noter que la thiosémicarbazone H₁L₁ présente une activité appréciable (CMI ≤ 62,5 µg/mL) sur *Staphylococcus aureus* *Méticilline Resistance* (ATCC 33591), *Staphylococcus aureus* (ATCC 43300), *Escherichia coli* [243]. On peut remarquer de très faibles activités antifongiques de la part des complexes NiL₁ sur la totalité des souches fongiques utilisées tandis que les complexes avec le ligand H₃L₃ n'ont montré aucune activité sur les souches de bactéries et de fongiques.

III.4.2. Etude des activités antimicrobiennes in vitro des bases de Schiff tridentées (H₂L₂) et de leurs complexes

Le test de sensibilité bactérienne des ligands et des complexes a été évalué sur six souches bactériennes (*Staphylococcus aureus* (ATCC 43300), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 700603), *Staphylococcus aureus* *Méticilline Resistance* (ATCC 33591), *Shigella flexneri* NR 518), *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa* avec la Gentamycin et la Ciprofloxacine comme antibiotique de référence tandis que le test de sensibilité fongique a été évalué sur quatre souches fongiques de la famille des *candidases* (*Candida albicans* NR 29451, *Candida albicans* NR 29444, *Candida albicans* NR 29445, *Candida krusei*), avec l'Amphotericin B et Fluconazole comme antibiotique de référence.

Dans le Tableau XIX la plupart des composés synthétisés ont présenté des activités antibactériennes et antifongiques modérées sur toutes les souches utilisées avec des CMI ≤ 125 µg/mL, le complexe de ZnL₂ présente une activité modérée tandis que le complexe CuL₂ a une valeur de concentrations inhibitrices (CMI ≤ 3,9 µg/mL) supérieure à la référence sur *Staphylococcus aureus* *Méticilline*. En accord avec la littérature, ceci montre, que la complexation augmente l'activité antimicrobienne des complexes. Cette augmentation de l'activité antimicrobienne des complexes des métaux comparés à celles des ligands peut s'expliquer par la théorie de la chélation d'une part et par le concept de la perméabilité de la cellule du microorganisme d'autre part. La cellule du microorganisme ainsi que la membrane lipidique, qui entoure la cellule favorise le passage des matières solubles dans des lipides. Cela est dû à la liposolubilité qui est un facteur important qui contrôle l'activité antimicrobienne. En conséquence, on peut dire que la complexation favorise l'activité antibactérienne qui peut être expliquée par la théorie de la chélation [244].

Dans ce présent travail, les complexes ont une lipophilie élevée en raison de la chélation ce qui pourrait faciliter la complexation à travers la membrane lipidique. En effet, la chélation y compris la polarité des ions métalliques est réduite de manière significative, cela peut être due au chevauchement des orbitales atomiques du ligand et à la distribution partielle des charges positives du métal avec les atomes donneurs. En outre, la chélation augmente la délocalisation des électrons des orbitales p sur l'ensemble de l'anneau après la chélation et accroît la lipophilie du complexe. Il a été rapporté que l'activité antimicrobienne d'un complexe est influencée par sa stabilité. Plus un composé est stable, plus son activité antimicrobienne est importante [244,245].

Tableau XIX : Concentrations minimales inhibitrices (CMI) des bases de Schiff et de leurs complexes.

Composés	Bactéries				Fongiques			
	Staphylococcus aureus (ATCC 43300)	Klessiella pneumoniae (ATCC 700603)	Staphylococcus aureus Meticilline Résistance (ATCC 33591)	Shigella flexneri NR 518	Candida albicans NR 29451	Candida albicans NR 29444	Candida albicans NR 29445	Candida krusei M H1122
H2L2	125	>125	>125	125	62.5	31.25	15.625	62.25
CuL2	31.125	31.25	3.9	125	>125	>125	>125	>125
NiL2	>125	>125	>125	>125	>125	>125	>125	>125
ZnL2	>125	125	62.25	>125	62.25	125	31.125	>125
Gentamycin	4	2	8	4	/	/	/	/
Amphotericin B	/	/	/	/	2.5	0.625	0.625	2.5

CMI sont actifs < 10 µg/mL, modérées lorsque $10 \leq \text{CMI} \leq 125$ µg/mL et faibles lorsque CMI > 125 µg/mL.

Tableau XX : Concentrations minimales inhibitrices (CMI), des bases de Schiff et leurs complexes.

Composés	Bactéries					Fongiques	
	Staphylococcus aureus (ATCC 43300)	Klessiella pneumoniae (ATCC 700603)	Staphylococcus aureus Résistance (ATCC 33591)	Escherishia coli	Pseudomonas aeruginosa	Candida albicans	Candida krusei
H2L2	62.5	>125	62.5	31.25	31.25	31.25	125
CuL2	125	31.25	62.5	31.25	62.5	31.25	>125
NiL2	>125	>125	>125	>125	>125	62.25	>125
ZnL2	62.5	125	62.25	>125	>125	31.25	>125
Ciprofloxacin	0.5	1	1	1	0.5	/	/
Fluconazole	/	/	/	/	/	0.0765	0.153

CMI sont actifs < 10 µg/mL, modérées lorsque $10 \leq \text{CMI} \leq 125$ µg/mL et faibles lorsque CMI > 125 µg/mL.

Les Tableaux XIX et XX présentent les différents tests de sensibilité des composés effectués sur quelques souches bactériennes et fongiques. Il ressort de ces deux tableaux que, les complexes de CuL_2 et ZnL_2 montrent des activités très prononcées sur toutes les souches de bactéries avec une CMI allant de 3.9 à 125 $\mu\text{g/mL}$ quelques soient les références utilisées. Comparativement aux complexes avec les ligands bidentés, les complexes avec les ligands tridentés montrent une plus grande activité. Ceci peut être dû au fait que le ligand H_2L_2 possédant un double cyclique, qui favorise la mésomérie au sein du composé entraînant ainsi une augmentation de l'activité dans les complexes. De plus, la chélation de l'hétéroatome contenu dans le cycle augmente également l'activité du complexe. En conséquence, la complexation favoriserait l'activité antibactérienne qui pourrait être expliquée par la théorie de la chélation.

III.4.3. Etude des activités antimicrobiennes in vitro des complexes à ligands mixtes

Dans l'optique d'augmenter l'activité des complexes synthétisés, un second ligand peut être ajouté aux différents complexes. Le second ligand utilisé ici est un acide aminé. La L-cystéine est reconnue comme un ligand pouvant avoir de bonnes propriétés biologiques tel que mentionné dans le chapitre 1. Il s'agira d'observer l'influence de la L-cystéine sur l'activité biologique des complexes à ligands mixtes obtenus ainsi que celle des thiosémicarbazones sur chaque ion métallique. A cet effet, le test de sensibilité microbienne des ligands et des complexes a été évalué sur cinq souches bactériennes (*Staphylococcus aureus*(ATCC 43300), *Klessiella pneumoniae* (ATCC 700603), *Staphylococcus aureus* Méticilline Resistance(ATCC 33591), *Escherishia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*) avec la Ciprofloxacine comme antibiotique et deux souches fongiques de la famille des *candidases* (*Candida albicans*, *Candida krusei*) avec la Fluconazole comme antibiotique de référence (Tableau XXI).

Les résultats des tests ont présenté des activités modérées sur les complexes à ligands mixtes avec la thiosémicarbazone H_2L_2 comparées à la référence, cela pourraient être dues à la présence de l'hétéroatome dans la base de Schiff qui favorise la délocalisation des électrons sur l'ensemble de l'anneau après chélation. Il est important de noter qu'aucune inhibition de la croissance bactérienne n'a été observée pour les complexes avec le ligand H_1L_1 ceci est probablement dû au fait que l'activité du second ligand (L-cystéine) ne favorise pas la mobilité des électrons dans les complexes c'est-à dire qu'il y aurait diminution des sites actifs. Dans le cas d'espèce nous dirons que la complexation a provoqué une baisse d'activité antimicrobienne. L'activité antifongique (*Candida albicans*) est également observée sur les complexes avec le ligand tridenté H_2L_2 comparativement aux complexes avec le ligand bidenté H_1L_1 qui ne présentent pas d'activité sur aucune des souches fongiques. En somme les composés hétérocycliques présentent plus d'activité antimicrobienne comparée aux autres ligands.

Tableau XXI : Concentrations minimales inhibitrices (CMI), des complexes à ligands mixtes.

Composés	Bactéries					Fongiques	
	Staphylococcus aureus Meticilline Resistance(ATCC 33591)	Klessiella pneumoniae (ATCC 700603)	Pseudomonas aeruginosa.	Staphylococcus aureus(ATCC 43300)	Escherishia coli	Candida albicans	Candida krusei
H ₁ L ₁	62.5	>125	125	62.5	31.25	125	>125
CuL1L	>125	>125	>125	>125	>125	>125	>125
NiL1L	>125	>125	>125	>125	>125	>125	>125
ZnL1L	>125	>125	>125	>125	>125	>125	>125
H ₂ L ₂	125	62.5	>125	125	125	31,25	>125
CuL2L	125	62.5	125	125	62.5	31,25	>125
NiL2L	>125	>125	>125	>125	>125	31,25	>125
ZnL2L	>125	>125	>125	>125	>125	31,25	>125
Ciprofloxacin	1	1	0.5	0.5	1	/	/
Fluconazole	/	/	/	/	/	0,0765	0,153

CMI sont actifs < 10 µg/mL, modérées lorsque $10 \leq \text{CMI} \leq 125$ µg/mL et faibles lorsque CMI > 125 µg/mL.

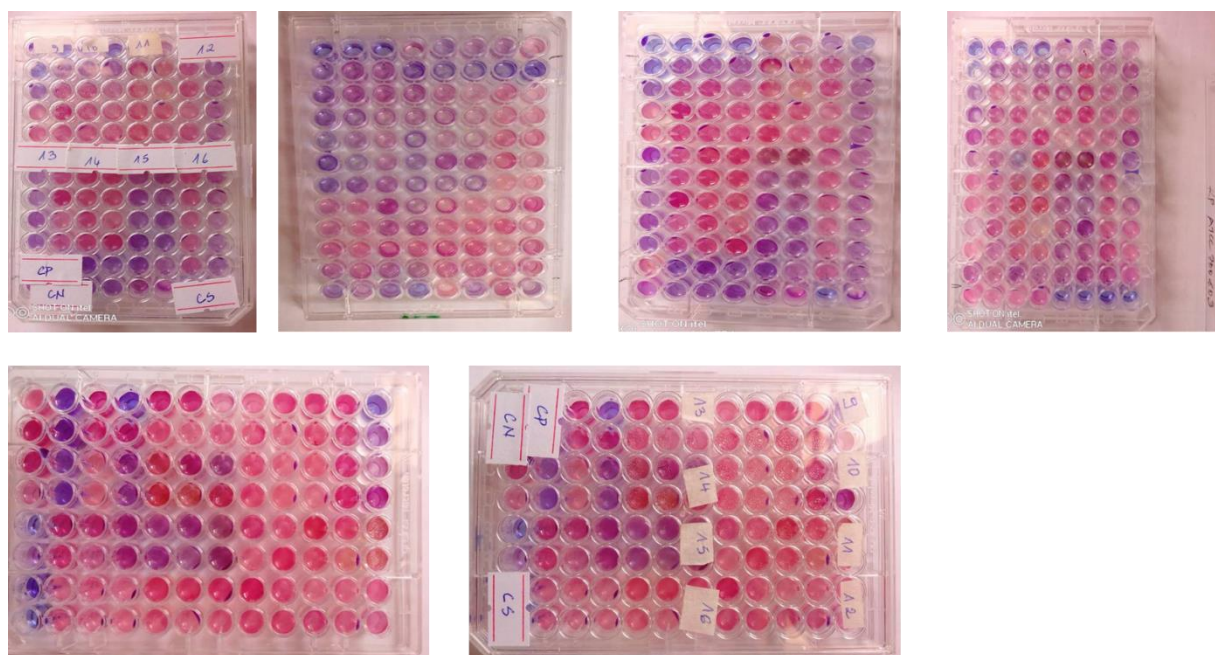
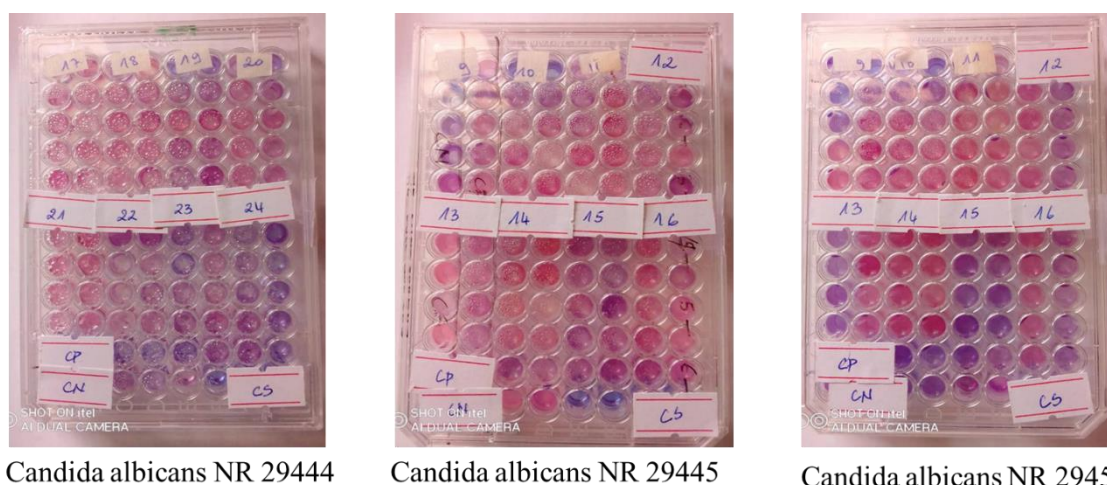


Figure 83 : Effet inhibiteur des complexes sur la croissance des bactéries testées : *E. coli*, *Staphylococcus aureus* Méricilline Resistance (ATCC 33591), *Klessiella pneumoniae*(ATCC700603), *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* (ATCC 43300)



Candida albicans NR 29444

Candida albicans NR 29445

Candida albicans NR 29451

Figure 84 : Effet inhibiteur des complexes sur la croissance des fongiques testées : *Candida albicans* NR 29451, *Candida albicans* NR 29444, *Candida albicans* NR 29445, *Candida krusei* M H1122

L'évaluation des propriétés antimicrobiennes des complexes synthétisés a été réalisée en milieu liquide comme le montre les Figures 83 et 84 ci-dessus. Parmi tous les complexes synthétisés au cours de ce travail de thèse, ce sont principalement les complexes de Cu(II) et de Zn(II) qui ont montré une activité antifongique et antibactérienne significative contre les champignons et les bactéries pathogènes utilisés. En revanche, aucun des ligands synthétisés n'a montré une activité significative sur les souches testées. Parallèlement aux complexes

synthétisés, les ligands et les sels métalliques ont été testés pour évaluer l'effet de la complexation sur les activités antimicrobiennes.

III.4.4. Etude des activités antioxydantes des ligands et des complexes

Notre organisme a besoin d'énergie pour fonctionner correctement. A cet effet, les cellules transforment les nutriments apportés par l'alimentation en énergie et en eau. Cette transformation génère environ 2% de molécules d'oxygène. L'oxygène peut s'avérer délétère en raison de son caractère oxydant, il est à l'origine de la formation de dérivés plus réactifs appelés radicaux libres. Les antioxydants apparaissent aujourd'hui comme la clé de la longévité et un allié pour lutter contre les maladies dégénératives. Ce sont des éléments protecteurs qui agissent comme des capteurs de radicaux libres [246]. Ces derniers sont produits quotidiennement par l'organisme ; ce sont des composés très réactifs comportant un électron célibataire. Ils sont nécessaires à des mécanismes vitaux mais, ils deviennent nocifs quand ils sont en excès et induisent certains dommages au niveau de la structure des organes en entraînant un stress oxydant. Ce stress contribue à la création de différentes maladies telles que les maladies cardiovasculaires, les cancers et la dégénérescence du système immunitaire [186,187]. Il serait donc important d'utiliser les antioxydants synthétiques qui pourront aider l'organisme à se défendre contre le stress oxydatif causé par un excès de radicaux libres.

L'évaluation de l'activité antioxydante des thiosemicarbazones, leurs complexes et de l'antioxydant standard (vitamine C), sur le radical DPPH a été évaluée à l'aide d'un Spectrophotomètre en suivant la réduction de ce radical qui s'accompagne par le passage de la couleur violette foncé (DPPH•) à la couleur jaune (DPPH-H) mesurable à 517 nm (Figure 89). Plus cette couleur change, plus le DPPH est réduit et plus l'activité antioxydante de l'échantillon est élevée [247]. Le degré de décoloration indique le potentiel de piégeage des radicaux libres de l'échantillon / antioxydant. Cette capacité de réduction est déterminée par une diminution de l'absorbance induite par des substances anti- radicalaires.

III.4.4.1. Méthode de piégeage des radicaux libres DPPH

Le test DPPH est une méthode simple, très rapide et efficace ; c'est un radical libre stable 2,2-diphényl- 1- picrylhydrazyle (DPPH) qui se réduit par les molécules antioxydantes, par acceptation d'un électron ou d'un hydrogène, la délocalisation de ce dernier lui confère une stabilité [27,28]. La capacité antioxydante est communément exprimée comme la concentration efficace (IC₅₀), qui correspond à la quantité d'échantillon nécessaire pour abaisser la concentration initiale du radical libre DPPH à 50%. Les résultats obtenus suites aux calculs des pourcentages d'activité antioxydante des ligands et des complexes à différentes concentrations

permet de faire une étude comparative des activités des ligands, des complexes et celles de la vitamine C (acide ascorbique) utilisé comme référence antioxydante.

Des mélanges de 25 μ L de chaque produit dissout dans le DMSO à différentes concentrations et de 75 μ L de la solution méthanolique de DPPH à 0,02%, ont été introduits dans une nouvelle microplaque et homogénéisés. Ensuite, Les mélanges ont été conservés à l'obscurité à température ambiante pendant 30 minutes afin d'éviter la dégradation du DPPH au contact de la lumière. La lecture a été effectuée en mesurant l'absorbance à 517 nm. L'activité de piégeage des radicaux où la capacité inhibitrice des composés testée a été calculée.

III.4.4.1.1. Etude de l'activité anti-radicalaire des thiosémicarbazones bidentées H1L1, H2L2 et de leurs complexes

Les Figures 85 et 86 représentent les courbes d'évolution du pouvoir antioxydant à des concentrations différentes. Les ligands H₁L₁ et H₃L₃ ainsi que leurs complexes ont tous des activités antioxydantes modérées comparées à celle de la vitamine C. Cette importante activité antioxydante des complexes est en accord avec la littérature qui stipule que la complexation pourrait augmenter l'activité antioxydante. Les courbes ci-dessous représentent la variation du pourcentage d'inhibition de la réduction du DPPH en fonction de la concentration de chaque composé. D'après les résultats représentés dans ces deux figures, les pourcentages d'inhibition du radical libre augmentent avec l'augmentation de la concentration pour l'acide ascorbique ainsi que pour les différents composés. Les bases de Schiff ont révélé un effet anti-radicalaire plus important que l'acide ascorbique à faibles concentrations, et assez similaire à 125 et 250 μ g/mL. L'acide ascorbique utilisé comme antioxydant standard a montré un effet maximal de 78,62% envers le radical DPPH à une concentration de 200 μ g/mL. Le pourcentage d'inhibition des complexes de CuL₁, ZnL₁, CuL₃ et ZnL₃ est inférieur à l'acide ascorbique pour toutes les concentrations utilisées. Le complexe de NiL₁ exhibe un pouvoir antioxydant plus important que la vitamine C à la plupart des concentrations de 25, 50 et 200 μ g/mL sauf à la concentration de 100 μ g/mL. Tandis que le complexe de NiL₃ a révélé un pouvoir antioxydant plus important que la vitamine C à la plupart des concentrations de 25 et 50 μ g/mL sauf à des concentrations de 100 et 200 μ g/mL. Ces résultats indiquent la présence d'un effet antioxydant pour tous ces composés. Les complexes de CuL₁, ZnL₁, CuL₃ et ZnL₃ présentent une activité antioxydante très satisfaisante à 200 μ g/mL avec les valeurs de pourcentage de 74,77%, 69,93%, 60,76% et 55,23% respectivement. Les complexes de NiL₁ et NiL₃ ont une activité antioxydante optimale de 79,64% et 70,76% respectivement. Ces pourcentages sont accompagnés par un changement de couleur (violet foncé -jaune) (Figure 89), ce qui confirme la formation de la forme réduite du radical DPPH [248].

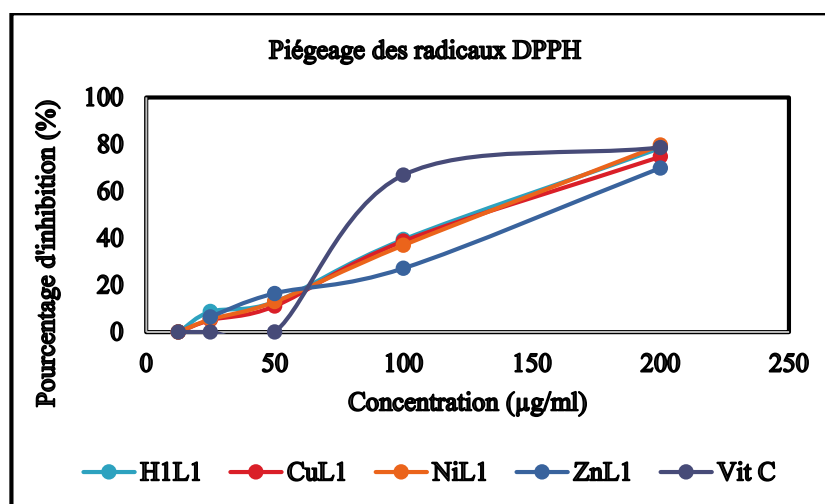


Figure 85 : Evolution du pouvoir antioxydant de la base de Schiff H₁L₁ et ses complexes.

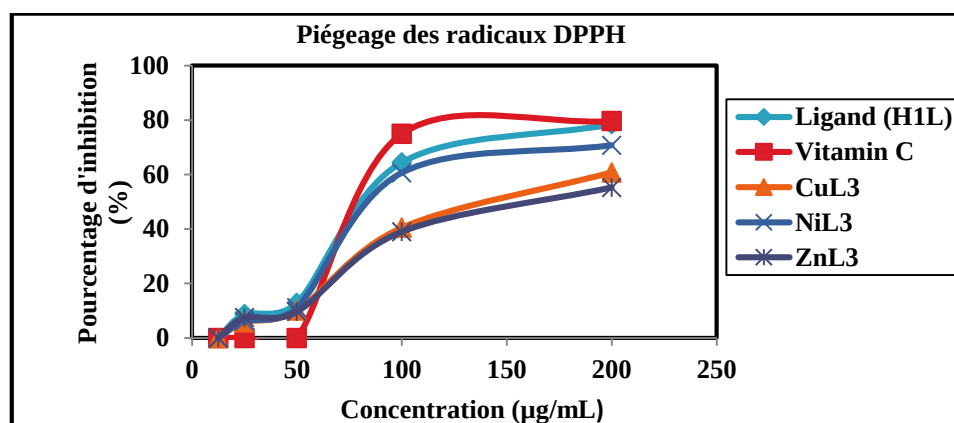


Figure 86 : Evolution du pouvoir antioxydant de la base de Schiff H₃L₃ et ses complexes.

Les résultats de la détermination des valeurs IC₅₀ des composés sont présentés dans le Tableau XXII. Les IC₅₀ sont inversement proportionnelles au pourcentage d'activité antioxydante. Donc pour les IC₅₀, les valeurs faibles reflètent un effet anti radicalaire important. Il est clair que la base de Schiff H₁L₁ (46,93 µg/mL) et le complexe de NiL1 (49,69 µg/mL) ont des activités anti radicalaires très significatives comparée aux autres composés Cu(II) et Zn(II) qui ont montré un effet de piégeage modéré sur le radical libre DPPH.

Tableau XXII : Valeurs IC₅₀ de la thiosémicarbazone (H₁L₁) et de ses complexes contre les radicaux DPPH.

Composés	Activité de piégeage des radicaux DPPH, IC ₅₀ (µg/mL)±SD
H1L1	46,9±7,5
[Ni(L1) ₂](NO ₃) ₂	49,7±3,2
[Zn(L1)Cl ₂]	73,4±2
[Cu(L1) Cl ₂]	54,0±4,9
Vitamin C	31±1

Par ailleurs une étude comparative des valeurs de IC_{50} des complexes dérivés des ligands H_1L_1 et H_3L_3 montre que les complexes avec le ligand H_1L_1 ont des activités anti radicalaires significatives comparées à celles des complexes avec le ligand H_3L_3 cela peut être influencé par les atomes que possèdent les ligands car dans le cas du ligand H_3L_3 le soufre contenu dans le cycle peut réduire l'activité du complexe.

III.4.4.1.2. Etude de l'activité anti-radicalaire de la thiosémicarbazone tridentée (H_2L_2) et de leurs complexes

Les résultats de l'activité de piégeage des radicaux libres des composés à différentes concentrations sont présentés dans la Figure 86. Le ligand présente une activité de piégeage modérée. Le complexe Ni(II) (95,09 %) indique une activité de piégeage significative c'est à dire plus élevée par rapport au ligand (78,00%) et proche à la vitamine C (99,97%). Cette observation pourrait être due à la mobilité des électrons libres dans les complexes et à la déprotonation du ligand pendant la chélation [249]. Le complexe de Zn(II) présente une activité de piégeage modérée. Le complexe de Cu(II) n'exhibe aucune activité de piégeage en raison de la non libération des électrons dans le complexe.

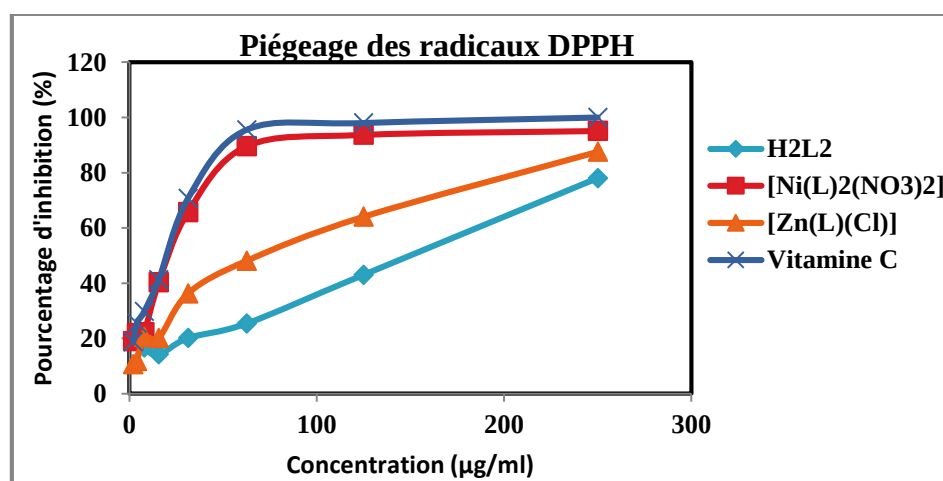


Figure 87 : Evolution du pouvoir antioxydant de la thiosémicarbazone H_2L_2 et ses complexes.

Les résultats de la détermination des valeurs IC_{50} des composés sont présentés dans le Tableau XXIII. L'activité antioxydante accrue de ce complexe peut être attribuée à l'effet attracteur d'électrons de l'ion Ni(II) qui facilite la libération d'hydrogène pour réduire le radical DPPH [250]. Cette libération de protons est très prononcée dans le complexe Ni(II), avec une valeur IC_{50} de 1,52 µg/mL obtenue. La base de Schiff (8,72 µg/mL) et le complexe de Zn(II) (5,74 µg/mL) ont montré une activité de piégeage modérée. Alors que le complexe Cu(II) n'a montré aucun effet de piégeage sur le radical libre DPPH.

Tableau XXIII : Valeurs IC₅₀ de la base de Schiff et de ses complexes contre les radicaux DPPH.

Composés	Activité de piégeage des radicaux DPPH, IC ₅₀ (µg/mL)±SD
HL	8.7±0.8
[Ni(HL) ₂](NO ₃) ₂	1.52±0.02
[Zn(L2)Cl]·H ₂ O	5.7±0.2
[Cu(L2)(NO ₃)]·H ₂ O	-
Vitamin C	0.47±0.01

Au regard de tous les résultats obtenus il apparait que les complexes de nickel avec les différentes bases de Schiff montrent une activité significative de piégeage des radicaux libres par rapport aux autres complexes. Cette observation pourrait être due à la mobilité des électrons libres dans les complexes et à la déprotonation du ligand pendant la chélation. Lorsqu'on compare les effets anti radicalaires des thiosémicarbazones bidentées H₁L₁ et H₃L₃, et celui de la thiosémicarbazone tridentée H₂L₂ en regardant leurs structures, on pourrait dire que l'effet stérique du cycle benzoyl entraîne la diminution de l'effet anti radicalaire.

III.4.4.2. Etude des activités antioxydantes des complexes à ligands mixtes

III.4.4.2.1. Etude de l'activité anti-radicalaire des complexes à ligands mixtes de CuL1L, NiL1L et ZnL1L

Les pourcentages d'inhibition des complexes et de l'antioxydant standard sont présentés dans la Figure 88. L'activité antioxydante de l'acide ascorbique utilisé comme produit standard, est comparativement plus efficace que celle des complexes. D'après les résultats obtenus, on observe que les valeurs des concentrations sont inférieures à ceux des ligands et de la vitamine C. A des concentrations allant de 25 à 50 µg/ml les complexes de CuL1L et NiL1L présentent des activités élevées comparés à la vitamine C mais reste faible par rapport au ligand ; par contre à des concentrations de 100 à 200 µg/ml l'activité des complexes reste faible comparé à l'acide ascorbique utilisé comme référence. Il s'ensuit donc que ces composés ont une l'activité antioxydante à une certaine concentration.

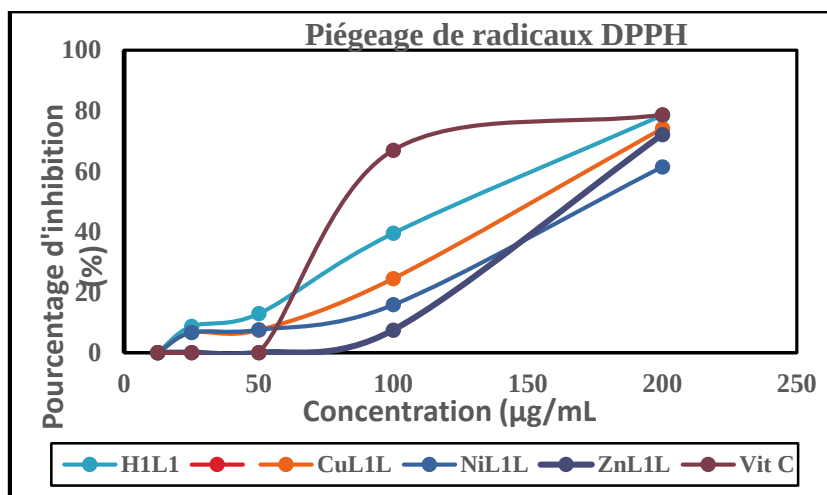


Figure 88 : Evolution du pouvoir antioxydant des complexes à ligands mixtes de CuL1L, NiL1L et ZnL1L

III.4.4.2.2. Etude de l'activité anti-radicalaire des complexes à ligands mixtes de CuL2L, NiL2L et de ZnL2L

Il ressort de cette courbe que la base de Schiff H_2L_2 et le complexe de ZnL2L ont un faible pouvoir oxydant aux différentes concentrations 15,62 ; 31,25 ; 65,5 ; 125 comparée à l'acide ascorbique. Contrairement au complexe de CuL2L où le pourcentage d'inhibition a été moins important (18,75%, 22,13%, 25,17%, 30,43% et 46,89% respectivement à toutes les concentrations), ce pourcentage n'est pas accompagné par un changement de couleur (Figure 89). Le complexe de Ni(II) par contre présente une activité de piégeage des radicaux libres significative sur toutes les concentrations. Ce qui confirme l'hypothèse selon laquelle le pourcentage d'inhibition du complexe augmente avec l'augmentation de la concentration. Par ailleurs, le Tableau XXIV montre les valeurs des IC_{50} et révèle le quasi inexistant du pouvoir inhibiteur du complexe de cuivre donc ce complexe n'a aucun effet sur les radicaux libres. Par contre les complexes de Ni(II) (5.63 µg/mL) et Zn(II) (9.14 µg/mL) indiquent un effet inhibiteur modéré sur les radicaux libres.

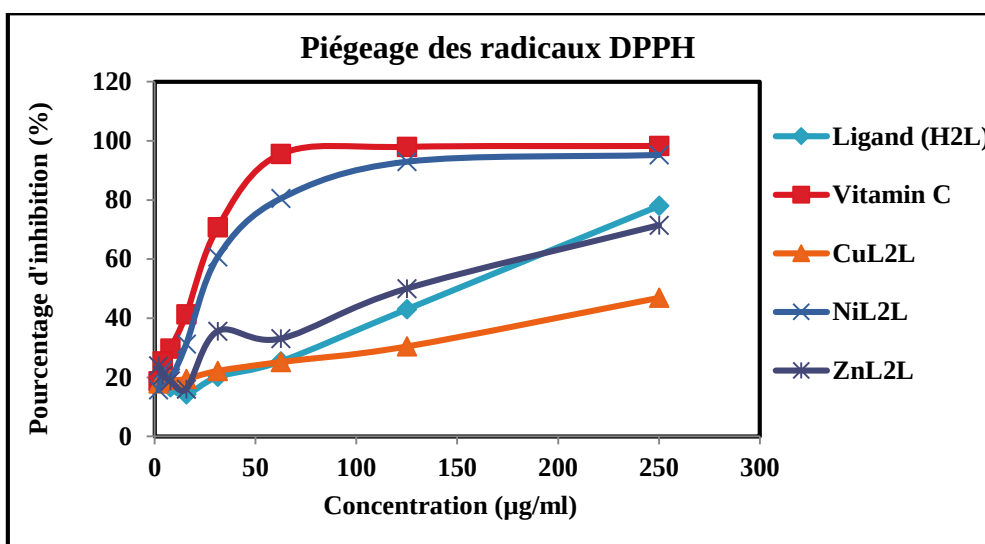


Figure 89 : Evolution du pouvoir antioxydant des complexes à ligands mixtes de CuL2L, NiL2L et de ZnL2L.

Tableau XXIV : Valeurs IC₅₀ de la base de Schiff et de ses complexes contre les radicaux DPPH.

Composés	Activité de piégeage des radicaux DPPH, IC ₅₀ (µg/mL)±SD
H ₂ L ₂	8.7±0.8
[NiL2.L](NO ₃) ₂	5.6±0.8
[ZnL2.L(Cl)]·H ₂ O	9.1±0.8
[CuL2.L(NO ₃)]·H ₂ O	-
Vitamin C	0.47±0.01

Au regard de tous les résultats obtenus il apparaît que l'ajout du second ligand n'a pas eu une grande influence sur les données de l'activité antioxydante des complexes à ligand mixtes. On pourrait dire que l'effet stérique des cycles aromatiques des ligands entraîne une augmentation de l'effet anti radicalaire ce qui rend difficile la libération du proton pour réduire le DPPH. Il apparaît également que l'activité est plus élevée avec le ligand H₂L₂ comparé au ligand H₁L₁. Cette observation pourrait être due à la mobilité des électrons libres dans les complexes et à la déprotonation du ligand pendant la chélation. Les complexes synthétisés pourraient être une méthode alternative pour des activités antioxydantes.



Figure 90 : Coloration graduée des solutions, photographiées lors de l'expérience

III.4.5 Réduction du fer : Méthode FRAP

Le pouvoir réducteur d'un composé est associé à son pouvoir anti-radicalaire. Cette technique permet de mesurer la capacité des composés testés à réduire le fer ferrique (Fe^{3+}) présent dans le complexe $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ en fer ferreux (Fe^{2+}). C'est une méthode de mesure du pouvoir des composés synthétisés à réduire le fer ferrique Fe^{3+} en fer ferreux Fe^{2+} qui est l'un des mécanismes antioxydants. C'est une technique rapide, facile et reproductible.

III.4.5.1. Etude du pouvoir réducteur des complexes dérivés des thiosémicarbazones

III.4.5.1.1. Etude du pouvoir réducteur des thiosémicarbazones bidentées et de leurs complexes

Dans cette étude, par la méthode *FRAP*, tous les ligands (H_1L_1 , H_2L_2 , H_3L_3) et leurs complexes respectifs (Figures 91 et 92) ont été testés et les résultats obtenus ont permis de tracer des courbes pour les composés qui ont montré une activité antioxydante. D'après ces résultats, il apparaît que la capacité de réduction du fer est proportionnelle à l'augmentation de la concentration des échantillons. En comparant les résultats obtenus avec l'acide ascorbique, qui est un composé réducteur par excellence, utilisé comme standard, ce dernier présente un pouvoir réducteur plus important. La réduction du complexe de cyanure ferrique à la forme ferreux en donnant un électron, a été indiquée par l'apparition d'une couleur rouge brique à la fin de la réaction.

La quantité de Fe^{2+} augmente avec l'augmentation de la concentration à 700 nm. Les résultats obtenus montrent que la capacité des produits à pouvoir réduire le fer est largement inférieure à celle de l'acide ascorbique. A la concentration de 200 $\mu\text{g/mL}$, le pouvoir réducteur est beaucoup plus important pour le ligand et le complexe de nickel par rapport au complexe de zinc. Quelques études antérieures ont également montré que le pouvoir réducteur d'un composé peut servir comme un indicateur significatif de son potentiel antioxydant.

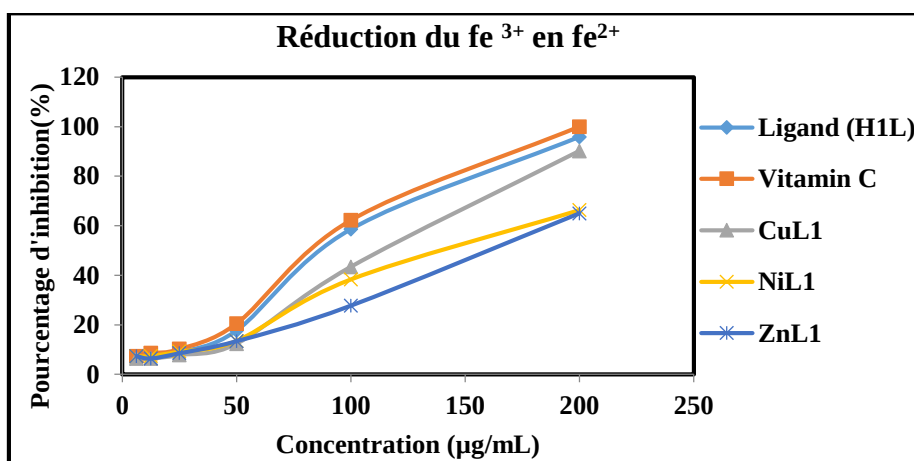


Figure 91 : Pouvoir réducteur des ions ferriques des complexes

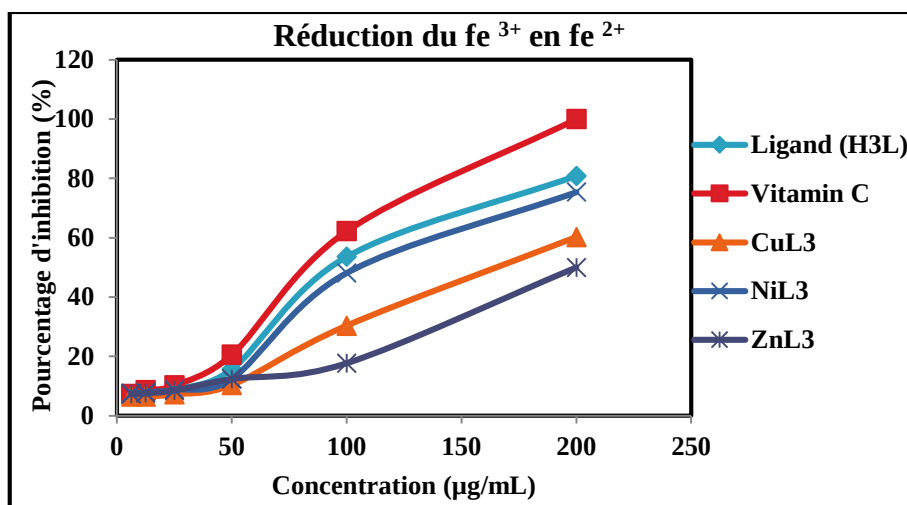


Figure 92 : Pouvoir réducteur des ions ferriques des complexes

Il ressort des Figures 91 et 92 que les complexes présentent des pouvoirs réducteurs inférieurs à celle de la référence acide ascorbique (Vit C), pour ce dernier la réduction est presque totale à une concentration de 200 µg/mL. Le classement par ordre décroissant montre acide ascorbique (VitC) > Ni(II) > Cu(II) > Zn(II). Le pouvoir réducteur du complexe de Ni(II) dans les deux ligands est probablement dû à la présence du groupement amine qui, peut servir comme donneur d'électron.

III.4.5.1.2. Etude du pouvoir réducteur des thiosémicarbazones tridentées et de leurs complexes

Seul le complexe Ni(II), présenté dans le Tableau XXV, a montré une capacité de réduction du fer ferreux. Ce résultat indique que la capacité de réduction des composés dépend de la concentration. Les résultats montrent que la réduction du fer par la méthode FRAP est plus prononcée dans le complexe $[\text{Ni}(\text{L}_2)_2](\text{NO}_3)_2$, ce qui signifie que NiL2 a la capacité de réduire l'ion ferrique et a la meilleure activité de piégeage des radicaux libres par rapport à

toutes les autres études sur les complexes. Les complexes de base de Schiff, de Cu(II) et de Zn(II) ne sont pas capables de réduire les ions ferriques [251]. Tous les résultats ci-dessus confirment que le complexe Ni(II) possède la meilleure activité antiradicalaire par rapport à tous les autres composés synthétisés.

Tableau XXV : Valeurs de IC₅₀ des complexes avec le ligand H₂L₂.

Composés	FRAP (Antioxydant réducteur d'ion) EC ₅₀ (µg/mL) ± SD
H ₂ L ₂	-
[Ni(L ₂) ₂](NO ₃) ₂	17.4±1.7
[Zn(L ₂)Cl]·H ₂ O	-
[Cu(L ₂)(NO ₃)]·H ₂ O	-
Vitamin C	12.1±0.8

III.4.5.2. Etude des activités antioxydantes des complexes à ligands mixtes

Les complexes à ligands mixtes n'ont presque pas de pouvoir de réduction du fer par la méthode FRAP (Tableau XXVI). Cette quasi inexistence de l'activité est probablement due au fait que l'ajout du second ligand diminue les sites actifs des complexes ne pourront donc pas fournir les électrons nécessaires au mécanisme de réduction du fer par la méthode FRAP.

Tableau XXVI : Valeurs de IC₅₀ des complexes à ligands mixtes.

Composés	FRAP (Antioxydant réducteur d'ion), EC ₅₀ (µg/mL) ± SD
NiL1L	-
CuL1L	-
ZnL1L	-
NiL2L	-
ZnL2L	-
CuL2L	-
Vitamin C	12.1±0.8

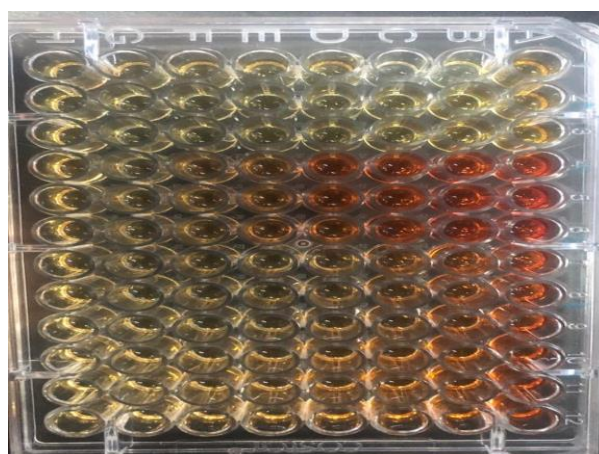


Figure 93 : Coloration graduée des solutions, photographiées lors de l'expérience

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

Le présent travail avait pour objectif de synthétiser, caractériser les composés de coordination et d'évaluer leur activité sur les souches fongiques, bactériennes et les radicaux libres. Tout d'abord, deux thiosémicarbazones bidentés et une thiosémicarbazone tridenté ont été synthétisés respectivement par réaction de condensation entre la thiosémicarbazide et la p-diméthylaminobenzaldéhyde (H_1L_1), la 2-thiophénecarboxaldéhyde (H_3L_3) et la 2-benzoylpyridine (H_2L_2). Ensuite les complexes de Cu(II), Ni(II) et Zn(II) avec les thiosémicarbazones ont été synthétisés. Enfin, les complexes à ligands mixtes de Cu(II), Ni(II) et Zn(II) dérivés des différentes thiosémicarbazones et de la L-cystéine ont également été synthétisés. Ces composés ont été synthétisés par la méthode de chauffage à reflux.

Les thiosémicarbazones et les complexes ont été caractérisés à l'aide des méthodes physico-chimiques, spectroscopiques et thermiques connues. La structure cristalline du ligand (H_1L_1) a été également élucidée et cristallise dans un système cristallin Triclinique avec le groupe d'espace P-1(2) et un nombre de motifs par maille $Z=4$. Les formules moléculaires des composés ont été obtenues par l'analyse élémentaire à travers la comparaison des teneurs en C, H, N et S théoriques et expérimentales. L'analyse des spectres bidimensionnels 2D sont en accord avec les spectres 1D (RMN- 1H et RMN- ^{13}C), confirmant les structures des thiosémicarbazones obtenues. L'analyse des spectres infrarouges des composés ont montré les pics caractéristiques, elle a également mis en évidence les différentes liaisons présentes dans les thiosémicarbazones et leurs complexes cela par le biais de leurs fréquences caractéristiques. Il en ressort que les thiosémicarbazones H_1L_1 et H_3L_3 se sont coordonnées aux métaux à travers les atomes d'azote du groupe azométhine et de soufre, tandis que la thiosémicarbazone H_2L_2 s'est coordonnée aux métaux de transition à travers les atomes d'azote du groupe azométhine, de soufre aussi avec l'atome d'azote du cycle pyridine confirmant ainsi les natures bidentée et tridentée des thiosémicarbazones synthétisées. La spectroscopie UV-visible a permis de mettre en évidence les différentes transitions dans les complexes, justifier leurs couleurs et prévoir leurs structures géométries.

Les complexes dérivés des thiosémicarbazones uniquement ont montré un environnement plan carré autour du métal pour CuL1 et CuL2, tandis qu'un environnement octaédrique et tétraédrique a été envisagé autour du métal pour les complexes de Ni(II) et Zn(II). Par ailleurs, les complexes à ligands mixtes ont montré un environnement octaédrique autour du métal pour CuL1L, NiL1L, CuL2L, NiL2L et ZnL2L, tandis qu'un environnement tétraédrique autour du métal a été envisagé pour ZnL1L. Les mesures conductimétriques ont présenté les natures moléculaires de tous les complexes, à l'exception des complexes de NiL2

et de ZnL1L qui sont électrolytiques. L'analyse thermogravimétrique indique que tous les complexes se décomposent en une étape entre 100 et 1000°C.

L'un des objectifs de ce travail a été d'étudier les activités biologiques des composés synthétisés. Les activités antibactériennes et antifongiques des bases de Schiff et de leurs complexes correspondant, ont été évaluées par la méthode de diffusion à travers la détermination des concentrations minimales inhibitrices (CMI). Tandis que, leurs activités antioxydantes ont été évaluées par la méthode DPPH, à travers la comparaison des pourcentages d'inhibition du radical DPPH et la méthode FRAP, afin d'évaluer le pouvoir réducteur fer ferrique Fe^{3+} en fer ferreux Fe^{2+} des composés.

Ainsi, les tests antibactériens, antifongiques et antioxydants ont été évalués sur tous les complexes. Ces études biologiques ont montré que certains complexes se sont révélés être actifs sur certaines souches microbiennes. Il ressort de l'étude des activités antimicrobiennes que, les souches microbiennes choisis sont plus résistantes à nos composés. Les ligands H₁L₁ et H₃L₃ sont plus actifs que les complexes des thiosémicarbazons sur les souches bactériennes *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* (ATCC 43300), *Staphylococcus aureus* Meticilline Resistance (ATCC 33591) tandis que les complexes CuL1, ZnL3 se sont révélés actif que les ligands sur *Candida albicans*. Par ailleurs, les complexes de CuL2 et ZnL2 ont montré une activité modérée sur les souches bactériennes de *Staphylococcus aureus* (ATCC 43300), *Klessiella pneumoniae* (ATCC 700603), *Escherichia coli* comparé au ligand. Seul le complexe CuL2 (3.9 µg/mL) s'est révélé être plus actif que la Gentamicyn (8 µg/mL) choisie sur *Staphylococcus aureus* Meticilline Résistance (ATCC 33591). Par contre, ces complexes sont moins actifs sur les souches fongiques comparés à la référence utilisée. Les complexes à ligands mixtes sont moins actifs sur les souches microbiennes utilisées en comparaison aux références choisies. Les activités antibactériennes élevées des complexes, comparées à celles des ligands est en accord avec la littérature, qui stipule que la complexation pourrait augmenter l'activité antimicrobienne.

Concernant les tests antioxydants, deux méthodes ont été utilisées : la méthode DPPH et la méthode FRAP. Le pouvoir antioxydant par la méthode DPPH: Les ligands H₁L₁, H₃L₃ et les complexe de NiL1 et NiL3 et CuL1 ont montré une activité modérée contre le radical libre 2,2-diphényl-1-picryl-hydrazyle (DPPH) en comparaison à l'antioxydant de référence (Vitamine C). Par contre le ligand H₂L₂ a montré une activité antioxydante faible comparé aux complexes de NiL2 et ZnL2 contre le radical libre 2,2-diphényl-1-picryl-hydrazyle (DPPH) en comparaison à l'antioxydant de référence (Vitamine C) : Vit C > NiL2 > ZnL2 > H₂L₂. Lorsqu'on compare les effets anti radicalaires de tous les complexes, nous voyons que les complexes de

nickel avec les différents ligands, montrent une activité significative de piégeage des radicaux libres par rapport aux autres complexes. Cette observation pourrait être due à la coordination de la DPPH radicalaire à l'ion métallique. Par contre, les complexes à ligands mixtes montrent une activité faible comparée aux ligands et à la vitamine C utilisé comme standard, ce qui fait que les complexes à ligands mixtes n'ont pas eu une grande influence sur le radical DPPH. On pourrait dire que, l'effet stérique des cycles aromatiques des ligands entraîne une augmentation de l'effet anti radicalaire rendant ainsi difficile la libération de son proton pour réduire le DPPH. Seuls les complexes de CuL1, NiL3 et NiL2 ont montré une activité antioxydante proche à la vitamine C par la méthode FRAP. Les résultats obtenus dans ce travail montrent clairement, que les complexes présentent de propriétés intéressantes, qui pourront avoir une importante application dans l'industrie pharmaceutique ainsi qu'une utilité potentielle dans l'industrie alimentaire.

Les résultats obtenus permettent d'envisager des perspectives nouvelles visant l'enrichissement de cette étude. Dès lors, dans l'objectif d'améliorer ce travail ; nous envisageons

- Tester ces composés sur d'autres souches microbiennes afin d'évaluer leur pouvoir antimicrobien.
- Utiliser ces complexes comme précurseurs pour la préparation des nanoparticules pour diverses applications.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES

- [1] L. Kathryn Haas, J. Katherine Franz, “ Application of Metal Coordination Chemistry To Explore and Manipulate Cell Biology”, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 12, 4427–4437.
- [2] A. Martins, H. Vieira, H. Gaspar, S. Santos “ Marketed Marine Natural Products in the Pharmaceutical and Cosmeceutical Industries: Tips for Success”, *Mar. Drugs*, **2014**, 12, 1066-1101.
- [3] N. Maximilian Kopylovich, J. Armando L. Pombeiro, “ Coordination chemistry of 1,3,5-triazapentadienes”, *Coor. Chem. Rev*, **2011**, 255, 339–355.
- [4] X. Wen-Jing, C. Kun-Peng, Y. Zhang, Y. Ma, Quan-Wen Li, “ Two new Co(II) coordination polymers based on redox-active ligands: Structure, Chromism and Magnetism”, *J. of Mol.Stru*, **2021**, 1231, 129948.
- [5] Y. Garcia, N. Adarsh, D. Anil Naik “ Crystal Engineering of FeII Spin Crossover Coordination Polymers Derived from Triazole or Tetrazole Ligands”, *Chimia*, **2013**, 67, 411–418.
- [6] E.N. Mainsah, S.J.E. Ntum, M.A. Conde, G.T. Chi, J. Raftery, P.T. Ndifon, Synthesis, Characterization and Crystal Structure of Cobalt (II) Complex of a Schiff Base Derived from Isoniazid and Pyridine-4-Carboxaldehyde, *Crystal Struc. Theory and Applications*, **2019**, 8 45.
- [7] E. Raczuk, B. Dmochowska, J. Samaszko-Fiertek, J. Madaj, “ Different Schiff Bases—Structure, Importance and Classification”, *Molecules*, **2022**, 27, 787.
- [8] A. Ashraf Aly, M. Elham Abdallah, A. Salwa Ahmed, M. Mai Rabee,” Transition Metal Complexes of Thiosemicarbazides, Thiocarbohydrazides, and Their Corresponding Carbazones with Cu(I), Cu(II), Co(II), Ni(II), Pd(II), and Ag(I)—A Review”, *Molecules* **2023**, 28, 1808.
- [9] D. Mech, A. Kurowska, N.Trotsko,” The Bioactivity of Thiazolidin-4-Ones: A Short Review of the Most Recent Studies”, *Int J Mol Sci.*, **2021**, 22(21), 11533.
- [10] V. Kamat, R. Santosh, B. Poojary, P. Suresh Nayak, B. Karan Kumar, “ Pyridine- and Thiazole-Based Hydrazides with Promising Antiinflammatory and Antimicrobial Activities along with Their In Silico Studies”, *ACS Omega*, **2020**, 5, 39, 25228-25239.
- [11] X. Jiang, A. Lauren Fielding, H. Davis, W. Carroll, C. Edward Lisic, E. Joseph Deweese, “ Inhibition of Topoisomerases by Metal Thiosemicarbazone Complexes”, *Mol. Sci.*, **2023**, 24, 12010.
- [12] E. Ullah Mughal, M. Mirzaei, A. Sadiq, S. Fatima, A. Naseem, N. Naeem, N. Fatima, S. Kausar, A. Ali Altaf, M. Naveed Zafar, B. Ahmad Khan, “ Terpyridine-metal complexes:effects of different substituentson their physico-chemicalproperties and densityfunctional theory studies”, *R. Soc. OpenSci.*, **2012**, 7, 8.

- [13] M. Azharul Arafath, “ Thiosemicarbazone Schiff base ligands and their complexes with nickel, palladium and platinum show anticancer and antibacterial activities”, *J. of Sul. Chem.*, **2023**, 22, 55711.
- [14] H. Walaa Mahmoud, G. Gehad Mohamed, Y. Omnia El-Sayed,” Coordination compounds of some transition metal ions with new Schiff base ligand derived from dibenzoyl methane. Structural characterization, thermal behavior, molecular structure, antimicrobial, anticancer activity and molecular docking studies”, *Appl Organometal Chem.*, **2017**, 4051.1-21.
- [15] Irena Kostova,” The Role of Complexes of Biogenic Metals in Living Organisms”, *Inorganics*, **2023**, 11, 56.1-30.
- [16] Klaudia Jomova, Marianna Makova, Suliman Y. Alomar, Saleh H. Alwasel, Eugenie Nepovimova, Kamil Kuca, Christopher J. Rhodes, Marian Valko,” Essential metals in health and disease”, *Chemico-Biological Interactions*, **2022**, 367, 110173.
- [17] R. Ganguly, B. Sreenivasulu, J. Jagadese Vittal,” Amino acid-containing reduced Schiff bases as the building blocks for metallasupramolecular structures”, *Coor. Chem. Rev.*, **2008**, 252, 1027–1050.
- [18] A. Stănilă, C. Braicu, S. Stănilă, M. POP,” Antibacterial Activity of Copper and Cobalt Amino Acids Complexes”, *Not Bot Horti Agrobo*, **2011**, 39(2), 124-129.
- [19] R. Jones, “Global epidemiology of antimicrobial resistance among community-acquired and nosocomial pathogens: a five-year summary from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program”, *Semin. Respir. Crit. Care. Med*, **2003**, 24, 121–134.
- [20] K. S. Suslick, T. J. Reinert, “Synthetic Analogs of O₂ Binding Heme Proteins”, *J. Chem Ed*, **1985**, 62, 974-982.
- [21] Helmut Sies, “ Oxidative Stress: From Clinical Application”, *The American J. of Medicine*, **1991**, 91, 3C-36S.
- [22] S. Intan, B. Mahiran, W. Kim, E. Siti, R. Hamid, I. Maznah , ” In vitro antioxidant, cytotoxic and phytochemical studies of *Clinacanthus nutans* Lindau leaf extracts”, *Afr. J. Pharm. Pharmacol.*, **2015**, 9(34), 861-874.
- [23] F. S. Nworie, “ Emerging Trends in Coordination Polymers and Metal-Organic Frameworks: Perspectives, Synthesis, Properties and Applications”, *Arch. org. inorg. chem. sci.*, **2018**, 1, 001-012.
- [24] Z. Jaffar, N. Yunus, M. Shaharun, M. Allim, A. Rahim, “Incorporated Metal–Organic Framework Hybrid Materials for Gas Separation, Catalysis and Wastewater Treatment”, *Processes*, **2022**, 10, 2368.
- [25] P. Camille, “ Present and future of MOF research in the field of adsorption and molecular separation”, *Curr. Opin. Chem. Eng.*, **2018**, 20, 132-142.
- [26] C. Jian-Qiao, Yue-Peng., F. Hua-Cai, Z. Zheng-Yuan, Z. Xu-Lin, Z. Gang, Z. Zhong, “Construction of Three-Dimensional Metal-Organic Frameworks with Helical Character

- through Coordinative and Supramolecular Interactions'', *Cryst. Growth Des.*, **2009**, 9(3), 1610-1612.
- [27] A. Noor, J. Christia, C. Somboon, J. Tatjana Verpoort.,'' Flexibility in Metal–Organic Frameworks: A Basic Understanding'', *Catalysts*, **2019**, 9, 512.
- [28] L. Zu-Jin, L. Jian, H. Maochun, C. Rong, ''Metal-organic Frameworks Based on Flexible Ligands (FL-MOFs): Structures and Applications'', *J. Name.*, **2013**, 00, 1-3.
- [29] W. Chiyu, H. Ying, S. Xiaodong, S. Zhiguang, '' Terpyridine-metal complexes: Applications in catalysis and supramolecular chemistry'', *Coord. Chem. Rev.*, **2019**, 385, 1-19.
- [30] M. Harrowfielda., H. Gholam, A. Soudi, '' Supramolecular Influences on Metal Ion Coordination: Lead(II) under Eight-coordination'', *Supramol. Chem. Supramol. Chem.*, **2003**, 15(5), 367-373.
- [31] E. Dmitry Arkhipov, V. Alexander Lyubeshkin, D. Alexander Volodin, A. Alexander Korlyukov., '' Molecular Structures Polymorphism the Role of F . . . F Interactions in Crystal Packing of Fluorinated Tosylates'', *Crystals*, **2019**, 9, 242.
- [32] V. Anna Vologzhanina, '' Intermolecular Interactions in Functional Crystalline Materials: From Data to Knowledge'', *Crystals*, **2019**, 9, 478.
- [33] Kuate M. Conde, Ngandung E. Mainsah, Paboudam, A. G., Tchieno F. M. M., Ketchemen K. I. Y., Tonle Kenfack I., Ndifon, P. T., ''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 (H2L1)'', *J. Chem.*, **2020**, 2020, 1-21.
- [34] E. Usama, '' Transition metal complexes of 3-acetylpyridine 4N-(2-pyridyl) thiosemicarbazone (HAPS); structural, spectroscopic, and biological studies'', *J. Coord. Chem.*, **2012**, 65(4), 629-642.
- [35] S. Renu, N. Meena, A. Manoj, S. Hemant, '' Synthesis, characterization and antimicrobial activities of some mixed ligand complexes of Co(II) with thiosemicarbazones and N-protected amino acids'', *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, **2009**, 24(1), 197–204.
- [36] S. R. Duraisamy, P. Ganesan, S. Nattamai, H. R. Joseph, R. Rajalingam, N. Karuppannan, '' Effect of terminal N-substitution in 2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carbaldehyde thiosemicarbazones on the mode of coordination, structure, interaction with protein, radical scavenging and cytotoxic activity of copper(II) complexes'', *Dalton Trans*, **2011**, 40, 4548.
- [37] A. Ana Mari'a, M. Yanko, S. Evgenia, T. Mari'a Garland, B. Ricardo, ''A discrete dinuclear Cu(II)/Gd(III) complex derived from a Schiff base ligand, [CuGd(ems)(NO₃)₃H₂O]Cu(ems) (ems: N,N'-ethylenebis-5-methoxy salicylaldimine)'', *Inor. Chim. Acta.*, **2002**, 335, 1- 6.
- [38] C. Gökhan, K. Muhammet, M. Vickie, U. Serhan, G. Aysegül, T. Mehmet, '' Tetradentate Schiff base ligands and their complexes: Synthesis, structural characterization, thermal,

- electrochemical and alkane oxidation'', *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol.*, **2012**, 95, 382–398.
- [39] M. Amina, M. Tariq, M. Elsegood, G.W. Weaver, '' Synthesis and Characterization of New Schiff Base Transition Metal Complexes Derived from Drug Together with Biological Potential Study'', *J. Nucl. Med.*, **2016**, 7(6), 2-4.
- [40] A. Sreekanth, J. Marthakutty, H.-K. Fun, K.M. Prathapachandra, ''Formation of manganese(II) complexes of substituted thiosemicarbazones derived from 2-benzoylpyridine: Structural and spectroscopic studies'', *Polyhedron*, **2006**, 25, 1408-1414.
- [41] S. Anitha, J. Karthikeyan, S. A. Nityananda, R. Lakshmisundaram, '' Nickel (II) complex of p-[N, N-bis(2-chloroethyl)amino]benzaldehyde-4-methyl thiosemicarbazone: Synthesis, structural characterization and biological application'', *Polyhedron*, **2013** , 50, 264–269.
- [42] S. F. Karina, F. Lucas, C. Diego, C. P. Mauro, M. F. Leite, E. M. Souza–Fagundes, N. L. Speziali, M. C. Isolda, B. Heloisa, '' 2-Benzoylpyridine-N(4)-tolyl thiosemicarbazones and their palladium(II) complexes: Cytotoxicity against leukemia cells'', *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, 17, 7138–7144.
- [43] S. Jaesool, N. J. Rama, N. F. Mohammad, '' Biological Applications of Thiosemicarbazones and Their Metal Complexes'', *Asian J. Chem.*, **2013**, 25(10), 5838-5840.
- [44] A. Abdel-Aziz, M. S. Abduh, A. S. Sultan, N.Al-Gabri, '' Synthesis, Characterization and Biological Activities of New Schiff Base Compound and Its Lanthanide Complexes'', *Pharmaceuticals*, **2022**, 15, 454.
- [45] J. Jackson, G. Niklas, V. Verónica, C. Alvaro, E. G. Pérez, L. García-Río, G. S. José, E. A. Margarita, '' Supramolecular Control of Reactivity toward Hydrolysis of 7-Diethylaminocoumarin Schiff Bases by Cucurbituril Encapsulation'', *ACS Omega*, **2021**, 6, 10333-10342.
- [46] M. Amina, M. Tariq, Elsegood MR. , G.W. Weaver, ''Synthesis and Characterization of New Schiff Base Transition Metal Complexes Derived from Drug Together with Biological Potential Study'', *J. Nucl. Med.*, **2016**, 7:6, 1-4.
- [47] S. Arulmurugan, P. K. Helen, B.R. Venkatraman, ''Biological activities of schiff base and its complexes: a review'', *J. Rasayan Chem.*, **2010**, 3(3), 385-410.
- [48] T. T. Kirubel, '' Antioxidant Activity of Schiff Bases and Their Metal Complexes: A Recent Review'', *J. Pharm. Med. Res.*, **2017**, 3(1), 73-77.
- [49] N. Al-barki, A. Maihu, M. El-ajaily, H. Taghreed Al-Noor, '' Synthesis and Physiochemical Studies of Some Mixed Schiff Bases Complexes'', *J. Chem.*, **2016** ,1(3), 66-75.

- [50] G. Pronoy, K. D. Shishir, H. A. Mosummath, Md. K. Kaykobad, I. Nazmul, "A Review on Synthesis and Versatile Applications of Some Selected Schiff Bases with Their Transition Metal Complexes", *Egypt. J. Chem.*, **2019**, 62(2), 523-547.
- [51] Y. F. Thierry, I. I. Monisola, T. N. Derek, P. B. Njobeh, "Microbial activity of some heterocyclic Schiff bases and metal complexes: A review", *Trop. J. Pharm. Res.*, **2018**, 17(12), 2507-2518.
- [52] R. V. Koteswara, S. Subba Reddy, K. B. Satheesh, K. Reddi Mohan, R. C. Naga, S.K. Ghosh, "Synthesis of Schiff's bases in aqueous medium: a green alternative approach with effective mass yield and high reaction rates", *Green Chem. Lett. Rev.*, **2010**, 3(3), 217223.
- [53] E. Zangrando, M. Begum, M. Sheikh, R. Miyatake, M. Hossain, M. Alam, M. Hasnat, M. Halim, S. Ahmed, M. Rahman, A. Ghosh, "Synthesis, characterization, density functional study and antimicrobial evaluation of a series of bischelated complexes with a dithiocarbazate Schiff base ligand", *Arab. J. Chem.*, **2017**, 10, 172-184.
- [54] Y. Liu, L. Yang, D. Yin, Y. Dang, L. Yang, Q. Zou, J. Li, J. Sun, "Solvent-free synthesis, characterization, biological activity of schiff bases and their metal (II) complexes derived from ferrocenyl chalcone", *J. Organo. Chem.*, **2019**, 899, 120903.
- [55] M. C. Giuliano, H. Emanoil, A. Esteves-Souza, P. G. Guilherme, M. H. Herbst, "A Novel ZnII Complex Bearing Two Monodentate (4-Methoxyphenyl) [(1E, 2E) -3-phenylprop-2-en-1-ylidene] Schiff Bases: Crystal Structure and DFT Study", *J. Chem.*, **2019**, 2019, 6.
- [56] L. H. Kathryn, K. J. Franz, "Application of Metal Coordination Chemistry To Explore and Manipulate Cell Biology", *Chem. Rev.*, **2009**, 109, 4921- 4960.
- [57] A. Guillem, A. B. Leoní, R. Olivier, G. Patrick, "Triazoles and tetrazoles: Prime ligands to generate remarkable coordination materials", *Coord. Chem. Rev.*, **2011**, 255, 485-546.
- [58] B. Jennifer, L. William, R. Gillian, "Coordination chemistry of the main group elements with phosphine, arsine and stibine ligands", *Coord. Chem. Rev.*, **2014**, 260, 65-115.
- [59] M. Islam, M. I. Al-Amin, M. Sheikh, E. Zangrando, M. Tarafder, R. Miyatake, R. Zahan, M. Hossain, "Synthesis, characterization and bio-activity of nickel(II) and copper(II) complexes of a bidentate NS Schiff base of S-benzyl dithiocarbazate", *Inorganica Chim. Acta.*, **2014**, 12, 2-28.
- [60] R. Touzani, A. Ramdani, S. El Kadiri, "Synthesis and applications: Ten years of experience in monodentate, bidentate, tridentate and macrocycle pyrazole heterocyclic chemistry", *Int. J. Phys. Sci.*, **2009**, 4(13), 906-912.
- [61] E. A. Ali, K. Muharrem, C. Gokhan, T. Mehmet, M. Dıgrak, "Polydentate Schiff Base Ligands and Their La(III) Complexes: Synthesis, Characterization, Antibacterial, Thermal, and Electrochemical Properties", *Int. J. Inorg. Chem.*, **2012**, 2012, 11.

- [62] A. I. Al-Amin, M. Sheikh, M. Alam, E. Zangrando, M. Alam, M. Tarafder, R. Miyatake, "Synthesis, characterization and bio-activity of a bidentate NS Schiff base of S-allyldithiocarbamate and its divalent metal complexes: X-ray crystal structures of the free ligand and its nickel(II) complex", *Transit. Met. Chem.*, **2014**, 39,141-149.
- [63] K. Muhammet, C. Gökhan, T. Mehmet, D. Ibrahim, G. Ilyas, M. Vickie, " Monodentate Schiff base ligands: Their structural characterization, photoluminescence, anticancer, electrochemical and sensor properties", *Spectrochimica Acta Part A: Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.*, **2015**, 137, 477-485.
- [64] Y. Ümit, G. İlyas, T. Cüneyt, D. Yeliz, B. Şükrü,"Transition-Metal Complexes of Bidentate Schiff-Base Ligands: In Vitro and In Silico Evaluation as Non-Classical Carbonic Anhydrase and Potential Acetylcholinesterase Inhibitors", *ChemistrySelect*, **2021**, 6, 7278-7284.
- [65] D. Katja, G. Madeleine, K. Luisa, S. Florian, P. Lena, D. Andreas, K. Hana, R. Matthias, B. Viktor, S. Rainer, W. Birgit, "Copper (ii) complexes with tridentate Schiff base-like ligands: solid state and solution structures and anticancer activity", *Dalton Trans*, **2019**, 48, 15220-15230.
- [66] P. E. Ikechukwu, A. A. Peter, " Synthesis, Characterization, Antioxidant, and Antibacterial Studies of Some Metal(II) Complexes of Tetradentate Schiff Base Ligand: (4E)-4-[(2-{(E)-[1-(2,4-Dihydroxyphenyl) ethylidene] amino}ethyl) imino] pentan-2-one", *Bioinorg Chem Appl.*, **2015**, 2015, 9.
- [67] T. Mehmet, " Polydentate Schiff-base ligands and their Cd(II) and Cu(II) metal complexes: synthesis, characterization, biological activity and electrochemical properties", *J. Coord. Chem.*, **2007**, 60(19), 2051-2065.
- [68] B. Apurba, G. B. Michael, Carlos J. Gomez-García, Ashutosh Ghosh., " Use of a Reduced Schiff-Base Ligand to Prepare Novel Chloro-Bridged Chains of Rare Cu(II) Trinuclear Complexes with Mixed Azido/Oxo and Chloro/Oxo Bridges", *Inorg. Chem.*, **2010**, 49, 8155-8163.
- [69] L. Jian-Qiang, W. Yao-Yu, M. Lu-Fang, Z. Wei-Hong, Z. Xi-Rui, Z. Fan, S. Qi-Zhen, P. Shie-Ming, " Three new supramolecular networks formed via hydrogen bonding interactions: Syntheses, crystal structures and magnetic properties", *Inorg. Chimica Acta.*, **2008**, 361, 173-182.
- [70] A. Heshmatollah, T. Mahmood, M. Nastaran, " One-pot Reductive amination of carbonyl compounds using sodium borohydride– amberlyst 15", *Synth. Commun.*, **2010**, 40, 951-956.
- [71] L. K. Lip, O. R. John, T. R. Ward, O. S., A. L. Choo Tan., W. Daqing," Model for the Reduced Schiff Base Intermediate between Amino Acids and Pyridoxal:Copper(II) Complexes of N-(2-Hydroxybenzyl)amino Acids with Nonpolar Side Chains and the Crystal Structures of [Cu(N-(2-hydroxybenzyl)-D,L-alanine)(phen)],H₂O and [Cu(N-(2-hydroxybenzyl)-D,L-alanine)(imidazole)]", *Inorg. Chem.*, **1996**, 35, 6466-6472.

- [72] U. Patil, A. Khan, A. Anagarseka, M. Mandewale, R. Yamgar, "Synthesis and Antibacterial Studies of Some Reduced Schiff base Derivatives", *Orient. J. Chem.*, **2018**, 34(6), 2796-2805.
- [73] S. V. Rajender, D. Rajender, "Sodium Borohydride on Wet Clay: Solvent-free Reductive Amination of Carbonyl Compounds Using Microwaves", *Tetrahedron.*, **1998**, 54, 6293-6298.
- [74] M. Arash, K. Ali Reza, E. Somayeh, "High-Speed Reduction of Triarylpyrylium Salts Using Zn (BH₄)₂/SiO₂ as an Efficient and Regiospecific Reducing Reagent", *J. Chem.*, **2013**, 2013, 5.
- [75] V. S. Vladyslav, M. A. Vitalii, L. L. Yulian, O. I. Mykyta, O. P. Olena, V. R. Sergey, D. M. Volochnyuk, S. V. Kolotilov," Catalytic Reductive Amination of Aromatic Aldehydes on Co-Containing Composites", *Chemistry*, **2023**, 5, 281–293.
- [76] P. Udaysinha, K. Asif, N. Aarti, M. Mustapha, Y. Ramesh, "Synthesis and Antibacterial Studies of Some Reduced Schiff base Derivatives", *Orient. J. Chem.*, **2018**, 34(6), 2796-2805.
- [77] L. Aviva, C. C. Debbie, A. L. Peter, "Advantageous Reactivity of Unstable Metal Complexes: Potential Applications of Metal-Based Anticancer Drugs for Intratumoral Injections", *Pharmaceutics.*, **2022**, 14(4), 790.
- [78] I. Correia, P. João Costa, M. D. Teresa, M. Fátima, J. Tamás, K. Tamás, M. Margarida, C. Geraldes, A. Fernando, "Vanadium (IV and V) Complexes of Schiff Bases and Reduced Schiff Bases Derived from the Reaction of Aromatic o-Hydroxyaldehydes and Diamines: Synthesis, Characterisation and Solution Studies", *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 2005(4), 732-744.
- [79] G. Rakesh, S. Bellam, J. J. Vittal, "Amino acid-containing reduced Schiff bases as the building blocks for metallasupramolecular structures", *Coord. Chem. Rev.*, **2008**, 252, 1027–1050.
- [80] R. Chakrabarty, P. Sarathi Mukherjee, J. Peter Stang, "Supramolecular Coordination: Self-Assembly of Finite Two- and Three-Dimensional Ensembles", *Chem. Rev.*, **2011**, 111, 6810-6918.
- [81] H. K. Nam, C. Hojae, S. Zafar Muhammad, K. Heesoo, L. Jaekyoung, C. Heeyeop, H. K. Yong, "Supramolecular assembly of protein building blocks : from folding to function", *Nano Convergence.*, **2022**, 9:4, 6-17.
- [82] S. M. Islam, A. Bose, B. K. Palit, C. R. Saha," Dihydrogen Reduction of Nitroorganics, Alkenes, Alkynes, and Schiff Bases Using Polymer-Anchored Orthometalated Schiff-Base Complexes of Palladium(II) as Catalysts", *J. Catal.*, **1998**, 173, 268-281.
- [83] W. Magdalena, S. Manas, A. J. Pombeiro, S. Mirosława, P. Marek, J. Sobczyńska, C. Magdalena, G. Weronika, P. Beata, K. Aleksander, "Equilibria in Aqueous Cobalt(II)—

- Reduced Schiff Base N-(2-hydroxybenzyl)alanine System: Chemical Characterization, Kinetic Analysis, Antimicrobial and Cytotoxic Properties'', *Molecules*, **2020**, 25, 3462.
- [84] Y. Chang-Tong, J. J. Vittal, '' Synthesis and structural behavior of ternary copper(II) complexes containing reduced Schiff base N-(2-hydroxybenzyl)-4-aminobutyric acid and 1,10-phenanthroline'', *Inorganica Chim. Acta*, **2003**, 344 65-76.
- [85] T. Santarupa, C. Joy, R. Georgina, J. B. Ray, M. Samiran, '' *Inorganica Chim. Acta*, **2009**, 362, 2828-2836.
- [86] M. Alfonso, B. Fraser, Z. Daniel, C. Alberto, A. Sara, P. Milagros, O. Luis, '' Molecular Recognition via Hydrogen Bonding in Supramolecular Complexes: A Fourier Transform Infrared Spectroscopy Study'', *Molecules*, **2018**, 23, 2278.
- [87] G. Rakesh, S. Bellam, J. J. Vittal, '' Amino acid-containing reduced Schiff bases as the building blocks for metallasupramolecular structures'', *Coord. Chem. Rev.*, **2008**, 252, 1027–1050.
- [88] B. Carmela, M. Tiziano, L. Diego Mendola, ''Biological Applications of Thiocarbohydrazones and Their Metal Complexes: A Perspective Review'', *Pharmaceuticals* **2020**, 13(4), 2-19.
- [89] S. Muthusamy, R. Natarajan, '' Pharmacological Activity of a Few Transition Metal Complexes: A Short Review'', *J. Chem. Biol. Ther.*, **2016**, 1(2), 2-17.
- [90] N. T. Le, V. T. Le, '' Spectrophotometric Study of a new Complexation between Zn(II) and 5-Bromosalicylaldehyde Thiosemicarbazone and Its Application'', *Egypt. J. Chem.*, **2021**, 64(9), 4739-4745.
- [91] M. More, P. Joshi, Y. Mishra, P. Khanna, ''Metal complexes driven from Schiff bases and semicarbazones for biomedical and allied applications: a review'', *Mater. Today Chem.*, **2019**, 14, 100195.
- [92] M. Fekadu, A. E. Tajeldin, ''A Review on Synthesis, Characterization Methods and Biological Activities of Semicarbazone, Thiosemi-Carbazone and Their Transition Metal Complexes'', *J. Nat. Sci.*, **2019**, 9(17), 33-43.
- [93] E. Songül, '' Synthesis and antioxidant activities of new nickel(II) complexes derived from 4-benzoyloxysalicylidene-S-methyl/propyl thiosemicarbazones'', *Turk. J. Chem.*, **2021**, 45, 835-844.
- [94] K. Aleksander, ''Specific Features of Intramolecular Proton Transfer Reaction in Schiff Bases'', *Int. J. Mol. Sci.*, **2003**, 4, 434-444.
- [95] J. Divya, ''Synthesis, Characterization, application of schiff base metal complexes'', *J. emerg. Technol. Innov. Res.*, **2019**, 6(5), 209-218.
- [96] R. Edyta, D. Barbara, J. Samaszko-Fiertek, M. Janusz, ''Different Schiff Bases—Structure, Importance and Classification'', *Molecules*, **2022**, 27, 787.

- [97] J. Anacona, N. Noriega, J. Camus, "Synthesis, characterization and antibacterial activity of a tridentate Schiff base derived from cephalothin and sulfadiazine, and its transition metal complexes", *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.*, **2015**, 137, 16-22.
- [98] R. Nair, A. Shah, S. Baluja, Chanda S., "Synthesis and antibacterial activity of some Schiff base complexes", *J. Serb. Chem. Soc.*, **2006**, 71(7), 733-744.
- [99] G. Bagihalli, P. Avaji, S. A. Patil, P. Badami, "Synthesis, spectral characterization, in vitro antibacterial, antifungal and cytotoxic activities of Co(II), Ni(II) and Cu(II) complexes with 1,2,4-triazole Schiff bases", *Eur. J. Med. Chem.*, **2008**, 43(12), 2639-2649.
- [100] M. Manjunatha, V. Naik, A. Kulkarni, S. Patil, "DNA cleavage, antimicrobial, antiinflammatory anthelmintic activities, and spectroscopic studies of Co(II), Ni(II), and Cu(II) complexes of biologically potential coumarin Schiff bases", *J. Coord. Chem.*, **2011**, 64(24), 4264-4275.
- [101] S. Amer, N. El-Wakiel, H. El-Ghamry, "Synthesis, spectral, antitumor and antimicrobial studies on Cu(II) complexes of purine and triazole Schiff base derivatives", *J. Mol. Struct.*, **2013**, 1049, 326-335.
- [102] A. Jarrahpour, D. Khalili, E. De Clercq, C. Salmi, J. M. Brunel, "Synthesis, antibacterial, antifungal and antiviral activity evaluation of some new bis-Schiff bases of isatin and their derivatives", *Molecules*, **2007**, 12, 1720-1730.
- [103] A. O. Adesoji, S. F. Festus, G. Rajeev, G. K. Emmanuel, "New Transition Metal(II) Mixed-Ligand Complexes of Phenylbutanedione and Dithiocarbamate: Synthesis, Characterization, Thermal and Antioxidant Studies", *Chem. Res. J.*, **2018**, 3(5), 103-120.
- [104] R. Anil Kumar, S. Shanmukhappa, E. Rangaswamy, M. Revanasiddappa, "Synthesis, Characterization, Antimicrobial Activity, Antifungal Activity and DNA Cleavage Studies of Transition Metal Complexes with Schiff Base Ligand", *Int. J. Innov. Res. technol. sci. eng.*, **2015**, 4(2), 60-66.
- [105] M. Sivasankar, B. Prathimaa, M. Saraswathib, S. Babuc, Y. Saralad, A. Varada Reddy, "Synthesis, spectral aspects and biological activities of 5-hydroxy-2-nitrobenzaldehydethiosemicarbazone and their Mn(II), Co(II) and Ni(II) complexes", *J. Appl. Pharm. Sci.*, **2016**, 6(05), 090-096.
- [106] A. Siwek, J. Stefanska, K. Dzitko, A. Ruszezak, "Antifungal effect of 4 arylthiosemicarbazides against Candida species. Search for molecular basis of antifungal activity of thiosemicarbazide derivatives", *J. Mol. Model.*, **2012**, 18, 4159-417.
- [107] E. Akgemci, H. Bingol, T. Atalay, M. Ersoz, "Effect of N(4)-substituent groups on transfer of 2-benzoylpyridine thiosemicarbazone derivates at the water/1,2-dichloroethane interface", *Electrochim. Acta.*, **2007**, 53(2), 673-679.
- [108] Y. Tian, C. Duan, C. Zhao, Xz. You, T. Mak, Z. Zhang, "Synthesis, Crystal Structure, and Second-Order Optical Nonlinearity of Bis(2-chlorobenzaldehyde

- thiosemicarbazone)cadmium Halides (CdL(2)X(2); X = Br, I),” *Inorg. Chem.*, **1997**, 36(6), 1247-1252.
- [109] E. Jouad, M. Allain, M. Khan, G. Bouet, “Structural and spectral studies of thiosemicarbazones derived from 3-furaldehyde and 3-(2-furyl)prop-2-enal,” *J. Mol. Struct.*, **2002**, 604(2-3), 205-209.
- [110] A. Ota, M. Temperini, E. Arêas, M. Loos, “Modeling of the interconversion between Z and E isomeric forms of pyridine-2-formyl thiosemicarbazone,” *J. Mol. Struct. Theochem*, **1998**, 451(3), 269-275.
- [111] E. Jouad, “Synthesis, structure and biological activity of nickel(II) complexes of 5-methyl 2-furfural thiosemicarbazone,” *J. Inorg. Biochem.*, **2001**, 86(2-3), 565-571.
- [112] S. Kayed, Y. Farina, I. Baba, J. Simpson, “(E)-3,4-Dihydroxy-benzaldehyde 4-ethylthiosemicarbazone,” *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Rep.*, **2008**, 64(5), 824- 825.
- [113] W. Yu-Ting, F. Yan, Z. Meng, L. Ming-Xue, J. YuMei, H. Qiu-Xia, ‘‘Cu(II), Ga(III) and In(III) Complexes of 2-Acetylpyridine N(4)-phenylthiosemicarbazone: Synthesis, Spectral Characterization and Biological Activities’’, *Med.Chem.Comm.*, **2017**, 8(11), 2125-2132.
- [114] L. Ngoc Tu., Le Van T.,’’ Spectrophotometric Study of a new Complexation between Zn(II) and 5-Bromosalicylaldehyde Thiosemicarbazone and Its Application’’, *Egypt. J. Chem.*, (2021), 64(9), 4739-4745
- [115] R. Panico, J. Richer, W. Powell, ‘‘A Guide to IUPAC Nomenclature of Organic Compounds’’, 1 edition. *Oxford; Boston; Boca Raton, Fla.: Wiley-Blackwell*, 1994.
- [116] J. Casas, M. García-Tasende, J. Sordo, “Main group metal complexes of semicarbazones and thiosemicarbazones. A structural review,” *Coord. Chem. Rev.*, **2000**, 209(1), 197-261.
- [117] H.-K. Fun, P. Yang, M. Sasaki, M. Inoue, H. Kadomatsu, “ γ -Mo₄O₁₁,” *Acta Crystallogr. C*, **1999**, 55(6), 841-843.
- [118] M. Sivasankar, Y. Sarala, M. Jagadeesh, K. Samar Dascand, ‘‘5-Hydroxy-2-nitrobenzaldehyde thio-semicarbazone (HNBATSC)’’, *Acta Cryst.*, **2014**, E70, 846.
- [119] S. Soroush, F. Samaneh, H. Ali Rezayan, A. Parisa, S. Shahcheragh, G. Ghavami, Azizollah Habibic, ‘‘Synthesis and Biological Evaluation of Thiosemicarbazide Derivatives Endowed with High Activity toward Mycobacterium Bovis’’, *Transit. Met. Chem.*, **2017**, 16(3), 1128-1140.
- [120] Y. A. Samir, M. T. Wael, M. B. Wahid, A. E. Khairy, M.D. Reham, k. Mostafa El-awady., M. Farid Sroor.,’’ Design, Synthesis and Antiviral Evaluation of New N-(4)-(benzo[d][1,3]-dioxol-5-yl)thiosemicarbazone Derivatives’’, *Egypt. J. Chem.*, **2021**, 64(7), 3791-3800.

- [121] P. Heffeter, "Impact of terminal dimethylation on the resistance profile of α -Nheterocyclic thiosemicarbazones", *Biochem. Pharmacol.*, **2012**, 83(12), 1623-1633.
- [122] S. Morasa, R. J. Amir, N. Aytak, M. Farahnaz," Synthesis and in vitro antibacterial evaluation of some thiosemicarbazides and thiosemicarbazones", *J. Biomed. Eng.*, **2012**, 5(2), 4.
- [123] R. Katwal., H. Kaur., "Application of Copper-schiff's Base Complexes: A review", *Int. J. Chemtech Res.*, **2013**, 3(1), 1-15.
- [124] V. Zelenak, K. Gyoryov, D. Mlynarcik, "Antibacterial, antifungal activity of Zinc (II) carboxylates with/without N-donor organic ligands", *Metal Based Drugs*, **2002** , 8(5), 269.
- [125] A. Salahattin, G. Kadri, C. Ramazan, "The effect of zinc on microbial growth", *J. Med. Sci.*, **1998**, 28, 595-597.
- [126] J. A. Niloufar, Q. H. Quyen, P. Z. Megan, T. Yupeng, M. Amy, A. P. Gregory, R. Dagmar," Zinc Coordination Geometry and Ligand Binding Affinity: The Structural and Kinetic Analysis of the Second-Shell Serine 228 Residue and the Methionine 180 Residue of the Aminopeptidase from *Vibrio proteolyticus*", *Biochemistry.*, **2008**, 47(29),7673-7683.
- [127] T. Lobana, P. Kumari, G. Hundal, R. Butcher, "Metal derivatives of N1- substituted thiosemicarbazones with divalent metal ions (Ni, Cu): Synthesis and structures," *Polyhedron*, **2010**, 29(3), 1130-1136.
- [128] A. Siwek, J. Stefańska, K. Dzitko, A. Ruszczak, " Antifungal effect of 4-arylthiosemicarbazides against *Candida* species. Search for molecular basis of antifungal activity of thiosemicarbazide derivatives", *J. Mol. Model.*, **2012**, 18, 4159-4170.
- [129] K. Haldys, R. Latajka, " Thiosemicarbazones with tyrosinase inhibitory activity", *Med.chem.comm.*, **2013**, 00, 1-3.
- [130] P. B. Rômulo, P. Rafael, H. L. Thiago, J. Edovando Flores da R., P. A. Guilherme, M. G. Luiz Filipe, B. Leandro, C. Vanessa, A. S. Félix Alexandre, B. B. Nilda,"Isatin-3-N4-benzilthiosemicarbazone, a non-toxic thiosemicarbazone derivative, protects and reactivates rat and human cholinesterases inhibited by methamidophos in vitro and in silico", *Toxicol In Vitro.*, **2012** , 26, 1030-1039.
- [131] M. Gopalakrishnan, P. Sureshkumar, J. Thanusu, V. Kanagarajan, "Unusual formation of Nhydroxy-3,3-dimethyl-2,6-diarylpiperidin-4-one and its thiosemicarbazide derivative – synthesis and antimicrobial activity", *Pharm. Chem. J.*, **2008**, 42(5), 271-276.
- [132] D. Kebira, "Synthèse, Caractérisation et étude Structurale des complexes de nickel et de cuivre", Faculté des Sciences : *Université Abou Bekr Belkeid-tlemcen*, **2013**, 7-9.
- [133] D. Ashimav Sharma., "Low Nickel Diet in Dermatology", *Indian J. Dermatol.*, **2013**, 58(3), 240.

- [134] R. Viruela-Martín., I. Nebot-Gil., F. Tomás-Vert., M. Pedro Viruela-Martín.,'' Theoretical EHT study of propene adsorption on model clusters: Part II. Nickel VIIIb and zinc IIb transition metal oxides'', *J. Mol. Catal. B Enzym.*, **1986**, 34(1), 47-55.
- [135] G. B. Donald, ''Copper'', *Clin. Toxicol.*, **1999**, 37(2), 217-230.
- [136] W. Hui, D. Yuanhua, Y. Yunya, S. Gurpal Toor, Z. Xumei, '' Changes in heavy metal contents in animal feeds and manures in an intensive animal production region of China'', *J. Environ. Sci.*, **2013**, 25(12), 2435-2442.
- [137] P.S. Jondreville, C. Dourmad, J. Nys '' Effect of zinc supplemented as either an organic or an inorganic source and of microbial phytase on zinc and other minerals utilisation by weanling pigs'', *J. Environ. Sci.*, **2004**, 116, 93-112.
- [138] B. Monica, M. Belicchi-Ferrari, B. Franco, D. Pier Paolo, P. Giorgio, P. Silvana, T. Pieralberto, '' Copper(II) Complexes with Substituted Thiosemicarbazones of α -Ketoglutaric Acid: Synthesis, X-ray Structures, DNA Binding Studies, and Nuclease and Biological Activity'', *Inorg. Chem.*, **2004**, 43(22), 7171-7179.
- [139] H. Sajjad, K. C. Farzana, U. Nayan, B. Laila Arjuman, Md. Kudrat-E-Zahan, H. Md. Masuqul, '' Synthesis, Characterization and Biological Activity Studies of Mixed Ligand Complexes with Schiff base and 2,2'-Bipyridine'', *Inter. J. of Applied Science - Research and Review*, **2019**, 6(1:2), 1-5.
- [140] Md. Ashrafuzzaman, K. C. Farzana, A. Abdullah, P. Md. Joy, N. Kamrun, H. Md. Masuqul, Md. Kudrat-e-zahan, '' Bioactive Mixed Ligand Metal Complexes Of Cu(II), Ni(II), And Zn(II) Ions: Synthesis, Characterization, Antimicrobial And Antioxidant Properties'', *J. Chil. Chem. Soc.*, **2021**, 66(3).
- [141] Toshiki, N. Hiroshi, ''Synthesis of Amino Acids from Aldehydes and Ammonia: Implications for Organic Reactions in Carbonaceous Chondrite Parent Bodies'', *ACS Earth Space Chem.*, **2022**, 6, 1311-1320.
- [142] M. Kay, J. Francisco Troyano., K. Anwar., A. Gómez-Suárez.,'' Synthesis of γ Oxo- α -amino Acids via Radical Acylation with Carboxylic Acids'', *J. Org. Chem.*, **2021**, 86, 8448-8456.
- [143] A.Hagit, N. Irena, M. Yitzhak, R. Yaakov Tischler., '' Characterization of Crystal Chirality in Amino Acids Using Low-Frequency Raman Spectroscopy'' *J. Phys. Chem. A*, **2017**, 121, 41, 7882-7888.
- [144] H. Chen, B. Matthew Prater, R. Cai, F. Dong, D. Shelley Minter.,'' Bioelectrocatalytic Conversion from N₂ to Chiral Amino Acids in a H₂/ α -Keto Acid Enzymatic Fuel Cell'', *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, 142(8), 4028-4036
- [145] R. Mokhtari, ''Synthèse et caractérisation de complexes de Cu(II) et de Ni(II) avec la diméthylglyoxime, éthylène diamine, une série d'acide aminé et de bases azotées'', Faculté des Sciences : *Université Mouloud Mammeri Tizi-ouzou*, **2012**, 3- 4

- [146] B. Nora, "Synthèse et caractérisation de complexes mixtes de cobalt (III) avec l'éthylènediamine, une série d'acides aminés et des bases azotées", Faculté des Sciences : *Université Mouloud Mammeri Tizi-ouzou*, **2012**, 7-9.
- [147] S. Renu, N. Meena, M. Sharma., "Synthesis, characterization and antimicrobial activities of some mixed ligand complexes of Co(II) with thiosemicarbazones and N-protected amino acids", *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, **2009**, 24(1), 197-204.
- [148] R. Patil, J. Donde, S. Raut, "Synthesis, characterization and biological activity of mixed ligand Co (II) complexes of Schiff base 2-amino-4-nitrophenol-n-salicylidene with some amino acids", *J. Chem. Pharm.*, **2012**, 4(2), 1413-1422.
- [149] A. M. Manzoor, A. D. Ovas, G. Parveez, Y. W. Mohmmad, A. H. Athar," Heterocyclic Schiff Base Transition Metal Complexes in Antimicrobial and Anticancer chemotherapy", *Med.Chem.Comm.*, **2018**, 9(3), 409-436.
- [150] M. Rangel., T. Moniz., M. André Silva., A. Leite., " Tuning the Anti(myco)bacterial Activity of 3-Hydroxy-4-pyridinone Chelators through Fluorophores", *Pharmaceuticals.*, **2018** , 11, 110.
- [151] A. Accardo, D. Tesaro, L. Aloj, C. Pedone, G. Morelli, " Supramolecular aggregates containing lipophilic Gd(III) complexes as contrast agents in MRI", *Coord. Chem. Rev.*, **2009**, 253, 2193-2213.
- [152] M. Fresta, S. Guccione, R. Andrea Beccari, Pio M. Furner, G. Puglisi., " Combining Molecular Modeling with Experimental Methodologies: Mechanism of Membrane Permeation and Accumulation of Ofloxacin", *Bioorg. Med. Chem.*, **2002**, 10, 3871-3889.
- [153] B. L. David, M. S. Danae, S. Nicole, O. Peyman, P. Thomas, S. Christian, T. B. Maram, C. S. Philip, J. J. Patric, S. K. Danuta, V. Paul Bernhardt, R. Richardson., " Novel Second-Generation Di-2-Pyridylketone Thiosemicarbazones Show Synergism with Standard Chemotherapeutics and Demonstrate Potent Activity against Lung Cancer Xenografts after Oral and Intravenous Administration in Vivo", *J. Med. Chem.*, **2012**, 55, 7230-7244.
- [154] S. Anitha, J. Karthikeyan, A. Nityananda Shetty, R. Lakshmisundaram," Nickel(II) complex of p-[N,N-bis(2 chloroethyl)amino]benzaldehyde-4-methyl thiosemicarbazone: Synthesis, structural characterization and biological application", *Polyhedron*, **2013** , 50, 264-269
- [155] I. Diana-Carolina, P. Elena, S. Sergiu, G. Rodica, S. Nicolae, A. G. Rodica Olara, R. Tudor," Synthesis, characterization, crystal structure and antimicrobial activity of copper(II) complexes with a thiosemicarbazone derived from 3-formyl-6-methylchromone", *Polyhedron*, **2014**, 81, 123-131.

- [156] L. Eyers, I. George, L. Schuler, B. Stenuit, N. Agathos, S. El Fantroussi, “Environmental genomics: exploring the unmined richness of microbes to degrade xenobiotics”, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **2004**, 66,123-130.
- [157] A. David Hutchins., F. Fu, “Microorganisms and ocean global change”, *Nat. Microbiol.*, **2017**, 2, 17058.
- [158] Mitchell, C. G. Foster, S. P. Gary, M. T. Kathleen, W. S. Christopher, C. P. Hallie, F. Marcus, J. I. Theodore, O. Tiffany, L. Stanley, “Mortality Changes Associated with Mandated Public Reporting for Sepsis”, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **2018**, 198(11), 2-55.
- [159] K. Miku, S. Nobuhiro, K. Akiko, I. Motoki, C. Masahiro, T. Negishi-Koga., T. Funatsu, M. Takami., “Anti-mouse RANKL Antibodies Inhibit Alveolar Bone Destruction in Periodontitis Model Mice”, *Biol. Pharm. Bull.*, **2018**, 414, 637-643.
- [160] S. Riazimehr, K. Satender, M. Jose Gonzalez-Medina, S. Wagner, M. Shaygan, S. Suckow, G. Francisco Ruiz, O. Engström., A. Godoy, C. Max Lemme, “High Responsivity and Quantum Efficiency of Graphene/Silicon Photodiodes Achieved by Interdigitating Schottky and Gated Regions”, *ACS Photonics.*, **2019**, 6, 107-115
- [161] T. Khan, S. Raza, A. Lawrence, “Medicinal Utility of Thiosemicarbazones with Special Reference to Mixed Ligand and Mixed Metal Complexes: A Review”, *Russ. J. Coord. Chem.*, **2022**, 48, 877-895.
- [162] W. Gregor, H. Sophia, B.Katharina, H. Karl-Peter, “Structural Biochemistry of a Bacterial Checkpoint Protein Reveals Diadenylate Cyclase Activity Regulated by DNA Recombination Intermediates”, *Mol. Cell.*, **2008**, 30, 167-178.
- [163] N. O. David, E. I. Mandu, “Characterization and Multiple Antibiotic Resistance of Bacterial Isolates Associated with Fish Aquaculture in Ponds and Rivers in Port Harcourt, Nigeria”, *J. adv. Microbial*, **2018**, 10(4),1-14,
- [164] B. François Favier, H. Benoit, D. Freyssenet, “Cellular and molecular events controlling skeletal muscle mass in response to altered use”, *Pflug. Arch. Eur. J. Physiol.*, **2008**, 456, 587-600.
- [164] A. Abdulmajeed Alezzy, A. Hanan Alnahari, A. Sultan Al-horibi, “Short Review on Metal Complexes of Schiff Bases containing Antibiotic, and Bioactivity Applications”, *J. Nutr. Biochem.*, **2022**, 3(2), 44-57.
- [165] M. Sudipa, M. Santi, K. M. Tapan, S. Chittaranjan,” Spectroscopic characterization, antimicrobial activity, DFT computation and docking studies of sulfonamide Schiff bases”, *J. Mol. Struct.*, **2017**, 1127, 557-567.
- [166] K. Mani, S. L. Tarlok, N. Lovedeep, K. Jaskamal, B. Ritu, H. Geeta, S. A. Daljit, G. Isabel, E. D. Courtney, P. Jerry Jasinskid,“Synthesis, structures, antimicrobial activity and biosafety evaluation of pyridine-2-formaldehydeN-susbtituted-thiosemicarbazones of copper(II)”, *New J. Chem.*, **2018**, 42, 15879.

- [167] P. Udaysinha, M. Mustapha, B. Thorat, N. Aarti, Y. Ramesh, "Transition Metal Tetrahydro-Salophen Type Complexes: Synthesis, Characterization and Antitubercular Studies", *Asian J. Chem.*, **2016**, 9(9), 425-434.
- [168] J. A. Mohammad, A. Al-Ghamdi, U. Salma, S. Noori Al-Waili, D. Sharma, Adgaba Nuru., Yehya Al-Attala., "Effect of Jujube Honey on Candida albicans Growth and Biofilm Formation", *Arch. Med. Res.*, **2013**, 44, 352-360.
- [169] P. Eugénia, R. Q Maria-João, A. V. Luís, F. O. João, B. Agathe, B. Jeanne-Marie, K. Gilbert, "Antifungal activity of synthetic di(hetero)arylamines based on the benzo[b]thiophene moiety", *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, 16, 8172-8177.
- [170] E. Karin Sandoval, A. Ken W, "Blood-brain barrier tight junction permeability and ischemic stroke", *Neurobiol. Dis.*, **2008**, 32, 200-219.
- [171] A. Dea, B. Ingrid, K. Tanel, R. Mati, H. Marina, L. Anne, P. Tõnu, "Changes in Polyphenols Contents and Antioxidant Capacities of Organically and Conventionally Cultivated Tomato (*Solanum lycopersicum* L.) Fruits during Ripening", *Int. J. Anal. Chem.*, **2017**, 2017, 10.
- [172] J. R. Russel, X. T. Dun, R. Sergio, G. Annia, B. X. Xin Jia Zhou, "Mitochondria: Central Organelles for Melatonin's Antioxidant and Anti-Aging Actions", *Molecules.*, **2018**, 23, 509.
- [173] M. Cecilia, N. Andrea, B. Beatrice, I. Satoshi, N. Mohamad, M. F. Alan, F. Ele, T. R. Srinivasa, "Anti-inflammatory and Antioxidant Properties of HDLs Are Impaired in Type 2 Diabetes", *Diabetes.*, **2011**, 60, 2617.
- [174] Z. H. Manjappaiah Vagdevi, M. Rajanna Lokesh, B. Chennabasappa Gowdarshivannanavar," Synthesis and Antioxidant Activity of 3-Substituted Schiff bases of Quinazoline-2,4-diones", *Int.J.ChemTech Res.*, **2012** ,4(4), 1528-1533.
- [175] A. Olatz, Á. Antonia, R. Miren, S. Francisco, U. Andoni, H. Enrique, "Role of Antioxidants in Neonatal Hypoxic–Ischemic Brain Injury: New Therapeutic Approaches", *Int. J. Mol. Sci.*, **2017**, 18, 265.
- [176] C. A. Rayn, E. A. Angel, M. Frago-so-Serranoc, E. Carmen Sierra-Palacios, A. Fernando, J. Perez-Flores, F. Rivera-Cabrera, J. A. Mendoza-Espinozad, "Studies on phytochemical, antioxidant, anti-inflammatory, hypoglycaemic and antiproliferative activities of *Echinacea purpurea* and *Echinacea angustifolia* extracts", *Pharm. Biol.*, **2016**, 55(1), 649-656.
- [177] H. Sies, "Oxidative Stress: From Clinical Application", *The American Journal of Medicine*, **1991**, 91, 3C-36S.
- [178] S. S. Intan, B. Mahiran, W. C. Kim, E. A. Siti, R. M. Hamid, I. Maznah," In vitro antioxidant, cytotoxic and phytochemical studies of *Clinacanthus nutans* Lindau leaf extracts", *Afr. J. Pharm. Pharmacol.*, **2015**, 9(34), 861-874.

- [179] J. A. Mohammad, A. Al-Ghamdi, U. Salma, S. Noori Al-Waili, D. Sharma, A. Nuru., Yehya Al-Attala., ‘‘ Effect of Jujube Honey on Candida albicans Growth and Biofilm Formation’’, *Arch. Med. Res.*, **2013**, 44, 352-360.
- [180] P. Eugénia, R. Q. Maria-João, A. V. Luís, F. O. João, B. Agathe, B. Jeanne-Marie, K. Gilbert, ‘‘Antifungal activity of synthetic di(hetero)arylamines based on the benzo[b]thiophene moiety’’, *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, 16, 8172-8177.
- [182] E. Karin Sandoval, A. W. Ken, ‘‘ Blood-brain barrier tight junction permeability and ischemic stroke ‘’, *Neurobiol. Dis.*, **2008**, 32, 200-219.
- [183] A. Dea, B. Ingrid, K. Tanel, R. Mati, H. Marina, L. Anne, P. Tõnu, ‘‘ Changes in Polyphenols Contents and Antioxidant Capacities of Organically and Conventionally Cultivated Tomato (*Solanum lycopersicum* L.) Fruits during Ripening’’, *Int. J. Anal. Chem.*, **2017**, 2017, 10.
- [184] J. R. Russel, X. T. Dun, R. Sergio, G. Annia, B. X. Xin Jia Zhou, ‘‘ Mitochondria: Central Organelles for Melatonin's Antioxidant and Anti-Aging Actions’’, *Molecules.*, **2018**, 23, 509.
- [185] M. Cecilia, N. Andrea, B. Beatrice, I. Satoshi, N. Mohamad, M. F. Alan, F. Ele, T. R. Srinivasa, ‘‘ Anti-inflammatory and Antioxidant Properties of HDLs Are Impaired in Type 2 Diabetes’’, *Diabetes.*, **2011**, 60, 2617.
- [186] V. Lobo, A. Patil, A. Phatak, N. Chandra, ‘‘ Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health’’, *Pharmacognosy Reviews.*, **2010**, 4(8), 118-126.
- [187] A. Olatz, Á. Antonia, R. Miren, S. Francisco, U. Andoni, H. Enrique, ‘‘ Role of Antioxidants in Neonatal Hypoxic–Ischemic Brain Injury: New Therapeutic Approaches’’, *Int. J. Mol. Sci.*, **2017**, 18, 265.
- [188] S. S. Intan, B. Mahiran, W. C. Kim, E. A. Siti, R. M. Hamid, I. Maznah, ‘‘ In vitro antioxidant, cytotoxic and phytochemical studies of *Clinacanthus nutans* Lindau leaf extracts’’, *Afr. J. Pharm. Pharmacol.*, **2015**, 9(34), 861-874
- [189] S. L. Vojinović-ješić, M. Vukadin Leovac, Mirjana M. Lalović, I. Valerija Češljević, S. L. Jovanović, V. Marko Rodić, V. Divjaković., ‘‘ Transition metal complexes with thiosemicarbazide-based ligands. Part 58. Synthesis, spectral and structural characterization of dioxovanadium(V) complexes with salicylaldehyde thiosemicarbazone’’, *J. Serb. Chem. Soc.* **2011**, 76 (6), 865-877.
- [190] A. Sankaraperumal, J. Karthikeyan, A. N. Shetty, R. Lakshmisundaram, ‘‘ Nickel(II) complex of p-[N,N-bis(2-chloroethyl)amino] benzaldehyde-4-methyl thiosemicarbazone: Synthesis, structural characterization and biological application’’, *Polyhedron*, **2013**, 50, 264-269.
- [191] M. Tyagi, S. Chandra, ‘‘ Synthesis, characterization and biocidal properties of platinum metal complexes derived from 2,6-diacetyl pyridine (bis thiosemicarbazone)’’, *Open J. Inorg. Chem.*, **2012**, 02, 41- 48.

- [192] A. K. Nur Alam Siddiki, S. Islam, S. Begum, Md. Salam, " Synthesis, spectral characterization, thermal behavior and biological activities study of ternary metal complexes of alanine and 1,8- diamionaphthalene with Co(III), Ni(II), Cu(II), Zn(II) and Cd(II)", *Materials Today: Proceedings.*, **2020**, 30, 1-8.
- [193] G. A Diana Pinto, M. M. Clementina Santos, M. S. Artur Silva " Advanced NMR techniques for structural characterization of heterocyclic structures", *Recent Research Developments in Heterocyclic Chemistry*, **2007**, 661 (2), 397-475.
- [194] F. William Reynolds, C. Darcy Burns "Getting the Most Out of HSQC and HMBC Spectra", *Annual Reports on NMR Spectroscopy*, 2012, 76, 1-21.
- [195] S. Newton " Inhibition of cAMP Response Element-Binding Protein or Dynorphin in the Nucleus Accumbens Produces an Antidepressant-Like Effect", *J. Neurosci.* **2002**, 22(24): 10883–10890.
- [196] . G.P.P. Kamatou, S.F. Van Vuuren" Antibacterial and antimycobacterial activities of South African *Salvia* species and isolated compounds from *S. chamelaeagnea*", *South African Journal of Botany*, **2007**, 73, 552–557
- [197] I. Kostova, "The Role of Complexes of Biogenic Metals in Living Organisms", *Inorganics*, **2023**, 11, 56.
- [198] I. Ali, A. Waseem Wani, K. Saleem, " Empirical Formulae to Molecular Structures of Metal Complexes by Molar Conductance", *Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry*, **2013**, 43, 1162-1170.
- [199] F. A. Tiwari, A.C. Dwivedi, P. Mayank, "Copper Complexes of Imidazole-2-carbaldehyde N(4)-Substituted Thiosemicarbazones: Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity", *Asian J. chem.*, **2016** , 28(12), 2793-2797.
- [200] T. MariamSayed, A. Salwa Elsharabasy, AnharAbdel-Aziem, "Synthesis and antimicrobial activity of new series of thiazoles, pyridines and pyrazoles based on coumarin moiety", *Scientific Reports*, **2023**, 13, 9912.
- [201] S. Renu, K. Santosh Agarwal, S. Rawat, Meena Nagar, "Synthesis, characterization and antibacterial activity of some transition metal cis-3,7-dimethyl-2,6-octadienemicarbazone complexes", *Transition Metal Chemistry*, (2006), **31**, 201–206
- [202] A.C. Tenchiu, I.D. Kostas, D.K.Demertzi, A.Terzis, " Synthesis and characterization of new aromatic aldehyde/ketone 4-(β -d-glucopyranosyl) thiosemicarbazones", *Carbohydr. Res.*, **2009**, 344, 1352-1364.
- [203] O.V. Smirnova, A.G. Grebenyuk, G. I. Nazarchuk, Y.L. Zub, " Thione-thiol tautomerism of thiourea ligands on silica surface", *Chemistry, Physics and Technology of Surface*, **2015**, 6(2), 224-233

- [204] Maryam Tayebani, Behroze Shafaat, Marzi Iravani, "Hydrogen peroxide oxidation of primary alcohols by thiosemicarbazide Schiff base metal complexes", *Iranian Journal of Catalysis*, **2015**, 5(3), 213-221.
- [205] M. Yang, Y. Zhang, M. Li, Y. Lu, N. Zhang, "Synthesis, crystal structures, and cytotoxicity of 2-benzoylpyridine N(4)-cyclohexylthiosemicarbazone and its zinc(II) and diorganotin(IV) complexes", *J. Coord. Chem*, **2013**, 66(19), 3327–3334.
- [206] L. Antonov, W.M.F. Fabian, D. Nedeltcheva, F.S. Kamounah, "Tautomerism of 2-hydroxynaphthaldehyde Schiff base", *J. Chem. Soc.*, **2000**, 2, 1173 -1179.
- [207] D. X. West, H. Gebremedhin, "Structures of nickel (II) and copper (II) complexes of 2-acetylpyridine azacyclothiosemicarbazones", *Polyhedron*, **1993**, 12(20), 2489 -2497.
- [208] N. Sampath, M. Ponnuswamy, "Crystal Structure and Conformation of a Piperidine-Containing Thiosemicarbazone Derivative", *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **2006**, 452, 93-101.
- [209] W. Hernández, J. Paz, A. Vaisberg, E. Spodine, R. Richter, L. Beyer, "Synthesis, Characterization, and In Vitro Cytotoxic Activities of Benzaldehyde Thiosemicarbazone Derivatives and Their Palladium (II) and Platinum (II) Complexes against Various Human Tumor Cell Lines", *Bio. Chem and Appl.*, **2008**, 2008, 9.
- [210] N. Sampath, R. Mathews, M. N. Ponnuswamy, K. Lin-Woo, "Crystal Structure and Conformation Study of 4-N,N-Dimethylamine Benzaldehyde Thiosemicarbazone Derivative", *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **2010**, 518, 151–159.
- [211] T. S. Abdurazag, F. Yang, K. Mohammad, S. Weng, "2,3 Dihydroxybenzaldehyde thiosemicarbazone hemihydrate", *Acta Cryst.*, **2006**, E62, 5457-5458.
- [212] K.A. Brameld, B. Kuhn, D. C. Reuter, M. Stahl, "Small Molecule Conformational Preferences Derived from Crystal Structure Data. A Medicinal Chemistry Focused Analysis", *J. Chem. Inf. Model.*, **2008**, 48, 1-24.
- [213] D. Chattopadhyay, S.K. Mazumdar, T. Banerjee, T.C.W. Mak, "Crystal and molecular structure of 4-(N,N dimethylamino) benzaldehyde thiosemicarbazone", *J. Cryst and Spectr Res.*, **1988**, 18(6).
- [214] M.A. Spackman, D. Jayatilaka, "Hirshfeld surface analysis", *CrystEngComm.*, **2009**, 11, 19-32.
- [215] B. P. Camila, H. R. D. Leonardo, L. R. Bernardo, "Understanding metal–ligand interactions in coordination polymers using Hirshfeld surface analysis", *Acta Cryst.*, **(2019)** C75, 707-716.
- [216] S. L. Tan, M. M. Jotani, E. R. T. Tiekink, "Utilizing Hirshfeld surface calculations, non-covalent interaction (NCI) plots and the calculation of interaction energies in the analysis of molecular packing", *Acta Cryst.*, **2019**, E75, 308-318.

- [217] M. Tyagi, S. Chandra, “ Synthesis, characterization and biocidal properties of platinum metal complexes derived from 2,6-diacetylpyridine (bis thiosemicarbazone) “, *Open Journal of Inorganic Chemistry*, **2012**, 2, 41-48.
- [218] B. Karpagam, M. Sankarganesh, L. Ravi, M. Palsamy Kesavan, G. Vinoth Kumar, Gurusamy Rajagopal, J. Rajesh, “ Synthesis, spectroscopic and crystal structure of nickel(II) complex of thiosemicarbazone based Schiff base: Antimicrobial, anticancer and molecular docking studies “, *Inorganic chemistry communication*, **2021**, 132, 108850.
- [219] P. Priya Netalkar, P. Sandeep Netalkar, K. Vidyanand Revankar, “ Transition metal complexes of thiosemicarbazone: Synthesis, structures and invitro antimicrobial studies “, *Polyhedron*, **2015**, 100, 215-222.
- [220] E. Pahontu, V. Fala, A. Gulea, D. Poirier, V. Tapcov, T. Rosu, “ Synthesis and characterization of some new Cu(II), Ni(II) and Zn(II) complexes with salicylidene thiosemicarbazones: antibacterial, antifungal and in vitro antileukemia activity “, *Molecules* **2013**, 18, 8812-8836.
- [221] M. Reddy, B. Prathima, M. Saraswathi, S. Babu, Y. Sarala, A. Reddy, “ Synthesis, spectral aspects and biological activities of 5-hydroxy-2-nitrobenzaldehyde thiosemicarbazone and their Mn(II), Co(II) and Ni(II) complexes “, *J. Appl. Pharm. Sci.* **2016**, 090-096.
- [222] F. El-Saied, B. El-Aarag, T. Salem, G. Said, S. A. M. Khalifa, H. R. El-Seedi, “ Synthesis, characterization, and in vivo anti-cancer activity of new metal complexes derived from isatin-N(4)antipyrinethiosemicarbazone ligand against Ehrlich ascites carcinoma cells “, *Molecules*, **2019**, 24, 3313.
- [223] E. M. Jouad, A. Riou, M. Allain, M. A. Khan, G. M. Bouet, “ Synthesis, structural and spectral studies of 5-methyl 2-furaldehyde thiosemicarbazone and its Co, Ni, Cu and Cd complexes “, *Polyhedron*, **2001**, 20, 67-74.
- [224] H. F. Abd El-Halim, M. M. Omar, G. G. Mohamed, M. A. El-Ela Sayed, “ Spectroscopic and biological activity studies on tridentate Schiff base ligands and their transition metal complexes “, *Eur. J. Chem.*, **2011**, 2, 178–188.
- [225] S. Mathan Kumar, M. P. Kesavan, G. G. Vinoth Kumar, M. Sankarganesh, G. Chakkaravarthi, G. Rajagopal, J. Rajesh, “ New heteroleptic Zn(II) complexes of thiosemicarbazone and diimine Co-Ligands: Structural analysis and their biological impacts “, *J. Mol. Struct.*, **2018**, 1153, 1-11.
- [226] D. Tiwari, K. Basnet, J. Lamichhane, P. Niraula, S. Bhandari, P. N. Yadav, “ Copper complexes of imidazole-2-carbaldehyde N(4)-substituted thiosemicarbazones: Synthesis, characterization and antimicrobial activity “, *Asian J. Chem.*, **2016**, 28, 2793-2797.
- [227] B. K. Singh, P. Mishra, A. Prakash, N. Bhojak, “ Spectroscopic, electrochemical and biological studies of the metal complexes of the Schiff base derived from pyrrole-2-carbaldehyde and ethylenediamine “, *Arab. J. Chem.*, **2017**, 10, S472-S483.

- [228] J.G.Tojal, A.G. Orad, J. L. Serra, J. L. pizarro, L. Lezama, M. I. Arriortua, T. Rojo, ‘‘ Synthesis and spectroscopy properties of copper(II) complexes derived from thiophene-2-carbaldehyde thiosemicarbazone: Structure and biological activity of $[\text{Cu}(\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_3\text{S}_2)_2]$ ’’, *J. Inorg. Biochem.*, **1999**, 75, 45–54.
- [229] S. Roy, P. Mitra, K. Apurba Patra, ‘‘ Cu(II) complexes with square pyramidal (N2S)CuCl₂ chromophore: Jahn–Teller distortion and subsequent effect on spectral and structural properties’’, *Inorganica Chimica Acta*, **2011**, 370, 247–253.
- [230] M. Abass Hadi, M. Saeed Mohammed, A. Jaber Kadhium, ‘‘ Synthesis, Characterization and Spectral Studies and Biological Screening Study of Transition Metal Complexes with New Heterocyclic Ligand Derived from Pyridoxal Hydrochloride’’, *Sys Rev Pharm.*, **2021**, 12(1), 371–383.
- [231] I. T. Ahmed, ‘‘ Spectroscopic, thermal and electrochemical characterization of synthesized divalent transition metal complexes with cysteine and 4-substituted thiosemicarbazides’’, *Transit. Met. Chem.*, **2007**, 32, 674–682.
- [232] H. Kabeer, S. Hanif, Abdullah Arsalan, S. Asmat, H. Younus, M. Shakir, ‘‘ Structural-Dependent N,O-Donor Imine-Appended Cu(II)/Zn(II) Complexes: Synthesis, Spectral, and in Vitro Pharmacological Assessment’’, *ACS Omega*, **2020**, 21; 5(2), 1229–1245.
- [233] M. H. Mostafa Khalil, H. Eman Ismail, G. Gehad Mohamed, M. Ehab Zayed, A. Badr, ‘‘ Synthesis and characterization of a novel schiff base metal complexes and their application in determination of iron in different types of natural water’’, *Open Journal of Inorganic Chemistry*, **2012**, 2, 13–21.
- [234] A. Wail Zoubi, A. Ali Salih Al-Hamdani, Y. Gun Ko, ‘‘ Schiff bases and their complexes: Recent progress in thermal analysis’’, *Separation science and technology*, **2017**, 52(6), 1052–1069.
- [235] B. Safyah Bakare, ‘‘ Cu(II), Co(II), Ni(II), Mn(II) and Zn(II) Schiff base complexes of 3-hydroxy-4-[N-(2-hydroxynaphthylidene)-amino]-naphthalene-1-sulfonic acid: Synthesis, Spectroscopic, thermal, and antimicrobial studies’’, *Pol. J. Chem. Tech.*, **2019**, 21(3), 26–34.
- [236] S.A. Sallam, E.S. Ibrahim, M.A. Mahmoud, ‘‘ Cu(II), Ni(II) and Co(II) complexes of triazole and hemiaminal products of di-2-pyridylketone azine: structure and interaction’’, *Assiut Univ. J. of Chemistry*, **2013**, 42(2), 1–28.
- [237] G. Berthon, ‘‘ The stability constants of metal complexes of amino acids with polar side chains’’, *Pure and Applied Chemistry*, **1995**, 67, 1117–1240.
- [238] A. Ashraf Aly, M. Elham Abdallah, A. Salwa Ahmed, M. Mai Rabee, M.N. El-Shimaa Abdelhafez, ‘‘ Metal complexes of thiosemicarbazones derived by 2-quinolones with Cu(I), Cu(II) and Ni(II); Identification by NMR, IR, ESI mass spectra and in silico approach as potential tools against SARS-CoV-2’’, *Journal of Molecular Structure*, **2022**, 1265, 133480.
- [239] A. Ahmed Al-Amiery, K. Yasmien Al-Majedy, H. Abdulreazak, H. Abood, ‘‘ Synthesis, Characterization, Theoretical Crystal Structure, and Antibacterial Activities of Some

- Transition Metal Complexes of the Thiosemicarbazone (Z)-2-(pyrrolidin-2-ylidene)hydrazinecarbothioamide'', *Bioinorganic Chemistry and Applications*, **2011**, 2011, 6.
- [240] H. Walaa Mahmoud, G. Reem Deghadi, G. Gehad Mohamed, ''Novel Schiff base ligand and its metal complexes with some transition elements. Synthesis, spectroscopic, thermal analysis, antimicrobial and in vitro anticancer activity'', *Appl. Organometal. Chem.*, **2016**, 30, 221–230.
- [241] E. Mostapha Jouad , G. Larcher , M. Allain , A. Riou , M. Gilles Bouet , A. Mustayeen Khan , X. Do Thanh, '' Synthesis, structure and biological activity of nickel(II) complexes of 5-methyl 2-furfural thiosemicarbazone'', *Journal of Inorganic Biochemistry* , **2001**, 86, 565-571.
- [242] A. Frei, D. Anthony Verderosa, G. Alysha Elliott, J. Zuegg, A. T. Mark Blaskovich, '' Metals to combat antimicrobial resistance'', *Nature Reviews Chemistry*, **2023**, 7, 202-224.
- [243] V. Kuete, J.D. Wansi, A.T. Mbaveng, M.K. Sop, A.T. Tadjong, V.P. Beng, F.-X. Etoa, J. Wandji, J.M. Meyer, N. Lall, '' Antimicrobial activity of the methanolic extract and compounds from *Teclea afzelii* (Rutaceae)'', *South African Journal of Botany.*, **2008**, 74 ,572-576.
- [244] S. Murtaza, M.S. Akhtar, F. Kanwal, A. Abbas, S. Ashiq, S. Shamim, '' Synthesis and biological evaluation of schiff bases of 4-aminophenazone as an antiinflammatory, analgesic and antipyretic agent'', *Journal of Saudi Chemical Society*, **2017**, 21, 359-372.
- [245] H. Keypour, A. Shooshtari, M. Rezaeivala, F. Mohsenzadeh, H.A. Rudbari, '' Synthesis and characterization of transition metal complexes of a hexadentate N O donor Schiff base ligand: X-ray crystal structures of the copper (II) and zinc (II) complexes and their antibacterial properties'', *Transition Metal Chemistry*, **2015**, 40, 715–722.
- [246] G. Pizzino, N. Irrera, M. Cucinotta, G. Pallio, F. Mannino, V. Arcoraci, F. Squadrito, D. Altavilla, A. Bitto, '' Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health'', *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2017**, 2017, 13.
- [247] V. Gerald Naccarelli, S. Stephen Johnston, J. Lin, P. Parag Patel, L. Kathy Schulman, '' Cost Burden of Cardiovascular Hospitalization and Mortality in ATHENA-Like Patients With Atrial Fibrillation/Atrial Flutter in the United States'', *Clin Cardiol*, **2010**, 33(5), 270 –9.
- [248] A.Y. Wageeh, A.R. Noorsaadah, S. Omar, A. Azhar, B.A.H. Sharifah, '' Rational design and synthesis of new, high efficiency, multipotent Schiff Base-1,2,4-triazole antioxidants bearing butylated hydroxytoluene moieties'' , *Molecules*, **2016**, 21, 847.

- [249] A. A. Al-Amiery, A. A. H. Kadhum, A. B. Mohamad, ‘‘ Antifungal and antioxidant activities of pyrrolidone thiosemicarbazone complexes’’, *Bioinorg. Chem. Appl.* **2012**, 2012, 795812.
- [250] S. Tetteh, D. K. Dodoo, R. Appiah-Opong, I. Tuffour, ‘‘ Cytotoxicity, antioxidant and glutathione S-transferase inhibitory activity of palladium(II) chloride complexes bearing nucleobase ligands’’, *Transit. Met. Chem.* **2014**, 39, 667- 674.
- [251] M. Ibrahim, A. Khan, M. Ikram, S. Rehman, M. Shah, H. Nabi, A. Ahuchaogu, ‘‘ In vitro antioxidant properties of novel Schiff base complexes’’, *Asian J. Chem. Sci.*, **2017**, 2, 1-12.

ANNEXES


[View Journal Online](#)
[View Article Online](#)

Synthesis, characterization, and biological activity of Cu(II), Ni(II), and Zn(II) complexes of a tridentate heterocyclic Schiff base ligand derived from thiosemicarbazide and 2-benzoylpyridine

Line Edwige Tsakeng Ngoudjou ¹, Awawou Gbambie Paboudam ¹, Adrien Pamen Yepseu ¹, Maurice Kuete ¹, Giscard Doungmo ² and Peter Teke Ndifon ^{1,*}

¹ Department of Inorganic Chemistry, Faculty of Science, University of Yaoundé 1, P.O. Box: 812 Yaoundé, Cameroon

² Institute of Inorganic Chemistry, Christian-Albrechts University of Kiel, Max-Eyth-Strasse 2, 24118 Kiel, Germany

* Corresponding author at: Department of Inorganic Chemistry, Faculty of Science, University of Yaoundé 1, P.O. Box: 812 Yaoundé, Cameroon.
 e-mail: ndifon@fsciences-uy1.cm (P.T. Ndifon).

RESEARCH ARTICLE



 10.5155/eurjchem.13.3.299-306.2280

Received: 22 April 2022

Received in revised form: 07 June 2022

Accepted: 16 June 2022

Published online: 30 September 2022

Printed: 30 September 2022

KEYWORDS

Metal complexes
 Thiosemicarbazone
 Antioxidant activity
 Tridentate Schiff base
 Antimicrobial activity
 Spectroscopic methods

ABSTRACT

Ni(II), Cu(II), and Zn(II) complexes of the tridentate heterocyclic ligand, 2-(phenyl(pyridin-2-yl)methylene)hydrazine-1-carbothioamide (HL) have been synthesized and characterized by various spectroscopic techniques and elemental analyses. Infrared spectroscopy shows that the ligand coordinates to the metal ions through the azomethine and pyridine nitrogen atoms as well as the sulfur atom of the thioamide group to form a tridentate chelate system. *In vitro* screening of metal complexes against four bacterial strains (*Staphylococcus aureus* (ATCC 43300), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 700603), *Methicillin resistant staphylococcus aureus* (ATCC 33591), *Shigella flexneri* (NR 518)) and four fungal strains (*Candida albicans* (NR 29444), *Candida albicans* (NR 29445), *Candida albicans* (NR 29451), *Candida krusei* (HM 1122)) indicate that the Cu(II) complex showed good antibacterial activity on *Methicillin resistant staphylococcus aureus* (ATCC 33591) while the Zn(II) complex showed moderate activity against some of the bacterial and fungi strains. Antioxidant studies reveal that the complexes are more potent than the ligand to eliminate free radicals, with the Ni(II) complex showing the best free radical scavenger.

Cite this: *Eur. J. Chem.* 2022, 13(3), 299-306

Journal website: www.eurjchem.com

1. Introduction

In recent years, heterocyclic Schiff base complexes have received a lot of attention due to their wide range of potential applications [1-3]. Schiff bases, especially those containing O- and/or N-donor atoms, and their metal complexes have been shown to exhibit a broad range of biological activities, including antifungal, antibacterial, antioxidant, and anti-inflammatory properties [4-6]. The coordination of the Schiff bases to different metal atoms has been shown to enhance the observed biological activity [7]. The common structural feature of Schiff bases is the presence of the characteristic azomethine functionality, $R-HC=N-R'$, which has been shown to account for the observed biological activities [8]. The increasing resistance of microbes to drugs has necessitated the search for new compounds to target these pathogens. The development of systems based on metal ions incorporated into organic molecules is expected to improve the biological properties of these organic molecules (drugs) [9].

Thiosemicarbazones have received a lot of attention due to their structural flexibility, variable binding modes, and ease to

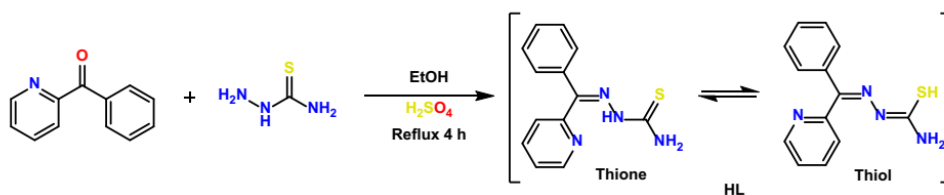
form stable chelates with metal ions [10-12]. Thiosemicarbazones containing nitrogen atoms have been the subject of extensive study due to their potential industrial and biological applications [13-15]. Most tridentate donor ligands have been shown to stabilize metal ion centers, forming strain-free five- or six-membered rings [14]. Despite the fact that metal (II) complexes of heterocyclic Schiff base ligands derived from thiosemicarbazone stand out as a promising class of compounds that are considered useful models for bioorganic processes [16], only a few studies have been reported on the use of Ni(II), Cu(II), and Zn(II) complexes of 2-benzoylpyridine thiosemicarbazone as antimicrobial and antioxidant agents. Our group has recently embarked on studies on the antimicrobial and antioxidant activities of complexes of heterocyclic Schiff base ligands [13,17-20]. Some of these heterocyclic Schiff base ligands derived from either isoniazid (isonicotinic acid hydrazide) [13,17,18] or amino acids [19,20] are generally bidentate or tridentate chelators, forming six-coordinate complexes. We have also used cyclic voltammetry to study the redox properties of some of these systems in an attempt to relate the redox properties to antioxidant activity [13].

European Journal of Chemistry

ISSN 2153-2249 (Print) / ISSN 2153-2257 (Online) - Copyright © 2022 The Authors - Atlanta Publishing House LLC - Printed in the USA.

This work is published and licensed by Atlanta Publishing House LLC - CC BY NC - Some Rights Reserved.

<https://dx.doi.org/10.5155/eurjchem.13.3.299-306.2280>



Scheme 1. Synthesis of the ligand, 2-(phenyl(pyridin-2-yl)methylene)hydrazine-1-carbothioamide (HL) and the thione-thiol tautomerism.

In continuation of our studies on metal complexes of heterocyclic Schiff base ligands, we report herein our study on the synthesis, characterization, and antimicrobial and antioxidant activities of metal(II) complexes of a Schiff base ligand, 2-(phenyl (pyridin-2-yl) methylene) hydrazine-1-carbothioamide.

2. Experimental

2.1. Materials and measurements

All reagents and solvents used in this work were obtained from commercial sources and used without any further purification. Microanalysis data were obtained using a Euro EA 3000 elemental analyzer. Infrared spectra were obtained using KBr pellets on a Genesis FTIR/TM spectrophotometer (ATI Mattson) equipped with a deuterated triglycine sulphate (DTGS) detector in the transmittance mode. Electronic spectra were obtained using an Ocean Insight FX-VIS-IRS-ES spectrophotometer at room temperature. NMR spectra were obtained using a Bruker Avance II 500 MHz Spectrometer with 5 mm BBO Probe head using DMSO- d_6 . Complete assignment of the NMR signals of the compounds was supported by two-dimensional spectral analyses (Heteronuclear multiple bond correlation (HMBC) and heteronuclear single quantum correlation (HSQC)). Conductance measurements were performed at room temperature using a Labtech Digital AVI-846 conductivity meter.

2.2. Synthesis of 2-(phenyl(pyridin-2-yl)methylene)hydrazine-1-carbothioamide ligand (HL)

The ligand (HL) was synthesized according to the general synthetic procedure reported elsewhere with some slight modifications [5]. The ligand was synthesized by the condensation reaction of 2-benzoylpyridine (0.55 g; 3 mmol) and thiosemicarbazide (0.27 g; 3 mmol) dissolved in hot ethanol, to which two drops of sulphuric acid were added and the reaction mixture maintained under reflux for five hours at 78-80 °C. The volume of the resulting yellow solution was reduced to half by evaporation and the yellow precipitate formed was filtered, washed several times with ethanol, air-dried and the yellow product collected. The reaction equation is represented in Scheme 1. Color: Yellow. Yield: 86%. M.p.: 145-147 °C. FT-IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3223-3403 (NH_2 , thioamide), 3127 (NH , carbazid), 1592 ($\text{C}=\text{N}$) (Azomethine), 1061 ($\text{N}-\text{N}$) (Azid), 810 ($\text{C}=\text{S}$, thioamide). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm): 12.60 (s, 1H, N-H), 8.85 (d, 1H, Pyr.), 8.63 (s, 2H, NH_2), 7.99 (d, 1H, Pyr), 7.64 (dd, 1H, Pyr), 7.58 (td, 1H, Pyr), 7.31-7.43 (m, 6H, Ar-H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 178.54 (1C, $\text{C}=\text{S}$), 154.40 (1C, $\text{C}=\text{N}$), 151.31 (1C, pyr-C-N), 149.01 (1C, pyr-C=N), 143.44 (1C, pyr-C), 126.04 (1C, pyr-C), 124.90 (1C, pyr-C), 138.15 (1C, Ar-C), 131.01 (1C, Ar-C), 128.33-129.44 (Ar-C). UV/Vis (CHCl_3 , λ_{max} , nm, ϵ): 345 (2.80). Anal. calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{S}$: C, 60.92; H, 4.72; N, 21.86; S, 12.51. Found: C, 61.05; H, 4.72; N, 21.79; S, 12.81%.

2.3. Synthesis of the complexes

2.3.1. Synthesis of Cu(II) complex (1)

A hot methanolic solution of 2-(phenyl(pyridin-2-yl)methylene)hydrazine-1-carbothioamide ligand (3 mmol) was added dropwise to a hot methanolic solution of $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (3 mmol) [21]. The mixture was stirred under reflux for 3 h at 70-80 °C. The precipitate obtained was cooled to room temperature, then separated by filtration, and dried to obtain a dark green solid. Yield: 80%. M.p.: 200-202 °C. FT-IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3307 (NH_2 , thioamide), 1620 ($\text{C}=\text{N}$, azomethine), 1133 ($\text{N}-\text{N}$, azid), 775 ($\text{C}-\text{S}$), 580 ($\text{Cu}-\text{N}$), 415 ($\text{Cu}-\text{S}$). Anal. calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{CuN}_5\text{O}_4\text{S}$: C, 39.14; H, 3.29; N, 17.56; S, 8.04. Found: C, 38.41; H, 2.96; N, 18.21; S, 8.44%. UV/Vis (CHCl_3 , λ_{max} , nm, ϵ): 360 (2.56), 679 (0.37). Λ_m ($\text{S.m}^2.\text{mol}^{-1}$): 3.9.

2.3.2. Synthesis of Ni(II) complex (2)

This complex was prepared as described for complex 1 using $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (3 mmol) dissolved in hot methanol. A hot methanolic solution of 2-(phenyl(pyridin-2-yl)methylene)hydrazine-1-carbothioamide ligand (6 mmol) was added dropwise to the above solution to obtain a green precipitate that was separated by filtration. Yield: 56%. M.p.: 300-302 °C. FT-IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3295 (NH_2 , thioamide), 3098 (NH , carbazid), 1648 ($\text{C}=\text{N}$, azomethine), 1159 ($\text{N}-\text{N}$, azid), 840 ($\text{C}=\text{S}$, thioamide), 476 ($\text{Ni}-\text{N}$), 414 ($\text{Ni}-\text{S}$). Anal. calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_{10}\text{NiO}_6\text{S}_2$: C, 44.91; H, 3.48; N, 20.14; S, 9.22. Found: C, 44.10; H, 3.56; N, 20.18; S, 9.09%. UV/Vis (DMSO, λ_{max} , nm, ϵ): 337 (4.41), 364 (3.58), 407 (4.03), 621 (0.91). Λ_m ($\text{S.m}^2.\text{mol}^{-1}$): 100.

2.3.3. Synthesis of Zn(II) complex (3)

Complex 3 was prepared using the same method as that for complex 1 and employing ZnCl_2 (3 mmol) to obtain a yellow solid. Yield: 52%. M.p.: 250-252 °C. FT-IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3264 (NH_2 , thioamide), 1638 ($\text{C}=\text{N}$, azomethine), 1152 ($\text{N}-\text{N}$, azid), 739 ($\text{C}-\text{S}$), 484 ($\text{Zn}-\text{N}$), 410 ($\text{Zn}-\text{S}$). Anal. calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{OSZn}$: C, 41.73; H, 3.50; N, 14.97; S, 8.57. Found: C, 41.19; H, 3.18; N, 14.41; S, 8.96%. UV/Vis (DMSO, λ_{max} , nm, ϵ): 404 (2.32). Λ_m ($\text{S.m}^2.\text{mol}^{-1}$): 9.9.

2.4. Antimicrobial study

Schiff base and its metal complexes were evaluated for antimicrobial screening on four bacterial strains (*Staphylococcus aureus* (ATCC 43300), *Klebsiella pneumonia* (ATCC 700603), *Methicillin resistant Staphylococcus aureus* (ATCC 33591) and *Shigella flexneri* (NR 518)) and four fungal strains (*Candida albicans* (NR 29444), *Candida albicans* (NR 29445), *Candida albicans* (NR 29451) and *Candida krusei* (HM 1122)). Gentamicin and amphotericin B were used as reference drugs for bacteria and fungi, respectively. Furthermore, ciprofloxacin and fluconazole were used as standards to

determine the inhibition zone of certain bacteria and fungi, respectively.

2.4.1. Determination of the diameters of zone of inhibition

The compounds were dissolved in DMSO at a final concentration of 5 mg/mL. Antimicrobial tests were then performed using the disk diffusion method employing 100 μ L of suspension containing 1×10^6 CFU/mL spread on Mueller-Hinton agar medium (MHA). The disks (6 mm in diameter) were impregnated with 50 μ L of the compounds (250 μ g/disk) at a concentration of 5 mg/mL and placed on the inoculated agar. Negative controls were prepared using the same solvents used to dissolve the plant extracts. Ciprofloxacin (10 μ g/disk) and fluconazole were used as a positive reference standard. The inoculated plates were incubated at 30 °C for 24 h for bacterial and fungi strains. Antimicrobial activity was evaluated by measuring the zone of inhibition against the test organisms [22].

2.4.2. Minimum inhibitory concentration (MIC)

Stock solutions of each compound and reference drug (Gentamicin and amphotericin B) were prepared in pure DMSO at a concentration of 2 and 1 mg/mL, respectively. MIC was determined by the broth microdilution method, using the based assay previously reported by Faller *et al.* [23]. Initially, 100 μ L of Mueller Hinton Broth (MHB) for bacteria or Sabouraud Dextrose Broth for fungal were introduced into the wells. One hundred μ L of each extract was added to the wells in the first line, followed by a serial two-fold dilution of the test samples up to the sixth well. One hundred microliters of standardized bacterial suspension (1×10^6 CFU/mL for bacteria and 1.5×10^3 CFU/mL for fungi) were introduced into the wells to obtain final volumes of 200 μ L. MHB and bacteria or SDB with fungi constituted the negative control, while the sterility control contained MHB or SDB alone. Gentamycin and amphotericin B were used as positive controls. The final concentration ranged from 125 to 1.525 μ g/mL for the prepared compounds, 40 to 0.3125 μ g/mL for gentamycin and 40 to 0.3125 μ g/mL for amphotericin B positive control. The final concentration of DMSO was $\leq 1\%$ and the preliminary test did not inhibit bacterial growth. The plates were incubated overnight at 37 °C for bacteria and 48 hours for fungal. After this time, 10 μ L of 0.0015 mg/mL was added to the wells and further incubated at 37 °C for 30 min. The MIC was considered as the lowest concentration where no visible color change was observed after 30 min.

2.5. Antioxidant activities

All compounds were tested for *in vitro* antioxidant activities at 37 °C using both the free radical scavenging assay (DPPH) and the ferric ion reducing antioxidant power assay (FRAP). Ascorbic acid was used as the positive control and was treated in the same way as the DPPH assay. The assay was performed in triplicate.

2.5.1. DPPH free radical trapping assay

The DPPH free radicals method was applied according to the procedure described by Scherer *et al.* [24]. The principle of this method is based on the capacity of compounds in the extracts to supply protons to 2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) free radicals. DPPH radical is unstable and when it reacts with an antioxidant compound which can donate hydrogen ions, it is reduced and becomes stable. The reducing power of the extract is revealed when the purple-colored DPPH solution becomes colorless. A decrease in absorbance at 517 nm is proportional to the antioxidant potential of the extracts.

DPPH was prepared in methanol at a concentration of 0.02%. For this, 20 mg of DPPH was completely dissolved in 100 mL of 100% methanol. The solution was conserved in a closed bottle away from light and any heat source before use. For all antioxidant tests, ascorbic acid was used as a positive control. For the preparation of the initial stock solution at a concentration 2 mg/mL; 2 mg of the acid was completely dissolved in 1 mL of distilled water. Initially, the samples were diluted to obtain final concentrations of 1000, 500, 250, 125, 62.5, 31.25, 15.625, and 7.8125 μ g/mL in a 96-well microplate. Twenty-five microliters from each dilution were introduced into a new micro-plate and 75 μ L of 0.02% DPPH was added to obtain final concentrations of 250, 125, 62.5, 31.25, 15.625, 7.8125, 3.90625, and 1.95325 μ g/mL. The reaction mixtures were kept in the dark at room temperature for 30 min, after which the absorbance was measured at 517 nm on a spectrophotometer. The positive control that was made of ascorbic acid was treated in the same way as the extracts, and the assays were performed in triplicate. The percentage (%) of radical scavenging activity of the compounds was calculated using Equation (1).

$$\% \text{ RSA} = \frac{A_0 - A_s}{A_0} \times 100 \quad (1)$$

where RSA: Radical scavenging activity; A_0 : Absorbance of the blank (DPPH + methanol); A_s : Absorbance of the DPPH radical + test compound.

2.5.2. Ferric ion reducing antioxidant power assay (FRAP)

The ferric ion reducing method was used according to the procedure described by Benzie *et al.* [25]. This method is based on the reduction of Fe^{3+} to Fe^{2+} by components of the extracts which in the presence of 1,10-phenanthroline forms a brown or orange-red colored complex. The complex absorbs at 505 nm and the intensity of the coloration is proportional to the amount of Fe^{3+} converted by the extract. The Fe^{3+} solution was prepared in an Eppendorf tube with 1.2 mg FeCl_3 dissolving in 1 mL of distilled water. The samples were dissolved and 25 μ L from each dilution was introduced into a new microplate and 25 μ L of 1.2 mg/mL Fe^{3+} solution was added. Plates were pre-incubated for 15 min at room temperature. After this time, 50 μ L of 0.2% ortho-phenanthroline was added to obtain final extract concentrations of 250, 125, 62.5, 31.25, 15.625, 7.8125, 3.90625, and 1.95325 μ g/mL. From the optical density of the products, the relative 50% reducing concentration of the samples was determined using ascorbic acid (positive control) as a 100% reduction.

3. Results and discussion

The ligand, 2-(phenyl(pyridin-2-yl)methylene)hydrazine-1-carbothioamide (HL), was prepared by the condensation reaction between 2-benzoylpyridine and thiosemicarbazide in hot ethanol under reflux as shown in Scheme 1. The corresponding Cu(II) and Zn(II) complexes were synthesized in 1:1 molar ratio of the Schiff base ligand and the metal(II) ions using $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ and ZnCl_2 , while, the Ni(II) complex was synthesized in a 1:2 molar ratio of $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ and the Schiff base ligand, as confirmed by elemental analyses which also confirm the purity of the prepared compounds. All synthesized compounds were obtained in yields greater than 50% indicating that the method is quantitative [26]. The 2-benzoyl pyridine thiosemicarbazone ligand melted at 145-147 °C, while the complexes melted between 200-302 °C indicating that new compounds were formed. The molar conductivities of the complexes were determined in DMSO. The low molar conductivities of Cu(II) and Zn(II) complexes ($3.9\text{-}9.9 \Omega^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$), indicate that they are molecular while the high values of the

molar conductivities for Ni(II) complex ($100 \Omega^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$) indicate that it is a 1:2 electrolyte in solution [27].

3.1. Infrared spectroscopy

The important IR bands of 2-(phenyl(pyridin-2-yl)methylene)hydrazine-1-carbothioamide ligand and its metal complexes are presented in the Experimental section. On the spectrum of the ligand, the strong and broad band in the $3403\text{--}3223 \text{ cm}^{-1}$ range is attributed to $\nu(\text{N-H})$ of the NH_2 group and the band at 3127 cm^{-1} is attributed to $\nu(\text{N-H})$ of the carbazid group (N-NH-N) [28]. The strong bands at 1592 and 1061 cm^{-1} in the spectrum of the ligand correspond to the presence of $\nu(\text{C=N})$ of azomethine group [29] and (N-N) of the azide group. The strong band at 810 cm^{-1} is assigned to $\nu(\text{C=S})$ in the thiosemicarbazone [30]. It is important to note that the ligand can exhibit thione-thiol tautomerism, since it contains a thioamide function ($-\text{NH-C=S} \rightleftharpoons -\text{N=C-S-H}$) (Scheme 1). Thus, the absence of the band for the S-H moiety in the ligand around 2570 cm^{-1} indicates the thione tautomer of the ligand. The presence of NH and NH_2 bands in the ligand spectrum indicates that in the solid state, the ligand retains the thione tautomer [31].

The IR spectrum of the ligand was compared to that of the metal complexes. The strong band at 1592 cm^{-1} attributed to the azomethine $\nu(\text{C=N})$ group in the free ligand was shifted to $1620\text{--}1648 \text{ cm}^{-1}$ in the spectra of metal complexes, indicating the coordination of the ligand through the nitrogen atom of the imine group [32]. The band at 1061 cm^{-1} assigned to the $\nu(\text{N-N})$ group in the ligand, shifted to a higher frequency in the spectra of complexes indicating the coordination of the ligand to the metal through the nitrogen atom of azide group. Also, the band at 810 cm^{-1} corresponding to $\nu(\text{C=S})$ vibration mode in the spectrum of the ligand is shifted up field to 840 cm^{-1} in the spectra of Ni(II) complex. The vibration bands for Cu(II) and Zn(II) complexes corresponding to $\nu(\text{C-S})$ are observed at $739\text{--}775 \text{ cm}^{-1}$. The nitrogen atom of the pyridine ring is also involved in coordination around the metal(II) ion. These vibration modes suggest the involvement of the sulfur atom in coordination, thus confirming the tridentate nature of the 2-(phenyl(pyridin-2-yl)methylene)hydrazine-1-carbothioamide ligand in the complexes [29,33]. This is further supported by the appearance of new bands at $484\text{--}580$ and $410\text{--}415 \text{ cm}^{-1}$ in the far-infrared region, assigned to $\nu(\text{M-N})$, and $\nu(\text{M-S})$, respectively [15]. Furthermore, infrared spectra of Cu(II) complexes show a new absorption band around $1037\text{--}1235 \text{ cm}^{-1}$, initially absent in the ligand spectrum, that is assigned to the coordination of the nitrate group with the central metal ion [34,35].

3.2. NMR spectral analysis

A review of the literature revealed that NMR spectroscopy has proven to be useful in establishing the nature of many Schiff bases as well as their complexes in solution. The NMR spectra of Schiff bases were recorded in *d*₆-dimethylsulfoxide solution and the data is summarized in Experimental section. The ^1H resonances were assigned on the basis of chemical shifts, multiplicities, and, in some cases, by 2D NMR data. The ^1H NMR spectrum of the ligand presents a singlet at δ 12.60 ppm corresponding to the azide N-H proton and the singlet at δ 8.63 ppm is attributed to the thioamide S=C-NH_2 proton. These results are similar to the chemical shifts reported for imidazole-2-carbaldehyde *N*-(4)-substituted thiosemicarbazones, which exist in the *E* isomeric form [15]. On the other hand, the resonance lines of the protons in the multiplet, corresponding to the aromatic ring, were observed at δ 7.31–7.43 ppm. The doublet at δ 8.85 and 7.99 ppm is attributed to the H-C=N (H-1) and H-C=C-N (H-4) protons of the pyridine ring, respectively. This spectrum also shows a doublet at δ 7.64 ppm attributed to

the proton at position C-2. The spectrum also reveals a triplet of the doublet corresponding to the H-3 proton at δ 7.58 ppm, in agreement with the chemical shifts of similar compounds derived from pyridine-2-carbaldehyde thiosemicarbazone [36]. NMR spectra of the ligand confirm the presence of the characteristic functional groups and the proposed molecular formulas.

The ^{13}C NMR spectrum of the ligand was recorded in DMSO-*d*₆ and the spectral signals are in good agreement with the proposed structure. The thiosemicarbazone showed two signals at δ 178.54 and 154.40 ppm assigned to thioamide (C=S) and azomethine carbon (C=N), respectively. Signals at δ 151.31 and 149.01 ppm are attributed to C-N and C=N carbon in the pyridine ring, respectively. The ^{13}C NMR spectrum showed the 13 carbon signals expected for the reported structure, with chemical shifts similar to those described in the literature [37].

Peak assignments were based on 2D NMR data using proton-proton correlated spectroscopy (^1H - ^1H COSY), proton-carbon heteronuclear single quantum coherence (^1H - ^{13}C HSQC) and proton-carbon heteronuclear multiple-bond correlation (^1H - ^{13}C HMBC). The COSY correlation spectroscopy spectrum shows the correlation between the H-1, H-3 nucleus (δ 8.85/8.00 ppm) and H-2, H-4 (δ 8.85 and 7.34/7.60 ppm) of the pyridine ring. The same spectrum shows the correlation between protons H-9, H-11 (δ 7.43 ppm) and H-8, H-10 (δ 7.44 ppm). On this spectrum, we observed the correlation between H-11, H-12 of the aromatic group. Heteronuclear Single-Quantum Correlation Spectroscopy determines the correlations between heteronuclear carbon-proton, so it makes it possible to locate C-1 (δ 149.0 ppm), C-2 (δ 124.9 ppm), C-3 (δ 138.2 ppm), C-4 (δ 126.1 ppm) for the pyridine ring and C-8 (δ 129.44 ppm), C-9 (δ 128.58 ppm), C-10 (δ 129.3 ppm), C-11 (δ 128.9 ppm), respectively, for the aromatic ring. The heteronuclear multiple-bond correlation spectroscopy spectrum shows the correlation of the N-H proton with the quaternary carbon of the thioamide (C=S) function at δ 178.60 ppm, which allows the attribution of the latter to the C-13 carbon. The same spectrum also shows a correlation of proton H-12 with carbon C-7 at δ 136.7 ppm. Dimensional experiments (COSY, HSQC and HMBC) confirmed the proposed structure. The analysis of all IR and NMR data confirms the proposed structure of the Schiff base, as shown in Scheme 1.

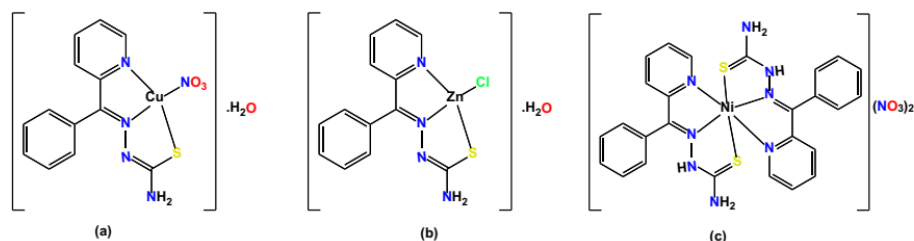
3.3. Electronic spectra of the Schiff base and its corresponding metal complexes

The UV-Visible electronic data obtained in DMSO are given in Table 1. The spectrum of 2-benzoylpyridine thiosemicarbazone ligand showed one absorption band at 345 nm (28985 cm^{-1}), assigned to the $\pi \rightarrow \pi^*$ transition [30]. The band at 345 nm in the spectrum of the Schiff base experienced a higher shift in the spectra of the Cu(II) complex and a lower shift in the spectra of the Ni(II) complex. The spectrum of the Cu(II) complex shows an absorption band at 679 nm (14727 cm^{-1}) attributed to $^2\text{B}_{1g} \rightarrow ^2\text{E}_g$ transition of square planar geometry around Cu(II) [38]. The spectrum of the Ni(II) complex shows four absorption bands at 337, 364, 407 and 621 nm. The bands at 407 nm (24570 cm^{-1}) and 621 nm (16103 cm^{-1}) are assigned to Ligand-Metal (L-M) charge transfer in the complex and $^3\text{A}_{2g}(\text{F}) \rightarrow ^3\text{T}_{1g}(\text{F})$ transition, respectively, characteristic of the octahedral geometry around the Ni(II) ion. The bands at 337 nm (29673 cm^{-1}) and 364 nm (27472 cm^{-1}) are attributed to the chromophore of the ligand in the complex. The Zn(II) complex shows a broad absorption band at 404 nm (24752 cm^{-1}) that can be assigned to L-M charge transfer [39].

Analytical data suggest that the ligand is coordinated in all complexes via the nitrogen atom of the azomethine group ($-\text{HC=N-}$), the 2-benzoylpyridine nitrogen atom, and the sulfur atom of thiosemicarbazone. This confirms the tridentate behavior of the ligand in all complexes.

Table 1. Electronic spectral data of the ligand and its corresponding complexes.

Compounds	λ (nm) and ν (cm ⁻¹)	Assignments	Geometry
Ligand (HL)	345 (28985)	$\pi \rightarrow \pi^*$	-
[Cu(L)(NO ₃)]·H ₂ O	360 (27777)	$n \rightarrow \pi^*$	Square-planar
	679 (14727)	$^2B_{1g} \rightarrow ^2E_g$	
	337 (29673)	$\pi \rightarrow \pi^*$	
[Ni(HL) ₂](NO ₃) ₂	364 (27472)	$n \rightarrow \pi^*$	Octahedral
	407 (24570)	Charge transfer	
	621 (16103)	$^3A_{2g} \rightarrow ^3T_{1g}$ (F)	
	404 (24752)	Charge transfer	
[Zn(L)Cl]·H ₂ O	404 (24752)	Charge transfer	Tetrahedral

**Figure 1.** Proposal structure of (a) [Cu(L)(NO₃)]·H₂O, (b) [Zn(L)Cl]·H₂O, and (c) [Ni(HL)₂](NO₃)₂ complexes.

Microanalysis and spectral data indicate the presence of nitrate ion (NO₃⁻) in the Cu(II) complex while the presence of chloride ion (Cl⁻) is confirmed in the Zn(II) complex. Electronic spectral data suggest square planar geometry for the Cu(II) complex, octahedral geometry for the Ni(II) complex, and tetrahedral geometry for the Zn(II) complex. Molar conductance values indicate that Cu(II) and Zn(II) complexes are molecular while the Ni(II) complex is ionic as represented in Figure 1.

3.4. Biological activity of the compounds

3.4.1. Determination of the diameters of the zone of inhibition

Schiff base and metal complexes were tested against four bacterial strains: *Staphylococcus aureus* (ATCC 43300); *Methicillin resistant staphylococcus aureus* (ATCC 33591); *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 700603); *Shigella flexneri* (NR 518)) and four fungi strains: *Candida albicans* (NR 29444), *Candida albicans* (NR 29445), *Candida albicans* (NR 29451), *Candida krusei*. Ciprofloxacin and fluconazole were used as standard. The diameters of the zone of inhibition of the ligand and its metal complexes were determined using the agar well diffusion method [22]. The results revealed that the synthesized compounds did not show visible growth. These results are similar to those obtained by Shubina *et al.* [40]. Low activity of some of the metal complexes, as shown in this study, may be related to their low lipophilicity, which reduces the penetration of the compounds through the lipid membrane and therefore these complexes cannot inhibit the growth of microorganisms [41].

3.4.2. Minimum inhibitory concentration

The minimal inhibitory concentrations of the compounds were determined using microdilution in a liquid environment in 100-well microliter plates. The microbial culture was placed in the presence of the compounds in decreasing order of concentration, in the wells of the microplates. After incubation, the lowest concentration of the antimicrobials in which there was no visible growth of the microorganism represents their minimum inhibitory concentration. In Table 2, 125 µg/mL is the minimal value of the antibacterial and antifungal concentrations in which there is no visible growth of the microorganism. The activities of compounds are considered

significant when MIC of antibacterial and antifungal <10 µg/mL, moderate when 10 ≤ MIC ≤ 125 µg/mL, and weak when MIC > 125 µg/mL.

3.4.2.1. Antibacterial activity

The antibacterial activities of the compounds were tested on four bacterial strains (*Staphylococcus aureus* (ATCC 43300)), *Methicillin resistant staphylococcus aureus* (ATCC 33591), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 700603), *Shigella flexneri* (NR 518)) using gentamicin as standard. The MIC values of the Schiff base and its complexes were determined using the broth micro-dilution method and all the results are summarized in Table 2. The ligand, Ni(II) and Zn(II) complexes exhibited weak antimicrobial activity on bacteria strains. It is important to note the moderate activity of Zn(II) complex on *Methicillin resistant Staphylococcus aureus* (ATCC 33591) when compared to the standard. The Cu(II) complex showed moderate activities on *Staphylococcus aureus* (ATCC 43300) and *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 700603) and very strong activity (higher than the reference antibiotic) on *Methicillin resistant Staphylococcus aureus* (ATCC 33591). The significant activity of Cu(II) complex compared to that of the ligand can be explained on the basis of the chelation [42], where chelation reduces the polarity of the metal atom mainly because of partial sharing of its positive charge with donor groups and possible delocalized π -electron within the whole chelate ring, resulting in interference with the normal cell process. In addition, such a chelation could enhance the lipophilic character of the central metal atom, which subsequently favors its permeation through the lipid layer of the cell membrane. The results showed that the copper complex showed higher antimicrobial activity [43].

3.4.2.2. Antifungal activity

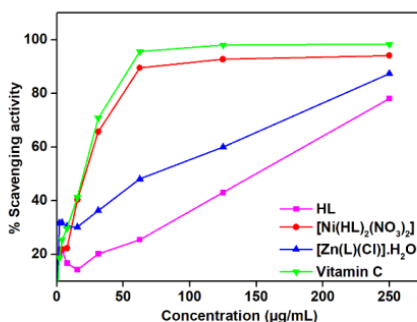
The antifungal activities of the compounds were tested on four fungal strains (*Candida albicans* (NR 29451), *Candida albicans* (NR 29444), *Candida albicans* (NR 29445) and *Candida krusei* (HM 1122)) using amphotericin B as a standard. The MIC values of the Schiff base and their complexes were determined using the broth micro-dilution method and all results are shown in Table 2. The results reveal that Ni(II) and Cu(II) complexes exhibited less antimicrobial activities than the Schiff base on all fungal strains. It is important to note that only the Zn(II) complex exhibited high activities on *Candida albicans* (NR

Table 2. Minimum inhibition concentration (MIC, $\mu\text{g/mL}$) of the Schiff base ligand and its complexes.

Compounds	<i>S. aureus</i> ATCC 43300	<i>K. pneumoniae</i> ATCC 700603	<i>S. aureus</i> ATCC 33591	<i>S. flexneri</i> NR 518	<i>C. albicans</i> NR 29451	<i>C. albicans</i> NR 29444	<i>C. albicans</i> NR 29445	<i>C. krusei</i> HM 1122
HL	125	>125	>125	125	62.5	31.25	15.625	62.5
$[\text{Cu}(\text{L})(\text{NO}_3)_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	31.125	31.25	3.9	125	>125	>125	>125	>125
$[\text{Ni}(\text{HL})_2](\text{NO}_3)_2$	>125	>125	>125	>125	>125	>125	>125	>125
$[\text{Zn}(\text{L})(\text{Cl})] \cdot \text{H}_2\text{O}$	>125	125	62.25	>125	62.5	125	31.125	>125
Gentamycin	4	2	8	4	-	-	-	-
Amphotericin B	-	-	-	-	2.5	0.625	0.625	2.5

Table 3. IC_{50} values of Schiff base and its complexes against DPPH radicals.

Compounds	DPPH radical scavenging activity, $\text{IC}_{50} \pm \text{SD}$ ($\mu\text{g/mL}$)
HL	8.72 $\pm$ 0.72
$[\text{Ni}(\text{HL})_2](\text{NO}_3)_2$	1.52 $\pm$ 0.02
$[\text{Zn}(\text{L})(\text{Cl})] \cdot \text{H}_2\text{O}$	5.74 $\pm$ 0.15
$[\text{Cu}(\text{L})(\text{NO}_3)_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	-
Vitamin C	0.47 $\pm$ 0.01

**Figure 2.** DPPH radical scavenging activity of the ligand and its metal complexes.

29451) and *Candida albicans* (NR 29445) compared to the other complexes. The significant activity of the ligand and Zn(II) complex may be attributed to the mode of action of the compound; this may involve the formation of a hydrogen bond through the azomethine group with the active center of cell constituents [43]. The activities of compounds are considered significant when MIC values of antifungal $< 10 \mu\text{g/mL}$, moderate when $10 \leq \text{MIC} \leq 125 \mu\text{g/mL}$ and weak when $\text{MIC} > 125 \mu\text{g/mL}$.

3.4.3. Antioxidant activity of the compounds

Schiff base and its metal complexes were screened for free radical scavenging activity by both the DPPH and FRAP method using ascorbic acid (vitamin C) as a standard. The antioxidant activities of these compounds were studied by measuring the radical scavenging effect against DPPH radicals. The results of the free radical scavenging activity of the compounds at different concentrations are presented in Figure 2. The ligand exhibited moderate scavenging activity. The Ni(II) complex showed good scavenging activity compared to that of the ligand. This observation could be due to free electron mobility in the complexes and deprotonation of ligand during chelation [44]. The Zn(II) complex exhibited moderate scavenging activity. Cu(II) complex showed no scavenging activity.

The antioxidant activities of these compounds were also investigated by determining the concentration of substance necessary to reduce 50% of the DPPH radical (IC_{50} values) of each compound. The results of the determination of the IC_{50} values of the compounds are shown in Table 3. The increased antioxidant activity of this complex can be attributed to the electron-withdrawing effect of the Ni(II) ion, which facilitates the release of hydrogen to reduce the DPPH radical [45]. This release of proton is very pronounced in the Ni(II) complex, with an IC_{50} value of $1.52 \mu\text{g/mL}$ obtained. Schiff base ($8.72 \mu\text{g/mL}$) and Zn(II) ($5.74 \mu\text{g/mL}$) complex showed moderate scavenging

activity. This can be due to free electron mobility in the complexes. While Cu(II) complex exhibited no scavenging effect on DPPH free radical. Therefore, the DPPH radical scavenging ability of the test samples can be ranked in the order Vitamin C $>$ Ni(II) complex $>$ Zn(II) complex $>$ Schiff base. It is evident from these results that the Ni(II) complex had the best antioxidant potential compared to the other compounds. Therefore, the IC_{50} values for scavenging free radicals confirm the above statement that the Ni(II) complex is more potent than the ligand and the Zn(II) complex. The enhanced inhibition displayed on the DPPH radical by the test samples shows that the Ni(II) complex is capable of donating electrons to reduce free radicals and, thus, could be promising therapeutic agents for the treatment of pathological diseases and conditions caused as a result of excessive radicals or stress.

The reducing powers of the Schiff base and its metal complexes are associated with their antiradical power. The reducing ability of the synthesized compounds was determined using the FRAP method. This technique determines the ability of the tested compounds to reduce the ferric iron (Fe^{3+}) present in the $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ complex to ferrous iron (Fe^{2+}). Only the Ni(II) complex, presented in Table 4, showed the reduction capacity of ferrous iron. It is clear from this result that the reducing capacity of the compounds depends on the concentration. From the result, we find that the reduction of iron by the FRAP method is more pronounced in the $[\text{Ni}(\text{HL})_2](\text{NO}_3)_2$ complex thus $[\text{Ni}(\text{HL})_2](\text{NO}_3)_2$ has the capacity to reduce the ferric ion, and therefore $[\text{Ni}(\text{HL})_2](\text{NO}_3)_2$ has the best anti-free radical scavenging activity compared to all other studies of complexes. It is evident that only $[\text{Ni}(\text{HL})_2](\text{NO}_3)_2$ complex show the capacity to reduce Fe^{3+} to Fe^{2+} . While Schiff base, Cu(II) and Zn(II) complexes are not able to reduce ferric ions [46]. From all of the above results, it is confirmed that the Ni(II) complex has the best antiradical activity when compared to all the other synthesized compounds.

Table 4. EC₅₀ data of Schiff base and complexes.

Compounds	FRAP ion reducing antioxidant, EC ₅₀ (μg/mL) ± SD
HL	-
[Ni(HL) ₂](NO ₃) ₂	17.44±1.69
[Zn(L)Cl]·H ₂ O	-
[Cu(L)(NO ₃)]·H ₂ O	-
Vitamin C	12.99±0.73

4. Conclusions

In the present study, we have synthesized and characterized one Schiff base ligand (HL) and used it to synthesize Ni(II), Cu(II), and Zn(II) complexes. The Schiff base ligand coordinates to Cu(II) and Zn(II) ions in a tridentate mode forming square planar and tetrahedral environments around Cu(II) and Zn(II) ions, respectively, and forms an octahedral complex with Ni(II) in which the Schiff base coordinate in a tridentate mode. Antibacterial studies revealed that [Cu(L)(NO₃)]·H₂O complex showed good activity against *Methicillin* resistant *Staphylococcus aureus* (ATCC 33591) strains when compared to the standard. These studies revealed that the synthesized compounds showed moderate antifungal activity. Antioxidant tests revealed that the Ni(II) complex is more potent to prevent the formation of free radicals than the Cu(II) and Zn(II) complexes.

Acknowledgements

The authors acknowledge the Institute of Chemistry, Christian-Albrechts University of Kiel (Germany), and the Department of Chemistry of the University of Zululand (South Africa) for helping with some of the analysis.

Disclosure statement

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest. Ethical approval: All ethical guidelines have been adhered. Sample availability: Samples of the compounds are available from the author.

CRedit authorship contribution statement

Conceptualization: Awawou Gbambie Paboudam, Line Edwige Tsakeng Ngoudjou; Methodology: Line Edwige Tsakeng Ngoudjou, Maurice Kuate, Giscard Doungmo; Formal Analysis: Giscard Doungmo; Investigation: Line Edwige Tsakeng Ngoudjou; Resources: Peter Teke Ndifon; Data Curation: Line Edwige Tsakeng Ngoudjou, Maurice Kuate; Writing - Original Draft: Line Edwige Tsakeng Ngoudjou, Adrien Pamen Yepseu, Maurice Kuate; Writing - Review and Editing: Maurice Kuate, Adrien Pamen Yepseu, Awawou Gbambie Paboudam; Funding acquisition: Peter Teke Ndifon; Supervision: Peter Teke Ndifon; Project Administration: Peter Teke Ndifon.

Funding

This work received financial assistance under the Fond Spéciale pour la Modernisation de la Recherche Universitaire au Cameroun* (Decree n° 2009/121 of 8 April 2009).

ORCID and Email

Line Edwige Tsakeng Ngoudjou

linengoudjou@yahoo.fr

<https://orcid.org/0000-0001-6752-7913>

Awawou Gbambie Paboudam

unilawa@yahoo.fr

<https://orcid.org/0000-0002-2194-0072>

Adrien Pamen Yepseu

yepseuadrien@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-2773-1351>

Maurice Kuate

Maurice.kuate@yahoo.fr

<https://orcid.org/0000-0002-1655-4326>

Giscard Doungmo

gdoungmo@ac.uni-kiel.de

<https://orcid.org/0000-0002-6332-8260>

Peter Teke Ndifon

pndifon@facsclences-uy1.cm

<https://orcid.org/0000-0001-9331-9034>

References

- Sharma, R.; Agarwal, S. K.; Rawat, S.; Nagar, M. Synthesis, characterization and antibacterial activity of some transition metal cis-3,7-dimethyl-2,6-octadienemicarbazone complexes. *Transit. Met. Chem.* **2006**, *31*, 201–206.
- Li, M. X.; Chen, C. L.; Zhang, D.; Niu, J. Y.; Ji, B. S. Mn(II), Co(II) and Zn(II) complexes with heterocyclic substituted thiosemicarbazones: synthesis, characterization, X-ray crystal structures and antitumor comparison. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 3169–3177.
- Malik, M. A.; Dar, O. A.; Gull, P.; Wani, M. Y.; Hashmi, A. A. Heterocyclic Schiff base transition metal complexes in antimicrobial and anticancer chemotherapy. *Medchemcomm* **2018**, *9*, 409–436.
- Abdel-Rahman, L. H.; Ismail, N. M.; Ismael, M.; Abu-Dief, A. M.; Ahmed, E. A.-H. Synthesis, characterization, DFT calculations and biological studies of Mn(II), Fe(II), Co(II) and Cd(II) complexes based on a tetradentate ONNO donor Schiff base ligand. *J. Mol. Struct.* **2017**, *1134*, 851–862.
- Sankaraperumal, A.; Karthikeyan, J.; Shetty, A. N.; Lakshmisundaram, R. Nickel(II) complex of p-[N,N-bis(2-chloroethyl)amino] benzaldehyde-4-methyl thiosemicarbazone: Synthesis, structural characterization and biological application. *Polyhedron* **2013**, *50*, 264–269.
- Sönmez, M.; Levent, A.; Şekerçi, M. Synthesis, characterization, and thermal investigation of some metal complexes containing polydentate ONO-donor heterocyclic Schiff base ligand. *Russ. J. Coord. Chem.* **2004**, *30*, 655–660.
- Prashanthi, Y.; Kiranmai, K.; Ira, K. S. K.; Chityala, V. K.; Shivaraj Spectroscopic characterization and biological activity of mixed ligand complexes of Ni(II) with 1,10-phenanthroline and heterocyclic Schiff bases. *Bioinorg. Chem. Appl.* **2012**, *2012*, 948534.
- Alomar, K.; Landreau, A.; Kempf, M.; Khan, M. A.; Allain, M.; Bouet, G. Synthesis, crystal structure, characterization of zinc(II), cadmium(II) complexes with 3-thiophene aldehyde thiosemicarbazone (3TTSCH). Biological activities of 3TTSCH and its complexes. *J. Inorg. Biochem.* **2010**, *104*, 397–404.
- Davies, J.; Davies, D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **2010**, *74*, 417–433.
- Basu, A.; Thiagarajan, D.; Kar, C.; Ramesh, A.; Das, G. Synthesis, crystal structure and bio-macromolecular interaction studies of pyridine-based thiosemicarbazone and its Ni(II) and Cu(II) complexes. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 14088–14098.
- Hussein, M. A.; Iqbal, M. A.; Umar, M. I.; Haque, R. A.; Guan, T. S. Synthesis, structural elucidation and cytotoxicity of new thiosemicarbazone derivatives. *Arab. J. Chem.* **2019**, *12*, 3183–3192.
- Raja, D. S.; Paramaguru, G.; Bhuvanesh, N. S. P.; Reibenspies, J. H.; Renganathan, R.; Natarajan, K. Effect of terminal N-substitution in 2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carbaldehyde thiosemicarbazones on the mode of coordination, structure, interaction with protein, radical scavenging and cytotoxic activity of copper(II) complexes. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 4548–4559.
- Kuate, M.; Conde, M. A.; Ngandung Mainsah, E.; Paboudam, A. G.; Tchiano, F. M. M.; Ketchemen, K. I. Y.; Tonle Kenfack, I.; Ndifon, P. T. 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 (H2L1). *J. Chem.* **2020**, *2020*, 1–21.
- Costa, R. F. F.; Rebollo, A. P.; Matencio, T.; Calado, H. D. R.; Ardisson, J. D.; Cortés, M. E.; Rodrigues, B. L.; Beraldo, H. Metal complexes of 2-benzoylpyridine-derived thiosemicarbazones: structural, electrochemical and biological studies. *J. Coord. Chem.* **2005**, *58*, 1307–1319.
- Tiwari, D.; Basnet, K.; Lamichhane, J.; Niraula, P.; Bhandari, S.; Yadav, P. N. Copper complexes of imidazole-2-carbaldehyde N(4)-substituted thiosemicarbazones: Synthesis, characterization and antimicrobial activity. *Asian J. Chem.* **2016**, *28*, 2793–2797.
- Ejidike, I. P.; Ajibade, P. A. Synthesis, characterization and biological studies of metal(II) complexes of (3E)-3-[(2-((E)-[1-(2,4-dihydroxyphenyl) ethylidene]amino)ethyl]imino]-1-phenylbutan-1-one Schiff base. *Molecules* **2015**, *20*, 9788–9802.
- Mainsah, E. N.; Ndifon, P. T.; Nfor, E. N.; Njapba, J. N. Synthesis, characterization and antibacterial properties of some transition metal

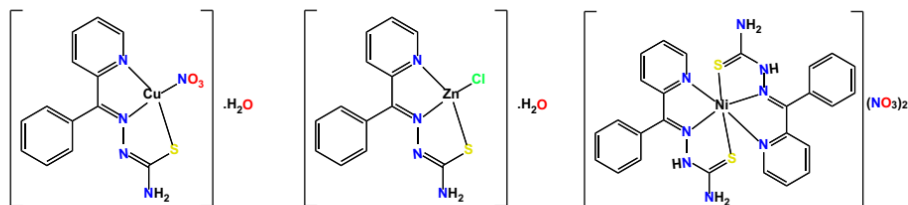
- complexes of (1H-pyrrol-2-yl)-isonicotinoylhydrazones. *Bull. Chem. Soc. Ethiop.* **2013**, *27*, 395–404.
- [18]. N. Mainsah, E.; E. Ntumu, S.-J.; Samje, M.; Cho-Ngwa, F.; T. Ndifon, P.; N. Yong, J. Synthesis and anti-onchocercal activity of isonicotinoyl hydrazones and their copper(II) and zinc(II) complexes. *Antifungal Agents* **2016**, *14*, 47–52.
- [19]. Ntumu, S.-J. E.; Paboudam, A. G.; Conde, A. M.; Nyamen, L. D.; Mohamadou, A.; Raftery, J.; Ndifon, P. T. Synthesis and crystal structure of N-(2-pyridylmethyl)-L-alanine) isothiocyanate cobalt (III). *Cryst. Struct. Theory Appl.* **2017**, *06*, 39–56.
- [20]. Ntumu, S.-J. E.; Ndosiri, B. N.; Mohamadou, A.; Marrot, J.; Agwara, M. O.; Raftery, J.; Malik, M. A.; Ndifon, P. T. Synthesis, characterization and X-ray crystal structures of two non-molecular coordination polymers of manganese(II) and copper(II) with N-(2-pyridylmethyl)-L-alanine and isothiocyanato ligands. *Transit. Met. Chem.* **2016**, *41*, 889–896.
- [21]. Tyagi, M.; Chandra, S. Synthesis, characterization and biocidal properties of platinum metal complexes derived from 2,6-diacetyl pyridine (bis thiosemicarbazone). *Open J. Inorg. Chem.* **2012**, *02*, 41–48.
- [22]. Newton, S. M.; Lau, C.; Gurucha, S. S.; Besra, G. S.; Wright, C. W. The evaluation of forty-three plant species for in vitro antimicrobial activities; isolation of active constituents from *Psoralea corylifolia* and *Sanguinaria canadensis*. *J. Ethnopharmacol.* **2002**, *79*, 57–67.
- [23]. Pfaller, M. A.; Andes, D.; Diekema, D. J.; Espinel-Ingroff, A.; Sheehan, D.; CLSI Subcommittee for Antifungal Susceptibility Testing Wild-type MIC distributions, epidemiological cutoff values and species-specific clinical breakpoints for fluconazole and Candida: time for harmonization of CLSI and EUCAST broth microdilution methods. *Drug Resist. Updat.* **2010**, *13*, 180–195.
- [24]. Scherer, R.; Godoy, H. T. Antioxidant activity index (AAI) by the 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl method. *Food Chem.* **2009**, *112*, 654–658.
- [25]. Benzie, I. F.; Strain, J. J. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. *Anal. Biochem.* **1996**, *239*, 70–76.
- [26]. Kaye, S. F.; Farina, Y. Tin(IV) complex of 3,4-dihydroxybenzaldehyde 4-ethylthiosemicarbazone: Synthesis, spectral studies and molecular modeling. *J. Saudi Chem. Soc.* **2020**, *24*, 236–243.
- [27]. Ali, I.; Wani, W. A.; Saleem, K. Empirical formulae to molecular structures of metal complexes by molar conductance. *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Nano-Met. Chem.* **2013**, *43*, 1162–1170.
- [28]. Refat, M. S.; Ibrahim, H. K.; Sowellim, S. Z. A.; Soliman, M. H.; Saeed, E. M. Spectroscopic and thermal studies of Mn(II), Fe(III), Cr(III) and Zn(II) complexes derived from the ligand resulted by the reaction between 4-acetyl pyridine and thiosemicarbazide. *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.* **2009**, *19*, 521–531.
- [29]. Reddy, M.; Prathima, B.; Saraswathi, M.; Babu, S.; Sarala, Y.; Reddy, A. Synthesis, spectral aspects and biological activities of 5-hydroxy-2-nitrobenzaldehydethiosemicarbazone and their Mn(II), Co(II) and Ni(II) complexes. *J. Appl. Pharm. Sci.* **2016**, 090–096.
- [30]. El-Saied, F.; El-Aarag, B.; Salem, T.; Said, G.; Khalifa, S. A. M.; El-Seedi, H. R. Synthesis, characterization, and in vivo anti-cancer activity of new metal complexes derived from isatin-N(4)antipyrinethiosemicarbazone ligand against Ehrlich ascites carcinoma cells. *Molecules* **2019**, *24*, 3313.
- [31]. Jouad, E. M.; Riou, A.; Allain, M.; Khan, M. A.; Bouet, G. M. Synthesis, structural and spectral studies of 5-methyl 2-furaldehyde thiosemicarbazone and its Co, Ni, Cu and Cd complexes. *Polyhedron* **2001**, *20*, 67–74.
- [32]. Abd El-Halim, H. F.; Omar, M. M.; Mohamed, G. G.; El-Ela Sayed, M. A. Spectroscopic and biological activity studies on tridentate Schiff base ligands and their transition metal complexes. *Eur. J. Chem.* **2011**, *2*, 178–188.
- [33]. Mathan Kumar, S.; Kesavan, M. P.; Vinoth Kumar, G. G.; Sankarganesh, M.; Chakkaravarthy, G.; Rajagopal, G.; Rajesh, J. New heteroleptic Zn(II) complexes of thiosemicarbazone and diimine Co-Ligands: Structural analysis and their biological impacts. *J. Mol. Struct.* **2018**, *1153*, 1–11.
- [34]. Pahontu, E.; Fala, V.; Gulea, A.; Poirier, D.; Tapcov, V.; Rosu, T. Synthesis and characterization of some new Cu(II), Ni(II) and Zn(II) complexes with salicylidene thiosemicarbazones: antibacterial, antifungal and in vitro antileukemia activity. *Molecules* **2013**, *18*, 8812–8836.
- [35]. Singh, B. K.; Mishra, P.; Prakash, A.; Bhojak, N. Spectroscopic, electrochemical and biological studies of the metal complexes of the Schiff base derived from pyrrole-2-carbaldehyde and ethylenediamine. *Arab. J. Chem.* **2017**, *10*, S472–S483.
- [36]. Reis, D. C.; Pinto, M. C. X.; Souza-Fagundes, E. M.; Wardell, S. M. S. V.; Wardell, J. L.; Beraldo, H. Antimony(III) complexes with 2-benzoyl pyridine-derived thiosemicarbazones: cytotoxicity against human leukemia cell lines. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 3904–3910.
- [37]. Barreto Bastos, A. M.; Alcántara, A. F. de C.; Beraldo, H. Structural analyses of 4-benzoylpyridine thiosemicarbazone using NMR techniques and theoretical calculations. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7045–7053.
- [38]. Ahmed, I. T. Spectroscopic, thermal and electrochemical characterization of synthesized divalent transition metal complexes with cysteine and 4-substituted thiosemicarbazides. *Transit. Met. Chem.* **2007**, *32*, 674–682.
- [39]. Gusev, A.; Braga, E.; Tyutyunik, A.; Gurchenko, V.; Berezovskaya, M.; Kryukova, M.; Kiskin, M.; Linert, W. Synthesis, photoluminescence and electrical study of pyrazolone-based azomethine ligand Zn(II) complexes. *Materials (Basel)* **2020**, *13*, 5698.
- [40]. Shubina, V. S.; Kozina, V. I.; Shatalin, Y. V. Comparison of antioxidant properties of a conjugate of taxifolin with glyoxylic acid and selected flavonoids. *Antioxidants (Basel)* **2021**, *10*, 1262.
- [41]. Alarabi, H.; S. Mohamed, S.; A. Suayed, W.; A. Al-Sadawe, I.; M. Bensaber, S.; M. Sherif, F.; Hermann, A.; Gbaj, A. Antimicrobial evaluation of novel metals complexes of n-isonicotinamido-2-hydroxy-5-methoxybenzaldehyde. *J. Pharm. Pharmacol. Res.* **2018**, *02*, 039–055.
- [42]. Belaid, S.; Landreau, A.; Djebbar, S.; Benali-Baitich, O.; Bouet, G.; Bouchara, J.-P. Synthesis, characterization and antifungal activity of a series of manganese(II) and copper(II) complexes with ligands derived from reduced N,N'-O-phenylenebis(salicylideneimine). *J. Inorg. Biochem.* **2008**, *102*, 63–69.
- [43]. Tadavi, S. K.; Yadav, A. A.; Bendre, R. S. Synthesis and characterization of a novel schiff base of 1,2-diaminopropane with substituted salicylaldehyde and its transition metal complexes: Single crystal structures and biological activities. *J. Mol. Struct.* **2018**, *1152*, 223–231.
- [44]. Al-Amiery, A. A.; Kadhum, A. A. H.; Mohamad, A. B. Antifungal and antioxidant activities of pyrrolidone thiosemicarbazone complexes. *Bioinorg. Chem. Appl.* **2012**, *2012*, 795812.
- [45]. Tetteh, S.; Dodoo, D. K.; Appiah-Opong, R.; Tuffour, I. Cytotoxicity, antioxidant and glutathione S-transferase inhibitory activity of palladium(II) chloride complexes bearing nucleobase ligands. *Transit. Met. Chem.* **2014**, *39*, 667–674.
- [46]. Ibrahim, M.; Khan, A.; Ikram, M.; Rehman, S.; Shah, M.; Nabi, H.; Ahuchaogu, A. In vitro antioxidant properties of novel Schiff base complexes. *Asian J. Chem. Sci.* **2017**, *2*, 1–12.



Copyright © 2022 by Authors. This work is published and licensed by Atlanta Publishing House LLC, Atlanta, GA, USA. The full terms of this license are available at <http://www.eurjchem.com/index.php/eurjchem/pages/view/terms> and incorporate the Creative Commons Attribution-Non Commercial (CC BY NC) (International, v4.0) License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>). By accessing the work, you hereby accept the Terms. This is an open access article distributed under the terms and conditions of the CC BY NC License, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited without any further permission from Atlanta Publishing House LLC (European Journal of Chemistry). No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms. Permissions for commercial use of this work beyond the scope of the License (<http://www.eurjchem.com/index.php/eurjchem/pages/view/terms>) are administered by Atlanta Publishing House LLC (European Journal of Chemistry).

This page will not publish.

Graphical Abstract



The authors must check e-mail address given in the title page.

Please note that all LINKS will be active after 30 September 2022

It is very important to confirm the author(s) first, middle and last names in order to be displayed correctly on our website as well as in the indexing databases.

Name1 Middlename1 Surname1

Line Edwige Tsakeng Ngoudjou
linengoudjou@yahoo.fr
<https://orcid.org/0000-0001-6752-7913>

Awawou Gbambie Paboudam
unilawa@yahoo.fr
<https://orcid.org/0000-0002-2194-0072>

Adrien Pamen Yepseu
yepseuadrien@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-2773-1351>

Maurice Kuate
Maurice.kuate@yahoo.fr
<https://orcid.org/0000-0002-1655-4326>

Giscard Doungmo
gdoungmo@ac.uni-kiel.de
<https://orcid.org/0000-0002-6332-8260>

Peter Teke Ndifon
pndifon@facsciences-uy1.cm
<https://orcid.org/0000-0001-9331-9034>



Synthesis, Structure, Hirshfeld surface analysis and Anti-oxidant studies on 2-(4-dimethylamino) benzylidene) hydrazine-1-carbothioamide

Line Edwige Tsakeng Ngoudjou^a, Adrien Pamen Yepseu^a, Awawou Gbambie Paboudam^a, Armel Landry Mbani^a, Pascal Boulet^b, Franck Clemand^b and Peter T. Ndifon^{a*}

^a Department of Inorganic Chemistry, Faculty of Science, University of Yaoundé I, P.O Box: 812 Yaoundé-Cameroon

^b Institute Jean Lamour UMR 7198, CNRS-Université de Lorraine Campus Artem, 2allée André Guinier, Nancy, 54000, France.

*Corresponding Author: pnndifon@facsclences-uy1.cm

Received 21 March 2023,

Revised 19 July 2023,

Accepted 20 July 2023

Citation: Ngoudjou L.E.T., Yepseu A.P., Paboudam A.G., Mbani A.L., Boulet P., Clemand F. and Ndifon P. T. (2023) Synthesis, Structure, Hirshfeld surface analysis and Anti-oxidant studies on 2-(4-dimethylamino) benzylidene) hydrazine-1-carbothioamide, *Mor. J. Chem.*, 11(4), 932-947

Abstract: The crystallographic structure of the Schiff base, 2-(4-dimethylamino) benzylidene) hydrazine-1-carbothioamide (H₁L) is reported from X-ray single crystal data. The crystal structure is a triclinic crystal unit cell, space group P-1(2) with a = 8.529(3) Å, b = 9.387(4) Å, c = 15.538(6) Å, alpha = 73.926(12) °, beta = 79.730(12) °, gamma = 83.087(13) °, V = 1174.2(8) Å³ and Z = 4. The Hirshfeld surface analysis revealed the presence of $\pi \cdots \pi$ stacking and N-H $\cdots$ π interactions. The title compound (H₁L) was synthesized by the condensation reaction of thiosemicarbazide, and p-dimethylaminobenzaldehyde and characterized using microanalysis, FT-IR, UV-Visible, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HMBC, COZY, NOESY and used to investigate their antioxidant potency. Antioxidant activity of H₁L shows that the potency of the Schiff base is comparable to that of vitamin C.

Keywords: Thiosemicarbazone, p-dimethylaminobenzaldehyde, Crystal structure, antioxidant activity, Spectroscopic methods.

1. Introduction

The design and elaboration of organic compounds for biological applications is an important area of synthetic chemistry. More precisely, Schiff bases are an important class of organic compounds due to their excellent coordination abilities and their wide range of industrial and biological applications. For example, recently Schiff bases have been shown to exhibit a broad range of biological properties (Boshaala *et al.*, 2020; Fitsum *et al.*, 2021). The presence of the imine group (RHC=NR', where R and R' are alkyl or aryl groups) in Schiff bases has been shown to account for the observed biological properties (Sunjuk *et al.*, 2022; Soroceanu *et al.*, 2022; Titi *et al.* 2020; Mainsah *et al.*, 2013). Schiff bases containing aryl substituents are easier to synthesize and are more stable than those involving alkyl substituents. Indeed, Schiff bases formed from aliphatic aldehydes are unstable and can easily polymerize (Udaysinha *et al.*, 2018). Schiff base compounds containing many donor atoms (N, O, S), are biologically active and are excellent chelators of metal ions and therefore, serve as important building blocks for new materials with promising electronic, mechanical or biological properties (Ceramella *et al.*, 2022), (Nasiri *et al.*, 2020), (Tanzeela *et al.*, 2022). Moreover, they have been shown

to exhibit antibacterial, antifungal, antimalarial, antiviral, and anticancer properties, which are often enhanced when they form metal complexes (Ceramella *et al.*, 2022).

Schiff bases have also attracted renewed interest in recent years as they form building blocks for the design of new biologically significant compounds. Thiosemicarbazone containing the azomethine group ($-C=N-$), are usually synthesized by the condensation of primary amines and carbonyl groups. Systematic studies have revealed that the S- and N-donor atoms of hydrazine are the active centres of thiosemicarbazone (Ram *et al.*, 2006), (Alonso *et al.*, 2022; Rayyan *et al.*, 2023). Extensive investigations have revealed that thiosemicarbazone derivatives show remarkable biological properties (Grieve *et al.*, 2021), (Castineiras *et al.*, 2000), (Swearingen *et al.*, 2001), (Murali *et al.*, 2013), (Shim *et al.*, 2013). Heterocyclic thiosemicarbazones, for example, are chelating ligands with the ability to form air-stable and less toxic complexes which have been extensively studied for their antimicrobial, anticancer, and antiviral properties (Abdul khaderJailani *et al.*, 2018; Ngoudjou *et al.*, 2022).

Within this framework, our group has recently reported on studies on the antimicrobial and antioxidant activities of complexes of heterocyclic Schiff bases, some of which are derived from thiosemicarbazone (Kuate *et al.*, 2020). They generally behave as bidentate or tridentate chelators, forming six-coordinate complexes.

In continuation of an ongoing studies on thiosemicarbazones, we hereby report on the synthesis, characterization, and antioxidant properties of p-dimethylaminobenzaldehyde thiosemicarbazone derived from the condensation reaction of thiosemicarbazide and p-dimethylaminobenzaldehyde. We also revisit the crystal structure of the titled compound, using Hirshfeld surface analysis to study the intermolecular interactions in the molecule.

2. Materials and Experimental Methods

2.1 Materials and instruments

All reagents (p-dimethylaminobenzaldehyde (97%), thiosemicarbazide (98%), ethanol (95%), and solvents) used in this work were obtained from commercial sources and used without any further purification. Microanalysis (C, H, N, and S) data were obtained using a Euro EA 3000 elemental analyzer. Infrared spectra were obtained using KBr pellets on a Genesis FTIR/TM spectrophotometer (ATI Mattson) equipped with a DTGS (Deuterated Tri Glycine sulfate) detector in the transmittance mode from 400-4000 cm^{-1} . Electronic spectra were obtained on an Ocean Insight FX-VIS-IRS-ES spectrophotometer at room temperature. NMR spectra were obtained on a Bruker Advance II 500MHz Spectrometer with 5mm BBO Probehead using d_6 -DMSO as solvent. Complete assignment of the NMR signals of the compounds was supported by two-dimensional spectral analysis (heteronuclear multiple bond correlation (HMBC) and heteronuclear single quantum correlation (HSQC)).

2.2 Synthesis and crystallization of 2-(4-dimethylamino) benzylidene)hydrazine-1-carbothioamide

2-(4-dimethylamino) benzylidene)hydrazine-1-carbothioamide (H_1L) was synthesized according to the general synthetic procedure reported elsewhere with some slight modifications (Murali *et al.*, 2013). The Schiff base was synthesized by the condensation reaction between p-dimethylaminobenzaldehyde (0.75 g; 5 mmol) and thiosemicarbazide (0.46 g; 5 mmol) dissolved in hot ethanol. The mixture was maintained under reflux for three hours, after which the volume of the resulting yellow solution was reduced to half by evaporation and the resulting yellow precipitate was filtered, washed several times with ethanol, and air-dried to obtain a yellow product. Suitable crystals of the Schiff base (H_1L) were grown by slow evaporation of a dilute ethanolic solution to produce crystals suitable for X-ray analysis. The reaction equation is represented in Scheme 1.

Analysis: Yield: 94 %; M.p.: 187 °C; Calcd. For C₁₀H₁₄N₄S: C, 54.03; H, 6.36; N, 25.20; S, 14.42. Found: C, 54.68.; H, 6.48; N, 25.48; S, 14.42%. FT-IR (KBr, ν , cm⁻¹): 3378-3413 (NH₂, thioamide), 3126 (NH, carbazid), 1586 (C=N) (Azomethine), 1169 (N-N) (Azid), 808 (C=S, thioamide); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, δ , ppm): 11.17 (s, 1H, N-H), 7.99 (s, 1H, Ar-C=N), 7.75 (s, 2H, NH₂), 7.58 (d, 2H, Ar), 6.69 (d, 2H, Ar), 3.34 (m, 6H, CH₃). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 176.99 (1C, C=S), 143.34 (1C, C=N), 151.35 (1C, Ar-N), 121.38 (1C, Ar-C=N), 128.59 (1C, Ar-C), 111.66 (1C, Ar-C), 39.76 (1C, CH₃). UV/Vis (CHCl₃, λ_{max} , nm): 354, 400.

2.3 Crystallographic details of H₁L

A single crystal of 2-(4-dimethylamino) benzyldene)hydrazine-1-carbothioamide (H₁L) ; C₁₀H₁₄N₄S (H₁L), measuring 0.80 x 0.60 x 0.50 mm³, was mounted on the goniometer head and X-ray data were collected on a Bruker APEXII QUAZAR CCD diffractometer using a monochromated I μ S Mo-K α radiation, λ = 0.71073 Å at a temperature of 293K. Crystal data, data collection and structure refinement details are summarized in Table 1. All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic displacement parameters and the hydrogen atoms were included in the calculated positions and refined riding on their respective carbon atoms with isotropic displacement parameters. Supplementary crystallographic data have been deposited with Cambridge Crystallographic Data Centre with deposition number CCDC 2206249.

2.4 Antioxidant Study

The compound was tested for *in vitro* antioxidant activity at 37°C using both the free radical scavenging assay (DPPH) and Ferric Ion Reducing Antioxidant Power assay (FRAP). Ascorbic acid was used as a positive control and was treated in the same way as the DPPH assay. The assay was performed in triplicate.

2.4.1 DPPH Free Radical Trapping Assay

The principle is based on the capacity of compounds in the extracts to supply protons to 2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) free radicals. DPPH is an unstable, violet-coloured molecule that absorbs light at 517 nm (Scherer *et al.*, 2009). In the presence of a free radical scavenger, it is reduced to a stable yellow compound whose colour intensity is proportional to the capacity of the antioxidants present in the medium. The extracts were prepared at 40mg/mL. In fact, 10mg of extracts were dissolved in 250 μ L of 100% DMSO to reduce the final DMSO concentration to 0.5% in the first well. A 0.02% DPPH solution was prepared with ethanol and stored in a tightly closed jar in the dark. Initially, the samples were diluted to give final concentrations of 200, 100, 50, 25, 12.5, and 6.25 μ g/mL. Ten microplate (10 μ L) from each dilution was introduced into a new microplate and 90 μ L of 0.02% DPPH solution was added to obtain final concentrations of 200, 100, 50, 25, 12.5, and 6.25 μ g/mL. Optical densities were read at 517 nm after 30 minutes incubation at room temperature in the dark. The positive control made of ascorbic acid was treated in the same way as the extracts and assays also performed in triplicate. The antioxidant activity related to the DPPH[•] radical scavenging effect is expressed in relative terms using the following formula in Eqn. 1:

$$(IP) = \frac{\text{Control Absorbance} - \text{Sample Absorbance}}{\text{Control absorbance}} \times 100 \quad \text{Eqn. 1}$$

where IP= Inhibition percentage

2.4.2 Ferric Ion Reducing Antioxidant Power Assay (FRAP)

The Fe³⁺ reduction test was carried out according to the protocol described by Path Canada *et al.*, 1994 with some modifications. This method is based on the ability of a substance to reduce Fe³⁺ ions to Fe²⁺

Analysis: Yield: 94 %; M.p.: 187 °C; Calcd. For C₁₀H₁₄N₄S: C, 54.03; H, 6.36; N, 25.20; S, 14.42. Found: C, 54.68.; H, 6.48; N, 25.48; S, 14.42%. FT-IR (KBr, ν , cm⁻¹): 3378-3413 (NH₂, thioamide), 3126 (NH, carbazid), 1586 (C=N) (Azomethine), 1169 (N-N) (Azid), 808 (C=S, thioamide); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, δ , ppm): 11.17 (s, 1H, N-H), 7.99 (s, 1H, Ar-C=N), 7.75 (s, 2H, NH₂), 7.58 (d, 2H, Ar), 6.69 (d, 2H, Ar), 3.34 (m, 6H, CH₃). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 176.99 (1C, C=S), 143.34 (1C, C=N), 151.35 (1C, Ar-N), 121.38 (1C, Ar-C=N), 128.59 (1C, Ar-C), 111.66 (1C, Ar-C), 39.76 (1C, CH₃). UV/Vis (CHCl₃, λ_{max} , nm): 354, 400.

2.3 Crystallographic details of H₁L

A single crystal of 2-(4-dimethylamino) benzyldene)hydrazine-1-carbothioamide (H₁L) ; C₁₀H₁₄N₄S (H₁L), measuring 0.80 x 0.60 x 0.50 mm³, was mounted on the goniometer head and X-ray data were collected on a Bruker APEXII QUAZAR CCD diffractometer using a monochromated I μ S Mo-K α radiation, λ = 0.71073 Å at a temperature of 293K. Crystal data, data collection and structure refinement details are summarized in Table 1. All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic displacement parameters and the hydrogen atoms were included in the calculated positions and refined riding on their respective carbon atoms with isotropic displacement parameters. Supplementary crystallographic data have been deposited with Cambridge Crystallographic Data Centre with deposition number CCDC 2206249.

2.4 Antioxidant Study

The compound was tested for *in vitro* antioxidant activity at 37°C using both the free radical scavenging assay (DPPH) and Ferric Ion Reducing Antioxidant Power assay (FRAP). Ascorbic acid was used as a positive control and was treated in the same way as the DPPH assay. The assay was performed in triplicate.

2.4.1 DPPH Free Radical Trapping Assay

The principle is based on the capacity of compounds in the extracts to supply protons to 2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) free radicals. DPPH is an unstable, violet-coloured molecule that absorbs light at 517 nm (Scherer *et al.*, 2009). In the presence of a free radical scavenger, it is reduced to a stable yellow compound whose colour intensity is proportional to the capacity of the antioxidants present in the medium. The extracts were prepared at 40mg/mL. In fact, 10mg of extracts were dissolved in 250 μ L of 100% DMSO to reduce the final DMSO concentration to 0.5% in the first well. A 0.02% DPPH solution was prepared with ethanol and stored in a tightly closed jar in the dark. Initially, the samples were diluted to give final concentrations of 200, 100, 50, 25, 12.5, and 6.25 μ g/mL. Ten microplate (10 μ L) from each dilution was introduced into a new microplate and 90 μ L of 0.02% DPPH solution was added to obtain final concentrations of 200, 100, 50, 25, 12.5, and 6.25 μ g/mL. Optical densities were read at 517 nm after 30 minutes incubation at room temperature in the dark. The positive control made of ascorbic acid was treated in the same way as the extracts and assays also performed in triplicate. The antioxidant activity related to the DPPH[•] radical scavenging effect is expressed in relative terms using the following formula in Eqn. 1:

$$(IP) = \frac{\text{Control Absorbance} - \text{Sample Absorbance}}{\text{Control absorbance}} \times 100 \quad \text{Eqn. 1}$$

where IP= Inhibition percentage

2.4.2 Ferric Ion Reducing Antioxidant Power Assay (FRAP)

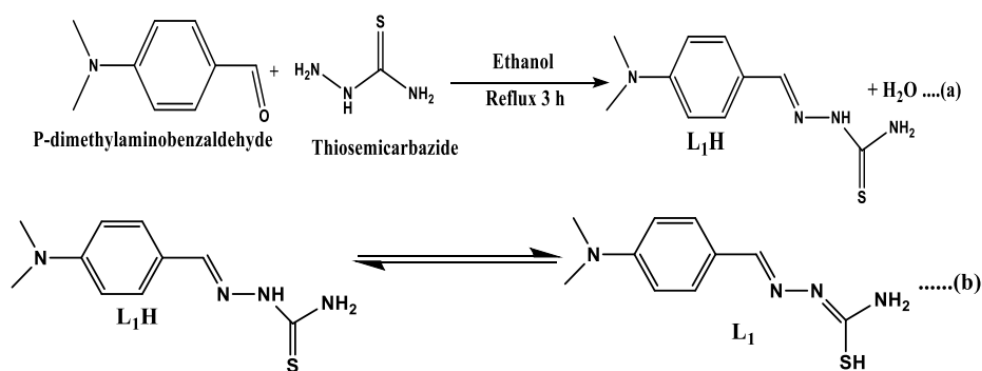
The Fe³⁺ reduction test was carried out according to the protocol described by Path Canada *et al.*, 1994 with some modifications. This method is based on the ability of a substance to reduce Fe³⁺ ions to Fe²⁺

ions which in the presence of 1,10-phenanthroline form a red-orange complex whose optical density can be measured at 505nm. The intensity of the coloration is proportional to the amount of Fe^{3+} ions converted by the extract. A solution of 1.2 mg/mL of Fe^{3+} was prepared in distilled water. The sample was diluted to various concentrations and 10 μl from each dilution was introduced into a new microplate. Orthophenanthroline solution prepared at 0.2% was used to determine the amount of Fe^{2+} formed and ascorbic acid was used as a positive control at a concentration of 10mg/mL. The plates were pre-incubated for 15 minutes at room temperature. The stock extract solution was concentrated to 40 mg/mL. 10mg of each extract was weighed and dissolved in 250 μl of 100 % DMSO. In a 96-well microplate, 190 μl of distilled water was introduced into the first column and 160 μl into all subsequent columns for dilution. After this, 10 μl of each extract prepared at 40mg/mL was then added and the dilution was carried out according to a dilution factor of 10 for a final volume of 160 μl . From the optical density of the products, the relative 50 % reducing concentrations of the samples were determined using ascorbic acid (positive control) as a 100 % reduction.

3. Results and Discussion

3.1 Synthesis

2-(4-dimethylamino) benzylidene)hydrazine-1-carbothioamide (H_1L) was prepared by the condensation reaction between *p*-dimethylaminobenzaldehyde and thiosemicarbazide in hot ethanol under reflux as shown in [scheme 1](#).



Scheme 1. Synthesis of 2-(4-dimethylamino)benzylidene)hydrazine-1-carbothioamide (H_1L) (a) and resonance forms was also shown in (b).

The yellow colour of the product was evidence of the formation of 2-(4-dimethylamino) benzylidene)hydrazine-1-carbothioamide (H_1L) Schiff base. Microanalysis results confirmed the purity of the Schiff base which was obtained with a yield at 94 % indicating that the method is quantitative ([Scherer et al., 2009](#)). The melting point of *p*-dimethylaminobenzaldehydethiosemicarbazone (H_1L) is 187°C.

3.2 Infrared study

In the IR spectrum of the H_1L ([Figure S1](#)), the strong and broad band in the 3378– 3413 cm^{-1} range are attributed to $-\text{NH}_2$ group while the band at 3126 cm^{-1} is attributed to N-H of N-NH-N group. The strong band at 1586 cm^{-1} is assigned to the $\nu(\text{C}=\text{N})$ of azomethine group of the Schiff base (H_1L) ([Alim et al., 2015](#)) and the strong band which appear at 1169 cm^{-1} corresponds to (N-N) of the azide group in thiosemicarbazone. The strong band at 808 cm^{-1} is assigned to the $\nu(\text{C}=\text{S})$ in thiosemicarbazone. It is important to note that (H_1L) may exhibit thione-thiol tautomerism, as it contains a thioamide function

(-NH-C=S) $\leftrightarrow$ (-N=C-S-H). Thus, the absence of the (SH) moiety in the H₁L spectrum around 2570 cm⁻¹ indicates the thione nature of the Schiff base. The presence of (-NH) and (NH₂) bands in the spectrum of H₁L suggests that in the solids state, it retains the thione tautomer (Refat *et al.*, 2009).

3.3 NMR Spectral Analysis

3.3.1 ¹H-NMR & ¹³C-NMR of 2-(4-dimethylamino)benzylidenehydrazine-1-carbothioamide (H₁L)

The ¹H NMR spectrum (Figures S2) of H₁L is consistent with the expected structure and shows a singlet at δ 11.17 ppm corresponding to the azide N-H proton (Reddy *et al.*, 2016). The spectrum exhibits resonance at δ 7.75 ppm assignable to the thioamide protons. These results are similar to the chemical shifts reported for Phenyl-N4-[ent-kauren-16 β -methyl-19-oic acid]-thiosemicarbazone, which exist in the E isomeric form (Tiwari *et al.*, 2016). NMR spectrum also shows the presence of two doublets, the first at δ 7.58 ppm attributed to the H-4 proton and the second at δ 6.67 ppm attributed to the proton H-3 of the aromatic ring respectively. In addition, this spectrum also contains a signal in the form of a singlet at δ 7.99 ppm assignable to the H-6 proton at position C-6, in agreement with the chemical shifts found for other compounds derived from benzaldehyde thiosemicarbazone (Aziz El-Hashash *et al.*, 2012). The resonances of the protons in the multiplet corresponding to the methyl group were observed at δ 3.34 ppm. NMR spectra of H₁L confirm the presence of the characteristic functional groups and confirm the proposed molecular structure. It was possible to assign almost all resonance signals in the ¹³C NMR spectrum (Figure S3). The primary assignments correspond to the two signals at δ 176.99 ppm and δ 143.34 ppm assigned to thioamide (C=S) and azomethine carbon (C=N), respectively. The aromatic ring signals are observed at the usual place (δ 111- 128 ppm). The ¹³C NMR spectrum showed 10 carbons signals expected for the structure with chemical shifts similar to those described in the literature (Figure S2) (Haraguchi *et al.*, 2011).

3.3.2 COSY, NOESY and HMBC Spectra Analysis

An examination of the COSY spectrum in (Figure S4 (a)), we show the correlation between H-3 (δ =7.6 ppm) and H-4 protons (δ =6.7 ppm) of the aromatic group. All protons and carbons were assigned after analysis of HMBC. HMBC spectrum (Figure S4(c)) shows correlation of the N-H proton with the quaternary carbon of the thioamide group (C=S) at δ = 176.99 ppm, which allows the attribution of the latter to the C-7 carbon. The same spectrum also shows the correlations of protons H-3 and H-4 with carbons C-2 and C-5 at δ = 151.35 and 121.38 ppm, respectively. Dimensional experiments (COSY, HSQC, and HMBC) confirmed the structure.

3.4 Electronic Spectra

The UV-Visible spectrum of 2-(4-dimethylamino)benzylidenehydrazine-1-carbothioamide (H₁L) is presented in Figure S4 and shows two absorption bands at 353 nm (28571 cm⁻¹) and 400 nm (25000 cm⁻¹), assigned to $\pi \rightarrow \pi^*$ and $n \rightarrow \pi^*$ transitions respectively. The large red shift of the absorption wavelength demonstrates that the benzene ring in the molecule is conjugated with the azomethine (-C=N-) group of the Schiff base as depicted by its planar crystal structure (Figure S5). A similar effect was also observed in quinoline-2-carboxaldehyde and 4-methyl-3-thiosemicarbazone (Lavanya *et al.*, 2021).

3.5 Crystal Structure

The molecular structure of the Schiff base is shown in Figure 1 and the crystal structure and refinement data are listed in (Table 1), while the selected bond distances and bond angles are summarized in Tables 2 and 3 respectively. The structure is Centro-symmetric, V-shaped molecule (Figure 1) which crystallizes in the triclinic crystal system, space group $P\bar{1}(2)$. The C00C-S001 and C00B-S002 at

1.685(2) Å and 1.697(2) Å bond distances in the H₁L are longer than of C-S single bonds (1.338(2) Å and 1.343(3) Å (Table 2), which are intermediate between those of single and double bonds, indicating that the thiosemicarbazones adopt the thiol tautomeric form, suggesting that there is considerable electron delocalisation within the C, N, N, C, S framework of the H₁L (Yang *et al.*, 2013). The azometine (C=N) bonds are 1.279(3) Å, 1.277(2) Å and the N–N bonds are shorter than 1.44 Å, which agrees well with those of similar thiosemicarbazones (Antonov *et al.*, 2000), (West *et al.*, 1993). As a general rule, the S and hydrazinic N atoms lie in a trans configuration in thiosemicarbazides and thiosemicarbazones in their unprotonated and uncomplexed forms (Sampath *et al.*, 2006). The S atom and the hydrazinic (N003) atom are *trans* with respect to C00C–N005 bond. A similar type of *trans* configuration is noted in many structures of thiosemicarbazide, 3-Methyl, 6-bis (4-chlorophenyl) piperidin-4-one thiosemicarbazone and Benzaldehyde thiosemicarbazone (Hernández *et al.*, 2008). The reaction product of *p*-dimethylamino benzaldehyde and thiosemicarbazide shows the bond length variation (Table 2) C00D–C00E/C009–C00F (1.445(3) Å and 1.447(3) Å) indicates the influence of conjugation on the phenyl ring, this bond is shorter in the present molecule when compared to the C(phenyl)–C(keto) at (1.468(5)) Å (Figure 1) (Sampath *et al.*, 2010). Similar effect is also observed in other structures, such as 2, 3-Dihydroxybenzaldehyde thiosemicarbazone where the bond lengths in the thiosemicarbazone moiety show an electron delocalization effect (Scheme 2) and this is extended even up to the imine nitrogen group (Abdurazag *et al.*, 2006).



Scheme 2. Resonance structures of thiosemicarbazone moiety (Sampath *et al.*, 2010).

The thiosemicarbazone moiety and phenyl ring almost lie in the same plane, which is confirmed by the orientation angle of 119°. Table 4 shows selected bond angles of the title compound and C00Q–C00L–C00M (117.3(2) Å is comparatively much shorter than for similar structures with bond angles ranging from 120° to 121° respectively (Sampath *et al.*, 2010). This may be due to the effect of H short contacts between the atoms (H00T to H00M 1.89 Å and H00Q to H00E 1.89 Å). These short contacts create electron–electron repulsion between the hydrogens, pushing the atoms C00Q and C00M in opposite directions. The bond lengths of C00L–C00Q, C00L–C00M, C00K–C00E, C00E–C00I in the H₁L molecules (Table 2) vary from 1.406(3), 1.400 (3), 1.394 (3) to 1.390 (3) and are attributed to the resonance character of the dimethylamine, phenyl ring and that of imine nitrogen as shown in scheme 2. Similar dimeric structures of the title compound were reported by Chattopadhyay *et al.*, 1988. Yu *et al.*, 2006 and Sampath *et al.*, 2010. The structures obtained from this work clearly shows strong H-bonding resulting in the observed V-shaped dimeric molecule.

Table 1. Crystal data and other relevant details of the Schiff base

Parameters	H ₁ L
CCDC	2206249
Empirical formula	C ₁₀ H ₁₄ N ₄ S
Formula weight	222.31 g/mol
Temperature	293(2) K
Wavelength	354–400 nm

Cristal system, Space group	Triclinic, P-1(2)
Unit cell dimensions	
a (Å) ; α (°)	8.529(3) ; 73.926(12)
b (Å) ; β (°)	9.387(4) ; 79.730(12)
c (Å) ; γ (°)	15.538(6) ; 83.087(13)
Cell ratio	a/b = 0.9085 ; b/c = 0.6041 ; c/a = 1.8217
Volume Å ³	1174.2(8)
Z	4
Calc.density	1.258 g/cm ³
Absorption coefficient(mm ⁻¹)	0.250
F(000)	472.0
2Theta range for data collection	4.528/56.182
Limiting indices	-11 ≤ h ≤ 11, -12 ≤ k ≤ 12, -20 ≤ l ≤ 20
Reflections collected/independent	30165/5672
Data/restraints/parameters	5672/0/275
Goodness-of-fit on F ²	1.021
Final R-indices [I>2 σ (I)]	R1 = 0.0427, wR2 = 0.1089
R-indices (all data)	R1 = 0.0667, wR2 = 0.1233
Largest diff.peak/ hole /eÅ ⁻³	0.20 / -0.19

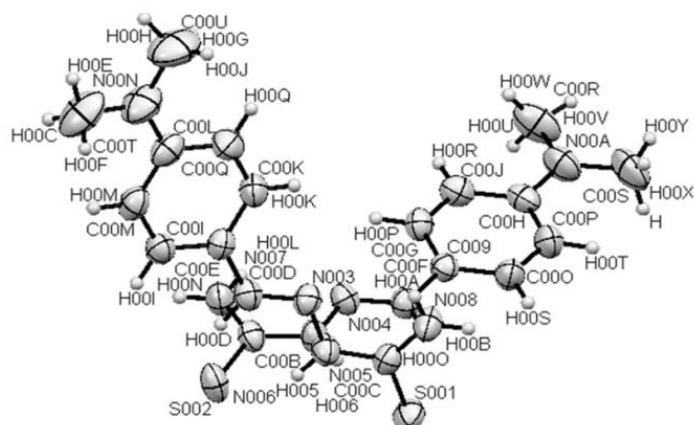


Figure 1. Crystal structure of 2-(4-dimethylamino)benzylidene)hydrazine-1-carbothioamide (H₁L), viewed with 50% probability ellipsoids

The Schiff base molecule therefore lies almost in the same plane due to the presence of hetero π -electron delocalization in the entire molecule (Scheme 2). The torsion angle and mean plane calculations confirm that the Schiff base adopts a v-shaped conformation and almost lies in the same plane as the benzene ring (Brameld *et al.*, 2008). This is supported by the corresponding torsional angles of Thiosemicarbazone as shown in Table 4. The corresponding torsion angles of [C00D-N003-N005-C00C] (-178.3(3) °), [N003-N005-C00C-N008] (8.2(3) °), and [N003-N006-C00B-S001] (172,3(1)°)] are comparable to similar reported by Sampath (Sampath *et al.*, 2010).

Table 2. Selected bond distances (Å°) for the Schiff base

twisted arm	d [Å°]	on twisted arm	d [Å°]
-------------	--------	----------------	--------

S001-C00C	1.685(2)	S002-C00B	1.697(2)
N003-C00D	1.279(3)	N004-C00F	1.277(2)
N003-N005	1.381(3)	N004-N006	1.387(2)
N005-C00C	1.343(3)	N006-C00B	1.338(2)
N008-C00C	1.325(2)	N007-C00B	1.325(2)
C00D-C00E	1.445(3)	C00F-C009	1.447(3)
C00E-C00I	1.390(3)	C009-C00O	1.390(3)
C00E-C00K	1.394(3)	C009-C00G	1.398(2)
C00K-C00Q	1.366(4)	C00O-C00P	1.375(3)
C00I-C00M	1.366(3)	C00G-C00J	1.370(3)
C00L-N00N	1.368(4)	C00H-N00A	1.370(3)
C00L-C00Q	1.406(3)	C00H-C00J	1.408(3)
C00L-C00M	1.400(3)	C00H-C00P	1.406(3)

Table 3. Selected bond angles (A°) for H₁L

twisted arm	d [A°]	on twisted arm	d [A°]
C00D-N003-N005	115.6(2)	C00F-N004-N006	115.1(2)
C00C-N003-N005	119.4(2)	C00B-N004-N006	119.7(2)
N003-N005-H005	120.3(2)	N004-N006-H006	120.1(2)
C00C-N008-H00A	120.0(2)	C00B-N007-H00A	120.2(2)
C00C-N008-H00B	120.0(2)	C00B-N007-H00B	120.2(2)
N008-C00C-N005	116.9(2)	N007-C00B-N006	116.9(2)
N008-C00C-S001	123.9(1)	N007-C00B-S002	122.9(1)
N005-C00C-S001	119.2(1)	N006-C00B-S002	119.7(2)
N003-C00D-C00E	122.2(2)	N004-C00F-C009	122.8(2)
N003-C00D-H00D	118.9(2)	C00O-C009-C00G	122.7(2)
C00I-C00E-C00K	117.2(2)	C00O-C009-C00F	120.1(2)
C00E-C00D-H00D	119.6(2)	C00S-N00A-C00R	117.4(2)
C00I-C00E-C00D	119.0(2)		
C00T-N00N-C00U	121.7(3)		
C00I-C00M-C00L	120.9(2)		

Table 4. Torsion angle (A°) for Schiff base

Conformational bonds	Schiff base angle (°)	
	twisted arm	on twisted arm
C00D-N003-N005-C00C	-178.3(2)	-179.6(2)
N003-N005-C00C-N008	8.2(3)	-0.9
N003-N006-C00B-S001	-172.3(1)	178.6(1)

Crystallographic analysis reveals that the asymmetric unit of H₁L (C₁₀H₁₄N₄S)₂ contains two thiosemicarbazone arms, with one of them “twisted” with a torsional angle of 17.83° along C00K, C00E, C00D and CN003 atoms. The arenes are responsible for the π - π interactions observed in the compound. The interactions arise between parallel adjacent arenes in a face-to-face stacking pattern. The interaction distances vary according to the type of arenes which come into contact. For instance, the π - π interaction between the “twisted” arene arms are longer (4.298 Å) than those of the normal arene arms (3.786 Å) (Figure 2) N-H... π interactions arise between the adjacent benzyl moieties and the amine H-atoms of the thiosemicarbazone group in a perpendicular stacking pattern as shown in Figure 3. The perpendicular π stacking is observed between the centroid defined by atoms C00L–C00Q and atom H00L with a distance of 3.025 Å and an angle of 128.94 ° and between the centroid defined

by C00H–C00P and atom H00A with a distance of 2.954 Å and an angle of 130.38 °. This shows that π stacking is the primary contact connecting adjacent chains of molecules along the c axis, and the compound appears to be packed in a zig-zag form as shown in Figure 4.

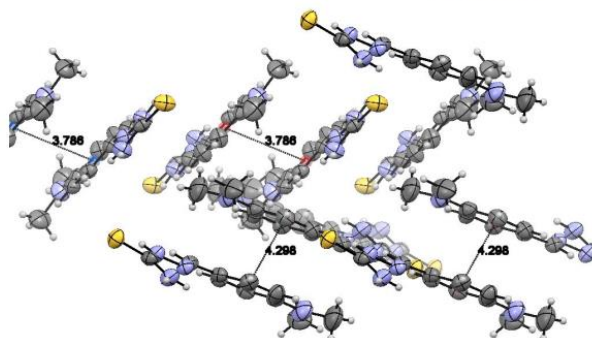


Figure 2. View of $(C_{10}H_{14}N_4S)_2$ drawn with 50% probability displacement ellipsoids, highlighting the face-to-face stacking. Distances are in Å

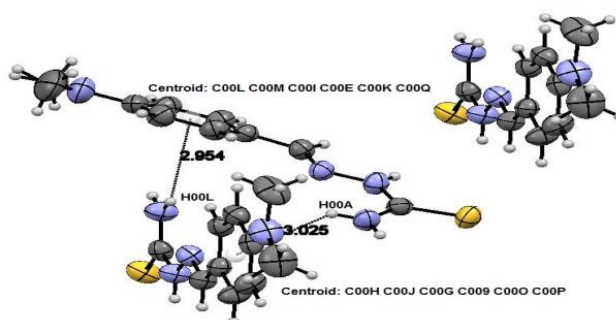


Figure 3. View of two molecules of $(C_{10}H_{14}N_4S)_2$, drawn with 50% probability displacement ellipsoids, highlighting the perpendicular π stacking. The distance is Å.

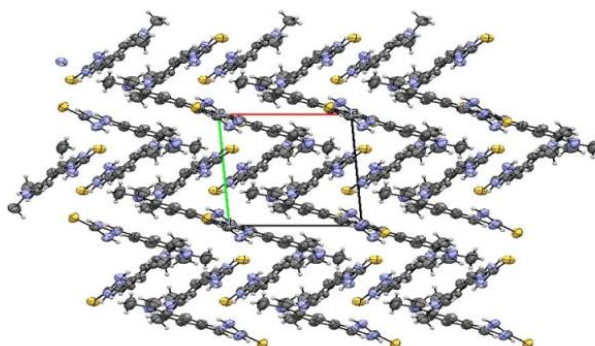


Figure 4. View of the macromolecular packing of $(C_{10}H_{14}N_4S)_2$ with 50% probability ellipsoids, as viewed along the c-axis.

The thiosemicarbazone groups are located at the base of the V-shaped molecule in the asymmetric unit. As a result, each arm donates and accepts a hydrogen bond with the neighbouring group to form intramolecular bonding (Figure 5).

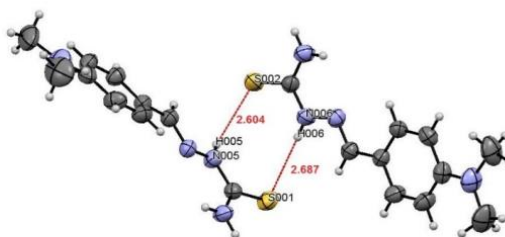


Figure 5. View of $(C_{10}H_{14}N_4S)_2$, drawn with 50% probability displacement ellipsoids,

highlighting the intramolecular hydrogen bonding (shown in red dots). The distance is in Å. The H-bonding between H- and S-atoms extends in the a-axis as shown in Figure 6 (dotted line) to form intermolecular H-bonding. Here, the bond distances vary from 2.604 to 2.666 Å, with bond angles ranging from 148.88° for N008–H00B...S001 to 158.52° for N007–H00N...S002. Similar structures of the title compound were reported by Chattopadhyay *et al.*, 1988, Yu *et al.*, 2006, and Sampath *et al.*, 2010, respectively. The structure obtained from this work clearly shows strong H-bonding resulting in the observed dimeric V-shaped molecule and probably accounts for the differences observed in the bond parameters (Chattopadhyay *et al.*, 1988), (Sampath *et al.*, 2010). Table 5 summarizes the distances and angles for the different bonding.

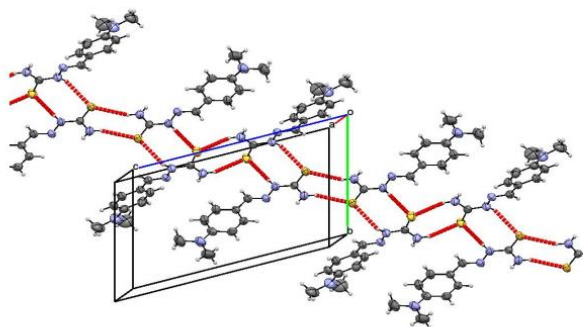


Figure 6. View of $(C_{10}H_{14}N_4S)_2$, drawn with 50% probability displacement ellipsoids, highlighting the hydrogen bonding (shown in red dots) along the a-axis.

Table 5. Hydrogen Bonds (Å and $^\circ$) for $(C_{10}H_{14}N_4S)_2$

D–H...A	Nature	d(D–H)	d(H...A)	d(D–A)	θ (DHA)
N006–H006...S001	Intramolecular	0.86	2.604(9)	3.464(9)	171.23(117)
N008–H00B...S001	Intermolecular	0.86	2.604(11)	3.464(11)	148.88(116)
N005–H005...S002#	Intramolecular	0.86	2.687(10)	3.547(10)	139.33(113)
N007–H00N...S002#	Intermolecular	0.86	2.666(10)	3.526(10)	158.52(115)

3.6 Hirshfeld surface analysis

The Hirshfeld surface of the compound has been calculated from its X-ray structure using Crystal Explorer 17.5 (Spackman *et al.*, 2009) software and mapped over d_{norm} , shape index and curvedness (Figures 7 and 8). The intermolecular interactions that dominate in the structure are viewed by the bright red area of d_{norm} surface (Figure 8). The Hirshfeld surfaces mapped with properties such as shape-index and curvedness are employed to describe the effect of weak intermolecular interactions in a crystal structure (Camila *et al.*, 2019).

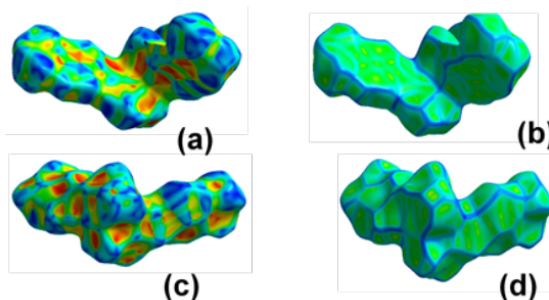


Figure 7. 3D Hirshfeld surface mapped with shape index of $(C_{10}H_{14}N_4S)_2$ ((a) front view and (c) back view) and curvedness ((b) front view and (d) back view).

The shape index property of the compound reveals the presence of $\pi \dots \pi$ stacking between the rings, and this is indicated by the appearance of small blue regions surrounding bright red spots within the six-membered rings (Figure 7 (a)). The presence of $\pi \dots \pi$ stacking is also evidenced by the flat regions around the front view of the benzene rings on the Hirshfeld surface mapped over the curvedness (Figure 7 (b)). The back view of the compound is however characterized by low curvedness (Figure 7 (d)), which is an indication of the absence of π - π interaction (Tan *et al.*, 2019). However, the Hirshfeld surfaces mapped over shape index and curvedness of the compound reveal the presence of N-H... π interactions (red spot at the center of the phenyl ring at the back view of the compound).

The blue and white areas on the Hirshfeld surfaces of the compound indicate the existence of weak intermolecular interactions in the crystal (Figure 8). Significant intermolecular interactions are mapped in Figure 8, which indicates the percentage contribution of the intermolecular contacts to the Hirshfeld surface. Significant contacts include 51.7% H...H, 20.9% H...C/C...H, 7.6% H...S/S...H, and 9.8% H...N/N...H. The largest contribution of 51.7% H...H interactions has a high concentration at $d_e = d_i$ 1.2 Å, as indicated by the sky-blue region (Figure 8(b)). Two sharp spikes at $d_e + d_i \sim 2.7$ Å were observed for H...C/C...H interactions and indicates the presence of weak N-H... π bonds (Figure 8 (c)). For H...S/S...H contacts, two spikes appear at $d_e + d_i \sim 2.4$ Å, while the H...N/N...H contacts have a $d_e + d_i \sim 2.6$ Å. Additional interactions representing C...C (2.0%), N...N (0.6%), C...N/N...C (0.1%), S...C/C...S (0.3%), and S...N/N...S (0.3%) are insignificant to the packing arrangement of the molecule.

4. Antioxidant Activities of 2-(4-dimethylamino)benzylidene)hydrazine-1-carbothioamide.

The total antioxidant potential of 2-(4-dimethylamino)benzylidene)hydrazine-1-carbothioamide was evaluated using free radical scavenging activity by both the DPPH and FRAP method using

4.1. DPPH Free Scavenging Test

In the present study, p-dimethylaminobenzaldehydethiosemicarbazone was investigated for antioxidant activity using ascorbic acid as standard. The results of the free radical scavenging activity of the Schiff base at different concentrations are shown in Figure 9. From the investigation it was clearly observed that Schiff base is significant, this observation could be due to free electron mobility and deprotonation of compound. DPPH radical shows that the Schiff base (H_1L) is capable of donating electrons to reduce free radicals (Tetteh *et al.*, 2014).

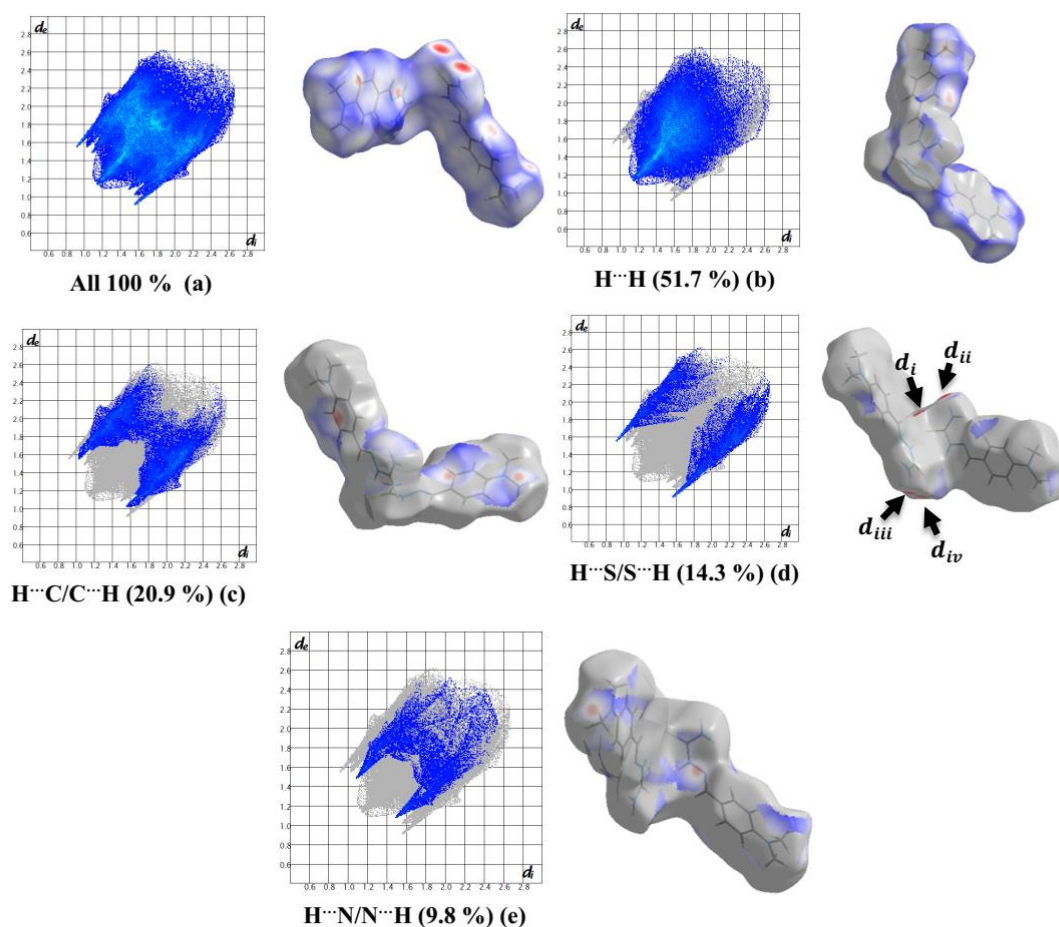


Figure 8. Hirshfeld fingerprint plots for $(C_{10}H_{14}N_4S)_2$ with highlighted contributions

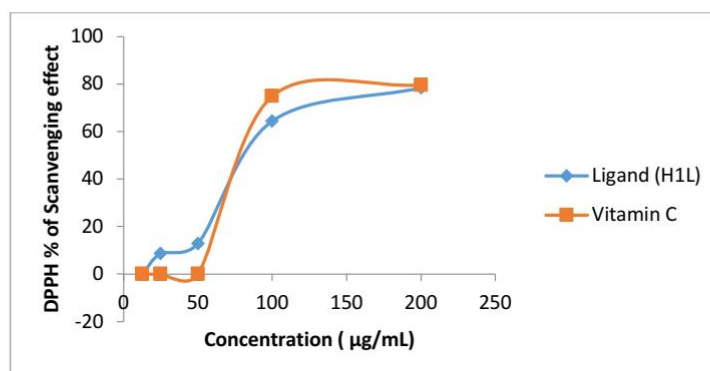


Figure 9. DPPH free radical scavenging activity of the Schiff base.

Antioxidant activity of Schiff base was also investigated by determining the concentration of the substance necessary to reduce 50 % of the DPPH• radical (IC_{50} values) of compounds. The results of the determination of IC_{50} values of the compound are shown in Table 6. The increased antioxidant activity of the Schiff base can be attributed to the electron withdrawing effect which facilitates the

release of hydrogen to reduce the DPPH radical (Soroceanu *et al.*, 2022). The IC₅₀ value of 46.93 µg/mL shows that this proton release is very pronounced.

Table 6. IC₅₀ values of Schiff base and its complexes against DPPH radicals

Compounds	DPPH radical scavenging activity
	IC ₅₀ (µg/mL) ± SD ₂
H ₁ L	46.93 ± 7.40
Vitamin C	30.50 ± 0.98

4.2. 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 (Fe³⁺). The results are shown in Figure 10 and the data are shown in Table 7. From the results, we observe that H₁L has the capacity to reduce iron. From all above results, it can be confirmed that H₁L exhibits good antiradical properties.

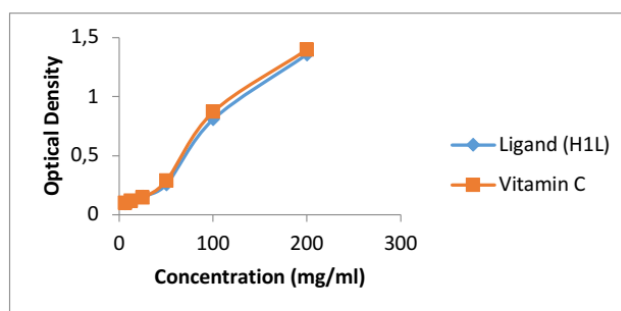


Figure 10. Ferric ion reducing power of H₁L and Vitamin C at different concentration,

Table 7. EC₅₀ data of Schiff base.

Compounds	FRAP ion reducing antioxidant
	IC ₅₀ (µg/mL) ± SD ₂
H ₁ L	36.84 ± 0.38
Vitamin C	29.99 ± 0.70

Conclusion

In this study, *p*-dimethylamino benzaldehyde thiosemicarbazone was synthesized and characterized by elemental analysis, NMR, and single crystal X-ray experiment. Both the NMR spectra confirmed that *p*-dimethylaminobenzaldehyde thiosemicarbazone existed in the Trans conformation. The crystal structure is Centro-symmetric and contains two arms, with one of them “twisted”. The Hirshfeld surfaces mapped reveal the presence of π...π stacking and N-H...π interactions. Antioxidant evaluation results revealed that H₁L is moderately potent as an antioxidant compared to the reference antioxidant (vitamin C).

Acknowledgements: The authors acknowledge the Institute of Chemistry, Christian-Albrechts University of Kiel (Germany) and Institut Jean LAMOUR (France) for helping with some of the analysis.

Disclosure statement: *Conflict of Interest:* The authors declare that there are no conflicts of interest.

Appendix A. Supplementary data: CCDC 2206249 contains the supplementary crystallographic data for $C_{10}H_{14}N_4S$. These data can be obtained free of charge from the Cambridge Crystallographic Data Centre.

References

- Abdul khaderJailani N.M., Xavier A., Ramu A., (2018) Synthesis and Characterisation of Transition Metal Complexes Derived from 4-Aminoantipyrine and Thiosemicarbazide Based Schiff Base, *Mor. J. Chem.*, 6(2), 658-675. <https://doi.org/10.48317/IMIST.PRSM/morjchem-v6i4.10542>
- Abdurazag T. S., Yang F., Mohammad K., Seik Weng, Ng., (2006) 2,3-Dihydroxybenzaldehyde thiosemicarbazone hemihydrate, *Acta Cryst.*, E62, 5457-5458. doi:10.1107/S1600536806045776.
- Alim A., Kudrat-E-Zahan M., Masuqul H. M., Mth T., (2015) Synthesis and Characterization of Some Metal Complexes of Cu(II), Ni(II), Zn(II), Cd(II), Sn(II), Co(II), Sb(III) AND Fe(III) Containing Bidentate Schiff Base of Smdtc, *Sci. J. of Chem.*, 3(3), 35-39. <https://doi.org/10.11648/j.sjc.20150303.11>.
- Alonso L., Burón R., López-Torres E., Mendiola M. A., (2022) Influence of the Reaction Conditions in the Crystal Structures of Zn(II) and Ni(II) Coordination Compounds with a Dissymmetric Bis(Thiosemicarbazone) Ligand, *Crystals.*, 12, 310. <https://doi.org/10.3390/cryst12030310>
- Antonov L., Fabian W.M.F., Nedeltcheva D., Kamounah, F.S., (2000) Tautomerism of 2-hydroxynaphthaldehyde Schiff base, *J. Chem. Soc.*, 2, 1173-1179. <https://doi.org/10.1039/B000798F>
- Aziz El-Hashash M. A., Youssef S. A., Essam E. I., (2012) Synthesis and antimicrobial evaluation of some annelated phthalazine derivatives and acyclo C-nucleosides from 1-chloro-4-(2,4,6-trimethylphenyl) phthalazine precursor, *Turk J Chem*, 36, 347-366. <https://doi.org/10.3906/kim-1111-52>
- Boshaala M.A., Alfarhan A.K., Sheppack M.H., Algezzari O.W., Zarrouk A., Warad I., (2020) Crystal interaction, XRD powder, and Hirshfeld surface analysis of S-benzyl-β-N-(1-(4-chlorophenyl) ethylidene) dithiocarbazate Schiff base, *Mor. J. Chem.*, 8(4), 1048-1055. <https://doi.org/10.48317/IMIST.PRSM/morjchem-v8i4.22217>
- Brameld K.A., Kuhn B., Reuter D. C., Stahl M., (2008) Small Molecule Conformational Preferences Derived from Crystal Structure Data. A Medicinal Chemistry Focused Analysis, *J. Chem. Inf. Model.*, 48, 1-24. <https://doi.org/10.1021/ci7002494>.
- Camila B. P., Leonardo H. R. D., Bernardo L. R., (2019) Understanding metal–ligand interactions in coordination polymers using Hirshfeld surface analysis, *Acta Cryst.*, C75, 707–716. <https://doi.org/10.1107/S2053229619005874>.
- Castineiras A., Gil Maria., Bermejo Elena., West D. X., (2000) Structural and Spectral Study of Nickel(II) Complexes of Pyridyl bis{3-piperidyl-, bis{hexamethyleneiminyl-, bis{N(4)-diethyl-, and bis{N(4)-dipropylthiosemicarbazones}, *Polyhedron.*, 20, 449- 454. [https://doi.org/10.1002/15213749\(200011\)626:11%3C2353::AIDZAAC2353%3E3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/15213749(200011)626:11%3C2353::AIDZAAC2353%3E3.0.CO;2-H).
- Ceramella J., Iacopetta D., Catalano A., Cirillo F., Lappano R., Stefania S. M., (2022) Review on the Antimicrobial Activity of Schiff Bases: Data Collection and Recent Studies, *Antibiotics.*, 11, 191. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11020191>.
- Chattopadhyay D., Mazumdar S.K., Banerjee T., Mak T.C.W., (1988) Crystal and molecular structure of 4-(N,N dimethylamino) benzaldehyde thiosemicarbazone, *J. Cryst and Spectr Res.*, 18(6), 702-712.
- Fitsum L., Mamaru B., Taye B.D., Rajalakshmanan E., Milkyas E.,F. Lemilemu M. B., Demissie T. B., Eswaramoorthy M R., (2021) Synthesis, antibacterial and antioxidant activities of Thiazole-based Schiff base derivatives: a combined experimental and computational study, *BMC Chem.*, 15(67), 4-18. <https://doi.org/10.1186/s13065-021-00791-w>.

- Grieve M.L., Davey P.R.W.J., Forsyth C.M., Paterson B.M., (2021) The Synthesis of a Bis(thiosemicarbazone) Macrocyclic Ligand and the Mn(II), Co(II), Zn(II) and ⁶⁸Ga(III) Complexes, *Molecules.*, 26, 3646. <https://doi.org/10.3390/molecules26123646>.
- Haraguchi K. S., Silva A. A., Vidotti G. J., dos Santos V. P., Garcia F. P., Pedrosa B. R., Nakamura V.C., Cecília de Oliveira M. A., Cleuza da Silva C., (2011) Antitrypanosomal Activity of Novel Benzaldehyde-Thiosemicarbazone Derivatives from Kaurenoic Acid, *Molecules.*, 16, 1166-1180. <https://doi.org/10.3390/molecules16021166>.
- Hernández W., Paz J., Vaisberg A., Spodine E., Richter R., Beyer L., (2008) Synthesis, Characterization, and In Vitro Cytotoxic Activities of Benzaldehyde Thiosemicarbazone Derivatives and Their Palladium (II) and Platinum (II) Complexes against Various Human Tumor Cell Lines, *Bio. Chem and Appl.*, 2008, 9. <https://doi.org/10.1155/2008/690952>.
- Kuate M., Conde M. A., Ngandung M. E., Paboudam A.G., Tchieno F. M., Ketchemen K. I. Y., Tonle Kenfack I., Ndifon P. T., (2020) 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 (H2L1), *J. Chem.*, 2020, 1-21. <https://doi.org/10.1155/2020/5238501>.
- Lavanya M., Haribabu J., Ramaiah K., Suresh Y.C., Ramesh K.C., Joonkyung J., Karvembu R., Varada R. A., Jagadeesh M., (2021) 2 -Thiophenecarboxaldehyde derived thiosemicarbazone metal complexes of copper(II), palladium(II) and zinc(II) ions: Synthesis, spectroscopic characterization, anticancer activity and DNA binding studies, *Inorg. Chimica Acta.*, 524, 120440. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2021.120440>.
- Mainsah E.N., Ndifon P.T., Nfor E.N. and Njapba J.N., (2013) Synthesis, Characterization and Antibacterial Properties of Some Transition Metal Complexes of (1H-pyrrol-2-yl)-isonicotinoylhydrazone, *Bull. Chem. Soc. Ethiop.*, 27, 395-404. <https://doi.org/10.4314/bcse.v27i3.8>
- Murali P. K., Shankara B. S., Shashidhar R. N., (2013) Synthesis, Characterization, and Biological Studies of Binuclear Copper(II) Complexes of (2E)-2-(2-Hydroxy-3-Methoxybenzylidene)-4 N-Substituted Hydrazinecarbothioamides, *Int. J. Inorg. Chem.*, 2013, 11. <https://doi.org/10.1155/2013/741269>.
- Nasiri S. S., Zobi F., (2020) Recent Studies on the Antimicrobial Activity of Transition Metal Complexes of Groups 6–12, *Chemistry.*, 2, 418-452. <https://doi.org/10.3390/chemistry2020026>
- Ngoudjou L.E.T., Paboudam G. A., Yepseu P.A., Kuate M., Doungmo G., and Ndifon P.T., (2022) Synthesis, characterization, and biological activity of Cu(II), Ni(II), and Zn(II) complexes of tridentate heterocyclic Schiff base ligand derived from thiosemicarbazone and 2-benzolylpyridine, *Eur J. Chem.*, 13 (3), 299-306. <https://doi.org/10.5155/eurjchem.13.3.299-306.2280>
- Ram K. A., Lakshman S., Deepak K.S., (2006) Synthesis, Spectral, and Biological Properties of Copper(II) ?Complexes of Thiosemicarbazones of Schiff Bases Derived from 4-Aminoantipyrine and Aromatic Aldehydes, *Bioinorg. Chem. Appl.*, 2006, 1-10. <https://doi.org/10.1155/BCA/2006/59509>.
- Rayyan A. A., Suleiman M., Daraghmeah A., Ali A. A., Daraghmeah I., Zarrouk A., Kumara K., Sawaf A., Warad I., (2023) Synthesis, characterization, E/Z-isomerization, DFT, optical and IBNA docking of new Schiff base derived from naphthalene-2-sulfonylhydrazide, *Mor. J. Chem.*, 11(03), 613-622. <https://doi.org/10.48317/IMIST.PRSM/morjchem-v11i3.39715>
- Reddy M. S., Prathima B., Saraswathi Babu S., Sarala, A Y., Varada Reddy (2016) Synthesis, spectral aspects and biological activities of 5-hydroxy-2-nitrobenzaldehydethiosemicarbazone and their Mn(II), Co(II) and Ni(II) complexes, *J. Appl Pharma. Sci.*, 6(05), 090-096. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2016.60514>.
- Refat M.S., El-Deen I. M., Anwer Z. M., El-Ghol S., (2009) Bivalent transition metal complexes of coumarin-3-yl thiosemicarbazone derivatives: Spectroscopic, antibacterial activity and thermogravimetric studies, *J. Molecular Structure.* 920, 149-162. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2008.10.059>.
- Sampath N., Mathews R., Ponnuswamy M. N., Lin-WooK., (2010) Crystal Structure and Conformation Study of 4-N,N-Dimethylamine Benzaldehyde Thiosemicarbazone Derivative, *Mol. Cryst., Liq. Cryst.* 518, 151-159. <https://doi.org/10.1080/15421400903568138>.

- Sampath N., Ponnuswamy M. N., (2006) Crystal Structure and Conformation of a Piperidine-Containing Thiosemicarbazone Derivative, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, 452, 93-101. <https://doi.org/10.1080/15421400500377206>.
- Scherer R., Godoy H. T., (2009) Antioxidant activity index (AAI) by the 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl method, *Food Chem.*, 112(3), 54-658. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2008.06.026>.
- Shim J., Rama Jyothi N., Mohammad Farook N.A., (2013) Biological Applications of Thiosemicarbazones and Their Metal Complexes, *Asian J. Chemistry.*, 25(10), 5838-5840. <https://doi.org/10.14233/ajchem.2013.OH105>.
- Soroceanu A., Bargan A., (2022) Advanced and Biomedical Applications of Schiff-Base Ligands and Their Metal Complexes: A Review, *Crystals.*, 12, 1436. <https://doi.org/10.3390/cryst12101436>.
- Spackman M.A., Jayatilaka D., (2009) Hirshfeld surface analysis, *CrystEngComm.*, 11, 19-32. <https://doi.org/10.1039/B818330a>.
- Sunjuk M., Al-Najjar, L., Shtaiwi M., El-Eswed B., Al-Noaimi M., Al-Essa, L., Sweidan, K., (2022) Transition Metal Complexes of Schiff Base Ligands Prepared from Reaction of Aminobenzothiazole with Benzaldehydes, *Inorganics.*, 10, 43. <https://doi.org/10.3390/inorganics10040043>.
- Swearingen J.K., West D.X., (2001) Structural and spectral studies of di-2-pyridyl ketone N(4)-methyl- and N(4)-dimethylthiosemicarbazone and their metal complexes, *Trans Met Chem.*, 26, 252-260. <https://doi.org/10.1023/A:1007139022915>
- Tan S. L., Jotani M. M., Tiekink E. R. T., (2019) Utilizing Hirshfeld surface calculations, non-covalent interaction (NCI) plots and the calculation of interaction energies in the analysis of molecular packing, *Acta Cryst.*, E75, 308-318. <https://doi.org/10.1107/S2056989019001129>.
- Tetteh S., Dodoo D. K., Appiah-Opong R., Tuffour I., (2014) Cytotoxicity, antioxidant and glutathione S-transferase inhibitory activity of palladium(II) chloride complexes bearing nucleobase ligands, *Transit. Met. Chem.*, 39, 667-674. <https://doi.org/10.1007/s11243-014-9848-3>.
- Titi A., Oshio H., Touzani R., Messal M., Zarrouk A., Hammouti B., Al-Zaqri N., Alsalmeh A., Warad I. (2020) Synthesis and XRD of Novel Ni₄(μ₃-O)₄ Twist Cubane Cluster Using Three NNO Mixed Ligands: Hirshfeld, Spectral, Thermal and Oxidation Properties. *J Clust Sci* 32(2), 227-234. <https://doi.org/10.1007/s10876-020-01780-0>
- Tiwari F. A., Dwivedi A.C., Mayank P., (2016) Copper Complexes of Imidazole-2-carbaldehyde N(4)-Substituted Thiosemicarbazones: Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity, *Asian J. chem.*, 28(12), 2793-2797. <http://dx.doi.org/10.14233/ajchem.2016.20127>.
- Udayasinha P., Asif K., Aarti N., Mustapha M., Ramesh Y., (2018) Synthesis and Antibacterial Studies of Some Reduced Schiff base Derivatives, *Orient. J. Chem.*, 34(6), 2796-2805. <http://dx.doi.org/10.13005/ojc/340616>.
- West D. X., Gebremedhin, H., (1993) Structures of nickel(II) and copper(I) complexes of 2-acetylpyridine azacyclothiosemicarbazones, *Polyhedron.*, 12(20), 2489-2497. [https://doi.org/10.1016/S0277-5387\(00\)83074-0](https://doi.org/10.1016/S0277-5387(00)83074-0).
- Yang M., Zhang Y., Li M., Lu Y., Zhang N., (2013) Synthesis, crystal structures, and cytotoxicity of 2-benzoylpyridine N(4)-cyclohexylthiosemicarbazone and its zinc(II) and diorganotin(IV) complexes, *J. Coord. Chem.*, 66(19), 3327-3334. <http://dx.doi.org/10.1080/00958972.2013.834333>.
- Yu Y., Li-Rong Lin L-R., Yang K-B., Zhong X. Huang R-B., Zheng L-S., (2006) p-Dimethyl-aminobenzaldehyde thiosemicarbazone: A simple novel selective and sensitive fluorescent sensor for mercury(II) in aqueous solution, *Talanta.*, 69, 103-106. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2005.09.015>.

(2023) ; <https://revues.imist.ma/index.php/morjchem/index>



Contents lists available at ScienceDirect

Inorganic Chemistry Communications

journal homepage: www.elsevier.com/locate/inoche

Short communication

Hot injection synthesis of CuS decorated CdS and ZnS nanomaterials from metal thiosemicarbazone complexes as single source precursors: Application in the photocatalytic degradation of methylene blue

Adrien P. Yepseu^{a,b}, Line E.T. Ngoudjou^a, Gervais A. Tigwere^{a,c}, Linda D. Nyamen^a, Neerish Revaprasadu^c, Siphamandla Masikane^c, Pascal Boulet^b, Franck Cleymand^b, Peter T. Ndifon^{a,*}

^a Department of Inorganic Chemistry, University of Yaounde I, P.O. Box 812, Yaounde, Cameroon

^b Institut Jean Lamour, UMR 7198, CNRS, Université de Lorraine, Campus Avenir, 2 allée André Guinier, 54000 Nancy, France

^c Department of Chemistry, University of Zululand, Private Bag X1001, Kwa-Dlangezwa, 3886, South Africa

ARTICLE INFO

Keywords:

Thiosemicarbazone complexes
Hot injection method
Metal sulfide nanoparticles
Nanocomposites
Photocatalysts
Methylene blue

ABSTRACT

CdS and ZnS are considered excellent semiconductors for photocatalysis, but photocorrosion and low photocatalytic activity limit their practical application. In order to improve on their photocatalytic activities, Copper sulfide-decorated CdS and ZnS (CuS@CdS and CuS@ZnS) nanocomposites were synthesized from Cu(II), Zn(II) and Cd(II) complexes of 2-(phenyl(pyridin-2-yl)methylene)hydrazine-1-carbothioamide, as single source precursors using a facile hot injection method at 250 °C, employing olive oil as capping agent. The structure, morphology, and optical properties of the as-prepared nanocomposites were determined using various analytical techniques. The results of powder X-ray diffraction (p-XRD), energy dispersive X-ray spectroscopy (EDX) and elemental mapping showed the presence of CuS, CdS and ZnS in CuS@CdS and CuS@ZnS, confirming the formation of nanocomposites. Transmission Electron Microscopy (TEM) images show agglomeration of CuS nanoparticles on the surface of CdS and ZnS nanoparticles. Scanning electron microscopy (SEM) images of CuS@CdS and CuS@ZnS nanocomposites revealed an agglomerated flower-like structure with porous surface. The band gap energies of 2.84 eV and 3.12 eV for CuS@CdS and CuS@ZnS, respectively, obtained from Tauc plots, demonstrate that combining CuS with single CdS and ZnS has an effect on their optical properties which probably account for the improved photocatalytic responses. The photocatalytic performance of the as-prepared materials was evaluated using the photodegradation of methylene blue (MB) dye under UV light irradiation. Results show that the degradation efficiencies for CuS@CdS (57 %) and CuS@ZnS (65 %) nanocomposites exhibited higher photocatalytic activity compared to those of pure CuS (42.0 %), CdS (35.1 %) and ZnS (57 %), suggesting that thiosemicarbazone complexes can be used as precursors for the development of metal sulphide nanocomposites as useful photocatalysts for the degradation of organic pollutants.

1. Introduction

The continuous introduction of pollutants into the environment presents new challenges and encourages the development of novel strategies for their removal with high efficiencies [1–4]. In this context, photocatalytic degradation is considered, a green technology that can effectively remove pollutants from contaminated water [5]. Since Fujishima and Honda revealed in 1972, that water fission could produce hydrogen using TiO₂ as photocatalyst, several photocatalysts have been

developed, including metal sulphides, heterojunctions, doping materials and transition metal oxides [6–10]. Due to their particular qualities, including suitable band gaps that can be easily tuned by adapting the particle size and morphology, metal sulphides have been considered as one of the most promising candidates for photocatalysis. In recent years, a great deal of research on the use of cadmium sulphide (CdS) and zinc sulphide (ZnS) as photocatalysts, have demonstrated excellent catalytic activities due to their unique physical, chemical and optoelectronic properties [11,12]. However, CdS and ZnS alone are subject to

* Corresponding author.

E-mail address: pnidifon@facsclences-uy1.cm (P.T. Ndifon).

<https://doi.org/10.1016/j.inoche.2024.112650>

Received 30 November 2023; Received in revised form 2 May 2024; Accepted 26 May 2024

Available online 31 May 2024

1387-7003/© 2024 Elsevier B.V. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

insufficient separation of photogenerated charge carriers and photocorrosion, which limit their activity and practical large-scale applications [11,13]. To overcome these problems, many efforts have been made to modify the morphology and composition of CdS and ZnS so as to improve on their photocatalytic performance [13,14]. Among these strategies, coupling CdS and ZnS with co-catalysts to form heterostructures, capable of improving on the photocatalytic response is the most appropriate solution [12–14]. The co-catalysts can provide active sites for the reaction, improve the migration of photogenerated charge, promote the effective separation of photogenerated electrons and holes, therefore slowing down the photocorrosion of metal sulfide and improving the stability of the photocatalysts. Among the co-catalysts used, copper sulfide (Cu_2S) is considered to be a cost-effective and durable co-catalyst for photocatalytic applications. It is a p-type semiconductor with a narrow band gap ($E_g = 1.2\text{--}2.0\text{ eV}$) that could be a highly efficient and stable visible light photocatalyst for wastewater treatment [15–19]. In this study, copper sulfide was selected to be coupled to the CdS and ZnS nanoparticles due to its interesting optical, electrical and photocatalytic properties and also because it is available at low cost [16,20]. The combination of CuS with CdS and ZnS could improve on the photocatalytic activity of CdS and ZnS nanoparticles, due to these interesting properties [15–19].

In recent years, many research efforts have been devoted to exploiting new synthetic strategies for these nanomaterials and studying the photocatalytic properties of CuS@CdS and CuS@ZnS nanocomposites. There are several reports on the preparation of CuS@CdS and CuS@ZnS nanocomposites [13,14,21,22]. These methods, however use precursors and/or organic solvents that are sometimes toxic and necessitating long reaction times [21,22]. It is therefore crucial to develop new, low cost, easy-to-manage and environmentally friendly methods that do not use expensive, hazardous or toxic precursors or organic solvents, for the preparation of excellent CuS-loaded CdS and ZnS heterostructures with controlled compositions and interesting photocatalytic properties.

The use of metal complexes as single-source precursors (SSP) for the controlled production of metal sulphide nanoparticles has attracted much attention in recent years as the single source precursor method has been employed to preform metal–chalcogen (M–S) bonds, which reduce defects in the final material [23–25]. They are generally air-stable, easy to handle, and less toxic. This method is applicable to the large-scale synthesis of high-quality metal sulfide nanomaterials of various sizes and shapes at low temperatures [23–25]. In particular, thiosemicarbazone metal complexes have been recognised as excellent single-source precursors for the preparation of metal sulfide nanoparticles [16,22–27]. However, very little attention has been paid to their use as SSPs for the preparation of CdS and ZnS-based nanocomposites/heterostructures.

In this work, we have therefore developed an environmentally-friendly approach using olive oil as a stabilising agent and metal complexes of thiosemicarbazones as single-source precursors, which offer significant advantages over previously reported approaches. We therefore report the synthesis of CuS@CdS and CuS@ZnS nanocomposites by the hot injection decomposition of copper(II), zinc(II) and cadmium(II) thiosemicarbazone complexes as novel single-source precursors. The structure of Cadmium thiosemicarbazone complex is reported. The as-synthesized CuS@CdS and CuS@ZnS nanocomposites, used as photocatalysts for the degradation of methylene blue (MB) dye under UV irradiation, have been investigated. The effects of the CuS on structural, morphological, optical and photocatalytic properties of CdS and ZnS nanostructures have also been reported.

2. Experimental

2.1. Chemicals

All the reagents used in this work (Thiosemicarbazide (99 %), p-

dimethylaminobenzaldehyde (99 %), Copper(II) chloride dihydrate (98 %), Zinc(II) chloride (97 %), cadmium chloride dihydrate (97 %), olive oil, ethanol (99.5%), methanol (99.5%), toluene (99.5%) and acetone (99.5%)) were obtained from commercial source and used without any further purification.

2.2. Instrumentation

Microanalysis was performed on a Perkin-Elmer automated analyzer, model 2400 series II CHNS/O. Infrared spectra were recorded on a Perkin-Elmer Spectrum Two UATR FT-IR spectrophotometer directly on small samples of the compounds in the $500\text{--}4250\text{ cm}^{-1}$ range. Thermogravimetric analysis was performed at $10\text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$ heating rate, using a Perkin Elmer Pyris 6 TGA up to $600\text{ }^\circ\text{C}$ in a closed perforated aluminium pan under N_2 gas flow. Powder X-ray diffraction (XRD) patterns of the nanostructures were recorded at room temperature using a Bruker AXS D8 Advance diffractometer, equipped with nickel-filtered $\text{Cu K}\alpha$ radiation ($\lambda = 1.542\text{ \AA}$) at 40 kV and 40 mA . TEM experiments were done using a JEOL 1400 TEM. The surface morphology and structure of nanoparticles and nanocomposites were determined using a Zeiss Sigma VP-03–67 field emission gun scanning electron microscopy (FEG-SEM). Elemental compositions of samples were obtained using an EDX system equipped with an Oxford instrument X-max 50 EDX detector. Optical absorption measurements were carried out using an Ocean Optics FX-VIS-IRS-ES spectrophotometer at room temperature.

2.3. Synthesis of the TSC ligand (L)

The TSC ligand (L) was synthesised and characterised using the method reported elsewhere by our research group [28].

2.4. Preparation of the TSC complexes

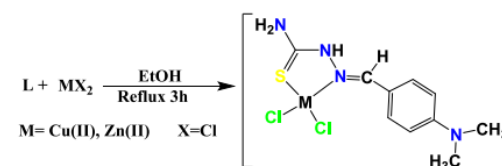
2.4.1. Synthesis of the TSC complexes $[\text{Cu}(\text{L})\text{Cl}_2]$ and $[\text{Zn}(\text{L})\text{Cl}_2]$

A hot EtOH solution (40 mL) of p-dimethylaminobenzaldehyde thiosemicarbazone (L) ligand (1.5 g, 6 mmol) was added dropwise to a hot EtOH solution (20 mL) of $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.52 g, 3 mmol) (Scheme 1). The mixture was stirred and heated under reflux for 3 h at $80\text{ }^\circ\text{C}$ [16,29]. The precipitate obtained was allowed to cool at room temperature and then separated by filtration, washed with ethanol, and then dried at room temperature to obtain copper(II) complex as a pale-yellow powder. Yield: 60 %. Melting point $> 300\text{ }^\circ\text{C}$. Anal. Calc. For $[\text{Cu}(\text{L})\text{Cl}_2]$: C, 33.67; H, 3.96; N 15.70. Found: C, 33.57; H, 4.15; N, 15.88. Significant IR bands (cm^{-1}): $\nu(\text{NH}_2)$: $3412\text{--}3241$, $\nu(\text{C}=\text{N})$: 1580, $\nu(\text{N}=\text{N})$: 1178, $\nu(\text{C}=\text{S})$: 810, $(\text{M}=\text{N})$: 592.

The same method was used for the synthesis of Zinc (II) using 0.42 g (3 mmol) of ZnCl_2 (Scheme 1). Zinc(II) Complex was obtained as a yellow crystal. Yield: 65 %. Melting point $> 300\text{ }^\circ\text{C}$. Anal. Calc. for $[\text{Zn}(\text{L})\text{Cl}_2]$: C, 33.50; H, 3.94; N 15.62. Found: C, 33.85; H, 4.21; N, 15.98. Significant IR bands (cm^{-1}): $\nu(\text{NH}_2)$: $3357\text{--}3221$, $\nu(\text{C}=\text{N})$: 1580, $\nu(\text{N}=\text{N})$: 1157, $\nu(\text{C}=\text{S})$: 817, $(\text{M}=\text{N})$: 586.

2.4.2. Synthesis of the Cd(II) complex $[\text{Cd}(\text{L})_2\text{Cl}_2]$

A 25 mL EtOH solution of of p-dimethylaminobenzaldehyde



Scheme 1. Equation for the synthesis of the TSC complexes $[\text{Cu}(\text{L})\text{Cl}_2]$ and $[\text{Zn}(\text{L})\text{Cl}_2]$.

thiosemicarbazone (L) ligand (1.5 g, 6 mmol) was mixed with a 15 mL aqueous solution of $\text{CdCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.52 g, 3 mmol) [30]. The resulting mixture was stirred and heated under reflux for 3 h at 80 °C (Scheme 2). The yellow solution obtained was filtered and left at room temperature. After evaporation of the solvent, light yellow crystals were obtained and analysed by crystal X-ray diffraction. Yield: 56 %. Melting point > 300 °C. Anal. Calc. For $[\text{Cd}(\text{L})_2\text{Cl}_2]$: C, 38.26; H, 4.49; N 17.90. Found: C, 38.28; H, 4.19; N, 17.54. Significant IR bands (cm^{-1}): $\nu(\text{NH}_2)$: 3418–3288, $\nu(\text{C}=\text{N})$: 1593, $\nu(\text{N}-\text{N})$: 1185, $\nu(\text{C}=\text{S})$: 803.

2.5. Preparation of $\text{CuS}@\text{CdS}$ and $\text{CuS}@\text{ZnS}$ nanocomposites

6 mL of olive oil was heated at 250 °C under inert atmosphere (nitrogen) in three-necked flask. 0.2 g of Cu (II) thiosemicarbazone and 0.2 g of Cd(II) complexes were dispersed in 6 mL of olive oil. The prepared precursor solution mixture was injected via a syringe into the hot reaction, which became dark brownish-yellow immediately. The reaction temperature drops by 25 °C then stabilized at 250 °C and after 1 h of stirring, the heating was stopped and MeOH solution was added to flocculate the $\text{CuS}@\text{CdS}$ nanocomposites [26,31]. The dark brownish-yellow precipitate was separated by centrifugation and then dispersed in hexane to obtain $\text{CuS}@\text{CdS}$ nanocomposites.

The same reaction procedure was repeated to obtain the $\text{CuS}@\text{ZnS}$ nanocomposites. In this case, the Cd(II) complex was replaced by Zn(II) complex (0.2 g). The brownish-white precipitate was separated by centrifugation and then dispersed in hexane to obtain $\text{CuS}@\text{ZnS}$ nanocomposites capped with olive oil.

2.6. Evaluation of the photocatalytic activities

The photocatalytic activities of the as-prepared samples were evaluated in terms of the model reaction of degrading methylene blue (MB). A total of 10 mg of sample were dispersed in 50 mL (10 mg/L) of dye solution and stirred in the dark for 15 min. The mixture was then irradiated with ultraviolet (UV) light irradiation ($\lambda > 300$ nm) for 90 min and the photocatalytic degradation of the dye was evaluated using 3 mL of each mixed solution every 15 min. A UV–Vis–NIR spectrophotometer was used to evaluate the reaction progress by observing the absorbance maxima of the dyes [16].

2.7. Single crystal X-ray structure determination of $[\text{Cd}(\text{L})_2\text{Cl}_2]$ complex

Suitable crystals of $[\text{Cd}(\text{L})_2\text{Cl}_2]$ complex were grown by slow evaporation of a dilute EtOH solution. A single crystal of $[\text{Cd}(\text{L})_2\text{Cl}_2]$, measuring $0.81 \times 0.61 \times 0.52 \text{ mm}^3$, was mounted on the goniometer head and data were collected on a Bruker APEXII QUAZAR CCD diffractometer $\text{I}\mu\text{S Mo-K}\alpha$ radiation, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ at a temperature of 296 K. The data were reduced and corrected for Lorentz polarisation effects and absorption by multi-scan method. Using Olex2 [32], the structure was solved with the SHELX XT [33] structure solution program using Intrinsic Phasing and refined with the SHELXL [33] refinement

package using least squares minimisation.

All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic displacement parameters. The hydrogen atoms were included from calculated positions and refined riding on their respective carbon atoms with isotropic displacement parameters. The crystal structure of $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{CdCl}_2\text{N}_8\text{S}_2$ ($M = 627.93 \text{ g/mol}$) was solved in a monoclinic unit cell with $a = 11.4321(10) \text{ \AA}$, $b = 16.9932(14) \text{ \AA}$, $c = 14.3072(12) \text{ \AA}$, $\beta = 96.770(2)^\circ$, in the centro symmetric space group $\text{P}2_1/\text{c}$. All crystal data are summarizing in Table 1.

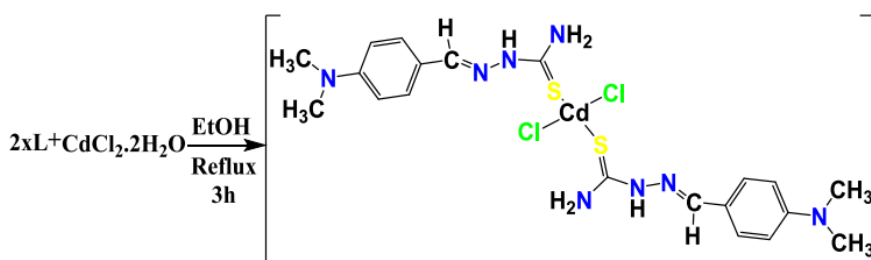
3. Results and discussion

3.1. Characterization of precursors $[\text{Cu}(\text{L})\text{Cl}_2]$, $[\text{Zn}(\text{L})\text{Cl}_2]$, et $[\text{Cd}(\text{L})_2\text{Cl}_2]$

All the complexes were found to be stable at room temperature, insoluble in water and other organic solvents, but soluble in DMSO. Analytical data of the complexes were found to be in good agreement with their formulation. Cd(II) complex is found to possess 1:2 metal: ligand stoichiometry while Cu(II) and Zn(II) complexes were found to possess 1:1 stoichiometry. The low molar conductance values indicate that all the complexes are non-electrolytes [29].

The IR spectrum of the ligand was compared with that of the metal complexes (Fig. S1). The strong band at 1586 cm^{-1} attributed to the azomethine group $\nu(\text{C}=\text{N})$ in the free ligand was shifted around $1580\text{--}1593 \text{ cm}^{-1}$ in the spectra of the Cu(II) and Zn(II) complexes and indicates the coordination of the ligand through the nitrogen atom of the imine group [29,34]. The band at 1171 cm^{-1} attributed to the $\nu(\text{N}-\text{N})$ group in the ligand, shifted to around $1157\text{--}1178 \text{ cm}^{-1}$ in the spectra of the Cu(II) and Zn(II) complexes, indicating the coordination of the nitrogen atom of the azide group of the ligand with the metal ion. This is confirmed by the appearance of two new bands at $586\text{--}592 \text{ cm}^{-1}$, attributed to the vibrational frequency of the (M–N) bond [29–35]. Similarly, the band at 803 cm^{-1} in the ligand spectrum attributed to the vibrational frequency of the thione function $\nu(\text{C}=\text{S})$ in the ligand shifted to around $770\text{--}817 \text{ cm}^{-1}$ in the complex spectra. Thus, this indicates the involvement of the sulphur atom of the TSC ligand in the coordination with the metal ion [16,29–36].

The electronic spectra of ligand and metal complexes were taken in DMSO solvent between 200–800 nm. The electronic spectrum (Fig. S2) of the ligand shows two bands around 354 nm (28248 cm^{-1}) and 400 nm ($25,000 \text{ cm}^{-1}$). The first one is attributed to the $n \rightarrow \pi^*$ transition of the azomethine group ($\text{C}=\text{N}$) in the ligand. The band in the visible region could be due to possible thione-thiol tautomerism in the ligand [37]. The electronic spectra (Fig. S3) of the Zn(II) and Cd(II) complexes show bands around 392 nm (25510 cm^{-1}) and 394 nm (25381 cm^{-1}) respectively which can be attributed to ligand–metal charge transfer (LMCT), no d–d transition are expected for d^{10} Zn(II) and Cd(II) complexes [34]. In contrast, the Cu(II) complex shows a band around 423 nm (23640 cm^{-1}). This band can be attributed to a combination of charge transfer from the ligand to the metal and d–d transitions of square



Scheme 2. Equation for the synthesis of the TSC complex $[\text{Cd}(\text{L})_2\text{Cl}_2]$.

planar geometry around Cu(II) [29]. In addition, the Cu(II) and Cd(II) complexes show the band (354 nm) characteristic of the $n \rightarrow \pi^*$ transition of the azomethine group.

3.2. Thermogravimetric analysis (TGA) of $[\text{Cu}(\text{L})\text{Cl}_2]$, $[\text{Zn}(\text{L})\text{Cl}_2]$ and $[\text{Cd}(\text{L})_2\text{Cl}_2]$ complexes

Thermogravimetric analysis (TGA) is an appropriate method for the estimation of thermal stability as well as the confirmation of the structural composition of complexes under investigation. The ATG curves for $[\text{Cu}(\text{L})\text{Cl}_2]$, $[\text{Zn}(\text{L})\text{Cl}_2]$ and $[\text{Cd}(\text{L})_2\text{Cl}_2]$ complexes obtained at a heating rate of $10^\circ\text{C}/\text{min}$ under a N_2 gas flow rate of $10\text{ mL}/\text{min}$ between 30 and 1000°C under a nitrogen atmosphere are shown in Fig. 1. The thermal decomposition curve of the Cu(II) complex shows a decomposition step (Fig. 1(a)) which occurs in the temperature range $211\text{--}800^\circ\text{C}$ corresponding to the loss of two chloride ions and the organic fraction of the Cu(II) complex (Found: 68.60% ; Cal: 69.88%). The final residue corresponds to the mixture of Copper sulphide and carbon (Found: 31.40% ; Cal: 30.12%) [16]. The thermal decomposition curve of the Zn(II) complex also showed a decomposition step (Fig. 1(b)) in the temperature range 185°C and 850°C corresponding to the loss of two chloride ions and one molecule of ligand (L) (Found: 58.86% ; Cal: 59.60%) leaving a final residue mixture of Zinc sulphide and carbon (Found: 41.14% ; Cal: 40.40%). The ATG curve for the Cd(II) complex shows a decomposition step (Fig. 1(c)) between 203 and 975°C corresponding to the loss of two chloride ions, one molecule of the ligand (L) and $\text{C}_4\text{H}_{14}\text{N}_4$ organic moiety (Found: 65.20% ; Cal: 65.40%). The final residue corresponds to the mixture of Cadmium sulphide and carbon (Found: 34.80% ; Cal: 34.60%) [38,39]. These results show that complexes can be used as good single-source precursors for the preparation of metal sulphide (MS) nanomaterial's.

3.3. Crystal structure of cadmium semicarbazone ($\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{CdCl}_2\text{N}_6\text{S}_2$) complex

The crystallographic data for the $[\text{Cd}(\text{L})_2\text{Cl}_2]$ complex and the recording and refinement conditions are presented in Tables 1 and 2, which group together the interatomic distances and angles, and the crystal structure is shown in Fig. 2. The crystal structure of the Cd(II) p-dimethylaminobenzaldehyde thiosemicarbazone complex $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{CdCl}_2\text{N}_6\text{S}_2$, with molecular weight $M = 627.93$, belongs to the monoclinic, space group $\text{P}2_1/\text{c}$, $a = 11.4321(10)\text{ \AA}$, $b = 16.9932(14)\text{ \AA}$, $c = 14.3072(12)\text{ \AA}$, $\beta = 96.770(2)^\circ$ and a number of units per cell $Z = 4$. The single crystal X-ray structure of the complex shows that the p-

Table 1

Crystal data and structure refinement for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{CdCl}_2\text{N}_6\text{S}_2$.

CCDC number	2,207,511
Chemical formula	$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{CdCl}_2\text{N}_6\text{S}_2$
Molar mass (g/mol)	627.93
Crystal system, space group	Monoclinic, $\text{P}2_1/\text{c}$
Temperature (K)	296K
Cell parameters	$a = 11.4321(10)\text{ \AA}$, $b = 16.9932(14)\text{ \AA}$, $c = 14.3072(12)\text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 96.770(2)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$ $a/b = 0.673$, $b/c = 1.187$, $c/a = 1.251$
Cell ratio	
$V (\text{\AA}^3)$	2760.1(4)
Z	4
Wavelength	$\text{MoK}\alpha(\lambda = 0.71073\text{ \AA})$
Calc density	1.511 g/cm^3
Crystal size (mm)	$0.10 \times 0.06 \times 0.04$
2θ range for data	$1.794\text{--}33.853$
Collection	
Index range	$-17 < h < 17$, $-26 < k < 26$, $-22 < l < 22$
μ	1.160 mm^{-1}
Reflection collected	46,101
Independent reflections	3378 [Rint = 0.0551, Rsigma = 0.0235]
Data/restraints/parameters	3378/0/302
Goodness of fit on F^2	1.092
Final R-indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0328$, $wR2 = 0.0762$
R-indices (all data)	$R1 = 0.0457$, $wR2 = 0.0842$
Largest diff. peak/hole/ $e\text{\AA}^{-3}$	$0.97 / -0.37$

dimethylaminobenzaldehyde thiosemicarbazone ligand acts in a monodentate fashion and it is coordinated to cadmium through the sulfur atom. The cadmium centre has a distorted tetrahedral coordination with a Cd–Cl distance of $2.4692(7)\text{ \AA}$ and $2.4401(7)\text{ \AA}$ and Cd–S distance of $2.5451(7)\text{ \AA}$ and $2.5187(8)\text{ \AA}$, and Cl1–Cd01–Cl00, Cl00–Cd01–S004, Cl00–Cd01–S005, Cl1–Cd01–S004 and Cl1–Cd01–S005 angles of $107.13(3)$, $109.04(2)$, $119.13(3)$, $112.46(3)$, and $108.15(3)$, respectively, as certain bond angles around Cadmium (Cl1–Cd01–S005 and Cl00–Cd01–S004) are between 108.08° and 109.83° [39]. Note that the TSC ligand behaves as monodentate, stabilizing soft-to-soft Cd–S bonds, in good agreement with most of the structures reported for TSC–Cd species. The Cd–S bond distances of the thione function of the 2–(phenyl (pyridin-2-yl)methylene)hydrazine-1-carbothioamide ligand observed are slightly shorter than the values found in Cadmium(II) complexes reported in the literature with Cd–S distances between $2.596(3)\text{ \AA}$ and $2.601(3)\text{ \AA}$. This observed difference could be attributed to the nature of the different sulphur donor groups in the ligands [30,40,41].

Fig. 3 shows the intramolecular hydrogen bonding (represented by red dots) in the molecule between two nitrogen (N) of $\text{HC}=\text{N}-\text{N}$ and the hydrogen (H) of NH_2 , for example $\text{N006} \cdots \text{H00A} \cdots \text{N008}$ and $\text{N007} \cdots \text{H00C} \cdots \text{N009}$ forming a triangle, as shown in Fig. 3. The bond distances between N006 and H00A , H00A and N008 , N007 and H00C , and H00C and N009 are $2.240\text{ \AA}$, $2.395\text{ \AA}$, $2.419\text{ \AA}$ and $2.289\text{ \AA}$ respectively. Intermolecular hydrogen bond interactions are observed in the complex with the chloride anion being the hydrogen bond to the adjacent sulphur atom of the next nearest molecule (Fig. 4). The configuration of this complex is stabilised by the presence of these hydrogen bonds [42]. The imine nitrogen ($\text{C}=\text{N}$) atoms are all acceptors for the intramolecular hydrogen bond. However, chloride ligand is an acceptor for the intermolecular bond. The intermolecular forces present in the compound are responsible for their arrangement, as shown in Fig. S4.

3.4. Structural characterization of $\text{CuS}@\text{CdS}$ and $\text{CuS}@\text{ZnS}$ nanocomposites

The structural properties and phase compositions of the synthesized CuS , CdS , ZnS , $\text{CuS}@\text{CdS}$ and $\text{CuS}@\text{ZnS}$ nanomaterials were analyzed by X-ray diffraction analysis and the results are shown in Figs. 5 and 6. The diffraction peaks of the synthesized CuS are indexed into hexagonal

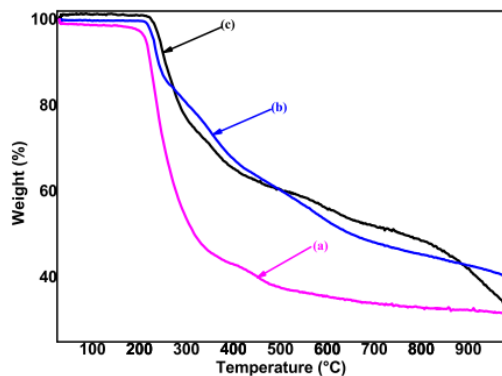


Fig. 1. Thermogravimetric analysis (TGA) graph of (a) $[\text{Cu}(\text{L})\text{Cl}_2]$, (b) $[\text{Zn}(\text{L})\text{Cl}_2]$ and (c) $[\text{Cd}(\text{L})_2\text{Cl}_2]$ complexes.

Table 2
Selected bond length (Å) and bond angles (°) of $C_{20}H_{28}CdCl_2N_8S_2$.

Bond	Bond distances (Å)	Atoms	Bond angles (°)	Atoms	Bond angles (°)
Cd01–Cl00	2.4692(7)	Cl00–Cd01–S004	109.04(2)	Cl1–Cd01–S004	112.46(3)
Cd01–Cl1	2.4401(7)	Cl00–Cd01–S005	119.13(3)	Cl1–Cd01–S005	108.15(3)
Cd01–S004	2.5451(7)	Cl1–Cd01–Cl00	107.13(3)	C00D–S004–Cd01	108.62(9)
Cd01–S005	2.5187(8)	S005–Cd01–S004	100.99(3)	C00M–S005–Cd01	109.05(10)

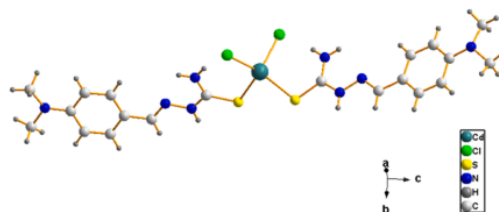


Fig. 2. Perspective view and atom numbering of the molecular structures of $[Cd(L)_2Cl_2]$.

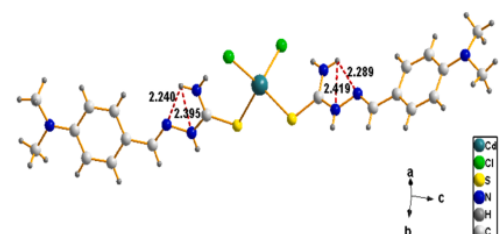


Fig. 3. Perspective view of the molecular structure of $[Cd(L)_2Cl_2]$ with intra-molecular hydrogen bonds (represented by red dots). The distance is expressed in Å.

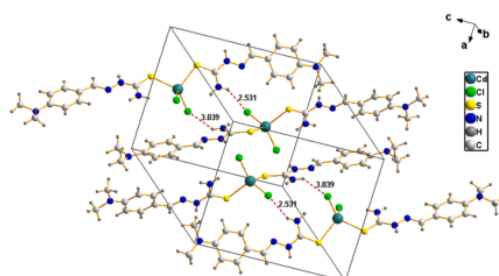


Fig. 4. Perspective view of the molecular structure of $[Cd(L)_2Cl_2]$ with inter-molecular hydrogen bonds (represented by red dots) along the b and c axis.

covellite CuS phase (JCPDS No. 78–2121) and are in good agreement with the previous report by Deng *et al.* [11,43,44]. The XRD pattern of CdS exhibited several diffraction peaks at $2\theta = 24.92^\circ$, 26.66° , 28.32° , 36.82° , 43.90° , 48.11° , 52.10° , 53.07° , 67.16° and 78.34° , which corresponded to the (100), (002), (101), (102), (110) (103), (112), (203), (112), (204) planes of the hexagonal phase of CdS (JCPDS card no. 01–080-0006) [45]. The ZnS sample displays three broad diffraction peaks which correspond to the crystallographic planes (111), (220), and (311) of the cubic phase and are in agreement with the standard

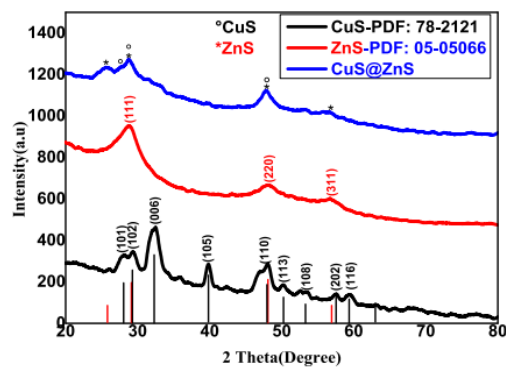


Fig. 5. P-xrd patterns of cus, zns and cus@zns nanomaterials.

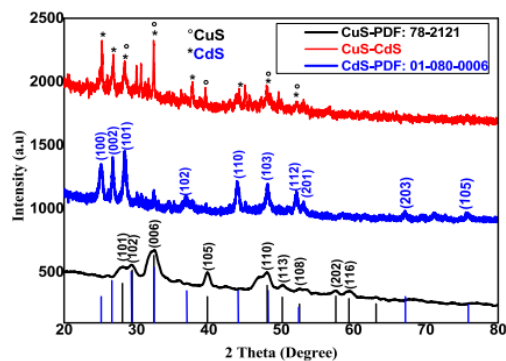


Fig. 6. P-xrd patterns of cus, cds and cus@cds nanomaterials.

pattern (JCPDS card no. 05–0566) [46,47]. For the CuS–CdS nanocomposites, the characterization by X-ray diffraction patterns demonstrates peaks of hexagonal phase of CuS and CdS in CuS/CdS nanocomposites, which are signed as “o” and “*” respectively. The existence of the two components implies that, the CuS/CdS have been successfully prepared by the hot injection method. Similar crystalline phases have been reported for metal sulphide nanocomposites obtained using other synthetic methods [44–47]. For the CuS@ZnS nanocomposites, the XRD pattern is composed of two sets of characteristic peaks, which are the cubic phase of ZnS (represented by one asterisk) and hexagonal CuS phase (signed as “o”). Therefore, we confirmed that we successfully synthesized the CuS@ZnS nanocomposites based on the XRD results.

EDX analysis was conducted to determine the elemental composition of the synthesized CuS, CdS, ZnS, CuS/CdS and CuS@ZnS and the results obtained are shown in Fig. S5 and Fig. 7. The EDX spectrum clearly showed that the CuS was composed of copper and sulfur atoms, CdS

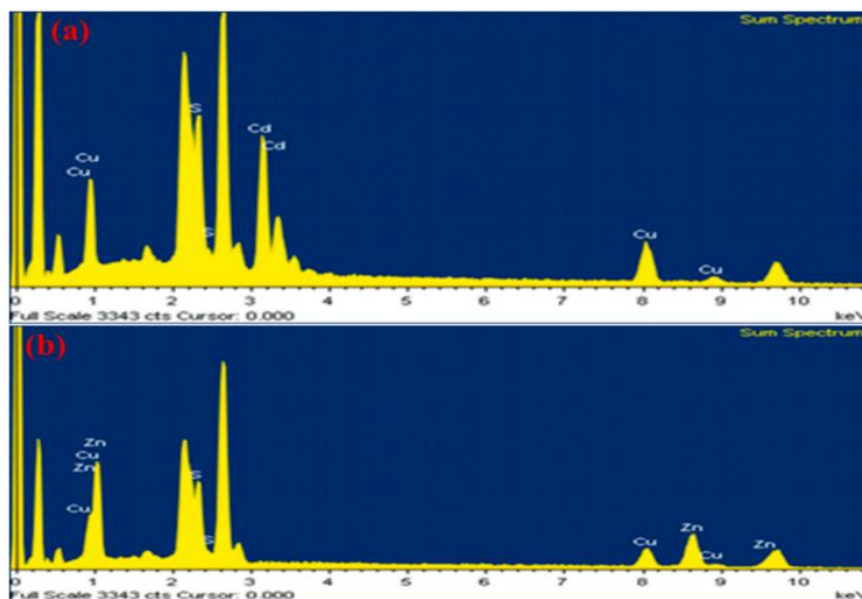


Fig. 7. EDX spectra of (a) CuS@CdS and (b) CuS@ZnS nanocomposites.

composed of Cd and S and ZnS was made up of Zn and S atoms only with no other impurities. Furthermore, the EDX spectrum of CuS@CdS nanocomposites confirmed the existence of peaks corresponding to Cu, Cd and S atoms and the spectrum for CuS@ZnS nanocomposites show peaks corresponding to Cu, Zn and S thus confirming the existence of CuS in CdS and ZnS phases. Therefore, we confirm that we have successfully synthesized the CuS@CdS and CuS@ZnS nanocomposites from EDX results. In order to investigate the elemental distribution of the as-prepared nanomaterials, the energy dispersive X-ray spectroscopy (EDX) elemental mappings of two typical nanocomposites CuS@CdS and CuS@ZnS were recorded (Fig. S6). The results show that S, Cu, Cd and Zn elements are homogeneously distributed, confirming the formation of CuS@CdS and CuS@ZnS nanocomposites.

3.5. Morphological characterization of CuS, CdS, ZnS nanoparticles and CuS@CdS and CuS@ZnS nanocomposites

The morphology of the as-prepared CuS, CdS, ZnS nanocrystallites and CuS@CdS, CuS@ZnS nanocomposites were further examined by TEM and SEM and images are displayed in Figs. 8 and 9. Fig. 8(a), (b) and (c) show TEM images of CuS, CdS and ZnS nanoparticles, respectively. The CuS nanoparticles exhibit an agglomerated nanorod shapes with sizes of about 47 nm. CdS nanoparticles, on the other hand, show an agglomerated oval-shaped structures with sizes of about 22 nm. Similarly, agglomerated particles are observed in the case of ZnS nanoparticles. Fig. 8(d) and 8(e) show TEM images of CuS@CdS and CuS@ZnS nanocomposite particles. Irregular hexagonal and oval-shaped CuS particles coated on CdS and ZnS nanoparticles with sizes of about 58 nm and 30 nm respectively were obtained, suggesting that CuS nanocomposites exist as CuS@CdS and CuS@ZnS. Fig. 9 (a'-b') shows SEM images of CuS, CdS, ZnS, CuS@CdS and CuS@ZnS nanomaterials obtained from the thermolysis of the respective precursor. The CuS and ZnS nanoparticles are spherical while, the CdS nanoparticles are agglomerated with a porous surface. After coupling CuS with CdS and ZnS, an agglomerated flower-like morphology was formed with a

porous surface for CuS@CdS and CuS@ZnS. The results reveal that, the morphology of CdS and ZnS were affected after coupling with CuS. Morphology and surface state of the materials can play an important role in affecting the photocatalytic activity. Thus, the synthesized flower-like CuS@CdS and CuS@ZnS nanocomposites with porous surface can be promising materials for photocatalytic activity. It is important to note that the presence of pores in the particles helps to increase the dispersion of light and enhance the photocatalytic activity, improving pollutant degradation [16,48].

3.6. Optical properties of CuS, CdS, ZnS nanoparticles and CuS@CdS and CuS@ZnS nanocomposites

UV-Vis Absorption spectra with their corresponding tauc plots for CuS, CdS, ZnS, CuS@CdS and CuS@ZnS nanomaterials are presented in Figs. S6 and S7. The band gap energy of nanomaterials can be obtained from the x-axis intercept by extrapolation. From the graph, the energy band gap values for the CuS, CdS, ZnS, CuS@CdS and CuS@ZnS nanomaterials were determined to be 3.06 eV, 3.02 eV, 2.85 eV, 2.84 eV and 3.12 eV respectively. The CuS-CdS nanocomposites have a narrower band gap and an increased level of absorption in the visible-light region. The significant narrowing in band gap was observed due to the incorporation of CuS into CdS, indicating the strong interactions between CuS and CdS. However, the energy band gap of ZnS (2.85 eV) was increased after coupling CuS with ZnS to obtain CuS@ZnS (3.12 eV). This blue shift phenomenon occurred was a result of the quantum size effect changes of the electronic transition. Due to the decrease of the nanoparticle size, the energy band gap becomes wider, which leads to a shift of the optical absorption band to the short wavelength [48]. Therefore, we can confirm based on Fig. S7 that the formation of a type II heterojunction structure with CuS can be used to control the optical properties of CdS and ZnS. The results demonstrate that the combining CuS with single CdS and ZnS has an effect in their optical properties which probably lead to improve photocatalytic responses. The change in band gap energy after CuS coupling could be due to phase junction between

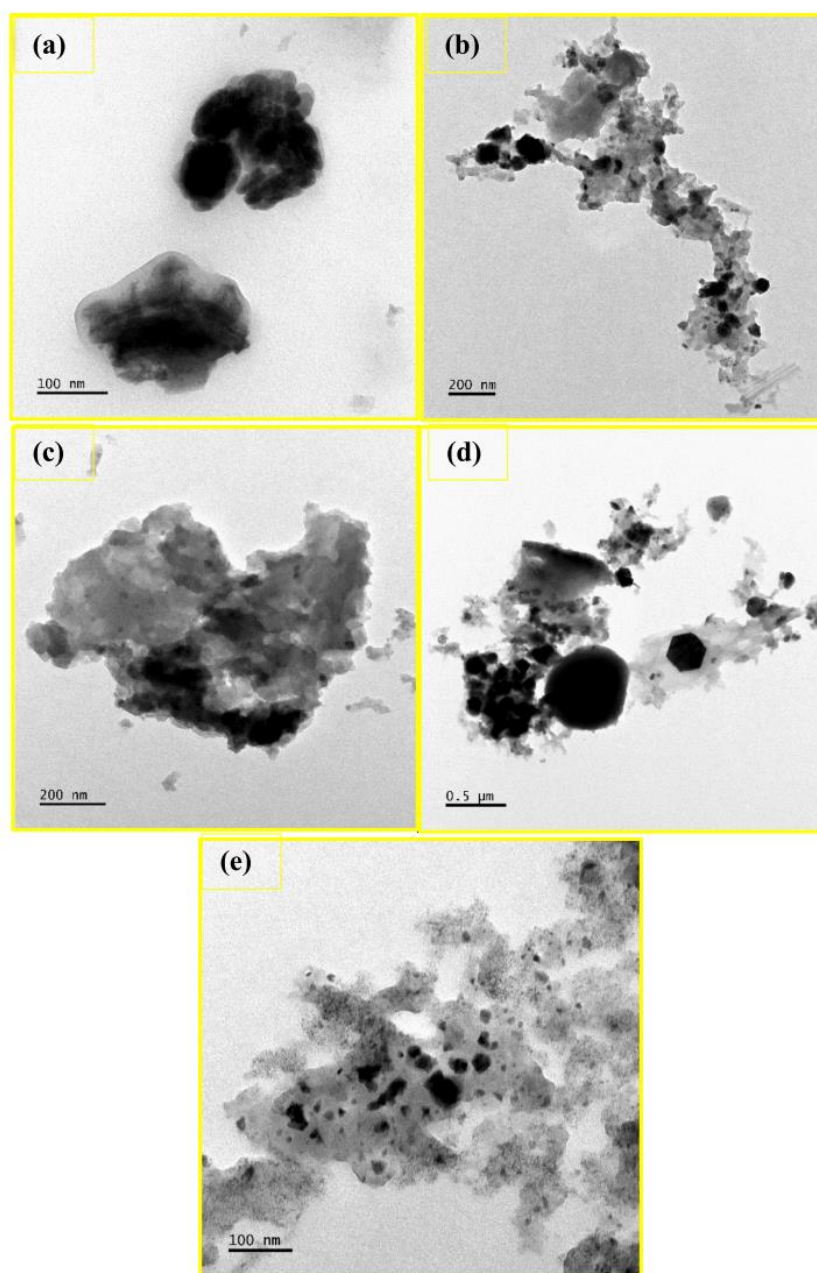


Fig. 8. TEM images of (a) CuS, (b) CdS, (c) ZnS, (d) CuS@CdS and (e) CuS@ZnS nanomaterials.

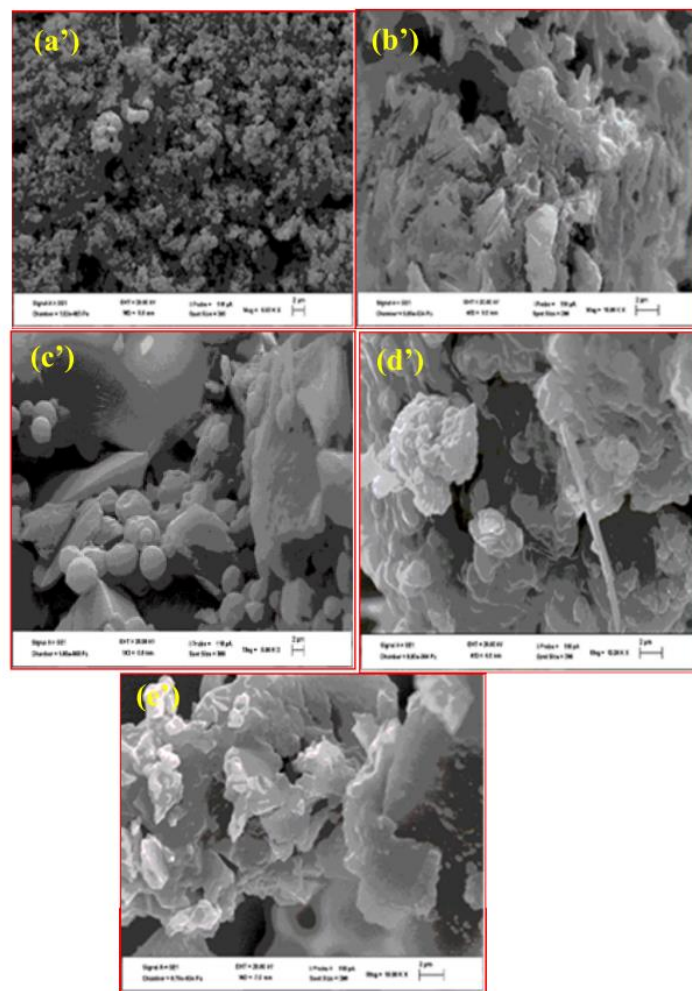


Fig. 9. SEM images of (a') CuS, (b') CdS, (c') ZnS, (d) CuS@CdS and (e') CuS@ZnS nanomaterials.

CuS with CdS and ZnS as reported in the literature [49]. The consistency of all the data obtained by XRD, EDX, elemental mapping, TEM and SEM confirmed the formation of CuS@CdS and CuS@ZnS nanocomposites, which could contribute to the modification of the band gap of the nanocomposites compared to pure CdS and ZnS [15,49]. However, the differences observed in the surface morphology, crystallinity and optical properties compared to results reported elsewhere [50,51], could be explained by the difference in synthetic approaches. The results also showed an improvement in surface morphology, crystallinity and optical properties compared to those obtained using other methods, demonstrating the advantage of the method described in this work [11,50–53].

3.7. Photocatalytic degradation studies of nanomaterials

Bandgap, shape, size and synthesis processes are the important

parameters which decide the properties of nanomaterials. The photocatalytic activity of the CuS@CdS and CuS@ZnS nanocomposites was evaluated by the model reaction of degrading MB under UV irradiation. For comparison, photocatalytic tests using CuS, CdS and ZnS were also conducted under the same conditions. Before irradiation, the solution of MB was stirred evenly with a certain amount of the catalyst in the dark for 15 min to achieve the absorption–desorption equilibrium. The photocatalytic degradation of MB with CuS, CdS and ZnS, CuS@CdS and CuS@ZnS photocatalysts under UV light irradiation are shown in Fig. 10. The photocatalytic activity of CdS, CuS, CuS@CdS, ZnS and CuS@ZnS nanocomposites showed 35.1 %, 42.0 %, 54.0 %, 57.0 % and 65 % MB degradation, respectively (Fig. 10 and Table 3). The photo-degradation rate of MB over the synthesized photocatalysts showed the following order: CuS@ZnS > ZnS > CuS@CdS > CuS > CdS. It can be observed that CuS@CdS and CuS@ZnS exhibited a higher activity for MB degradation compared to pure CuS, CdS and ZnS nanoparticles

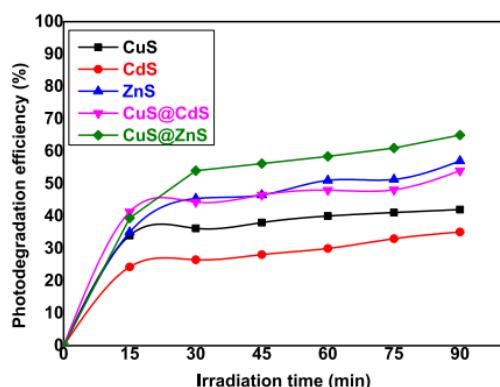


Fig. 10. Diagram of degradation efficiencies of MB dye at different irradiation times using CuS, CdS, ZnS, CuS@CdS and CuS@ZnS nanomaterials.

(Fig. 11). The higher performance of the nanocomposites photocatalysts can be attributed to the improved visual light response of the nanocomposites and its higher photon efficiency [54,55]. The photocatalytic activities of CuS@ZnS (65.0 %) showed better activity for MB degradation compared to CuS@CdS (57.0 %) under the same conditions. The reason for the enhancement of the photocatalytic degradation rate of MB with CuS@ZnS may be due to the better separation of charge carriers in the surface of the catalyst. Moreover, the availability of active sites on the surface of the CuS@ZnS nanocomposites is also increased and it consequently increases the degradation rate [56,57]. Furthermore, as indicated by the results, it is reasonable to deduce that CuS nanoparticles do form heterojunctions with CdS and ZnS, which also accelerates the photo-induced electron transport from CuS to CdS and from CuS to ZnS. As a result, the formation of the heterojunction enhanced the reduction of photogenerated electrons and holes recombination, so that the nanocomposite samples exhibit higher photocatalytic activities [58]. Moreover, the photocatalytic properties of CuS@ZnS and CuS@CdS nanocomposites obtained in this work present better result compared to those obtained using CdS and ZnS nanomaterials under similar irradiation [52,53,59].

4. Conclusion

In summary, CuS@CdS and CuS@ZnS nanocomposites have been successfully prepared by the hot injection method using Copper(II), Zinc (II) and Cadmium(II) thiosemicarbazone complexes as single source precursors. This method led to the formation of heterojunctions between p-type CuS and n-type CdS and ZnS. X-ray diffraction analysis showed that a mixture of hexagonal phases dominated by CuS and CdS was observed in the CuS@CdS nanocomposites. In contrast, a mixture of hexagonal CuS and cubic ZnS phases was observed for CuS@ZnS. EDX analysis confirmed the presence of Cu, S, Cd and Zn elements within the CuS@CdS and CuS@ZnS nanocomposites. TEM images show agglomerated CuS nanoparticles on the surfaces of CdS and ZnS nanoparticles. SEM images of CuS@CdS and CuS@ZnS nanocomposites showed

agglomerated flower-like structures with porous surface. The investigation of photocatalytic activity of these nanomaterials on the photodegradation of MB indicated that the CuS@ZnS and CuS@CdS nanocomposites possessed a higher photocatalytic efficiency compared to pure CdS, CuS and ZnS. It is expected that this facile approach can be extended to prepare other metal sulphide nanocomposites with improved photocatalytic activity.

Author contributions

Conceptualization, L.D.N., F.C. and P.T.N.; methodology, A.P.Y. and L.E.T.N.; formal analysis, G.A.T., N.P., P.B. and S.M.; data curation, L.E. T.N. and A.P.Y.; writing-original draft preparation, A.P.Y., L.E.T.N. and G.A.T.; writing-review and editing, L.D.N., N.P., F.C. and P.T.N.; funding acquisition, L.D.N., F.C. and P.T.N.; project management, P.T.N. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding

This work was partly funding under the 'Fond de modernisation et d'appui à la recherche' allocation to Higher Education University Teachers of Cameroon.

CRediT authorship contribution statement

Adrien P. Yepseu: Writing – original draft, Methodology, Investigation, Formal analysis. Line E.T. Ngoudjou: Writing – original draft, Formal analysis. Gervais A. Tigwere: Writing – original draft, Methodology, Formal analysis. Linda D. Nyamen: Writing – original draft, Data curation. Neerish Revaprasadu: Writing – review & editing, Validation, Supervision. Siphamandla Masikane: Methodology, Data curation. Pascal Boulet: Writing – original draft, Software, Methodology, Data curation. Franck Cleymand: Writing – review & editing.

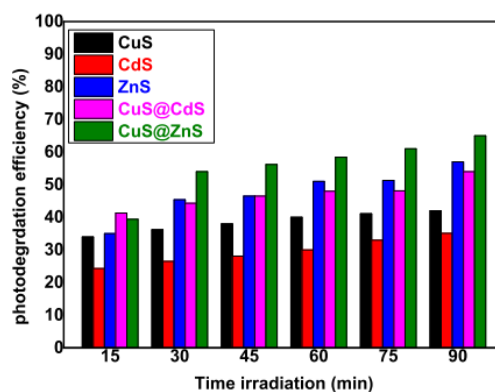


Fig. 11. Histograms of degradation efficiencies of MB dye at different irradiation times using CuS, CdS, ZnS, CuS@CdS and CuS@ZnS nanomaterials.

Table 3
Degradation efficiencies of CuS, CdS, ZnS, CuS@CdS and CuS@ZnS nanomaterials.

Dye	Dye conc. (mg/L)	Catalyst quantity (mg/L)	Light source	Irradiation time (min)	Catalyst	Degradation efficiency (%)
Methylene blue	10	10	UV	90	CuS	42.0
					CdS	35.1
					ZnS	57.0
					CuS@CdS	54.0
					CuS@ZnS	65.0

Supervision, Conceptualization. **Peter T. Ndifon:** Writing – review & editing, Supervision, Funding acquisition, Conceptualization.

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Data availability

Data will be made available on request.

Acknowledgement

The authors are grateful for the mobility bursary to A.P.Y. by the University of Lorraine through Institute Jean Lamour (IJL) for travel to Lorrain France.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2024.112650>.

References

- [1] J. Khan, H. Ullah, M. Sajjad, A. Bahadar, Z. Bhatti, F. Soomro, F.H. Memon, M. Iqbal, F. Rehman, K.H. Thebo, *Inorg. Chem. Commun.* 130 (2021) 108751.
- [2] S. Hussain, Y. Li, K.H. Thebo, Z. Ali, M. Owais, S. Hussain, *Mater. Chem. Phys.* 267 (2021) 124576.
- [3] Y. Lv, *Front. Energy Res.* 11 (2023) 2–20.
- [4] M. Iqbal, A. Ibrar, A. Ali, S. Hussain, S. Shad, S. Ullah, T. Alshahrani, J. Hakami, F. Khan, K.H. Thebo, *Mol. Struct.* 1267 (2022) 133598.
- [5] M.U.N. Khilji, N.A. Nahyoon, M. Mehdi, K.H. Thebo, N. Mahar, A.A. Memon, N. Memon, N. Hussain, *Opt. Mater.* 135 (2023) 113260.
- [6] H.Y. Chuang, D.H. Chen, *Int. J. Hydrogen Energy*. 36 (2011) 9487–9495.
- [7] D.R.C. da Silva, S. Mapukata, S. Currie, A.A. Kitos, A.E. Lanterna, T. Nyokong, J. C. Scaiano, *ACS Omega*. 8 (2023) 21585–21593.
- [8] S. Shad, A. Ibrar, A. Bibi et al. *Emergent Mater* (2024) 1–7. <https://doi.org/10.1007/s42247-024-00627-y>.
- [9] M. Sohail, S. Rauf, M. Irfan, A. Hayat, M.M. Alghamdi, A.A. El-Zahhar, D. Ghernaout, Y. Al-Hadeethi, W. Lv, *Nanoscale Adv.* 6 (2024) 1286–1330.
- [10] X. Zheng, Y. Liu, Y. Yang, Y. Song, P. Deng, J. Li, W. Liu, Y. Shen, X. Tian, *Renewables*. 1 (2023) 39–56.
- [11] S. Harish, J. Archana, M. Navaneethan, S. Ponnusamy, A. Singh, V. Gupta, D. K. Aswal, H. Ikeda, Y. Hayakawa, *RSC Adv.* 7 (2017) 34366–34375.
- [12] L.F. Luo, Y. Wang, S. Huo, P. Lv, J. Fang, Y. Yang, B. Fei, *Int. J. Hydrog. Energy*. 44 (2019) 30965–30973.
- [13] M.A. Pandit, S. Billakanti, K. Muralidharan, *J. Environ. Chem. Eng.* 8 (2019) 2213–2437.
- [14] C. Liu, Y. Wang, D. Meng, X. Yu, Y. Wang, J. Liu, C. Lu, K. Xu, *Mater. Lett.* 122 (2014) 197–200.
- [15] X. Yang, G. Lu, B. Wang, T. Wang, Y. Wang, *RSC Adv.* 9 (2019) 25142–25150, <https://doi.org/10.1039/C9RA04336E>.
- [16] A.P. Yepseu, T. Girardet, L.D. Nyamen, S. Fleutot, K.I.Y. Ketchemen, F. Cleymand, P.T. Ndifon, *Catalysts*. 12 (2022) 2–20.
- [17] A.P. Yepseu, L. Isac, L.D. Nyamen, F. Cleymand, A. Duta, P.T. Ndifon, *J. Nanomater.* 2021 (2021) 2–9.
- [18] J. Theerthagiri, R.A. Senthil, A. Malathi, A. Selvi, J. Madhavan, M. Ashokkumar, *RSC Adv.* 5 (2015) 52718–52725.
- [19] Q. Wang, G. Yun, Y. Bai, N. An, Y. Chen, R. Wang, Z. Lei, W. Shangquan, *Int. J. Hydrog. Energy*. 39 (2014) 13421–13428.
- [20] E. Hong, T. Choi, J.H. Kim, *Korean J. Chem. Eng.* 32 (2015) 424–428.
- [21] N.O. Boadi, S.A. Saah, J.A.M. Awudza, *J. Chem.* 2020 (2020) 2–7.
- [22] N. Mintcheva, G. Gicheva, M. Panayotova, W. Wunderlich, A.A. Kuchmizhak, S. A. Kulnich, *Materials*. 12 (2019) 2–10.
- [23] L.D. Nyamen, V.S.R.R. Pullabhotla, A.A. Nejo, P.T. Ndifon, J.H. Warner, N. Revaprasadu, *Dalton Trans.* 41 (2012) 8297–8302.
- [24] K.K. Banger, J.A. Hollingsworth, J.D. Harris, J. Cowen, W.E. Buhro, A.F. Hepp, *Appl. Organomet. Chem.* 16 (2002) 617–627.
- [25] G. Mondal, P. Bera, A. Santra, S. Jana, T.N. Mandal, A. Mondal, S.I. Seoked, P. Beramethods, *New J. Chem.* 38 (2014) 4774–4782.
- [26] V. Perner, T. Rath, F. Pirolt, O. Glatter, K. Wewerka, I. Letofsky-Papst, P. Zach, M. Hobisch, B. Kunerte, G. Trimmel, *New J. Chem.* 43 (2019) 356–363.
- [27] A.P. Yepseu, T. Girardet, L.D. Nyamen, S. Fleutot, K.I.Y. Ketchemen, W.N. Kun, F. Cleymand, P.T. Ndifon, *Hindawi J. Nanomat.* 2024 (2024) 15.
- [28] L.E.T. Ngoudjou, A.P. Yepseu, A.G. Paboudam, A.L. Mbani, P. Boulet, F. Clemand, P.T. Ndifon, *Mor. J. Chem.* 11 (2023) 932–947.
- [29] Y. Yu, L.R. Lin, K.B. Yang, X. Zhong, R.B. Huang, L.S. Zheng, *Talanta*. 69 (2006) 103–106.
- [30] S.M. Soliman, R.A. Massoud, H.H. Al-Rasheed, A. El-Faham, *Crystals*. 11 (2021) 2–22.
- [31] K.I.Y. Ketchemen, S. Mlowe, L.D. Nyamen, P.T. Ndifon, N. Revaprasadu, *Turk J. Chem.* 45 (2021) 400–409.
- [32] O.V. Dolomanov, L.J. Bourhis, R.J. Gildea, J.A.K. Howard, H. Puschmann, *J. Appl. Cryst.* 42 (2009) 339–341.
- [33] G.M. Sheldrick, *Acta Cryst. A* 71 (2015) 3–8.
- [34] F. El-Saied, B. El-Aarag, T. Salem, G. Said, M.A.S. Khalifa, R.H. El-Seedi, *Molecules*. 24 (2019) 2–25.
- [35] M. Reddy, B. Prathima, M. Saraswathi, S. Babu, Y. Sarala, A. Reddy, *J. Appl. Pharm. Sci.* 6 (2016) 090–096.
- [36] S.K. Mathan, P.M. Kesavan, G.G.V. Kumar, M. Sankarganesh, G. Chakkaravarthi, G. Rajagopal, J. Rajesh, *J. Mol. Struct.* 1153 (2018) 1–11.
- [37] L. Antonov, W.M.F. Fabian, D. Nedeltcheva, F.S. Kamounah, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* (2000) 1173–1179.
- [38] A. Manohar, K. Ramalingam, K. Karpagavel, *Int. J. Chemtech. Res.* 6 (2014) 2620–2627.
- [39] K. Alomar, A. Landreau, M. Kempf, M.A. Khan, M. Allain, G. Bouet, *J. Inorg. Biochem.* 104 (2010) 397–404.
- [40] M.A. Ali, A.H. Mirza, M. Nazimuddin, R. Ahmed, L.R. Gahan, P.V. Bernhardt, *Polyhedron*. 22 (2003) 1471–1479.
- [41] T.V. Tikhonova, D.Y. Sorokina, W.R. Hagen, M.G. Khrenova, G. Muzerdt, T. V. Rakitinae, I.G. Shabaling, A.A. Trofimovh, S.I. Tsallagova, V.O. Popova, *Plant J.* 117 (2020) 5280–5290.
- [42] D. Rogolino, A. Bacchi, L. De Luca, G. Rispoli, M. Sechi, A. Stevaert, M. Carcelli, *J. Biol. Inorg. Chem.* 20 (2015) 1109–1121.
- [43] X. Deng, C. Wang, H. Yang, M. Shao, S. Zhang, X. Wang, M. Ding, J. Huang, X. Xu, *Scientific Rep.* 117 (2020) 5280–5290.
- [44] C. Nethravathi, R.R. Nath, J.T. Rajamathi, M. Rajamathi, *ACS Omega*. 4 (2019) 4825–4831.
- [45] J.A. Nasir, M. Hafeez, M. Arshad, N.Z. Ali, L.F. Teixeira, I. McPherson, Z. Rehman, M.A. Khan, *ChemSusChem*. 11 (2018) 2587–2592.
- [46] N. Mintcheva, G. Gicheva, M. Panayotova, S.A. Kulnich, *Materials*. 13 (2020) 2–12.
- [47] L. Isac, L. Andronic, A. Enesca, A. Duta, J. Photochem. Photobiol. A. 252 (2013) 53–59.
- [48] M. Wu, Z. Wei, W. Zhao, X. Wang, J. Jiang, *J. Nanomater.* 2017 (2017) 2–9.
- [49] L. Luo, Y. Wang, S. Huo, P. Lv, J. Fang, Y. Yang, B. Fei, *Int. J. Hydrogen Energy* 44 (2019) 30965–30973.
- [50] M. Fatolah, G.R. Khayati, *J. Sep. Sci. Technol* 12 (2021) 71–80.
- [51] J. Yu, J. Zhang, S. Liu, *J. Phys. Chem. C* 114 (2010) 13642–13648.
- [52] A. Malathi, J. Madhavan, *J. Nano Res* 48 (2016) 49–61.
- [53] S. Arjunan, H.P. Kavitha, S. Ponnusamy, N. Mani, Y. Hayakawa, *J. Mater. Sci.: Mater. Electron* 27 (2016) 9022–9033.
- [54] K. Jagdeep, G. Aayush, O.P. Pandey, *Sol Energy*. 176 (2018) 678–687.
- [55] R.K. Santos, T.A. Martins, G.N. Silva, M.V.S. Conceição, I.C. Nogueira, E. Longo, G. Botelho, *ACS Omega*. 5 (2020) 21651–21661.
- [56] J. Varghese, *J. Phys. Chem. Solids*. 156 (2020) 2–51.
- [57] R. Rameshbabu, P. Ravi, M. Sathish, *Chem. Eng. J.* 360 (2018) 1277–1286.
- [58] P. Raizada, A. Sudhaik, S. Patial, V. Hasija, A.A.P. Khan, P. Singh, S. Gautam, M. Kaure, V.H. Nguyen, *Arab. J. Chem.* 13 (2020) 8424–8457.
- [59] M. Khodamorady, K. Bahrami, *Sci. Rep.* 13 (2023) 1–34.

Données cristallographiques du ligand H₁L₁

Distances de liaisons (Å)

Atom1	Atom 2	d(Å)
S001	C00C	1.686(2)
S002	C00B	1.698(2)
N003	C00D	1.279(2)
N003	N005	1.381(2)
N004	C00F	1.277(2)
N004	N006	1.387(2)
N005	C00C	1.342(2)
N005	H005	0.8600
N006	C00B	1.338(2)
N006	H006	0.8600
N007	C00B	1.325(3)
N007	H00L	0.8600
N007	H00N	0.8600
N008	C00C	1.325(2)
N008	H00A	0.8600
N008	H00B	0.8600
C009	C00O	1.390(3)
C009	C00G	1.398(3)
C009	C00F	1.448(3)
N00A	C00H	1.370(2)
N00A	C00R	1.438(3)
N00A	C00S	1.445(3)
C00D	C00E	1.445(3)
C00D	H00D	0.9300
C00E	C00I	1.390(3)
C00E	C00K	1.394(3)
C00F	H00O	0.9300
C00G	C00J	1.370(3)
C00G	H00P	0.9300
C00H	C00P	1.406(3)
C00H	C00J	1.408(3)
C00I	C00M	1.366(3)
C00I	H00I	0.9300
C00J	H00R	0.9300
C00K	C00Q	1.366(3)
C00K	H00K	0.9300
C00L	N00N	1.368(3)
C00L	C00M	1.400(3)
C00L	C00Q	1.407(3)
C00M	H00M	0.9300
N00N	C00U	1.428(4)
N00N	C00T	1.452(4)
C00O	C00P	1.374(3)
C00O	H00S	0.9300
C00P	H00T	0.9300
C00Q	H00Q	0.9300
C00R	H00U	0.9600
C00R	H00V	0.9600
C00R	H00W	0.9600
C00S	H00X	0.9600
C00S	H00Y	0.9600

C00S	H	0.9600
C00T	H00C	0.9600
C00T	H00E	0.9600
C00T	H00F	0.9600
C00U	H00G	0.9600
C00U	H00H	0.9600
C00U	H00J	0.9600

Angles de liaison (A°)

Atom 1	Atom 2	Atom3	Angles (°)
C00D	N003	N005	115.55(16)
C00F	N004	N006	115.08(16)
C00C	N005	N003	119.36(16)
C00C	N005	H005	120.3
N003	N005	H005	120.3
C00B	N006	N004	119.68(16)
C00B	N006	H006	120.2
N004	N006	H006	120.2
C00B	N007	H00L	120.0
C00B	N007	H00N	120.0
H00L	N007	H00N	120.0
C00C	N008	H00A	120.0
C00C	N008	H00B	120.0
H00A	N008	H00B	120.0
C00O	C009	C00G	117.25(17)
C00O	C009	C00F	120.05(17)
C00G	C009	C00F	122.70(17)
C00H	N00A	C00R	121.7(2)
C00H	N00A	C00S	120.9(2)
C00R	N00A	C00S	117.4(2)
N007	C00B	N006	117.46(17)
N007	C00B	S002	122.88(14)
N006	C00B	S002	119.66(15)
N008	C00C	N005	116.89(17)
N008	C00C	S001	123.94(14)
N005	C00C	S001	119.16(15)
N003	C00D	C00E	122.16(18)
N003	C00D	H00D	118.9
C00E	C00D	H00D	118.9
C00I	C00E	C00K	117.19(17)
C00I	C00E	C00D	119.64(17)
C00K	C00E	C00D	123.17(17)
N004	C00F	C009	122.73(18)
N004	C00F	H00O	118.6
C009	C00F	H00O	118.6
C00J	C00G	C009	121.82(18)
C00J	C00G	H00P	119.1
C009	C00G	H00P	119.1
N00A	C00H	C00P	121.52(19)
N00A	C00H	C00J	121.69(19)
C00P	C00H	C00J	116.79(17)
C00M	C00I	C00E	122.00(19)
C00M	C00I	H00I	119.0
C00E	C00I	H00I	119.0

C00G	C00J	C00H	121.16(18)
C00G	C00J	H00R	119.4
C00H	C00J	H00R	119.4
C00Q	C00K	C00E	121.61(19)
C00Q	C00K	H00K	119.2
C00E	C00K	H00K	119.2
N00N	C00L	C00M	121.2(2)
N00N	C00L	C00Q	121.5(2)
C00I	C00M	C00L	120.86(19)
C00I	C00M	H00M	119.6
C00L	C00M	H00M	119.6
C00L	N00N	C00U	121.7(2)
C00L	N00N	C00T	120.4(2)
C00U	N00N	C00T	117.8(2)
C00P	C00O	C009	121.61(19)
C00P	C00O	H00S	119.2
C009	C00O	H00S	119.2
C00O	C00P	C00H	121.36(19)
C00O	C00P	H00T	119.3
C00H	C00P	H00T	119.3
C00K	C00Q	C00L	121.0(2)
C00K	C00Q	H00Q	119.5
C00L	C00Q	H00Q	119.5
N00A	C00R	H00U	109.5
N00A	C00R	H00V	109.5
H00U	C00R	H00V	109.5
N00A	C00R	H00W	109.5
H00U	C00R	H00W	109.5
H00V	C00R	H00W	109.5
N00A	C00S	H00X	109.5
N00A	C00S	H00Y	109.5
H00X	C00S	H00Y	109.5
N00A	C00S	H	109.5
H00X	C00S	H	109.5
H00Y	C00S	H	109.5
N00N	C00T	H00C	109.5
N00N	C00T	H00E	109.5
H00C	C00T	H00E	109.5
N00N	C00T	H00F	109.5
H00C	C00T	H00F	109.5
H00E	C00T	H00F	109.5
N00N	C00U	H00G	109.5
N00N	C00U	H00H	109.5
H00G	C00U	H00H	109.5
N00N	C00U	H00J	109.5
H00G	C00U	H00J	109.5

Paramètres de déplacement isotrope

Atoms	X	y	z	U [Å ²]
S001	-0.16455(8)	0.93164(8)	0.63034(4)	
N003	0.1393(2)	1.0612(2)	0.74751(13)	
N006	0.0077(2)	1.0037(2)	0.73325(13)	
N007	0.0753(3)	1.1079(2)	0.58246(13)	
C00B	-0.0177(3)	1.0206(3)	0.64792(16)	
C00C	0.1532(2)	1.0439(3)	0.83049(16)	
C00D	0.2858(3)	1.0949(2)	0.85660(15)	
C00J	0.2747(3)	1.1126(3)	0.94345(16)	
C00K	0.4280(3)	1.1296(3)	0.79817(16)	
C00L	0.5347(3)	1.2060(3)	0.91103(18)	
C00N	0.3938(3)	1.1670(3)	0.96998(18)	
N00P	0.6544(3)	1.2605(3)	0.93717(19)	
C00Q	0.5491(3)	1.1833(3)	0.82413(18)	
H006	-0.05750	0.95740	0.77850	0.0580
H00A	0.14810	1.15100	0.59530	0.0650
H00B	0.06320	1.12190	0.52690	0.0650
H00C	0.07480	0.99650	0.87570	0.0540
H00J	0.18270	1.08640	0.98490	0.0580
H00K	0.44110	1.11600	0.74010	0.0610
H00N	0.38060	1.17820	1.02850	0.0640
H00T	0.27710	0.50270	0.33330	0.0660
H00Q	0.64290	1.20510	0.78340	0.0700
H00D	0.53620	1.36520	1.02740	0.1420
H00E	0.72130	1.34440	1.02800	0.1420
H00F	0.61610	1.20910	1.07200	0.1420
H00G	0.83690	1.21530	0.84900	0.1600
H00H	0.88140	1.30100	0.91350	0.1600