



**HAL**  
open science

# Synthèse et caractérisation de composés de coordination antimicrobiens

Amina Boughoual

## ► To cite this version:

Amina Boughoual. Synthèse et caractérisation de composés de coordination antimicrobiens. Chimie de coordination. Université de Lyon; Université Abbès Laghrour Khenchela (Algérie), 2018. Français. NNT : 2018LYSE1260 . tel-03228256

**HAL Id: tel-03228256**

**<https://theses.hal.science/tel-03228256>**

Submitted on 18 May 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



N° d'ordre :

## THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON

Opérée au sein de  
**L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1**  
Ecole Doctorale de chimie N° 206

**Spécialité de doctorat: chimie**  
**Discipline : Chimie de coordination**

Soutenue publiquement dans le cadre d'une cotutelle le 05/12/2018 à :

**L'UNIVERSITE ABBES LAGHROUR KHENCHELA**  
**République algérienne démocratique et populaire**  
par:

**Amina BOUGHOUGAL**

## **SYNTHESE ET CARACTERISATION DE COMPOSES DE COORDINATION ANTIMICROBIENS**

**Devant le jury composé de :**

Marie- Joëlle MENU	Professeur	Université Paul Sabatier- Toulouse	Rapporteur
Mouhammed BEN BOUZIDE	Professeur	Université Larbi Ben M'hidi- Oum El Bouaghi	Rapporteur
Rachid SIAB	Professeur	Université Abbès Laghrouur- Khenchela	Examineur
Assia SID	MCF	Université Larbi Ben M'hidi- Oum El bouaghi	Examineur
TOURY Bérangère	MCF	Université Claude Bernard Lyon 1	Examineur
Lotfi BENMEKHBI	MCF	Université Salah Boubnider-Constantine 3	Examineur
Amel MESSAI	MCF	Université Abbès Laghrouur- Khenchela	Co-directeur
Dominique LUNEAU	Professeur	Université Claude Bernard Lyon 1	Co-directeur
Jean Bernard Tommasino	MCF	Université Claude Bernard Lyon 1	Invité



## UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université  
Président du Conseil Académique  
Vice-président du Conseil d'Administration  
Vice-président du Conseil Formation et Vie Universitaire  
Vice-président de la Commission Recherche  
Directrice Générale des Services  
COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard  
Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud –  
Charles Mérieux  
Faculté d'Odontologie  
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques  
Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation  
Département de formation et Centre de Recherche en  
Biologie Humaine

M. le Professeur Frédéric FLEURY  
M. le Professeur Hamda BEN HADID  
M. le Professeur Didier REVEL  
M. le Professeur Philippe CHEVALIER  
M. Fabrice VALLÉE  
Mme Dominique MARCHAND

Directeur : M. le Professeur G.RODE  
Directeur : Mme la Professeure C.  
BURILLON  
Directeur : M. le Professeur D.  
BOURGEOIS  
Directeur : Mme la Professeure C.  
VINCIGUERRA  
Directeur : M. X. PERROT  
Directeur : Mme la Professeure A-M.  
SCHOTT

### ***COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIES***

Faculté des Sciences et Technologies  
Département Biologie  
Département Chimie Biochimie  
Département GEP  
Département Informatique  
Département Mathématiques  
Département Mécanique  
Département Physique  
UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et  
Sportives  
Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon  
Polytech Lyon  
Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique  
Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1  
Ecole Supérieure du Professorat et de l'Éducation  
Institut de Science Financière et d'Assurances

Directeur : M. F. DE MARCHI  
Directeur : M. le Professeur F.  
THEVENARD  
Directeur : Mme C. FELIX  
Directeur : M. H. HAMMOURI  
Directeur : M. le Professeur S.  
AKKOUICHE  
Directeur : M. le Professeur G. TOMANOV  
Directeur : M. le Professeur H. BEN  
HADID  
Directeur : M. le Professeur J-C PLENET  
Directeur : M. Y. VANPOULLE  
Directeur : M. B. GUIDERDONI  
Directeur : M. le Professeur E. PERRIN  
Directeur : M. G. PIGNAULT  
Directeur : M. le Professeur C. VITON  
Directeur : M. le Professeur A.  
MOUGNIOTTE  
Directeur : M. N. LEBOISNE

## *Dédicace*

Je dédie ce manuscrit : A l'homme de ma vie, mon exemple éternel,  
mon soutien moral et source de joie et de bonheur,  
celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir,  
que Dieu te grade dans son vaste paradis, à toi  
mon père **Mahiou BOUGHOU GAL**

À ma mère **Mabrouka**

À mes chères sœurs **Ismahene et Rima**

## ***Remerciements***

Ce travail a été effectué au Laboratoire des Multimatériaux et Interfaces (LMI, UMR 5615) à l'Université Claude Bernard de Lyon 1 en France et au Laboratoire de Structures, Propriétés et Interactions Interatomiques (LASPI2A) à l'Université de Abbes Laghrour à Khenchela en Algérie dans le cadre d'une cotutelle et du programme Hubert Curien (PHC) Tassili.

Tout d'abord, je tiens à remercier les membres de mon jury, Professeur ***Marie-Joëlle MENU***, Professeur ***Mohammed BEN BOUZIDE***, Professeur ***Rachid SIAB***, Docteur ***Assia SID***, Docteur ***Bérangère TOURY***, Docteur ***Lotfi BENMEKHBI***, Docteur ***Jean Bernard TOMMASINO***, de m'avoir fait l'honneur de juger ce travail.

Je souhaite adresser mes remerciements les plus sincères à mes directeurs de thèse pour m'avoir proposé ce sujet, Professeur ***Dominique LUNEAU*** et Docteur ***Amel MESSAI***. Je les remercie pour leurs soutiens, leurs présences, et leurs précieux conseils. Je n'oublierai jamais l'aide précieuse que vous m'avez offert au cours de ce travail.

Je remercie très chaleureusement et exprime ma profonde gratitude au Docteur ***Jean Bernard TOMMASINO*** tous d'abord pour sa présence, sa gentillesse et sa générosité, pour sa disponibilité, sa rigueur, ses précieux conseils, son assistance, sa patience, sa méticulosité. Je le remercie pour la confiance qu'il m'a accordée pendant toute la réalisation de ma thèse et aussi pour m'avoir accompagné avec une grande attention tout au long de ce travail. Je voudrais le remercier pour ses qualités humaines et pour m'avoir apporté toute son énergie et son dynamisme pour faire de la recherche. Toutes ces qualités ainsi que son savoir dans des domaines scientifiques très diversifiés ont fortement contribué à la réalisation de ce travail. Merci aussi pour le temps consacré aux nombreuses relectures de ce manuscrit.

J'exprime toute ma gratitude au Docteur ***Guillaume PILET*** de m'avoir tant aidé pour la compréhension de mes structures et d'avoir répondu à toutes mes questions. Je le remercie pour sa patience et sa gentillesse.

Je remercie ***Fatima Zohra CHERCHALIA***, ***Nina ATTIK*** et ***Dominique DECORET*** qui ont joué un rôle important dans la réalisation de cette thèse. Je les remercie tout d'abord pour leur agréable accueil dans leur équipe à l'UFR d'Odontologie de l'Université Lyon 1 mais

également pour leur aide dans les mesures et l'évaluation de l'activité antibactérienne. Ce fut une chance pour moi de travailler avec elles.

Je remercie également tous les membres du LMI en particulier le Docteur **Laurence BOIS** cette femme qui représente la gentillesse, la confiance et la bienveillance. Je remercie mes compagnons de thèse **Brian, Nelly, Constance et les deux Laura**. Durant cette période de thèse j'ai également rencontré des chers collègues et amis **Oussama, Marwa, Haifa, Rekia**, et surtout mon cher frère **Mohammed Réda** avec qui j'ai partagé de très bons moments. Je vous remercie pour votre soutien et pour la bonne ambiance. Aussi un grand merci à mes chers amis en Algérie, **Samia**, les deux **Samiha, Fatima, Lamia, Aicha et Imene**.

Un grand merci à mon cher homme **Papa**, mon bonheur qui m'a donné la vie, tu es tout ce que j'ai de plus cher au monde. Aujourd'hui, tu n'es pas à mes côtés, je sais que tu m'as laissée pour toujours, mon cher homme, je ne t'oublierai jamais, tu seras à jamais dans mon cœur. **Maman** merci d'avoir cru en moi et merci à mes deux sœurs **Ismahene et Rima** et mes chers frères **Djamel et Zine el abidine**. Tous les mots ne suffissent pas pour vous exprimer ma gratitude et la chance que j'ai de te vous avoir à mes côtés. Vous êtes mes yeux dans la vie. Un grand merci à mon oncle **Kamel** mon deuxième papa.

## Abstract

The development of structurally novel coordination compounds with diverse biological activity, such as antimicrobial, anti-inflammatory, antifungal, antioxidant and anticancer, is a rapidly evolving field of inorganic chemistry with potential for direct impact on improving the quality of life.

Metal–drug complexes are of increasing interest in Bioinorganic Chemistry, leveraging the synergistic effect to lead to compounds with improved pharmacological activity. The recognition of the role of metal ions in biological systems and in treatment of various diseases calls attention to the benefits of studying the interaction of metal ions with organic drug molecules.

In continuation with previous works of team, we focus here on the synthesis of new families of metal-antibiotic complexes associating, on one single-molecule, the antiseptic activity of a metal ion with the bioactivity of one or two type of bioactive molecules. Their additive actions have a synergetic effect and lead to more effective and shorter treatments and should strongly minimize the risks for appearance of bacteria mutants.

In this work, we succeeded to synthesis the first metal-antibiotic complex associating two types of different antibiotic as ligands with Zn(II). The structure in the solid state of this new complex was established together with the studies of the chemical-physical properties. Comparative studies show it has a better antibacterial activity against (E.Coli, E,Aureus, E.Faecalis ) than parent antibiotics and complexes with only one of the antibiotic. This open a new concept named as Multi-Active Biomolecule Assembly. Moreover, the synthesis and characterisation of new trifluorométhylated antimicrobial ligands are described.

**Key words:** Antibiotic, sulfonamide, quinolone, antibacterial activity, coordination chemistry,



## Résumé

Le développement de nouveaux composés de coordination ayant diverses activités biologiques, tels que les antimicrobiens, les anti-inflammatoires, les antifongiques, les anti-oxydants et les anticancéreux, est un domaine de la chimie inorganique en évolution rapide, susceptible d'avoir un impact direct sur l'amélioration de la qualité de la vie.

Les complexes métallo-antibiotique présentent un intérêt croissant pour la chimie bioinorganique, tirant parti de l'effet synergique pour aboutir à des composés ayant une activité pharmacologique améliorée. La reconnaissance du rôle des ions métalliques dans les systèmes biologiques et dans le traitement de diverses maladies attire l'attention sur les avantages d'étudier l'interaction des ions métalliques avec les molécules de médicaments organiques

Dans la continuité avec les travaux précédents l'équipe, nous nous intéressons ici à la synthèse de nouvelles familles de complexes métaux-antibiotiques associant, sur une seule molécule, l'activité antiseptique d'un ion métallique à la bioactivité d'un ou deux types de molécules bioactives. Leurs actions additives doivent avoir un effet synergique et conduire à des traitements plus efficaces et devraient fortement minimiser les risques d'apparition de bactéries mutante

Au cours de ce travail, nous avons réussi à synthétiser le premier complexe métal-antibiotique associant deux types d'antibiotiques différents comme ligands du Zn (II). La structure à l'état solide de ce nouveau complexe a été établie en même temps que l'étude des propriétés physico-chimiques. Des études comparatives montrent qu'il a une meilleure activité antibactérienne contre (*E. Coli*, *E. Aureus*, *E. Feacalis*) que les antibiotiques parents et les complexes ne contenant qu'un seul de ces antibiotiques. Cela ouvre un nouveau concept appelé « Assemblage de Biomolécules Multi-actifs, ABM ». De plus, nous décrivons la synthèse et la caractérisation de nouveaux ligands antimicrobiens trifluorométhylés.

**Mots clés :** Antibiotique, sulfonamide, quinolone, activité antibactérienne, chimie de coordination,

## Abréviations utilisés

ATB	Antibiotique
ADN	Acide désoxyribonucléique
ARN	Acide ribonucléique
Bipy	Bipyridine
BMH	Bouillon Mueller –Hinton
CH <sub>3</sub> OH	Méthanol
CMI	Concentration minimale inhibitrice
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Dichlorométhane
C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> OCH=CH <sub>2</sub>	Ethyl vinly ether
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
DHPS	Dihydroptéroise synthétase
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DO	Densité optique
HCl	Acide chlorhydrique
IR	Infra rouge
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
J(Hz)	Constante de couplage en hertz
KOH	Hydroxyde de potassium
L1H	Sulfadiazine
L2H	Sulfaméthoxzole
L3H	Suladiméthoxine
MgSO <sub>4</sub>	Sulfate de magnésium
NaOH	Hydroxyde de sodium
NH <sub>3</sub>	Ammoniaque
OMS	Organisation mondiale de la santé
PABA	Phénanthroline
Phen	Para- aminobenzoïque
Q1H	Enrofloxacin
Q2H	Ciprofloxacine
Q3H	Acide oxolinique
Rx	Rayons X
RMN	Résonance magnétique nucléaire
SIDA	Syndrome d'immuno déficience acquise
UDP	Undécaprényl-phosphate
VIH	Virus de l'immuno déficience humaine
δ (ppm)	Déplacement chimique en parties par million

## Liste des figures

Figure 01 : Structure générale des Sulfonamides .....	04
Figure 02 : Structure générale des Quinolones.....	04
Figure I3: Pénicilline, famille des bêtalactames.....	15
Figure I4 : Structure d'un phénicol.....	16
Figure I5: Structure générale des aminosides .....	17
Figure I6 : Structure générales des sulfamides .....	18
Figure I7 : Formule développée de la PABA.....	18
Figure I8: Structure commune aux quinolones.....	19
Figure I9 : Quinolones de la première génération.....	20
Figure I10: Quinolones de la deuxième génération.....	20
Figure I11 : Quinolones de troisième génération.....	21
Figure I12 : Quinolones de quatrième génération.....	21
Figure I 13 : Complexe Cu(II)/sulfadiméthoxine relié par des pont Bipyridine 4,4. ....	25
Figure I14 : Exemple de structure à base d'ion Ag(I) et de sulfonamide.....	25
Figure I15: [Cu (oxo)(phen)Cl].....	28
Figure I16: [Zn(erx) <sub>2</sub> (py) <sub>2</sub> ].6H <sub>2</sub> O .....	28
Figure I17: [Zn (Hnorf). (NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ].2H <sub>2</sub> O.....	29
Figure I 18: [(KMn(oxo) <sub>3</sub> (MeOH) <sub>3</sub> ].....	29
FigureI 19 : (erx H <sub>2</sub> )[FeCl <sub>4</sub> ]Cl.....	30
Figure III 20 : Les différents ligands type Sulfamides, Quinolones utilisés .....	43
Figure III 21 : Le complexe de [Cu(Q1) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O)].6H <sub>2</sub> O.....	46
Figure III 22: Le complexe de {Ag <sub>2</sub> (Q1) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> } n•nH <sub>2</sub> O.....	47
Figure III 23: Structure du complexe [(Zn(Q3) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O)].3H <sub>2</sub> O.....	48
Figure III 24 : Structure du complexe [(Zn(Q2)(H <sub>2</sub> O)].3H <sub>2</sub> O .....	49
Figure III 25 : Structure d'une chaîne [(Zn(Q2)(H <sub>2</sub> O)].3H <sub>2</sub> O.....	50
Figure III 26 : (a) complexe [Zn(L1) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) (NH <sub>3</sub> )]......	52
Figure III 27 : Complexe cationique [Zn(Q1H) <sub>2</sub> (Q1)](ClO <sub>4</sub> ) <sup>-</sup> 1.25H <sub>2</sub> O. ....	53
Figure III 28 : (a) Complexe cationique [Zn (Q1) <sub>2</sub> (L1H <sub>2</sub> )] <sup>+</sup> ,ClO <sub>4</sub> <sup>-</sup> .....	54
Figure III29 : Spectre IR de complexe <b>5, 6,7</b> .....	56
Figure III 30 : Diagramme de poudre expérimental et simulé du complexe <b>5</b> .....	57
Figure III 31 : Diagramme de poudre expérimental et simulé du complexe <b>6</b> .....	57
Figure III 32 : Diagramme de poudre expérimental et simulé du complexe <b>7</b> .....	58

Figure III 33 : Etapes expérimentales pour évaluer l'activité antibactérienne .....	61
Figure IV 34 : Formule développée des ligands utilisés.....	67
Figure IV 35 : Structure de l'éther trifluorométhylée.....	69
Figure IV 36 : Spectre $^1\text{H}$ dans DMSO de l'éther trifluorométhylé synthétisé.....	70
Figure IV37 : Spectre $^{19}\text{F}$ de l'éther trifluorométhylé réalisée dans le DMSO.....	71
Figure IV 38 : Spectre $^1\text{H}$ de la sulfadiazine modifiée réalisée dans le DMSO.....	73
Figure IV 39 : Structure d'un sulfadiazine modifiée.....	74
Figure IV 40 : Spectre $^{19}\text{F}$ de la sulfadiazine modifiée réalisée dans le DMSO.....	75
Figure IV41 : Voltammétrie cyclique de la sulfadiazine modifiée .....	76
Figure IV42 : Structure d'un sulfaméthoxazole modifiée.....	76
Figure IV 43 : Spectre $^1\text{H}$ de la sulfaméthoxazole modifiée réalisée dans le DMSO.....	77
Figure IV44 : Spectre $^{19}\text{F}$ de la sulfaméthoxazole modifiée réalisée dans le DMSO.....	79
Figure IV45 : Voltammétrie cyclique de la sulfaméthoxazole et sulfaméthoxazole modifiée ...	79
Figure IV 46: Structure d'un sulfadiméthoxine modifiée.....	80
Figure IV 47 : Spectre $^1\text{H}$ de la sulfadiméthoxine modifiée réalisée dans le DMSO.....	81
Figure IV48 : Spectre $^{19}\text{F}$ de la sulfadiméthoxine modifiée réalisée dans le DMSO.....	82
Figure IV49: Voltammétrie cyclique de la sulfadiméthoxine et sulfadiméthoxine modifiée.....	83

## Liste des tableaux

Tableau III 1 : Absorptions caractéristiques en $\text{cm}^{-1}$ de complexe 5.6.7.....	56
Tableau III 2 : Les différents microorganismes pathogènes utilisés.....	59
Tableau III 3 : Valeur de l'évaluation de l'activité antibactérienne.....	62
Tableau III 4 : Valeur de l'évaluation de l'activité antibactérienne mentionnée dans littérature....	62
Tableau IV5 : Attribution du spectre RMN $^1\text{H}$ de l'éther trifluorométhylée.....	71
Tableau IV 6 : Attribution des pics RMN $^1\text{H}$ d'un sulfaméthoxazole modifiée.....	78

## Liste des schémas

Schéma I1 : Modes de coordination des Sulfamides .....	24
Schéma I2 : Les modes de coordination les plus fréquents.....	27
Schéma III 3: Le mécanisme de synthèse des complexes.....	44
Schéma IV4 : Stratégie classique de synthèse du motif énamine.....	65
Schéma IV5 : Synthèse d'énamine dans les liquides ioniques .....	65
Schéma IV6 : Stratégie de synthèse d'énamine trifluorométhylées.....	
Schéma IV7 : Réactivité du motif énamine vis-à-vis de centre électrophile (en haut), et de centres nucléophiles (en bas).....	66
Schéma IV 8 : Synthèse d'hétérocycles à partir du motif énamine.....	66
Schéma IV 9 : Synthèse de cerpégine et ses analogues passant par l'énamine -y -lacétone .....	67
Schéma IV 10 : Préparation de di-éminolactone.....	67
Schéma IV 11 : Mécanisme général la condensation de l'antibiotique.....	68
Schéma IV12 : Mécanisme de synthèse de l'éther trifluorométhylée .....	69
Schéma IV 13 : Mécanisme de condensation de la sulfonamide.....	72
Schéma IV 14 : Réaction de condensation de la sulfadiazine modifiée .....	73
Schéma IV 15 : Mécanisme de réaction de la condensation de la sulfaméthoxazole .....	76
Schéma IV 16 : Réaction de la condensation de la Sulfadiméthoxine.....	80

# Table Des Matières

. 0. Introduction générale .....	02
<b>Chapitre I : Généralités sur les Antiseptiques, les Antibiotiques, les Complexes à base d'antibiotiques</b>	
I.1. Les maladies infectieuses.....	06
I.2. Les Antiseptiques .....	08
I.2.1. L'historique .....	08
I.2.2. Définition.....	10
I.2.3. Classification des principaux produits antiseptiques selon leur mode d'action.....	10
I.2.3.a. Produit à action létale non spécifiques.....	11
I.2.3.b. Produits à action létale spécifiques.....	12
I.2.3.c. Produits à action spécifique mais non létale.....	13
I.2.4. Résistances aux antiseptiques.....	13
I.2.4.a. La résistance naturelle ou intrinsèque.....	14
I.2.4.b. La résistance acquise .....	14
I.3. Les antibiotiques .....	14
I.3.1. Définition.....	14
I.3.2. Les types des antibiotiques .....	14
I.3.3. La classification des antibiotiques et leur mode d'action.....	15
I.3.3.a. Les antibiotiques agissant sur la paroi membranaire interne .....	15
I.3.3.b. Antibiotiques agissent sur les membranes (externe et cytoplasmique).....	15
I.3.3.c. Les antibiotiques agissent sur l'appareil nucléaire .....	16
I.3.3.d. Les antibiotiques agissent sur les ribosomes .....	16
I.3.4. Généralités sur les sulfamides et les quinolones.....	17
I.3.4. a. Les sulfamides .....	17
I.3.4.a.1. Définition .....	17
I.3.4.a.2. Mode d'action .....	18
I.3.4.b. Les quinolones.....	18
I.3.4.b.1. Définition.....	18
I.3.4.b.2. Structure chimique .....	19
I.3.4.b.3. Classification des quinolones .....	19
I.3.4.b.4. Les cibles moléculaires des quinolones .....	22
I.3.5. Les complexe à base d'antibiotiques .....	22

1.3.5.a. La chimie des sulfonamides .....	23
1.3.5. b. La chimie des quinolones .....	26

## Chapitre II : Généralités sur l'activité antibactérienne

II.1. Introduction.....	34
II.2. Rappels de bactériologie :	34
II.2.a. : Définition .....	34
II.2.b. Structure et composition .....	35
II.3. Classification et morphologie des bactéries .....	35
II.4. Principe de la coloration de Gram .....	36
II.5. Généralité sur quelques espèces bactériennes .....	36
II.5.a. Escherichia coli.....	36
II.5.b. Pseudomonas aeruginosa .....	37
II.5.c. Staphylococcus aureus .....	37
II.5.d. Enterococcus faecalis .....	37
II.5.e. Proteus mirabilis.....	37
II.5.f. Klebsiella pneumoniae .....	37
II.5.g. Morganella morganii .....	38
II.5.h. Acinetobacter baumannii .....	38
II.6. La résistance bactérienne aux antibiotiques .....	38
II.6.a. La résistance naturelle .....	38
II.6.b. La résistance acquise .....	39
II.7. Mécanisme de résistance .....	39
II.7.a. Modification enzymatique de l'antibiotique .....	39
II.7.b. Réduction de la croissance intercellulaire de l'antibiotique .....	39
II.7.c. Modification de la cible .....	40
II.7.d. Substitution de la cible .....	40
II.8. Méthodes d'analyse de l'activité antibactérienne.....	40
II.8.a. Le calcul de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) et de la Concentration Minimale Bactéricide (CMB).....	40
II.8.b. La réalisation d'un antibiogramme .....	40
II.8.c. Le calcul de l'aire sous la courbe (AUC).....	40
II.8.d. L'approche pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD).....	41
II.8.e. Le recours à l'étude moléculaire par Polymerase Chain Reaction (PCR).....	41



## Chapitre III : Synthèse et caractérisation de complexes à base d'antibiotiques

III.1. Introduction .....	43
II.2. Synthèses et caractérisation .....	44
III.3. Synthèse de complexe à base d'enrofloxacin .....	45
III.3.1. Synthèse de complexe $[\text{Cu}(\text{Q1})_2(\text{H}_2\text{O})] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .....	45
III.3.1.a. Synthèse.....	45
III.3.1. b. Description de la structure .....	45
III.3.2. Synthèse de complexe de $\{\text{Ag}_2(\text{Q})_2(\text{H}_2\text{O})_2\} \cdot n\text{H}_2\text{O}$ .....	46
III.3.2.a. Synthèse.....	46
III.3.2.b. Description de la structure.....	46
III.4.Synthèse de complexe à base d'oxolinique acide .....	47
III.4.1. Synthèse de complexe $[(\text{Zn}(\text{Q3})_2(\text{H}_2\text{O})) \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ .....	47
III.4.1.a. Synthèse.....	47
III.4.1.b. Description de la structure .....	47
III.5.Synthèse de complexe à base de Ciprofloxacin .....	48
III.5.1 Synthèse de complexe $[(\text{Zn}(\text{Q2})(\text{H}_2\text{O})) \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ .....	48
III.5.1.a. Synthèse .....	48
III.5.1.b. Description de la structure .....	49
III.6. Synthèse des complexes à base de ligands mixtes .....	50
III.6.1. Introduction.....	50
III.6.2. Synthèse de complexes $[\text{Zn} (\text{L1})_2(\text{H}_2\text{O}) (\text{NH}_3)]$ .....	50
III.6.2.a. Synthèse .....	50
III.6.2.b. Description de la structure .....	51
III.6.3. Synthèse du complexe $[\text{Zn} (\text{Q2H})_2(\text{Q2})](\text{ClO}_4)^-, 1.25\text{H}_2\text{O}$ .....	52
III.6.3.a. Synthèse.....	52
III.6.3.b Description de la structure.....	52
III.6.4. Synthèse du complexe $[\text{Zn} (\text{Q1})_2(\text{L1H}_2)]^{+1}, \text{ClO}_4^-$ .....	53
III.6.4.a. Synthèse.....	53
III.6.4.b. Description de la structure.....	53
III.7. Caractérisation infrarouge des complexes 5.6.7 .....	55
III.8.Caractérisation DRX poudre des complexes 5.6.7.....	57
III.9. Evaluation de l'activité antibactérienne des complexes 5.6.7 .....	58
III.9.a. Objectif .....	58

III.9.b. Matériel et méthodes .....	59
III .9.c Protocole.....	59
III.9.d. Résultats et discussion .....	61

### Chapitre IV: synthèse des ligands modifiés

IV.1.Introduction .....	64
IV.2.Généralités sur les énaminones .....	64
IV.3.Méthode de synthèse .....	64
IV.4.Réactivités des énaminones.....	65
IV.5. Synthèse et caractérisations des ligands à base d'antibiotique .....	67
IV.5.1.Voie générale .....	67
IV.5 .2. Préparation de l'éther trifluorométhylée .....	68
IV.5 .2.a. la caractérisation $^1\text{H}$ RMN.....	70
IV.5.3. la condensation de l'antibiotique.....	72
IV.5.3.a. Mécanisme de réaction .....	72
IV.5.4. Condensation de la sulfadiazine.....	72
IV.5.4.a .Mécanisme de réaction .....	73
IV.5.4.b. Caractérisation RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO $d_6$ ) de la sulfadiazine	73
modifiée.....	
IV.5.4. c. La caractérisation électrochimique (voltammétrie cyclique) de la	75
sulfadiazine modifiée .....	
IV.5.5. Condensation de la sulfaméthoxazole .....	76
IV.5.5.a. Mécanisme de réaction.....	76
IV.5.5.b. Caractérisation RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO $d_6$ ) de la sulfaméthoxazole	77
modifiée.. .....	
IV.5.5. c. La caractérisation électrochimique (voltammétrie cyclique) de la	79
sulfaméthoxazole modifiée .....	
IV.5.6.Condensation de la Sulfaméthoxine .....	80
IV.5.6.a. Mécanisme de Réaction .....	80
IV.5.6.b. Caractérisation RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO $d_6$ ) de la Sulfaméthoxine	80
modifiées.....	
IV.5.6.c. Caractérisation électrochimique (voltammétrie cyclique) de la Sulfaméthoxine	82
modifiée .....	
IV.6.Synthèse des complexes .....	83

<b>V. Conclusion générale</b> .....	87
<b>Description des appareillages</b> .....	90
<b>Annexe</b> .....	93
<b>Référence bibliographique</b> .....	129

# **Introduction**

# Introduction

---

## 0. Introduction

L'histoire de la chimie liée au développement de l'antibiothérapie est largement associée à la période de la seconde guerre mondiale. Tout d'abord, situons le contexte : au début du XX<sup>ème</sup> siècle, des maladies comme la tuberculose ou la typhoïde sont ravageuses et aucun traitement efficace n'existe. Le Prontosil, premier antibiotique constitué de sulfamide fait son apparition en 1930. Jusqu'en 1940, ces molécules seront largement utilisées. En 1927, rentrant de vacances, Alexander Flemming, bactériologiste britannique, découvre par hasard que le *Penicillium notatum*, colonie de champignons, s'est développé naturellement dans une culture de staphylocoques dont elle a bloqué la croissance. Il n'arrivera jamais à isoler le constituant responsable de cet effet remarquable à l'époque. Il faudra attendre les travaux de Howard Florey et Ernst Boris Chain en 1940 pour isoler une petite quantité de pénicilline. Par la suite, son industrialisation par les laboratoires Pfizer en 1941 va permettre son utilisation à grande échelle. Ainsi, dans le contexte de la seconde guerre mondiale, la pénicilline devient un médicament indispensable qui permettra de soigner et sauver les vies de milliers de soldats. Pour leur découverte, A. Flemming, H. Florey et E.B. Chain recevront le prix Nobel de médecine en 1945. Depuis un grand nombre de nouvelles molécules antibiotiques a été découverte et développée par l'industrie pharmaceutique.

Dans le même temps l'industrie pharmaceutique a connu un essor considérable permettant la découverte de nouvelles molécules bioactives intéressant la santé publique tels que les antimicrobiens, les anti-inflammatoires, les antifongiques, les antioxydants ou les anticancéreux. En général, ces molécules qu'elles soient d'origine naturelle ou synthétique sont des molécules organiques. Il faudra attendre les années 60 pour voir apparaître sur le marché des composés issus de la chimie de coordination comme par exemple le Cisplatine pour le traitement du cancer<sup>1,2</sup> et la Flammazine, complexe argentique d'antibiotique. L'utilisation de la chimie de coordination en pharmacologie ne doit cependant pas surprendre. En effet, des préparations à base de sels de cuivre étaient déjà utilisées dans l'antiquité pour soigner les éruptions cutanées et pour l'hygiène quotidienne.

A partir des années 80, une prise de conscience commence à apparaître vis-à-vis de la recrudescence des souches multi-résistantes aux antibiotiques. Ce phénomène est principalement dû à la prise intensive et anarchique de ces médicaments. En 1987, le milieu hospitalier rencontre sa première épidémie due à des entérobactéries. Depuis, ce genre

## Introduction

---

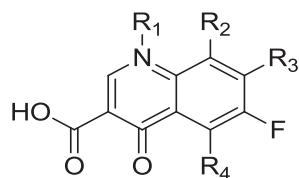
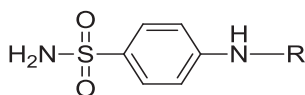
d'infections ne cessent d'augmenter faisant craindre des impasses thérapeutiques. En effet, en 2005 apparaît la première épidémie nosocomiale à l'entérocoque résistant. En Europe, la mortalité due à des infections aux bactéries multi-résistantes s'élève à 25000 cas en 2008 (23 000 aux Etats Unis). Rien qu'en France en 2012, 12500 personnes sont mortes pour 160000 infections nosocomiales enregistrées. Devant ces alertes incessantes, les institutions sanitaires de nombreux pays ont mis en place des campagnes d'information relayées par les médias pour encourager un usage modéré et raisonné des antibiotiques dans le traitement des maladies. Les institutions internationales telles que l'OMS (Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé 2011, 89, 88–89) encourage la mise au point de nouveaux médicaments antimicrobiens. En Algérie, un réseau de surveillance de résistance aux antibiotiques a été créé récemment. De son côté, le Parlement européen a adopté, le 27 Octobre 2011, une résolution [P7\_TA-PROV (2011) 0473] sur la menace pour la santé publique que représente la résistance aux antimicrobiens et appelle les pays membres à « une intensification de la lutte contre la résistance aux agents antimicrobiens en médecine humaine » en mettant l'accent sur « la nécessité de rechercher et développer des alternatives et de nouveaux agents antimicrobiens ». Ainsi, de nombreuses stratégies sont en cours de développement dans de nombreux centres de recherches en biologie, en biochimie et bien sûr en chimie. Par exemple, des études drastiques et onéreuses ont été mises en place en milieux hospitalier en équipant le mobilier avec du cuivre métallique donnant des résultats encourageant concernant la baisse de maladie nosocomiale.

Dans ce contexte, la chimie de coordination est un outil intéressant dans le développement de ces stratégies avec la possibilité d'associer un métal aux vertus antiseptiques à des molécules organiques antibiotiques ou antimicrobiennes de façon générale. Ce concept qui permet d'avoir un effet synergique Métal/ligand sur une même entité moléculaire a été démontré pour son efficacité et constitue aujourd'hui un domaine de recherche à part entière permettant de diminuer la résistance des bactéries.

L'objectif de notre travail de thèse a été de développer par les méthodes de la chimie de coordination de nouveaux complexes antimicrobiens. Pour ce faire, nous avons utilisé deux familles principales d'antibiotiques, les sulfonamides « *Figure 0.1* » et les quinolones « *Figure 0.2* » avec les ions de cuivre(II), de zinc(II) et d'argent(I) comme centres métalliques principaux.

## Introduction

---



**Figure 0.1** : Structure générale des sulfonamides **Figure 0.2** : Structure générale des quinolones

Le présent manuscrit est organisé en quatre chapitres principaux. Le premier chapitre constitue une mise au point sur les maladies infectieuses et un rappel bibliographique sur les antiseptiques, les antibiotiques et les complexes antimicrobiens. Celui-ci est suivi par un second chapitre où nous présentons de façon générale les bactéries, leurs classifications et leur résistance aux antibiotiques.

Le troisième chapitre présente nos travaux pour synthétiser et caractériser de nouveaux complexes antimicrobiens, pour évaluer l'effet synergique de ces complexes nous avons étudié l'activité antibactérienne par la détermination de la concentration minimale inhibitrice contre des souches bactériennes responsables des maladies nosocomiales.

Le dernier chapitre est dédié à la synthèse et la caractérisation de nouveaux ligands types antibiotiques par fonctionnalisation et à nos tentatives pour obtenir de nouveaux complexes originaux. Enfin, la conclusion générale présente bilan et les perspectives de ce travail, en rappelant les faits importants des différentes étapes de cette étude.

**Chapitre I : Généralités sur les  
antiseptiques, les antibiotiques et les  
complexes à base d'antibiotiques.**



# Chapitre I Généralités sur les antiseptiques, les antibiotiques et les complexes à base d'antibiotiques

---

## I.1. Les maladies infectieuses

La définition de *pathologie infectieuse* est l'ensemble des maladies provoquées par la transmission d'un micro-organisme pathogène tel qu'une bactérie, un virus, un parasite, un prion et un champignon.

Depuis l'origine des temps, les hommes sont la cible des maladies provoquées par ces micro-organismes. Par exemple, le pharaon Ramsès V décède des suites de la variole, maladie infectieuse d'origine virale. A Athènes en 331 av. J.C, la population fut décimée par une épidémie de typhus provoquée par les bactéries de la famille des Rickettsies et sans approfondir plus l'histoire des infections, on peut citer actuellement le Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquisée *SIDA* d'origine virale (*VIH* : Virus de l'Immunodéficience Humaine) qui entraîne 56000 nouvelles infections/jour.<sup>3</sup>

Pour lutter contre ces infections, des moyens empiriques étaient employés sans pour autant connaître l'origine de la maladie. Ainsi, l'encens et la myrrhe, sécrétés par des arbres du Moyen-Orient, étaient utilisés pour panser les plaies. Les guerriers grecs se soignaient de leurs blessures grâce à des moisissures qu'ils grattaient sur les murs. Dans la littérature ancienne, la peste émise par le bacille *Yersinia Pestis* était considérée déjà comme une maladie contagieuse. D'ailleurs, en 460 av. J.-C., Hippocrate tente de ralentir l'épidémie de peste des principales villes grecques en allumant de grands feux dégagant des composés aromatiques.

C'est dans le « Canon », encyclopédie de médecine rédigé en arabe par Avicenne en 1020 et traduit en latin par Gérard de Crémone au XIIème que se diffuse la notion de micro-organismes responsables des maladies. Malgré la caractérisation des premiers micro-organismes, preuve de leur existence, grâce à l'amélioration du microscope par Antoine Van Leeuwenhoek, il a fallu beaucoup de temps pour comprendre la notion d'infection. A partir du XIX siècle, de nombreux résultats sur l'identification d'agent pathogène et de leur traitement apparaissent. Par exemple, Robert Koch fut en 1873 le premier à identifier le bacille responsable de la tuberculose. Citons la découverte en 1880 par Louis Pasteur du *staphylocoque* responsable de furonculoses sévères. Ce dernier réussit à stimuler l'immunisation contre certaines maladies (choléra, rage) par des inoculations d'agents pathogènes atténués. Pourtant, malgré les avancées foudroyantes de la recherche scientifique à

## Chapitre I Généralités sur les antiseptiques, les antibiotiques et les complexes à base d'antibiotiques

---

partir du XIXe siècle, il faut savoir qu'en 1920 aux Etats Unis, plus de la moitié des femmes mourraient après accouchement de la fièvre puerpérale causée par une mauvaise hygiène des médecins eux-mêmes, ou par la méconnaissance des risques aigus liés à l'infection par des micro-organismes de type bactérien.

En 1908, Paul Ehrlich (prix Nobel de médecine) et coll. travaillent sur les dérivés de l'arsenic et synthétisent près de 900 molécules. La molécule 606, l'arphénamine s'avèrera très efficace contre le spirochète responsable de la syphilis. Commercialisé sous le nom de Salvarsan, puis Néosalvarsan, ces médicaments sont considérés comme les précurseurs de la chimiothérapie. Il donnera un élan nouveau à la recherche de dérivés à base d'arsenic destinés aux médicaments. P. Ehrlich est considéré aujourd'hui comme l'un des pères de la chimiothérapie. La découverte d'une part des sulfonamides par G. Domagk, prix Nobel de médecine, et d'autre part, de la pénicilline par le bactériologiste Alexander Flemming (voir page 2, introduction) remplaceront les composés à bases d'arsenic.

Pour revenir sur les micro-organismes, c'est en 1941 que S. Waksman propose le terme « antibiotique » pour désigner « toute substance chimique produite par micro-organisme capable d'inhiber le développement et de détruire d'autre micro-organisme en solution diluée ».

Au fil du temps, l'arsenal antibactérien n'a cessé de s'enrichir de nouveaux antibiotiques. En 1943, la streptomycine fut isolée à partir de *Streptomyces griseus*, bactérie surtout présente sur les sols, humus, moisissures. Cela rejoint l'utilisation empirique des moisissures par les guerriers grecs de l'antiquité (voir ci-dessus). Elle donnera lieu bien plus tard à une grande famille d'antibiotique : les aminosides et aminoglycosides. En 1947, le chloramphénicol, l'un des rares antimicrobiens à posséder un groupement nitro, a été caractérisé à partir de la bactérie *Streptomyces venezuelae*. Ainsi, une multitude de molécules organiques aux effets biologiques avérés voient le jour ouvrant la porte vers d'innombrables familles d'antimicrobiens. En 1960, les dérivés synthétiques apparaissent avec une grande famille d'antibiotique dont le premier est l'acide nalidixique : la famille des quinolones. Ils sont composés de trois groupements chimiques principaux : un noyau aromatique, une amine tertiaire, et un groupement du type cetoacide. Plus de 10000 brevets sont déposés concernant cette famille. En 1970, pour améliorer sa pénétration au sein de la bactérie, un atome de fluor est substitué à un atome d'hydrogène sur le noyau aromatique.

# Chapitre I Généralités sur les antiseptiques, les antibiotiques et les complexes à base d'antibiotiques

---

Entre 1970 et 2005, 4 générations de quinolones ou fluoroquinolones sont élaborés synthétiquement avec un souci d'améliorer l'efficacité et de diminuer les effets secondaires.<sup>4</sup> La dernière famille d'antibiotique synthétique est celle des Oxazolidinones dont la première molécule, la lizenolide, fut commercialisée en 2000.

Actuellement, les traitements anti-bactériens à base d'antibiotique appelés « antibiothérapie » sont largement prescrits. En 1997, la commercialisation des antibiotiques représentait un marché mondial de 16 milliards d'euros. En France, près de 60 millions des prescriptions de traitements antibiotiques sont délivrées chaque années.<sup>5</sup> jouant un rôle essentiel dans notre société et au sein de la médecine moderne.

## I.2. Les Antiseptiques

### I.2.1. L'historique

De tous les temps, la lutte contre les maladies infectieuses a tenu une place importante. Bien avant que le mot antiseptique ne soit employé, de nombreuses substances ont été utilisées pour éviter le risque de contamination.<sup>6</sup> Dès l'antiquité, diverses substances (Huiles végétales, vinaigres, miel, vins, épices, essences) étaient utilisées pour écarter la putréfaction des plaies lors de blessures. Dans la Chine, l'Inde et l'Égypte antique, le soufre et le mercure étaient déjà exploités comme « désinfectants ». L'utilisation des vins et des vinaigres dans les traitements des plaies est antérieure à Hippocrate et ils ont continué à être utilisés durant le moyen âge pour la cicatrisation des plaies et la prévention des infections. Intuitivement, l'origine environnementale de certaines maladies était reconnue. Certaines précautions étaient prises : eau bouillie, fumigation des salles d'opération. Ainsi au cours du temps, les traitements empiriques intuitifs et parfois surnaturels ont évolué pour atteindre des bases scientifiques à la fin du XIV<sup>ème</sup> siècle.

Suite à la diffusion du «Canon» d'Avicenne au XIIe siècle, C'est à Girolamo Fracastoro (1483-1553) que revient le mérite d'avoir jeté les bases du concept moderne de maladies contagieuses en décrivant les différentes voies possibles de contamination directe (d'homme à homme) et indirectes (air) par des microorganismes.

C'est au XVIII<sup>ème</sup> siècle que le mot antiseptique fut employé par John Pringle. Ce médecin militaire écossais classa un grand nombre de substance à appliquer sur la peau et les

# Chapitre I Généralités sur les antiseptiques, les antibiotiques et les complexes à base d'antibiotiques

---

plaies (camphre, acides...). C'est également à cette période que furent découvertes les principales molécules utilisées actuellement.<sup>6</sup>

Le chlore et les hypochlorites, découverts respectivement par le chimiste suédois Scheele en 1774 et Berthollet en 1789, se révélèrent très efficaces pour réduire les mauvaises odeurs liées à la putréfaction et Percy (1793) les utilisa en chirurgie. Antoine Germain Labarraque (1825) utilisa l'hypochlorite de calcium dans les hôpitaux, les latrines, les étables, les prisons et les bateaux ; il obtint aussi des résultats convaincants lors de l'épidémie de choléra en 1832. Les chirurgiens parisiens rencontrent un large succès lors de l'emploi des pansements imprégnés d'une dilution au 1/8 d'hypochlorite pour traiter furoncles, gangrènes, ulcères et brûlure.

Par la suite, Joseph Lister créa le concept de l'antisepsie en chirurgie (1867), en décrivant les règles de son application pratique et d'en prouver l'efficacité en réduisant le taux des infections postopératoires à des niveaux très faibles : « avant la période antiseptique, 16 décès sur 35 cas ; durant la période antiseptique 6 décès pour 40 cas ».

En 1881, Robert Koch fut le premier à effectuer une évaluation systématique de l'action sporicide de plus de 70 composés chimiques dans des solutions huileuses, alcooliques ou aqueuses. Parmi les produits les plus actifs, on peut notamment citer le permanganate de potassium et l'acide osmique, les halogènes, le chlorure mercurique.

L'époque moderne des antiseptiques et des désinfectants commence avec les travaux de Kronig et Paul à la fin de XIX<sup>ème</sup> et début XX<sup>ème</sup> siècles qui jettent les bases scientifiques de l'étude du mode d'action de ces substances et qui décrivent les critères indispensables de leur évaluation *in vitro*, travaux qui préluèrent à l'établissement des normes modernes d'efficacité. Ils montrent la nécessité de standardiser le milieu de culture, l'inoculum, le temps de contact entre bactéries et antiseptiques résiduel ; les procédures sont également décrites ainsi que des déductions sur le mode d'action des principaux produits désinfectants ou antiseptiques.

## I.2.2. Définition

### ✓ Etymologie

## **Chapitre I Généralités sur les antiseptiques, les antibiotiques et les complexes à base d'antibiotiques**

---

Le mot antiseptique (du grec « anti » : contre et « septikos » dérivé de « sepein » : corrompre) a été utilisé pour la première fois par John Pringle en 1950 pour qualifier une substance capable de prévenir la détérioration de la matière organique.<sup>7</sup> Au milieu du XIX<sup>ème</sup> siècle, il s'applique à des produits capables de détruire les microbes pathogènes.

### **✓ Antisepsie**

Opération au résultat momentané permettant au niveau des tissus vivants, dans la limite de leur tolérance, d'éliminer ou de tuer les micro-organismes ou d'inactiver les virus en fonction des objectifs fixés.<sup>7</sup> Le résultat de cette opération est limité aux micro-organismes ou virus présents au moment de l'opération.<sup>8</sup>

### **✓ Les antiseptiques**

Selon la Pharmacopée française (Janvier 1990), les antiseptiques sont des agents chimiques dont les concentrations en solution et les conditions d'utilisation ont la propriété d'éliminer ou de tuer les micro-organismes ou d'inactiver les virus sur les tissus vivants (peau saine, muqueuses et plaie). Ils présentent une activité antibactérienne, antifongique, antivirale.

Les antiseptiques ne doivent pas altérer les tissus sur lesquels elles sont placées (tolérance).

### **I.2.3. Classification des principaux produits antiseptiques selon leur mode d'action**

Selon leur nature et leur concentration, les antiseptiques ont une ou plusieurs cibles à l'intérieur du micro-organisme. Ils doivent donc traverser la paroi cellulaire pour exercer leur action. Le mécanisme d'action des antiseptiques varie d'une famille à l'autre : coagulation des organites intracellulaires, altération de la membrane.

Les antiseptiques sont capables d'inhiber la croissance des micro-organismes (bactériostase, fongistase, virustase), ou d'avoir une action létale (bactéricide, fongicide, virucide, sporicide). En fonction des concentrations, certains antiseptiques présentent ces deux modes d'action.

#### **I.2.3.a. Produit à action létale non spécifique**

##### **Les Oxydants**

## **Chapitre I Généralités sur les antiseptiques, les antibiotiques et les complexes à base d'antibiotiques**

---

-Peroxyde d'hydrogène (eau oxygénée) : Il est très toxique pour toutes les cellules vivantes dans lesquelles diverses enzymes sont chargées de sa dégradation (catalase, peroxydase). En raison de sa très haute réactivité, il attaque les lipides membranaires. L'ADN, les ribosomes et d'autres composants essentiels de la cellule. Le peroxyde d'hydrogène réagit avec toutes les cellules y compris les bactéries, les champignons et leurs spores, ainsi qu'avec les virus.

-Acide peracétique : c'est un agent beaucoup plus puissant que le peroxyde d'hydrogène. Il ne laisse pas de résidus toxiques. Il s'agit d'un acide faible mais qui est très fortement oxydant, d'où son action sporicide même à basse température. Il agit sur toutes les doubles liaisons et détruit la fonction chimio-osmotique de la membrane cytoplasmique.

-Epoxyde (oxyde d'éthylène, éthylène imine) : ce sont des agents alkylants réagissant avec les acides aminés et les protéines.

-Ozone : oxydant très puissant, il réagit sur les protéines et les acides nucléiques de tous les micro-organismes y compris les virus.

### **Les acides et les bases**

Les acides et les bases fortes sont des agents corrosifs rarement utilisés pour les désinfections. Ils agissent sur tous les types de micro-organismes en dénaturant la matière organique irréversiblement et de façon non spécifiques.

### **Les Aldéhydes**

-Formaldéhyde et formol (solution à 40% de formaldéhyde) : cet agent antimicrobien passe pour faiblement actif. En réalité, il agit très lentement et ses effets létaux semblent liés à l'alkylation des acides aminées

-Glutaraldéhyde ou dialdéhyde glutarique : le glutaraldéhyde  $[\text{CHO}(\text{CH}_2)_3\text{CHO}]$  d'abord utilisé comme tanin pour le cuir a été proposé comme agent antimicrobien en 1962. C'est agent alkylant réagissant avec les protéines de la surface cellulaire

# Chapitre I Généralités sur les antiseptiques, les antibiotiques et les complexes à base d'antibiotiques

---

## Halogénés

-Dérivés chlorés : le mode d'action des dérivés chlorés reste mal connu. Ils agiraient au niveau de cibles enzymatiques variées de la paroi et de la membrane.<sup>9</sup> Les dommages membranaires occasionnés seraient responsables d'une fuite des constituants cellulaires. La rapidité de l'action de chlore serait donc en faveur d'une oxydation. Dans le cas de spores, la chlore et ses dérivées modifient la perméabilité des tuniques et permettent ainsi la pénétration d'autres molécules chlorées à l'intérieur de la spore.<sup>10</sup> Cependant, il semble que le site d'action létale du chlore soit le cortex en faisant perdre à la spore sa capacité de germination. Les principaux produits chlorés sont les solutions d'hypochlorite de sodium (NaClO, NaCl, H<sub>2</sub>O), l'eau de Javel, le Soluté de Dakin ou Liqueur de Labarraque, la solution aqueuse isotonique d'hypochlorite de sodium et de chlorure de sodium

-Produits iodés : comme dans le cas des dérivés chlorés, le mécanisme exact d'action reste peu connu. Le diiode est capable de franchir rapidement la paroi des micro-organismes ce qui se traduirait par une destruction des protéines et des acides nucléiques. Le diiode agirait par ces propriétés oxydantes et électrophiles.

### I.2.3.b. Produits à action létale spécifiques

#### Les ammoniums quaternaires

L'adsorption de l'ammonium quaternaire (et d'une façon générale de tous les dérivées principalement cationiques) est facilitée par la présence de charge négatives à la surface des structures cellulaires. La diffusion au travers des parois conditionne l'accès à la cible qui est essentiellement les membranes cytoplasmiques. A concentration très supérieures à celle requises pour l'action antimicrobienne, l'ammonium quaternaire dénature les protéines et les enzymes.

#### Les Alcools

L'alcool est également capable d'inhiber la croissance des micro-organismes même à faible concentration. Il agit également sur la morphologie des bactéries et surtout sur les membranes. Il est en général plus actif sur les bactéries à Gram négatif que sur la cible à Gram positif.

# Chapitre I Généralités sur les antiseptiques, les antibiotiques et les complexes à base d'antibiotiques

---

## Chlorohéxidines et apparentés

-La chlorohexidine : elle est plus active sur les germes Gram positif que sur les Gram négatif. Elle agit en altérant les protéines des membranes bactériennes.

-Hexétidine méthylpyrimide : Elle entraîne un découplage de la phosphorylation oxydative et empêche la synthèse d'ADN.

## Phénols

Actuellement, le phénol et ses dérivés sont peu utilisés comme antiseptiques mis à part quelques composés comme le Métacrésol en médecine dentaire. D'autres comme les bisphénols (hexachlorophène) et leurs dérivés sont de moins en moins utilisés de fait de leur toxicité et de leur spectre surtout aux bactéries à Gram positif.

### I.2.3.c. Produits à action spécifique mais non létale

#### Mercuriels

Le mécanisme d'action de dérivés mercurielles est en rapport avec la propriété que possède le mercure ionisé ( $Hg^{2+}$ ) de se fixer sur les groupements thiols SH des protéines. A titre d'exemple, on trouve le Merbromine ou Mercurescène ou Mercurochrome, le Thiomersal ou merthiolate .

#### Autre métaux lourds

- Sels et dérivés de cuivre et de zinc : le mécanisme d'action de ces métaux est mal connu. Pour le cuivre, il semblerait que l'effet toxique soit lié à une action catalytique provoquant l'oxydation d'une enzyme ou d'un métabolite essentiel.

-les dérivés de l'étain : ces dérivées sont peu utilisées actuellement comme antiseptiques et désinfectants en raison de leur effet irritant pour la peau et les muqueuses. Ils inhibent fortement les processus de respiration notamment dans les mitochondries des eucaryotes.

### I.2.4. Résistances aux antiseptiques

Le terme "résistance" lorsqu'il est employé dans le cas de molécules à propriétés antimicrobiennes tels que les antibiotiques, les antiseptiques ou désinfectants, reste souvent



## Chapitre I Généralités sur les antiseptiques, les antibiotiques et les complexes à base d'antibiotiques

---

vague et imprécis. Deux mécanismes principaux de résistance seront envisagés, la résistance intrinsèque ou naturelle et la résistance acquise.<sup>6.11</sup>

### I.2.4.a. La résistance naturelle ou intrinsèque

Cette résistance est prévisible, elle est une caractéristique innée et stable des groupes microbiens vis à vis des antiseptiques et permet de déterminer le spectre théorique d'activité.

### I.2.4.b. La résistance acquise

Elle se définit comme la perte de l'efficacité de l'agent anti infectieux sur une souche sélectionnée d'une espèce bactérienne à cause d'une modification génétique brutale et imprévisible survenant chez une ou plusieurs souches de l'espèce bactérienne.

## I.3. Les antibiotiques

### I.3.1. Définition

L'origine du mot **antibiotique (ATB)** vient du grec *anti* : « contre », et *bios* : « la vie ». Les antibiotiques sont des substances chimiques exerçant à faible dose une action toxique envers les bactéries pathogènes. Un **ATB** idéal agit sur une fonction vitale de la bactérie sans affecter les cellules de l'hôte. Cette particularité nous fait dire que les antibiotiques possèdent une toxicité sélective. Les antibiotiques naturels sont synthétisés par des microorganismes dont principalement des bactéries comme par exemple les Streptomyces et les moisissures du genre Penicillium et Cephalosporim. Les antibiotiques peuvent également être synthétiques entièrement produits par voie chimique. Les antibiotiques semi-synthétiques sont des antibiotiques naturels chimiquement modifiés par l'ajout aux molécules de base d'un ou plusieurs groupements chimiques spécifiques.

### I.3.2. Les types des antibiotiques

Les antibiotiques peuvent être soit bactéricide qui arrêtent le développement des micro-organismes par mort cellulaire, soit bactériostatiques qui arrêtent le développement des micro-organismes par inhibition partielle ou totale de leur croissance.<sup>12.13</sup>

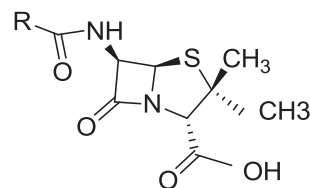
# Chapitre I Généralités sur les antiseptiques, les antibiotiques et les complexes à base d'antibiotiques

## I.3.3. La classification des antibiotiques et leur mode d'action

Les antibiotiques ont été classés en différentes familles, subdivisées en groupes et sous-groupes. Les critères de classification sont : l'origine, la nature chimique, la modalité et le spectre d'action. Les cibles bactériennes principales sont la membrane plasmique, l'appareil de la synthèse des acides nucléiques et certaines enzymes impliquées dans le métabolisme. Au cours de ce travail, nous nous sommes intéressés à deux familles : les sulfamides ou sulfonamides et les quinolones. La première famille interfère sur l'enzyme dihydroptéroate-synthétase tandis que la deuxième sur les enzymes réglant la duplication de l'ADN.<sup>14</sup>

### I.3.3.a. Les antibiotiques agissant sur la paroi membranaire interne

- Les  $\beta$ -lactamines : elles comprennent les pénicillines, les céphalosporines et les céphamycines. Les  $\beta$ -lactamines sont naturellement produits par *Penicillium chrysogenum*. Les  $\beta$ -lactamines agissent au niveau de la paroi bactérienne en inhibant la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane entraînant une lyse bactérienne.



*Figure I3: Pénicilline, famille des bêta-lactames*

-Les glycopeptides : ils ont pour cible l'undécaprényl-phosphate (UDP), qui est un transporteur transmembranaire des précurseurs du peptido-glycane : la chaîne de peptido-glycane en formation.

-Les fosfomycines : elles inhibent une des phases cytoplasmiques de la synthèse de la paroi. Elle est bactéricide.

### I.3.3.b. Antibiotiques agissent sur les membranes (externe et cytoplasmique)

-Les polymyxines : elles se fixent sur les phospholipides membranaires. Les membranes se déforment et deviennent perméables. Elles sont bactéricides mais diffusent mal dans les tissus.

# Chapitre I Généralités sur les antiseptiques, les antibiotiques et les complexes à base d'antibiotiques

---

## I.3.3.c. Les antibiotiques agissent sur l'appareil nucléaire

-Les Sulfamides et le triméthoprim : ils agissent sur des enzymes de la voie de synthèse de l'acide folique et des folates, qui sont des cofacteurs de la synthèse des acides nucléique ; les sulfamides agissent sur la dihydroptéroate-synthétase tandis que le triméthoprim agit sur la dihydrofolate réductase. Ils sont bactéricides.

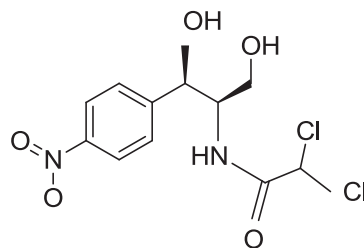
-Les quinolones : elles agissent sur des enzymes réglant la duplication de L'ADN (essentiellement les topo-isomérases II ou ADN gyrases). Elles ont bactéricides.

-Les Rifamycines : ce sont des produits inhibant la synthèse des ARN messenger par inhibition de l'ARN polymérase ADN. Elles sont bactéricides et surtout utilisées pour le traitement de la tuberculose.

-Les nitro-imidazolés : réduits en dérivés actifs en atmosphère strictement anaérobie, ils forment un complexe avec un brin d'ADN provoquant une coupure de ce dernier.

## I.3.3.d. Les antibiotiques agissent sur les ribosomes

-Phénicolés : Ils se fixent sur le ribosome au niveau du site amino-acyl et inhibent l'élongation de la chaîne peptidique. Ils sont bactériostatiques. Citons par exemple le chloramphénicol produit par *Streptomyce venezuelae*, antibiotique à large spectre, qui engendre une toxicité pour l'hôte relativement importante qui limite son usage. Actuellement, cette famille est très peu employée car toxique sur la moelle osseuse.



**Figure I4** : Structure d'un phénicol

-Les Tétracyclines : les tétracyclines regroupent trois antibiotiques d'origine naturelle : la Tétracycline, la Chlorotétracycline et l'Oxytétracycline. Elles se fixent sur le ribosome au niveau du site aminocyl mais aussi au niveau de site peptidyl quand les molécules d'acyl-tARN fixées antérieurement sont nombreuses. Elles sont bactériostatiques.

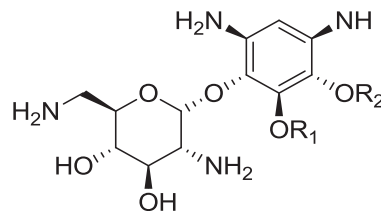
## Chapitre I Généralités sur les antiseptiques, les antibiotiques et les complexes à base d'antibiotiques

---

-Les macrolides : leur substance type est l'Erythromycine qui est produite par *Streptomyces erythraeus*. Elle est souvent utilisée comme alternative à la pénicilline et aux  $\beta$ -lactamines chez les patients allergiques à ces antibiotiques.

-L'acide fusidique : il se fixe sur le site aminoacyl et bloque la translocation de la chaîne peptidique en formation. Il est bactériostatique.

-Les Aminosides : ils sont principalement produits par les *Streptomyces* et comprennent des antibiotiques d'application médicale importantes : Streptomycine, Gentamycine, Néomycine. Ils se fixent irréversiblement au niveau des sous-unités 30S du ribosome provoquant des erreurs de lecture du message porté par l'ARN messager. Ils sont puissants bactéricides.



*Figure 15: Structure générale des aminosides*

### I.3.4. Généralités sur les Sulfamides et les quinolones

#### I.3.4. a. Les Sulfamides

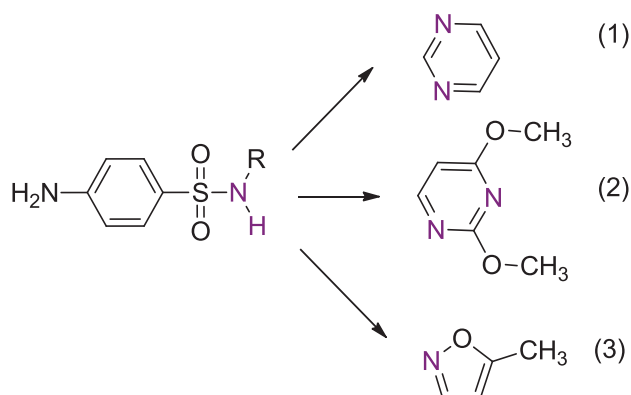
##### I.3.4.a.1. Définition

Médicaments chimiques préparés par synthèse et caractérisés par un groupement soufré et aminé (SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), dénommé *groupement sulfonamide*, par analogie avec le groupement amide (CONH<sub>2</sub>).

Les sulfonamides fournissent à la thérapeutique trois familles de médicaments : des antiseptiques chlorés comme par exemple le, *chloramine-T*, des hypoglycémifiants, utilisés dans le traitement du diabète sucré et enfin, des antimicrobiens. C'est cette dernière propriété que nous allons exploiter. Les sulfamides sont des antibiotiques bactériostatiques. Ils inhibent la croissance et la reproduction des bactéries sans pour autant les tuer. Ils présentent une

## Chapitre I Généralités sur les antiseptiques, les antibiotiques et les complexes à base d'antibiotiques

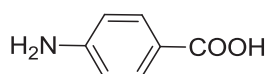
structure de base avec un groupement R qui les différencient comme le montre la « **Figure I6** »



**Figure I6** : Structure générales des sulfamides « (1) : sulfadiazine ;  
(2) : sulfadiméthoxine ; (3) : sulfaméthoxazole

### I.3.4.a.2. Mode d'action :

Ces antibiotiques présentent une structure proche de l'acide para amino benzoïque PABA « **Figure I7** ». Cet acide est le précurseur de l'acide folique, acide responsable de la synthèse des bases puriques et pyrimidiques, base indispensable à la synthèse de l'ADN des bactéries. Les sulfonamides vont inhiber la dihydroptérase synthétase (DHPS), enzyme responsable de la synthèse de l'acide folique en mimant l'action de la PABA, ce qui explique l'arrêt de la croissance bactérienne.<sup>15</sup>



**Figure I7** : Formule développée de la PABA

### I.3.4.b. Les Quinolones

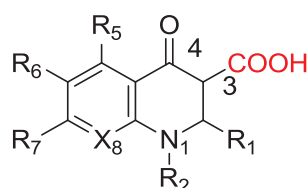
#### I.3.4.b.1. Définition

Les quinolones sont les premiers agents antibactériens de synthèse utilisés chez l'homme. Ils forment une classe d'antibiotiques qui a pris une importante place dans l'arsenal thérapeutique depuis le tout premier agent, l'acide nalidixique, jusqu'au fluoro-quinolones de quatrième génération.

# Chapitre I Généralités sur les antiseptiques, les antibiotiques et les complexes à base d'antibiotiques

## I.3.4.b.2. Structure chimique

Les quinolones sont des molécules obtenues par synthèse chimique, qui dérivent d'acide carboxylique hétérocycliques diversement substitués. Toutes les quinolones actuelles présentent une structure bicyclique décrite sur la **figure 18** avec un azote en position 1, un carboxylate en position 3 et un carbonyle en position 4. Les fluoroquinolones, dérivés des quinolones, ne diffèrent que par la substitution d'un atome de fluor en position 6.

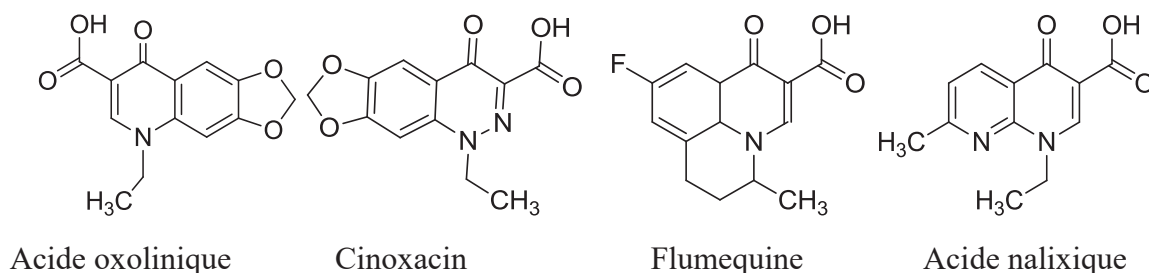


*Figure 18: Structure commune aux quinolones*

## I.3.4.b.3. Classification des quinolones

On peut classer les quinolones en fluorées et non fluorées ou en générations selon la chronologie d'apparition, mais cette classification n'a aucun intérêt pour le praticien. En 1997 une classification rend compte en plus de la chronologie, du spectre d'action bactérien, des propriétés pharmacocinétique et des indications communes.<sup>16.17.18.19.20</sup>

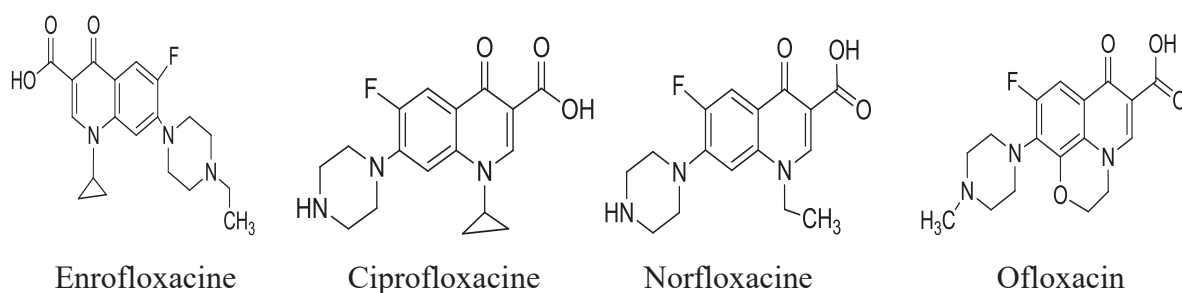
-La première génération n'est active que sur quelques bactéries Gram(-) (bactéries enveloppées d'une membrane plasmique, d'une mince paroi de peptidoglycan et d'une membrane externe) et comprend : cinoxacine, acide nalixique, flumequine, l'Acide oxolinique « **Figure 19** ». Ils sont utilisés dans les cas d'infections urinaires. Cette génération comprend un seul produit fluoré : la flumequine.



*Figure 19 : Les quinolones de la première génération*

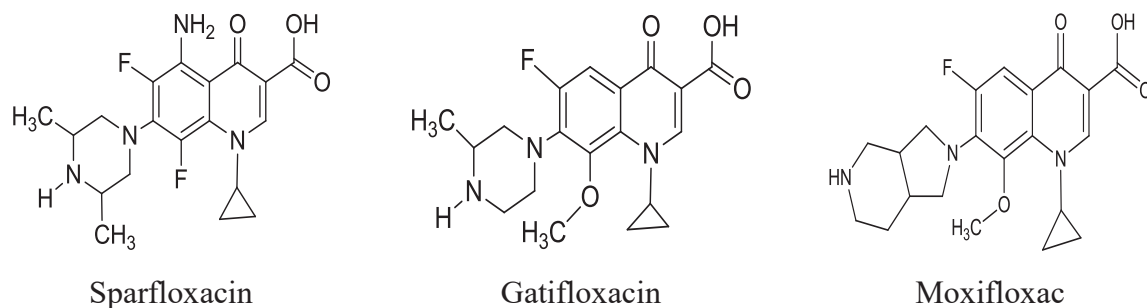
## Chapitre I Généralités sur les antiseptiques, les antibiotiques et les complexes à base d'antibiotiques

-La deuxième génération contient : L'enrofloxacin, ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin « **Figure I10** ». Cette génération est beaucoup plus active sur des bactéries Gram(-) mais peut-être active sur certaines pathologie à Gram(+) (c'est une bactérie enveloppés d'une membrane plasmique doublée d'une épaisse paroi de peptidoglycan et dépourvues d'une membrane externe).



*Figure I 10 : Les quinolones de la deuxième génération*

-La troisième génération, conçue pour couvrir plus de germe Gram(+), contient : sparfloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin « **Figure I11** ».



*Figure I 11 : Quinolones de troisième génération*

-La quatrième génération contient : levofloxacin, trofloxacin « **Figure I 12** ». Cette classe est la plus récente d'un point de vue commercial mais souffre cependant des retraits successifs des molécules ou leurs limitations d'usage. A titre d'exemple : le trafoxacin n'est plus commercialisées en Europe en raison de l'apparition de cas graves de toxicité hépatique (au Etats-Unis, elle est réservée à l'usage hospitalier et seulement en l'absence d'autres alternatives).

## Chapitre I Généralités sur les antiseptiques, les antibiotiques et les complexes à base d'antibiotiques

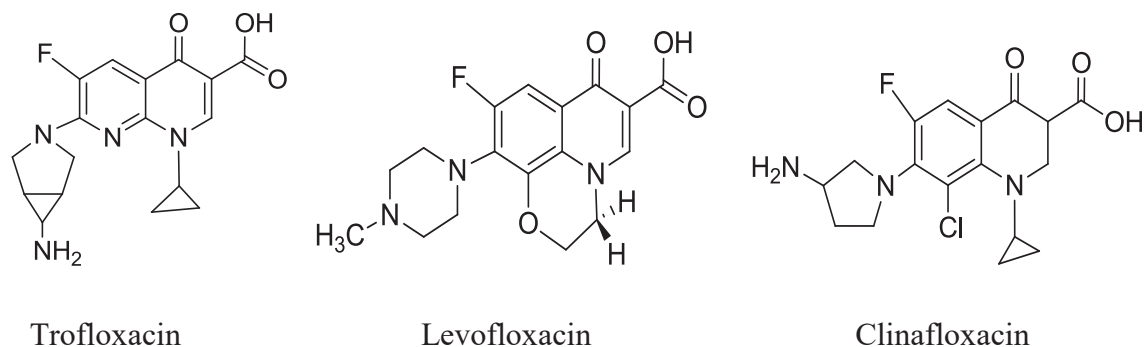


Figure I 12 : Quinolones de quatrième génération

### I.3.4.b.4. Les Cibles moléculaire des quinolones : « La topoisomérase »

Les quinolones ciblent deux enzymes liées à la réplication spécifique de l'ADN bactérien.

- L'ADN gyrase est responsable du niveau de super-enroulement dans l'ADN. Pendant les mitoses, elle réalise la linéarisation de la double hélice de l'ADN aboutissant au soulagement des contraintes de torsion lors de la réplication et de la transcription. Elle induit aussi la séparation des deux brins pour permettre la fixation des protéines de transcription
- La topoisomérase IV est responsable de la décaténation des copies d'ADN circulaires après la réplication aboutissant à la ségrégation des chromosomes lors de la division cellulaire.

### I.3.5. Les complexes à base d'antibiotiques

Aujourd'hui l'augmentation des bactéries résistantes aux antibiotiques et la diminution du nombre de nouveaux antimicrobiens ont créé un besoin de développer de nouveaux agents ayant un mode d'action diminuant le risque de développement d'une résistance. Depuis longtemps, les ions métalliques et leurs sels jouent un rôle clé au service de la médecine pour les traitements de nombreuses maladies infectieuses. Parmi les métaux utilisés, on trouve les dérivés de sels d'or pour le traitement de la tuberculose, les composés à base d'antimoine pour traiter la leishmanioses (maladies parasitaires de la peau) et les composés arsénieux dans le traitement de la syphilis.



## Chapitre I Généralités sur les antiseptiques, les antibiotiques et les complexes à base d'antibiotiques

---

Aujourd'hui, il est admis que les sels des ions métalliques de cuivre, d'argent, or et de zinc constituent des antiseptiques naturels. D'ailleurs, on maintenant le cuivre sous sa forme métal comme désinfectant dans le mobilier hospitalier contemporain pour lutter contre les maladies nosocomiales. De plus, de nombreux médicament préventif à base de sels d'argent, d'or, de cuivre et de zinc sont largement répandus.

Les complexes de métaux de transitions et de lanthanides sont utilisés en médecine tant pour le diagnostic que les soins. Ainsi, les complexes de gadolinium sont utilisés en Imagerie par Résonance Magnétique IRM comme substance de contraste. Le complexe Cisplatine est le précurseur d'une large série de composés anticancéreux.<sup>1, 21</sup> L'auranofine,<sup>22</sup> complexes de l'or Au(I) est employé dans le traitement de l'arthrite. Certains complexes au ruthénium (II) ou (III) ont des activités anti-tumorales prometteuses.<sup>23,24</sup> On pourrait étendre encore cette bibliothèque de molécules aux dérivés du vanadium spécialement proposé comme insulino mimétique dans le traitement du diabète.

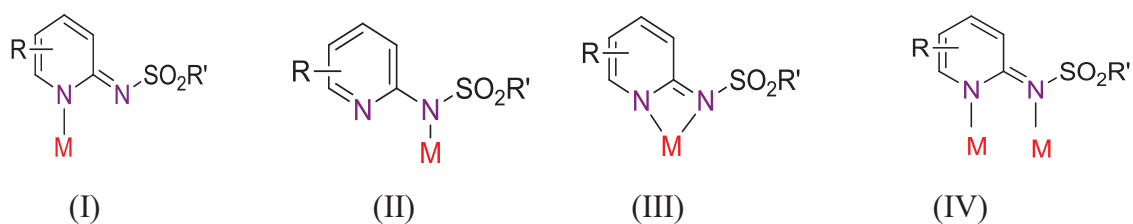
Actuellement, la complexation des ions métalliques par des molécules organiques, tel que les antibiotiques fait l'objet de recherches intensives. En effet, l'ion métallique améliore en général l'effet antimicrobien.<sup>25</sup> De nombreux antibiotiques commerciaux possèdent déjà des sites de coordination permettant d'insérer un ion métallique. Dans notre travail, nous nous sommes intéressés plus particulièrement aux ligands bioactifs sulfonamides et quinolones. Ils sont largement utilisés en médecine pour le traitement de plusieurs maladies. Parmi ces antibiotiques on peut notamment citer la sulfadiazine qui est un sulfamide qui a été utilisée seul sous le nom d'Adiazine pour le traitement de la nocardiose et de la toxoplasmose.<sup>15</sup> Un seul complexe issu de ces ligands est commercialisé : le Flammazine qui associe la sulfadiazine à l'ion métallique d'argent(I) : ce médicament est une pommade permettant le traitement des brûlures.

### I.3.5.a. La chimie des sulfonamides

La structure chimique des sulfonamides est représentée sur la **Figure I6**. Ces molécules sont connues pour être des ligands versatiles possédant différents modes de coordination.<sup>26</sup> Le **Schéma II** décrit 4 modes de coordination. Tout d'abord, la fonction sulfamide  $\text{SO}_2\text{NH}$  dans la molécule possède un proton labile avec une valeur de pKa mesurée dans l'eau comprise entre 5 et 7.<sup>27</sup> Cette valeur varie selon le substituant R lié à la fonction sulfamide. Cela conduit au mode II décrit sur le **schéma II**. Lorsque R contient des sites de coordination

## Chapitre I Généralités sur les antiseptiques, les antibiotiques et les complexes à base d'antibiotiques

comme des atomes d'azote N ou d'oxygène O, nous avons alors à faire à un ligand bidentate permettant une chelation selon les modes III et IV. Dans les antibiotiques utilisés dans ce travail « **Figure I6** » la fonction amine située en para de la fonction sulfonamide est en revanche difficilement ionisable. Même si l'azote possède un doublet libre permettant d'élaborer des liaisons datives avec les ions métalliques, ce dernier est engagé dans une délocalisation avec le cycle aromatique conduisant à un affaiblissement du pouvoir chelatat. Ainsi, les cas de complexes avec une coordination par la fonction amine sont rarement rencontrés dans la littérature.



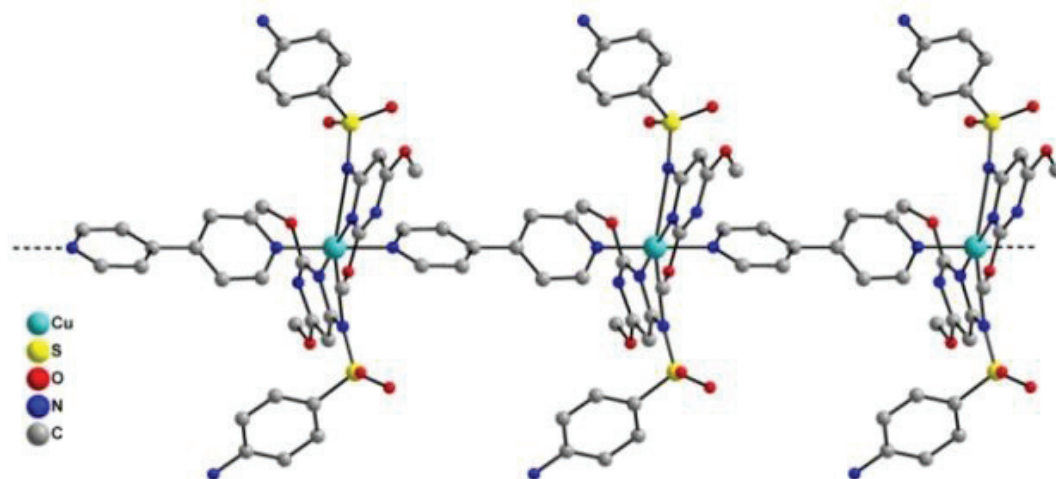
*Schéma II : Modes de coordination des sulfamides M: ion métallique. R, R' = alkyle*

Généralement, la synthèse des métallo-sulfonamide s'effectue en présence d'une base permettant la déprotonation de la fonction  $\text{SO}_2\text{-NH}$ . Cette opération s'effectue au préalable en ajustant le pH en présence de base inorganique comme KOH ou NaOH dans l'eau<sup>28</sup> afin d'isoler le sel correspondant. Lorsque la synthèse s'effectue en milieu organique, les amines tertiaires sont utilisées préférentiellement comme base.<sup>29</sup> Des exemples sont aussi mentionnés, que ce soit dans l'eau ou dans des solvants organiques sans employer de bases mais uniquement en chauffant plusieurs heures à reflux.<sup>30</sup> Quel que soit le mode de synthèse, le problème principal est la difficulté à obtenir des monocristaux permettant une caractérisation de la structure moléculaire sans ambiguïté par diffraction des rayons X. Dans notre équipe, nous avons développé une méthode simple et efficace permettant d'obtenir une variété de complexes avec des métaux de transitions 3d.<sup>31</sup> Le principe est basé sur l'ajout d'excès d'ammoniaque et sera décrits dans le chapitre III. Cela a conduit à la synthèse et la caractérisation de monomères de cuivre et de nickel avec un mode III de coordination.<sup>32</sup> D'autres modes de synthèse originaux ont également été élaborés dans la littérature. En particulier, l'utilisation de l'électrochimie grâce au procédé d'anode soluble ont permis la synthèse et la caractérisation de complexes de Cu(II).<sup>33</sup> et d'Ag(I)<sup>34</sup>, Ni(II)<sup>35</sup> et Co(II)<sup>26</sup>. Le principe est de générer in situ l'ion métallique à partir du métal pur par oxydation

## Chapitre I Généralités sur les antiseptiques, les antibiotiques et les complexes à base d'antibiotiques

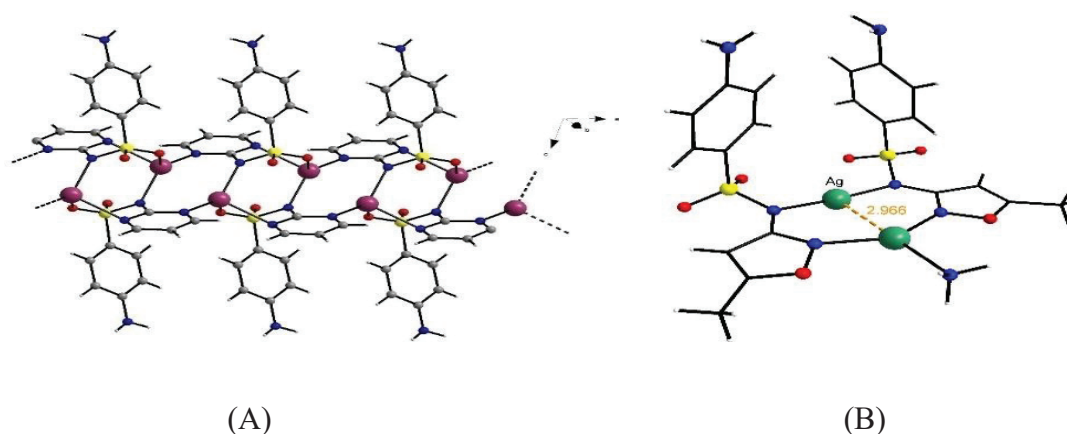
électrochimique dans un milieu contenant le ligand sulfonamide en présence ou non d'un co-ligand, le métal jouant alors le rôle d'anode sacrificielle.<sup>36</sup>

En général, dans l'ensemble de la littérature et quelque-soit le mode de synthèse, les espèces monomères Cu(II), Co(II) et Ni(II) et Zn(II) forment avec les sulfonamide des complexes coordonnés selon le mode III. En fonction des conditions expérimentales, on peut également obtenir des dimères<sup>35</sup> ou des chaînes.<sup>37</sup> Par exemple, le fait d'utiliser des sels métalliques sous forme d'acétate permet d'obtenir des dimères avec des ponts assembleurs carboxylate.<sup>38,39</sup> La formation de chaîne peut également être réalisée grâce à l'ajout de ligand pontant tel que la 4,4, bipyridine.<sup>37,39</sup> La **figure 113** montre un exemple de chaîne de Cu(II)/sulfadiméthoxine reliée par des ponts bipyridine 4,4 synthétisé et caractérisé dans notre équipe.<sup>39</sup>



**Figure 113 :** Complexe Cu(II)/sulfadiméthoxine relié par des ponts Bipyridine 4,4. Pour plus de clarté, les atomes d'hydrogène et les molécules de solvant ne sont pas représentés.

En revanche, les complexes d'Ag(I) sont souvent isolés sous forme de dimère ou de chaîne avec un mode de coordination I ou II sans avoir recours à des ligands assembleurs ou pontants.<sup>40</sup> La **figure 114** montre un exemple de structure de complexes Ag(I)-sulfonamide synthétisés dans notre équipe et caractérisés par diffraction des rayons X sur monocristal. Dans l'ensemble de ces structures, la distance Ag(I)-Ag(I) varie entre 2,9 et 3 Å.



**Figure I14** : Exemple de structure à base d'ion Ag(I) et de sulfonamide ; (A) : chaîne de complexe  $[Ag(\text{sulfadiazine})_n]$ ; (B) : complexe sous forme de dimère  $[Ag_2(\text{sulfamethoxazole})_2 NH_3]$ .

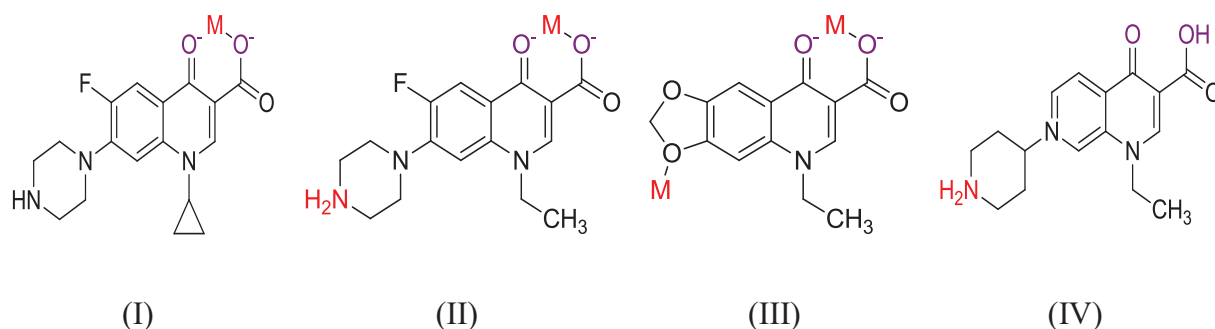
Les différentes architectures moléculaires peuvent avoir une grande importance sur les propriétés biologiques. Ainsi, dans la chimie des métalloenzymes<sup>41</sup> utilisant des complexes à base de sulfonamide, la relation structure-propriété est largement étudiée. Par exemple, les complexes de Zn(II)-sulfonamide constitue le principal chémotype pour l'étude de l'inhibition de l'anhydrase carbonique<sup>42</sup>, enzyme présente à la surface des globules rouges permettant l'hydrolyse du gaz carbonique. Dans la chimie des metallonucléases<sup>43</sup> les complexes Cu(II)-sulfonamide constituent des modèles de choix dans l'étude des interactions métalloenzyme-ADN.<sup>44</sup> Ainsi, les comparaisons menées entre dimères et monomères de cuivre semblent démontrer que la nucléarité a une importance sur les interactions avec les biomolécules. Par exemple, les dimères de Cu(II) associés au ligands de type N(-4-methylbenzothiazol2-yl) benzenesulfonamide ont des interactions plus fortes dans le processus lié à la rupture de l'ADN que leurs homologues monomères.<sup>45</sup> Du point de vue de l'efficacité antimicrobienne, Il a été également montré pour les complexes à base de sulfonamides de Cu(II) assemblés sous forme de chaîne ou de dimère semblent plus efficace que leur homologue monomère.<sup>39</sup> Ainsi, dans notre travail, nous avons tenté d'élaborer des ligands sulfonamides originaux afin d'étendre sur la molécule, les sites de coordination permettant d'augmenter la nucléarité dans le complexe.

### 1.3.5. b. La chimie des quinolones

Les quinolones ou acides quinolones carboxyliques sont des agents antibactériens synthétiques contenant un squelette 4-oxo-1,4-dihydroquinoléine. Depuis l'introduction de la

## Chapitre I Généralités sur les antiseptiques, les antibiotiques et les complexes à base d'antibiotiques

première quinolone (c'est-à-dire l'acide nalidixique) en tant qu'agent thérapeutique des infections des voies urinaires en 1963, les quinolones ont été utilisés pour traiter une variété d'infections : infections des tissus mous, les infections respiratoires, les infections articulaires osseuses, la fièvre typhoïde, les maladies sexuellement transmissibles...etc. Tout d'abord, toutes les quinolones sont peu solubles dans l'eau dans le domaine pH compris entre 4 et 9. De plus, le mélange d'une solution aqueuse de sel métallique et d'une solution de quinolone aboutie principalement à une précipitation, ce qui rend difficile la croissance de cristaux de complexes. Néanmoins, les complexes de magnésium (II),<sup>47</sup> vanadium (IV),<sup>48</sup> manganèse (II),<sup>49</sup> cobalt(II),<sup>50</sup> nickel(II)<sup>51</sup>, cuivre (II),<sup>52</sup> zinc(II),<sup>53</sup> et d'argent(I)<sup>54</sup> ont été préparés et leurs structures cristallines ont été rapportées dans la littérature. Ces ligands possèdent de nombreux modes de coordinations grâce aux fonctions carbonyle et carboxylate. **Le schéma I2** montre quelques exemples de mode de coordination fonction de la structure de la quinolone utilisée.



*Schéma I 2 : Les modes de coordination les plus fréquents*

Parmi les modes de coordinations les plus fréquents, on retrouve le mode (I) où la quinolone se comporte comme un ligand bidenté déprotoné. Par exemple, les travaux de *M.P.Lopez-Gresa et al*<sup>55</sup> ont rapporté la structure  $[Zn(Cf)_2(H_2O)].8H_2O$  (Cf = Ciprofloxacin) dans laquelle le ligand est présent sous sa forme anionique Cf<sup>-</sup> avec une déprotonation au niveau de la fonction carboxylique : l'ion métallique est lié par l'atome d'oxygène de la fonction carbonyle et l'un des atomes d'oxygènes de la fonction carboxylate. En général, les complexes en présence de co-ligands comme la phenanthroline ou les 2,2 bipyridines présentent ce mode de coordination. À titre d'exemple, on peut notamment citer le  $[(Cu(oxo)(phen)Cl)]^{56}$  où Hoxo = acide oxolonique, phen = co-ligand de type phenanthroline « **Figure I15** » et le  $[Zn(erx)_2(py)_2] 6H_2O^{57}$  où Erx = enrofloxacin « **Figure I16** ».

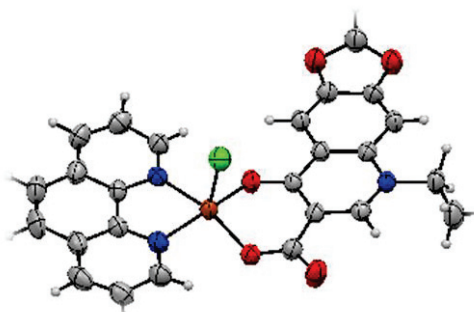


Figure I15:  $[Cu(oxo)(phen)Cl]^{56}$

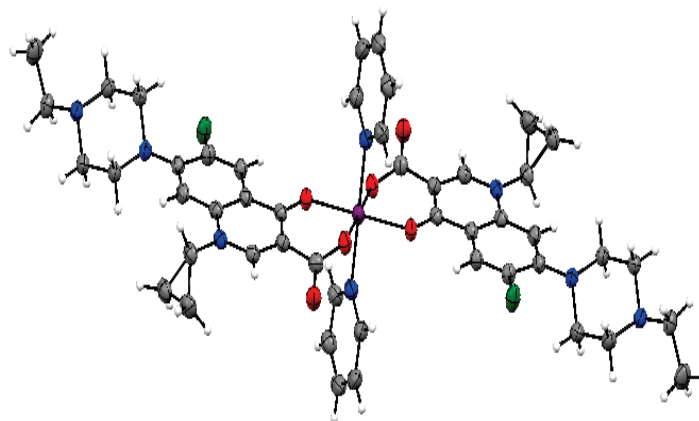
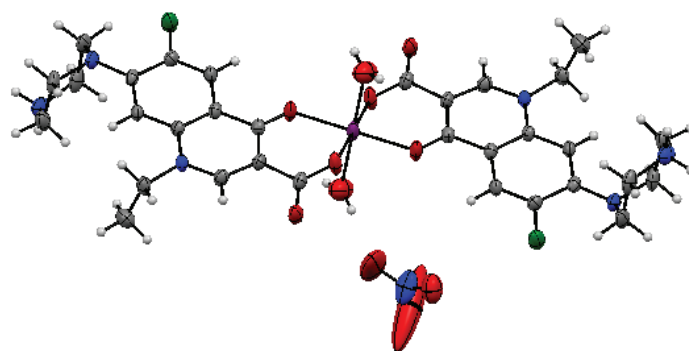


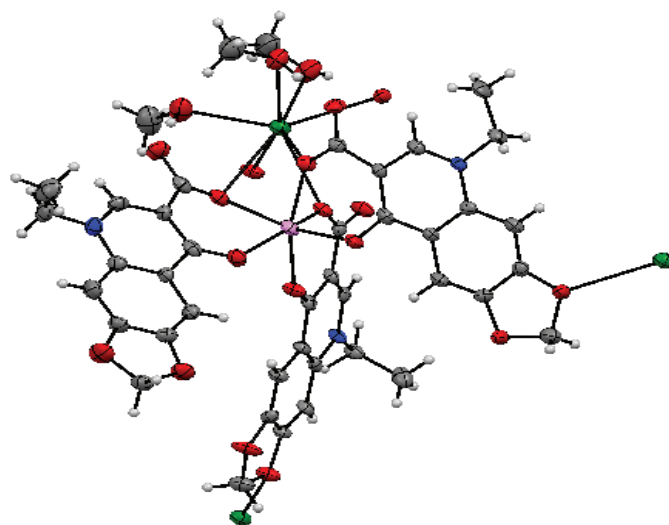
Figure I16:  $[Zn(ern)_2(py)_2].6H_2O^{57}$

En présence d'un milieu acide judicieusement choisi, les ligands de types quinolones peuvent réagir selon le mode (II) où la quinolone se comporte comme un ligand neutre protoné bidentate. Dans ce cas, il est assimilé à un switterion avec d'une part, une déprotonation de la fonction carboxylique et d'autre part, une protonation de la fonction pipéridine : les charges positives et négatives sont réparties aux extrémités de la molécule. Par exemple, dans le complexe  $[Zn(Hnorf)(NO_3)_2].2H_2O^{58}$  où Hnorf = norfloxaciné protoné, le ligand coordonne dans un mode de liaison bidentate par l'oxygène de la pyridone et l'oxygène du carboxylate. La charge +2 du complexe est neutralisée par les deux anion nitrate  $NO_3^-$  dans la sphère de coordination « **Figure I17** ».



*Figure I17: [Zn (Hnorf). (NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] .2H<sub>2</sub>O<sup>58</sup>*

D'autres modes de coordination ont également été rapportés dans la littérature dans lesquelles la quinolone se comporte comme un ligand déprotoné dans un mode tridentate : un ion métallique est lié par l'oxygène de la pyridone, et sur le même ligand, un autre ion métallique est lié à un oxygène de la fonction carboxyle et un oxygène de dioxolane (voir schéma 2 mode(III)) comme le rapportent les travaux de *M.Zampakou et al.*,<sup>59</sup> qui présente le complexe hétérodinucléaire  $[(\text{KMn}(\text{oxo})_3(\text{MeOH})_3)]^{59}$  où oxo =acide oxolinique «**Figure I18** ».



*Figure I 18:[(KMn(oxo)<sub>3</sub>(MeOH)<sub>3</sub>]<sup>59</sup>*

Par ailleurs, d'autres travaux ont rapporté un mode de coordination où la quinolone se comporte comme un ligand protoné contre-cation « **Schéma 2 mode (IV)** ». A titre d'exemple, on peut notamment citer les travaux de *I.Turel et al.*<sup>60</sup> qui ont rapporté une structure de  $(\text{erxH}_2)[\text{FeCl}_4]\text{Cl}$  dans laquelle la quinolone enrofloxaciné et biprotonnée au niveau de fonction carbonyle et la fonction amine de la pipérazine, cation permettant de neutraliser les charges du groupement  $[\text{FeCl}_4]^-$  et de l'ion chlorure  $[\text{Cl}]^-$  « **Figure I 19** ».

## Chapitre I Généralités sur les antiseptiques, les antibiotiques et les complexes à base d'antibiotiques

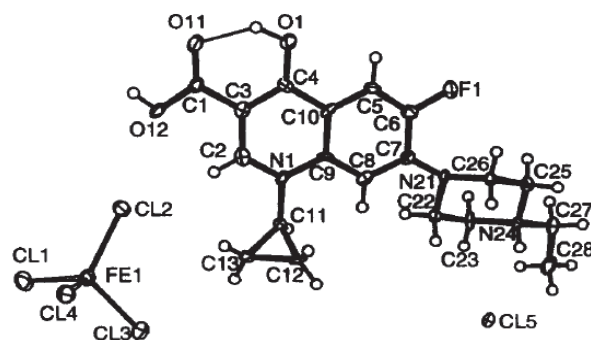


Figure I19 :  $(erxH_2)[FeCl_4]Cl^{60}$

Ainsi, de nombreux complexes à base de quinolones ont été isolés et caractérisés utilisant des méthodes de synthèse variées. En milieu basique, NaOH, KOH,  $CH_3ONa$  sont utilisés pour permettre la déprotonation des fonctions carboxyliques et/ou piperazine dans le méthanol.<sup>57,61,62</sup> Les méthodes basées sur des réactions hydrothermales sont également mentionnées.<sup>58,63,64,65</sup>

Dans la littérature, les complexes métal-quinolones sont souvent accompagnés d'un ou plusieurs co-ligands O-donneur (par exemple  $H_2O$ , MeOH, DMSO) ou N-donneur (par exemple pyridine, 2,2 bipyridine ou 1-10-phénanthroline (phen)). La plupart de ces complexes sont mononucléaires<sup>56</sup> mais quelques exemples de complexes dinucléaires ou présentant des structures polymères<sup>59</sup> ont été rencontrés. L'étude des propriétés biologiques de ces complexes comprenait principalement leur activité antibactérienne,<sup>66,67</sup> leur cytotoxicité,<sup>68,69</sup> et dans certains cas l'étude des interactions avec l'ADN.<sup>70,71</sup> On peut notamment citer les complexes de cuivre(II)/sparfloxacin considérés comme les complexes les plus actifs contre *S. aureus* et *P. aeruginosa*.<sup>72</sup> En général, l'évaluation de l'activité antimicrobienne des complexes est basée sur les valeurs de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) vis-à-vis de divers micro-organismes Gram-positifs ou Gram-négatif.

Dans le but de diminuer le risque de sélection de mutants résistants et d'obtenir une action synergique bactéricide, les antibiotiques sont souvent utilisés en association. A titre d'exemple, on retrouve les sulfonamides associées aux diaminopyrimides pour pallier à la croissance des résistances des bactéries. Ainsi nous pouvons citer la « cotrimoxazole » qui est l'association d'une sulfaméthoxazole à une triméthoprime, deux substances agissant à deux niveaux différents sur une même voie métabolique. Cette association connue sous le nom de BACTRIM en France est utilisée pour le traitement d'infections bactériennes telles que les



## Chapitre I Généralités sur les antiseptiques, les antibiotiques et les complexes à base d'antibiotiques

---

otites et les infections urinaires. Parmi les modèles les plus caractéristiques de synergie est l'association d'une pénicilline à un aminoglycoside : la première inhibe la synthèse de la paroi bactérienne, permettant au second de pénétrer dans la bactérie pour atteindre le site d'action ribosomal. De même, une pénicilline sera a priori synergique avec une fluoroquinolone agissant sur l'ADN bactérien. Mais sont aussi synergiques les pénicillines avec leurs inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases.

C'est cet usage des antibiotiques sous forme de « cocktails » qui est à la base de notre travail de thèse avec l'idée de synthétiser des complexes qui associent deux antibiotiques différents avec des ions métalliques. Tout au long de ce travail nous avons porté une attention particulière pour obtenir ces complexes sous forme de monocristaux afin de pouvoir établir leur structure de façon non-ambiguë par diffraction des rayons X et étudier la relation entre structure et activité antimicrobienne. Afin de vérifier les effets synergiques de ce nouveau modèle de complexe métal-antibiotique, nous avons déterminé la Concentration Inhibitrice Minimale (CIM) contre divers microorganismes Gram-positif ou Gram négatif (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* et *Enterococcus faecalis*). ces derniers sont Responsables des maladies nosocomiales.

## **Chapitre II : Généralités sur l'activité antibactérienne**

**Chapitre II : Généralités sur l'activité antibactérienne****II.1. Introduction**

Depuis leur apparition, les antibiotiques restent le moyen privilégié de la lutte contre les maladies d'origine bactérienne. Parmi les nombreux antibiotiques les bêta-lactamines sont à l'heure actuelle les plus utilisées du fait de leur large spectre d'action, leur innocuité, leur efficacité et surtout leurs faibles couts.<sup>73</sup>

Cependant, du fait d'une utilisation anarchique, inadéquate et abusive des antibiotiques on assiste aujourd'hui à l'émergence de bactéries multi-résistantes.<sup>74</sup> Le phénomène de résistance clinique fut décrit pour la première fois dans littérature en 1940 lors de l'utilisation de la pénicilline.<sup>75</sup> Il fut rapporté que certaines bactéries fabriquaient une enzyme nommée *penicillinase*, un membre spécifique de la famille des  $\beta$ -lactamases, qui détruit la benzylpénicilline et confère une résistance à la pénicilline. Cette enzyme fut retrouvée dans quelques cas de *Staphylococcus aureus*, bactérie normalement sensible à la pénicilline. Dans les années 1950, plusieurs cas de *S.aureus* résistants à la pénicilline, aux macrolides et à la tétracycline furent rapportés.<sup>69</sup> Parmi les bactéries résistantes les plus inquiétantes, on retrouve *S aureus* résistant à la méthiciline (SARM), Les *entérocoques* résistants à la vancomycine (ERV), *E. coli* et *K.pneumoniae* résistants aux carbapénèmes.<sup>76.77</sup>

Le pouvoir d'adaptation des bactéries résistantes se manifeste par leur capacité à acquérir de nouvelles propriétés, soit par modification de leur génome, soit par gain d'information génétique.

Aujourd'hui, l'émergence et la diffusion de bactéries multi-résistantes dans les populations humaines sont devenues très préoccupants.

**II.2. Rappels de bactériologie :****II.2.a. : Définition**

Les bactéries sont des micro-organismes unicellulaires qui ont une taille de quelques micromètres de long (entre 0,5 et 5  $\mu\text{m}$ ) et de formes variées : sphères, barres, hélices. Ce sont des organismes capables de se multiplier dans un milieu adapté.<sup>78</sup>

**II.2.b. Structure et composition <sup>78</sup> :**

D'une façon générale une bactérie est composée de :

- Appareil nucléaire : il est constitué de 60 à 80 % d'ADN bi-caténaire, de 10% d'ARN et de 10% de protéines. L'ADN est sous deux formes : un chromosome et des plasmides. Ce matériel génétique n'est pas encerclé d'une membrane nucléaire.
- Cytoplasme : C'est un fluide qui renferme de nombreux ribosomes et un chromosome fait d'ADN à double brin, en général unique, circulaire.
- La membrane cytoplasmique : elle est formée d'une double couche de phospholipides et de protéines, elle est située sous la paroi cellulaire. Cette barrière perméable est responsable des échanges entre la bactérie et le milieu extérieur.
- La paroi cellulaire : Elle donne la forme à la bactérie et la protège de la lyse osmotique. Elle présente des constituants qui contribuent aux pouvoirs pathogènes. Elles protègent contre les substances toxiques. La structure de la paroi varie selon les bactéries et conditionne leur aspect après la coloration de Gram. Ainsi, on distingue deux types de bactéries : bactéries Gram positif et bactéries à Gram négatif
- La capsule : Couche supplémentaire à l'extérieur de la paroi composée de polysaccharides.
- Appendices : certaines bactéries peuvent se déplacer dans un milieu liquide grâce à des flagelles de nature protéique. Certaines bactéries possèdent également des pilus de nature protéique, éléments rigides, plus courts que les flagelles.

**II.3. Classification et morphologie des bactéries :**

Les bactéries sont réparties en catégorie hiérarchisées : les espèces de bactéries sont regroupées en **espèces**, en **genre**, en **famille**, en **ordre** et en **classe** et enfin elles peuvent être classées en fonction de **leur besoin d'oxygène** pour survivre en bactéries aérobies ou en bactéries anaérobies. En pratique, on les désigne par leur nom d'**espèce** et de **genre**.

La forme varie beaucoup d'une espèce bactérienne à l'autre. Les plus courantes sont arrondies «*coques cocci*», allongées «*bâtonnets ou bacilles*». De plus, certaines bacilles sont

fusiformes « *vibrions* » ou s'incurvent « spiralee ». La plupart prennent la coloration de Gram : les bactéries à Gram positif en bleu-violet, les bactéries à Gram négatif en rosé.<sup>79</sup>

#### II.4. Principe de la coloration de Gram :

Cette technique permet de faire la distinction entre deux sortes de parois bactériennes. Elle consiste à colorer des bactéries avec un colorant violet et de l'iode, à les rincer dans de l'alcool, puis les recolorer avec cette fois un colorant rouge. La réaction de la bactérie à cette coloration dépend de la structure de sa paroi bactérienne. Les bactéries Gram(+) sont des bactéries qui retiennent le cristal violet dans le procédé de coloration de Gram. En taxinomie bactériologique, c'est une bactérie enveloppés d'une membrane plasmique doublée d'une épaisse paroi de peptidoglycan et dépourvues d'une membrane externe. Le caractère Gram-positif est due à l'épaisseur de la paroi et au taux de pontage élève du peptidoglycan. Lorsque la paroi est trop mince pour que la coloration soit nettement positive, la bactérie est néanmoins classée comme gram positive, si elle n'a pas de membrane externe.

En revanche, les bactéries Gram(-) sont des bactéries qui ne retiennent pas le violet de gentiane dans le procédé de coloration Gram mais retiennent le colorant rouge. En taxinomie bactériologique ; ce sont des bactéries enveloppées d'une membrane plasmique, d'une mince paroi de peptidoglycan et d'une membrane externe ; la minceur de la paroi explique la caractère gram-négatif.Elles se distinguent clairement des autres eubactéries par la structure du peptidoglycan et par la présence d'une membrane externe.

Outre les peptidoglycanes, la paroi cellulaire contient des protéines (qui sont principalement des enzymes), des polysaccharides. Au niveau de cette paroi, on retrouve le flagelle qui assure la mobilité et les pilus qui participent à l'adhésion de la bactérie. On distingue suivant leur morphologie les bactéries « *cocci* » et « *bacille* ».

#### II.5. Généralité sur quelques espèces bactériennes

Les espèces pathogènes fréquemment rencontrée dans les infections nosocomiales sont :

**II.5.a. *Escherichia coli*** : bacille à Gram négatif de la famille des Entérobactériaceae, il se développe en 24h heures à 37°C sur les milieux géloses en donnant des colonies rondes, lisses, à bords réguliers. Il a un pouvoir pathogène sur les infections intestinales (diarrhées) et les infections extra-intestinales (infections urinaires, méningites).<sup>79</sup> Il est sensible de façon

naturelle à toutes Les  $\beta$ -lactamines, phénicolés et les sulfamides. Elles sont habituellement résistantes aux macrolides, lincosamide et synergistines.

**II.5.b. *Pseudomonas aeruginosa*** : est un bacille à gram négatif non fermentant, de la famille pseudomonadeceae. Ils se cultivent facilement sur les milieux ordinaires à la température de 30°C en colonies larges. Il a un pouvoir pathogène sur les infections de la peau chez les brûlés et se développe dans les poumons des individus atteints de mucoviscidose. Il peut aussi provoquer des infections urinaires.<sup>80</sup> *Pseudomonas aeruginosa* résiste naturellement à plusieurs classes d'antibiotiques : Aminopénicillines, Céphalosporines 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération, Céfotaxime, Ceftriaxone, Ertapénème, Kanamycine, Tétracyclines, Chloramphénicol et Triméthoprim.

**II.5.c. *Staphylococcus aureus*** : C'est une bactérie qui possède un potentiel de pathogénicité important pour l'homme. Elles sont commensales de la peau et des muqueuses. Leur toxine cause des pneumonies nécrosantes responsables de toxi-infections alimentaires.<sup>81</sup> Ce sont des « *Cocci* » à Gram positif (environ 1 $\mu$ m de diamètre) de la famille Micrococcaceae très résistants dans le milieu extérieur. Cette souche croît abondamment sur milieu gélose (colonies de 1 à 2 mm de diamètre). La culture est obtenue en 18 à 24 heures à 37 °C. *S.aureus* est naturellement résistant à l'acide nalidixique et aux aminosides.

**II.5.d. *Enterococcus faecalis*** : coques ovoïdes à Gram-positif de la famille des Streptococcaceae, se cultive bien sur les milieux ordinaires. Les colonies sont assez larges, légèrement bombées, blanches ou gris-blanc. Les *Enterococcus faecalis* signalent des contaminations fécales, des téguments et des muqueuses ou ils vivent à l'état commensal (bouche et intestin).<sup>82</sup> Enterocoques faecalis résiste naturellement aux Céphalosporines, Aminosides, Lincosamide, Streptogramines, Cotrimoxazole, Vancomycine.

**II.5.e. *Proteus mirabilis*** : est une souche incluant les familles Enterobacteriaceae. Cette souche croît abondamment sur milieu ordinaire à 37 °C (c'est une Entérobacteriaceae). Elle a un pouvoir pathogène sur les voies respiratoires. Elle provoque aussi des infections localisées surtout cutanées et des infections urinaires.<sup>83</sup>

**II.5.f. *Klebsiella pneumoniae*** : est un bacille à Gram négatif immobile appartient à la famille des *Enterobacteraceae*. La croissance est obtenue sur les milieux non sélectifs et des milieux sélectifs lactosés ; ceci après 24 heures d'incubation à 37°C. Elle est responsable d'infections urinaires et respiratoire et d'infections opportunistes chez les malades hospitalisés (infections

urinaires, broncho-pulmonaires, septicémies avec choc,...).<sup>84</sup> Cette souche est résistante à toute les bêta-lactamines, les aminosides, les fluoroquinolones.

**II.5.g. *Morganella morganii*** : Bacille à Gram négatif de famille d'*Enterobacteriaceae* qui se loge dans le tractus digestif de certains mammifères .oiseaux et reptiles. Il est responsable d'infections extra-intestinales beaucoup plus que les infections urinaires, elle très répandue dans divers environnements tels que les sols et les eaux d'égout.<sup>85</sup> La bactérie est réputée pour être sensible aux aminosides et aux chloramphénicol mais résistante à la pénicilline et l'ampicilline.

**II.5.h. *Acinetobacter lowffii*** : est une souche incluant la famille *Moraxelleceae*. La croissance est facilement obtenue sur les milieux ordinaires. La température d'incubation doit être comprise en 30 et 35°C, elle cause des infections nosocomiales et des infections respiratoires, méningites post-neurochirurgicales.<sup>84.86</sup>

## II.6. La résistance bactérienne aux antibiotiques

La résistance aux antibiotiques est un phénomène général observé pour toutes les espèces bactériennes rencontrées chez l'homme et l'animal : c'est la capacité pour une souche bactérienne de croître en présence d'une concentration d'antibiotique supérieure à celle qui inhibe la croissance de la majorité des souches appartenant à la même espèce. Plusieurs études ont montré que l'apparition de la résistance est associée d'une part, à la surconsommation d'antibiotiques et d'autre part à des traitements trop courts ou trop longs ou parfois mal dosés.

On distingue deux types de résistance bactérienne : la résistance naturelle et la résistance acquise.

### II.6.a. La résistance naturelle

Si les antibiotiques, molécules naturelles, sont synthétisés par la plupart des microorganismes pour supplanter d'autres micro-organismes dans un environnement donné, ces substances peuvent ne pas être actives sur tous les micro-organismes. On dira que ces micro-organismes ont une résistance naturelle vis-à-vis de cette molécule la résistance naturelle à un antibiotique donné est un caractère présent chez toutes les souches de la même espèce. Par exemple, les mycoplasmes, bactéries dépourvues de parois présentent une résistance naturelle aux  $\beta$ -lactames, puisque le mode d'action de cette famille d'antibiotique consiste à inhiber le peptidoglycane de la membrane. Les bacilles à Gram négatif sont

naturellement résistants aux antibiotiques hydrophobes car ces molécules ont des difficultés à passer la membrane externe.

### **III.6.b. La résistance acquise**

La résistance bactérienne acquise à un antibiotique est un phénomène qui apparaît au niveau des souches d'une espèce donnée, normalement sensible à cet antibiotique. L'acquisition d'une résistance vis-à-vis des antibiotiques résulte de deux types de mécanismes génétiques :

- Mutation chromosomique, affectant le chromosome, elle est rare, spontanée stable, indépendante de l'antibiotique
- Plasmidique : les plasmides naturels en général un certain nombre de gène et en particulier des gènes de résistances à des antibiotiques, ainsi que des gènes de transfert permettant le passage du plasmide d'une bactérie à une autre. Ce transfert s'effectue et général par conjugaison.

## **II.7. Mécanisme de résistance**

Les mécanismes de résistance reposent sur quatre types de mécanismes biochimiques conduisant à l'inefficacité des antibiotiques.

### **II.7.a. Modification enzymatique de l'antibiotique**

C'est le mécanisme le plus connu : avant que l'antibiotique puisse atteindre la cible, il est inactivé ou détruit par des enzymes. Par exemple, le Chromphénicol est inactivé par l'acétylation (acétyltransférases) des fonctions-OH présentes sur la chaîne latérale de la molécule

### **II.7.b. Réduction de la croissance intercellulaire de l'antibiotique**

Parfois l'antibiotique est empêché de pénétrer dans la cellule par une altération de son système de transport (impermeabilité). C'est le cas des fluoroquinolones et des aminoglycosides chez les bactéries à gram négatif.



**II.7.c. Modification de la cible**

Le site d'action de l'antibiotique sur la cible est altéré de façon à empêcher la fixation de l'antibiotique tout en conservant la fonction cellulaire. Par exemple, une modification de la protéine cible sur la sous unités 30s du ribosome aboutit à la résistance aux aminoglycosique.

**II.7.d. Substitution de la cible**

La bactérie peut devenir résistante par la synthèse additionnelle d'une «cible alternative» qui ne réagit pas avec l'antibiotique tout en exerçant la fonction de la cible originale (qui elle continue à être synthétisée).par exemple la résistance aux sulfamides peut être conférée par la synthèse d'une nouvelle dihydrofolate-synthétase et celle au triméthoprimine par la production d'une dihydrofolate supplémentaire.

**II.8. Méthodes d'analyse de l'activité antibactérienne**

Les conditions de l'activité d'un antibiotique peuvent être décrites de la manière suivante :

L'antibiotique doit pénétrer dans la cellule puis ensuite trouver la cible moléculaire de son action, y parvenir sous forme active et se maintenir au contact de la cible à une concentration suffisante pour inhiber l'agent pathogène. L'activité d'un antibiotique sur une souche bactérienne peut être caractérisée par deux paramètres : sa Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) et sa Concentration Minimale Bactéricide (CMB).

**II.8.a. Le calcul de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) et de la concentration Minimale Bactéricide (CMB)** sont des tests statiques permettant de mesurer biologiquement in vitro la résistance d'une bactérie. Des indicateurs sont calibrés et standardisés pour des conditions de culture précises afin de pouvoir comparer les valeurs des souches étudiées.

**II.8.b. La réalisation d'un antibiogramme** dont l'interprétation repose sur l'évaluation de la CMI en fonction du diamètre d'inhibition. Il permet de classer les souches selon trois groupes sensible (S), Intermédiaires (I) et Résistantes (R).

**II.8.c. Le calcul de l'air sous la courbe (AUG):** est un test dynamique reposant sur l'évolution de la population bactérienne au cours de temps. Il étudie la cinétique bactéricide

de l'antibiotique sur la souche et l'effet post antibiotique, c'est à dire le temps pendant lequel la population continue de décroître après disparition de l'antibiotique dans le milieu

**II.8.d.L'approche pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD)** permet d'étudier les indicateurs *in vivo* de l'efficacité de l'antibiotiques. Les indicateurs sont plus ou moins intéressants en fonction de la famille de l'antibiotique (rapport concentration sérique maximale  $C_{max}$ / CMI, le temps au-dessus de la CMI,  $AUG_{24h}$ /CMI avec l'AUG calculé sur 24 h à l'état d'équilibre.

**II.8.e. Le recours à l'étude moléculaire par Polymerase Chain Reaction (PCR)** permettant de mettre en évidence l'acquisition de gènes de résistance ou les mutations des gènes impliqués dans la résistance bactérienne.

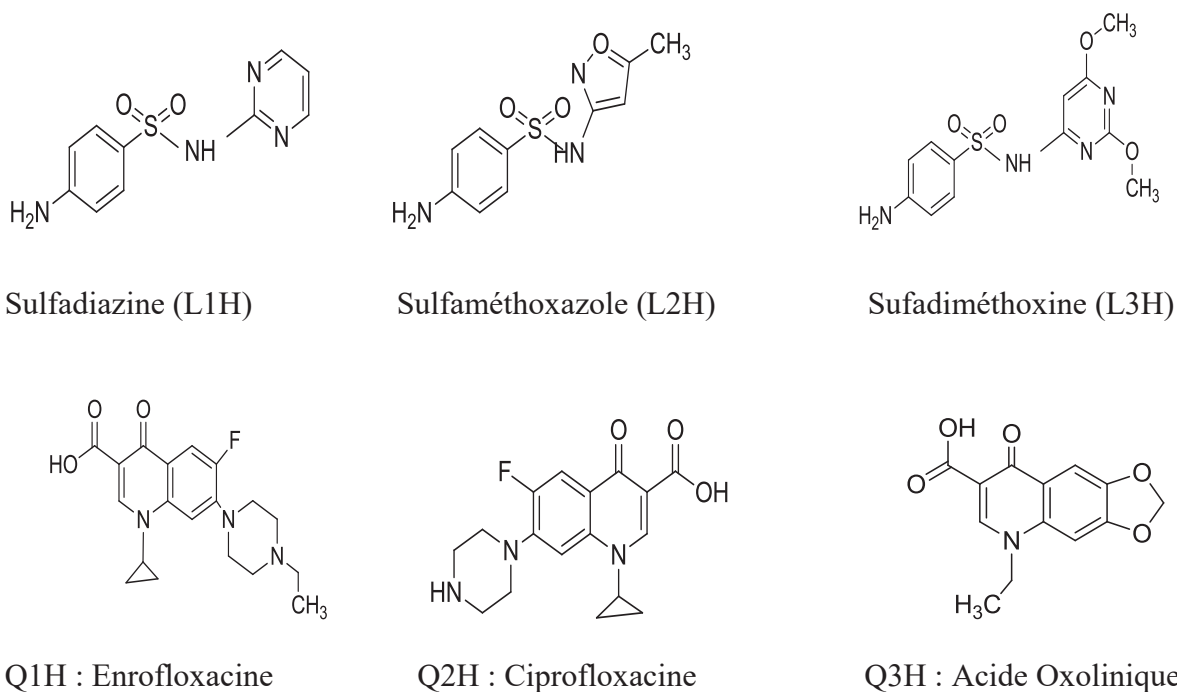
## **Chapitre III : Synthèse et caractérisation de complexes à base d'antibiotiques**

# Chapitre III : Synthèse et caractérisation de complexes à base d'antibiotiques

## III.1. Introduction

La chimie de coordination est naturellement pertinente pour la médecine soit pour cibler le métal toxique dans l'organisme en utilisant les ligands chélatant ou comme médicament pour un traitement ou un diagnostic. Ainsi, comme nous l'avons rappelé dans notre 1<sup>er</sup> chapitre, de nombreuses études ont souligné l'intérêt des molécules métallo-bioactives qui associent les ions métalliques à des molécules bioactives comme par exemple les métalloenzymes,<sup>87.88</sup> les métalloprotéines,<sup>89</sup> et les métallo-biothérapies.<sup>90</sup> Les résultats issus de nos travaux et que nous présentons dans ce mémoire se situent dans le cadre de la synthèse par voie chimique de nouveaux composés antimicrobiens à base d'ions métalliques et de molécules bioactives de type antibiotique. Cette approche doit permettre d'obtenir un effet synergique et d'inhiber les résistances bactériennes.

Dans notre étude, nous avons utilisés les sulfamides et les quinolones « **Figure III 20** » comme des ligands modèles auxquels nous avons coordonné un ion métallique tel que le cuivre(II), le zinc(II) ou l'argent(I).



**Figure III 20** : Les différents ligands type sulfamides, quinolones utilisés lors de ce travail

Dans ce chapitre, nous présenterons 7 nouveaux complexes bioactifs à base d'antibiotique. Les complexes ont été isolés et caractérisés par diffraction des rayons X sur monocristal et

## Chapitre III : Synthèse et caractérisation de complexes à base d'antibiotiques

poudre, et par spectroscopie infrarouge (IR). Nous présenterons également une étude de l'activité antibactérienne pour certains complexes de Zn(II).

### II.2. Synthèses et caractérisation

Pour la synthèse des complexes, nous avons utilisé une méthode relativement simple décrite dans la littérature.<sup>32</sup> Notre stratégie de synthèse est basée sur l'utilisation d'une solution d'ammoniaque d'une part, comme agent de déprotonation et d'autre part comme un solvant (ou co-solvant avec du méthanol). La déprotonation des ligands s'effectue au niveau de la fonction sulfonamide SO<sub>2</sub>-NH pour les ligands type sulfamide et au niveau de la fonction carboxylique COOH pour les ligands du type quinolone, ceci donne un ligand chélate anionique permettant la réaction de complexation. Cependant, en présence de base, l'ion métallique peut réagir pour former l'hydroxyde correspondant : complexe neutre insoluble [M(OH)<sub>n</sub>]. L'ajout d'un excès d'ammoniaque conduit à une compétition entre la formation de l'hydroxyde et la formation du complexe chargé M(NH<sub>3</sub>)<sub>x</sub><sup>n+</sup> jusqu'à obtenir une solution limpide. Cette solution est ensuite évaporée très lentement pour entamer un processus de cristallisation. Lors de ce processus lent, la concentration d'ammoniaque diminue. L'effet de concentration conduit à une compétition entre le ligand ammoniacal et les ligands bioactifs déprotonnés présents dans la solution : l'équilibre chimique entraîne un échange entre les molécules NH<sub>3</sub> et le ligand LY<sup>-</sup> « schéma III 3 ». Ce processus permet d'une part, la synthèse lente des complexes désirés et d'autre part, la formation de monocristaux permettant de déterminer la structure par l'analyse par diffraction des rayons X. Le schéma III 3 ci-dessous résume le mécanisme de synthèse de ces complexes.

#### Déprotonation des ligands



#### Complexe soluble d'ammoniaque



#### Formation de complexe et cristallisation



*Schéma III 3: Le mécanisme de synthèse des complexes*

## Chapitre III : Synthèse et caractérisation de complexes à base d'antibiotiques

---

### III.3. Synthèse de complexe à base d'Enrofloxacin

#### III.3.1. Synthèse de complexe $[\text{Cu}(\text{Q1})_2(\text{H}_2\text{O})] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

##### III.3.1.a. Synthèse

Le complexe **1** a été obtenu par la réaction de 2 équivalents du ligand Q1H avec 1 équivalent de chlorure de cuivre en présence d'une solution d'ammoniac  $\text{NH}_3$  concentrée. Après quelques jours d'évaporation lente. Des cristaux bleus sont récupérés par filtration (Annexe III 1)

##### III.3.1. b. Description de la structure

Le complexe **1** cristallise dans le groupe d'espace P-1 du système triclinique. Sa formule affinée est  $[\text{Cu}(\text{Q1})_2(\text{H}_2\text{O})] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (Annexe III1, Tableau III1, données cristallographiques). La diffraction des rayons X a été effectuée sur un cristal en forme de bloc de couleur bleue.

Le cuivre est coordonné à chaque ligand déprotonné (Q1) par un oxygène de la fonction carboxylique ( $\text{Cu-O}$ )=1,93-1,92 Å et un oxygène de la fonction cétone ( $\text{Cu-O}$ )=1,94-1,93 Å. Les angles varient approximativement entre  $171^\circ$  et  $87^\circ$ . La sphère de coordination est complétée par une molécule d'eau ( $\text{Cu-O}$ )=2,21 Å. Le cuivre se retrouve alors dans un environnement  $\text{ML}_5$  de type  $\{\text{O}_3\}$ . C'est le mode de coordination le plus fréquent comme nous avons signalé dans le chapitre I où le quinolone enrofloxacin se comporte comme un ligand bidenté déprotonné (Schéma I2, mode de coordination (1) dans le chapitre I).

Les molécules d'eau non coordonnées assurent la cohésion de l'empilement cristallin par des liaisons hydrogène. Les distorsions entre la pyramide à base carrée et la bipyramide trigonale ont été calculées à l'aide du *paramètre d'Addison*  $\tau$  comme indicateur du degré de trigonalité<sup>91</sup> : la valeur de  $\tau$  est définie comme la différence entre les deux plus grands angles entre les atomes donneur-métal-donneur divisé par 60. Une valeur égale à 0 correspond à une pyramide à base carrée. Une valeur égale à 1 correspond à une bipyramide trigonale. Dans notre cas,  $\tau = 0.13$  : l'ion cuivrique est donc dans une géométrie de pyramide à base carrée déformée. L'atome de cuivre est décalé de 0.22Å du centre de la base de la pyramide. Les distances et angles de liaison sélectionnés sont listés dans le tableau III 2 de l'annexe III 1. **la figure III 21** donne une représentation de la molécule dans l'espace.

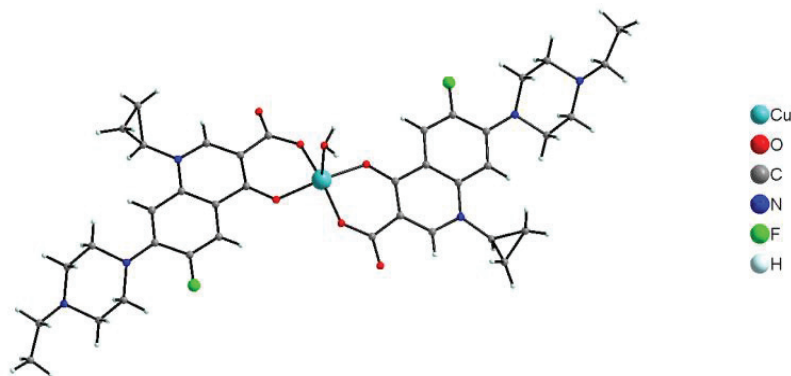


Figure III 21 : Le complexe de  $[Cu(Q1)_2(H_2O)].6H_2O$

### III.3.2. Synthèse de complexe de $\{Ag_2(Q)_2(H_2O)_2\}_n \cdot nH_2O$ .

#### III.3.2.a. Synthèse

Le complexe **2** a été obtenu par la réaction de 2 équivalents du ligand Q1H avec 1 équivalent de nitrate d'argent en présence d'une solution d'ammoniac  $NH_3$  concentrée en excès. Après quelques jours d'évaporation lente, des cristaux incolores sont récupérés par filtration (Annexe III 2).

#### III.3.2.b. Description de la structure

Le complexe **2** cristallise dans le groupe d'espace triclinique P-1 avec les paramètres de maille suivants :  $a=9,4759(4) \text{ \AA}$ ,  $b=9,7845(4)\text{\AA}$ ,  $c=11,6591(5)\text{\AA}$ , et  $\alpha=103,917(4)^\circ$ ,  $\beta=101,480(3)^\circ$ ,  $\gamma=103,233(3)^\circ$ . La formule affinée de ce complexe à partir des données de diffraction des rayons X sur monocristal est  $\{Ag_2(Q1)_2(H_2O)_2\}_n \cdot nH_2O$  (Annexe III2. Tableau III 3. Données cristallographiques).

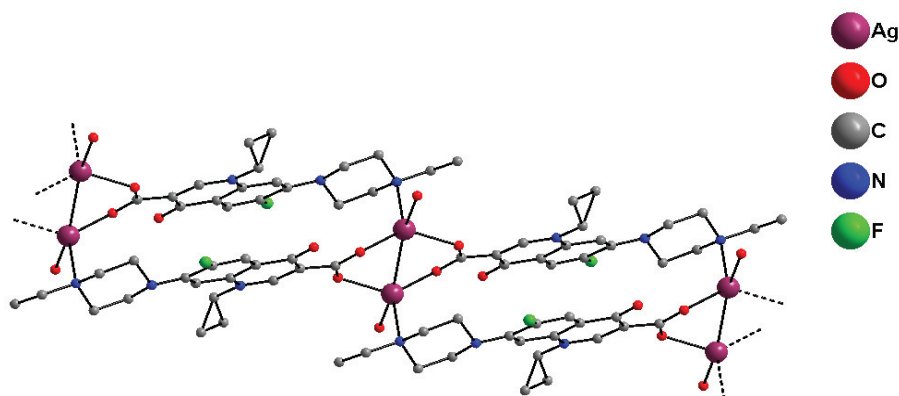
Le ligand est coordonné à deux atomes Ag(I) proches ( $2,88 \text{ \AA}$ ), l'un de l'autre, par le biais des deux atomes de sa fonction acide carboxylique. A son autre extrémité, via l'atome d'azote du cycle (N16-C15-C14-N13-C18-C17), le ligand est coordonné à un atome Ag(I) d'un second dimère métallique. Ceci donne lieu à la formation de chaînes de dimères  $[Ag_2]$  se développant selon la direction (111) de la maille « **Figure III 22** ».

La sphère de coordination de chaque ion métallique est ensuite complétée par une molécule d'eau. L'Ag(I) se retrouve alors dans un environnement  $ML_4$  de type  $\{O_3N\}$ . Les longueurs de liaison Ag-O varient de  $2.28$  à  $2.47\text{\AA}$  alors que les longueurs de liaison Ag-N sont égales à  $2.42(2) \text{ \AA}$ . Les angles N,O-Ag-N,O varient quant à eux de  $84.44(9)^\circ$  à

## Chapitre III : Synthèse et caractérisation de complexes à base d'antibiotiques

136.56°(8). Toutes ces données structurales sont en accord avec celles rencontrées dans la littérature.

La cohésion structurale entre les chaînes de dimères est ensuite assurée par des liaisons hydrogène entre les atomes d'hydrogène des molécules d'eau coordonnées et les atomes d'oxygène des fonctions dicétone de ligand de chaînes voisines. La distance Ag...Ag au sein du dimère est égale à 2,88 Å. Cette distance entre les ions argent bien qu'assez courte rentre dans le domaine des valeurs rencontrées dans des molécules similaires.<sup>92,93</sup>. La distance la plus courte entre deux atomes d'argent de deux dimères consécutifs au sein de la chaîne est égale à 13,30 Å. La distance la plus courte entre deux atomes d'argent de deux chaînes voisines est égale à 7,65 Å. Les distances et angles de liaison sélectionnés sont listés dans le tableau III 4, annexe III 2.



### III.4.Synthèse de complexe à base de oxolinique acide

#### III.4.1. Synthèse de complexe $[(Zn(Q_3)_2(H_2O))] \cdot 3H_2O$

##### III.4.1.a. Synthèse

Le complexe **3** a été obtenu par la réaction de 2 équivalents de ligand Q3H avec 1 équivalent de perchlorate de zinc hexahydraté en présence d'une solution d'ammoniac  $NH_3$  concentrée. Après quelques jours d'évaporation lente des cristaux incolores sont récupérés par filtration (Annexe III 3).

##### III.4.1.b. Description de la structure

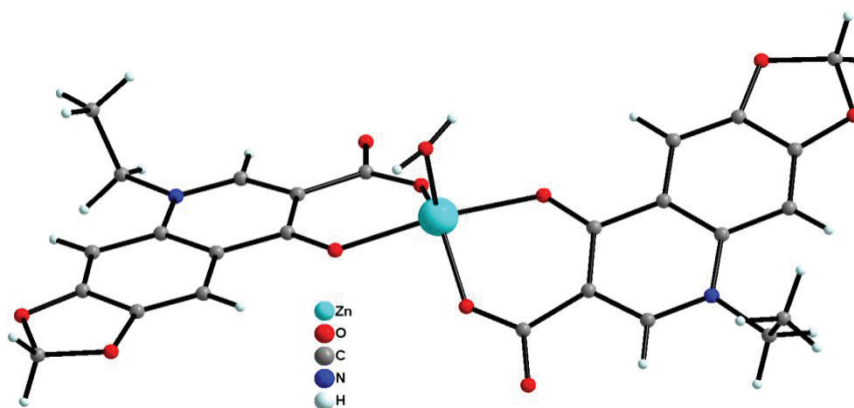
Le complexe de **3** cristallise dans le groupe d'espace centroymétrique Pbcn du système orthorhombique avec les paramètres de maille suivants :  $a= 19,2883(9)$  Å,  $b=7,2672(4)$  Å,  $c=$



## Chapitre III : Synthèse et caractérisation de complexes à base d'antibiotiques

21,1817(10) Å, (Annexe III 3. Tableau III5.Données cristallographique). Dans ce monomère, les deux ligands oxolinate sont coordonnés à l'ion zinc par l'oxygène de la fonction cétone du motif 4-pyrimidone et l'oxygène des fonctions carboxylate. Une représentation de la structure est montrée sur la **figure III 23** et les distances et angles de liaison sont listés dans le tableau III 6, annexe III 4.

L'atome de zinc est penta-coordiné et pourrait être décrit comme ayant une géométrie pyramidale carrée déformée. La valeur de  $\tau = (170,12-127,76) / 60 = 0,706$ , montrent une distorsion de la géométrie pyramidale. Les quatre positions dans le plan équatorial sont occupées par les quatre atomes d'oxygène provenant de deux ligands oxolinate. On observe deux ensembles de distances Zn-O : Zn-O<sub>carb</sub> [Zn-O(2) = 1,974 (2) Å] et Zn-O<sub>C=O</sub> [Zn-O(7) = 2,099 (17) Å] tandis qu'un autre atome d'oxygène provenant de la molécule d'eau est coordonné sur la position apicale à une distance Zn-O(21) = 2,020 (X) Å.



*Figure III 23: Structure du complexe  $[(Zn(Q3)_2(H_2O))].3H_2O$*

### III.5.Synthèse de complexe à base de Ciprofloxacin

#### III.5.1 Synthèse de complexe $[(Zn(Q2)(H_2O))].3H_2O$

##### III.5.1.a. Synthèse

Le complexe **4** a été obtenu par la réaction de 2 équivalents du ligand Q2H avec 1 équivalent de perchlorate de zinc hexahydraté en présence d'une solution d'ammoniaque NH<sub>3</sub> concentrée. Après quelques jours d'évaporation lente, des cristaux incolores sont récupérés par filtration (Annexe III 4).

## Chapitre III : Synthèse et caractérisation de complexes à base d'antibiotiques

### III.5.1.b. Description de la structure :

La structure du complexe **4** a été résolue puis affinée à partir de données de diffraction des rayons X sur monocristal. Le complexe cristallise dans le groupe d'espace centrosymétrique monoclinique  $P2_1/c$ . La formule affinée de ce complexe est  $[(Zn(Q2)(H_2O))].3H_2O$ . Les conditions d'enregistrement des données de diffraction ainsi que les résultats de l'affinement structural sont détaillés en Annexe III 4 (tableau III 7). Les longueurs, les angles de liaison, et les distances interatomiques importantes sont rassemblés dans le Tableau III 8, annexe III 4.

Dans ce complexe, l'atome de zinc est hexacoordiné avec une géométrie octaédrique. Chaque ligand Q2 coordine par un oxygène de la fonction carboxylique (Zn-O) et un oxygène de la fonction cétone (Zn-O). La sphère de coordination est complétée par deux atomes d'oxygène (Zn-O) provenant de deux molécules d'eau. Le zinc se trouve alors dans un environnement  $ML_6$  de type  $\{O_4N_2\}$ .

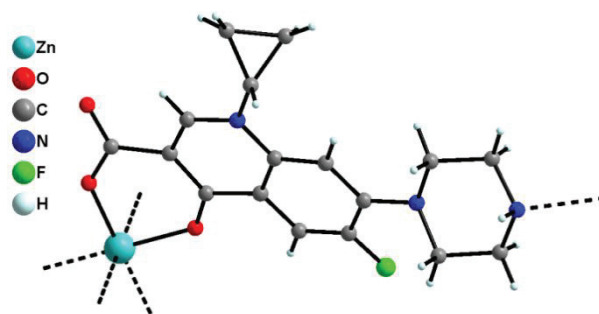


Figure III 24 : Structure du complexe  $[(Zn(Q2)(H_2O))].3H_2O$

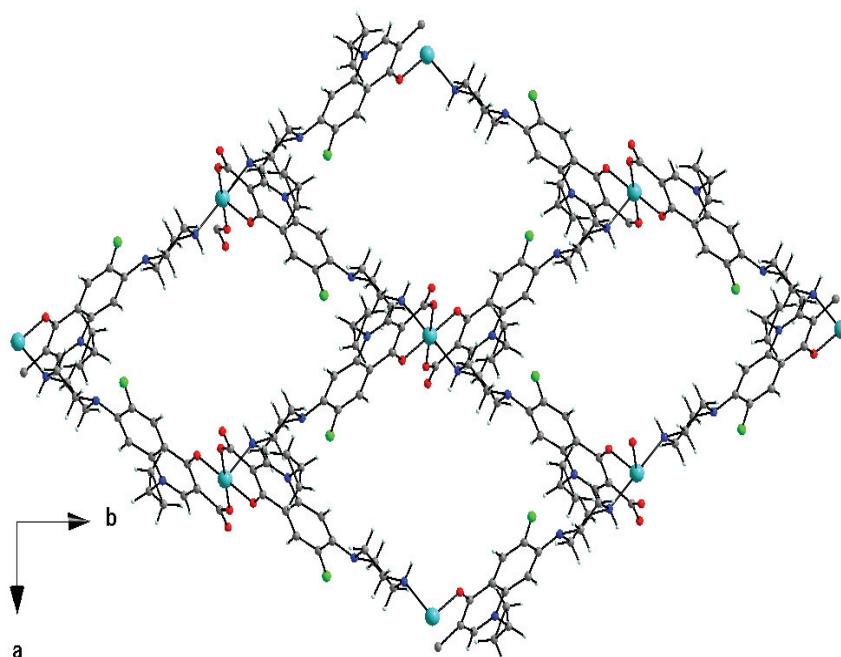


Figure III 25 : Structure d'une chaîne  $[(Zn(Q2) H_2O)].3H_2O$

## Chapitre III : Synthèse et caractérisation de complexes à base d'antibiotiques

---

### III.6. Synthèse des complexes à base de ligands mixtes

#### III.6.1. Introduction

Dans la littérature et jusqu'à ce jour, aucune molécule combinant deux ligands antibiotiques différents avec un ion métallique n'a été synthétisée et caractérisée. L'un des objectifs de ce travail est l'élaboration et la caractérisation de ce type de modèle de molécule. Nous avons choisi l'association quinolone/sulfonamide pour son effet synergique reconnu. L'ion métallique Zn(II) a été également choisi pour ses qualités antiseptiques. Ce type de complexe est considéré comme un premier modèle originale d'assemblage de biomolécules multi-actifs.

#### III.6.2. Synthèse de complexes $[Zn (L1)_2(H_2O) (NH_3)]$

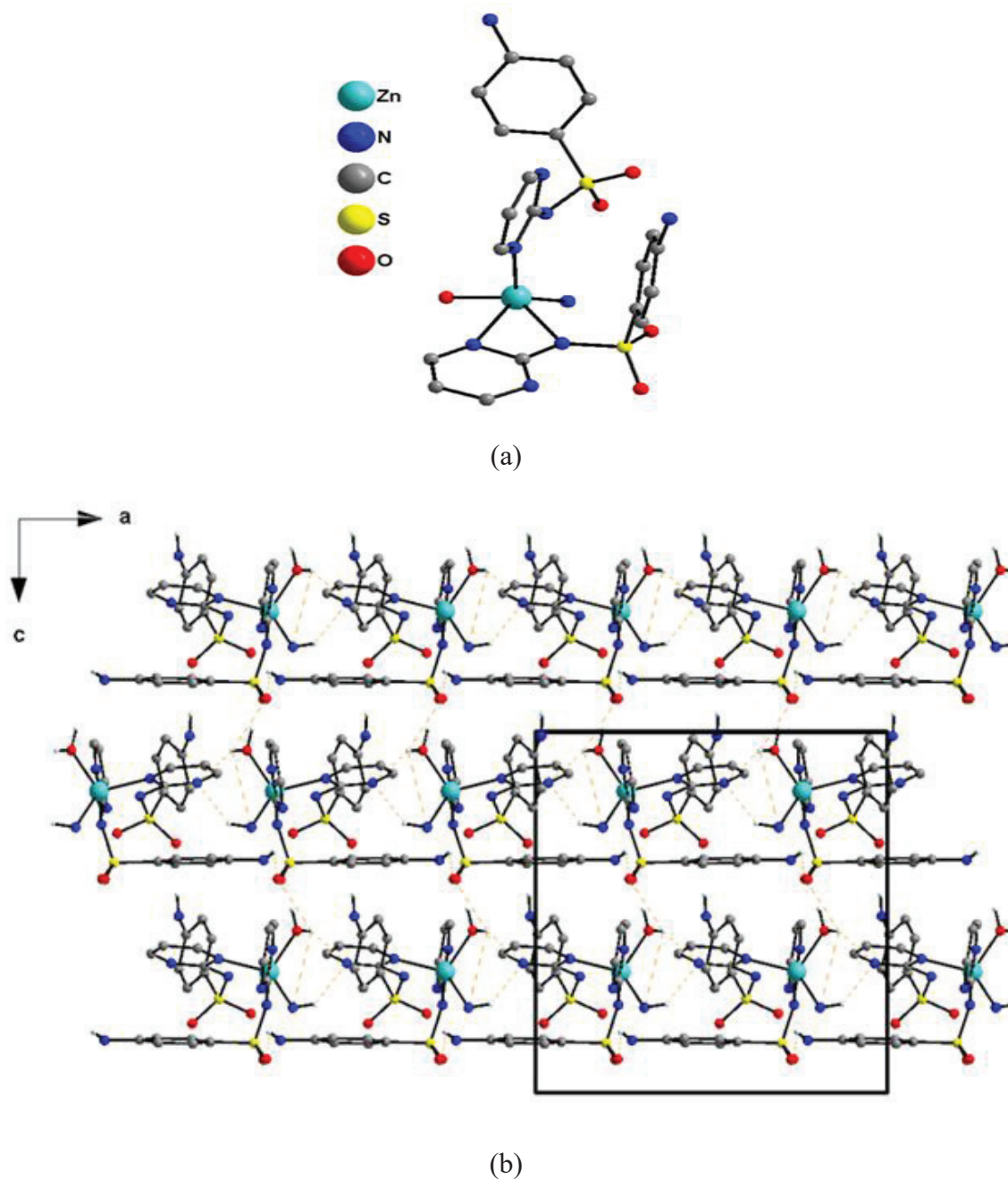
##### III.6.2.a. Synthèse

Le complexe **5** a été obtenu par la réaction de 2 équivalents du ligand L1H avec 1 équivalent de sel de sulfate de zinc en présence d'une solution d'ammoniac  $NH_3$  concentrée. Après quelques jours de d'évaporation lente. Des cristaux incolores sont récupérés par filtration (Annexe III 5).

##### III.6.2.b. Description de la structure

Le complexe **5** cristallise dans le groupe d'espace non centrosymétrique  $Pna2_1$  du système orthorhombique avec un paramètre Flack égal à 0,11 (2). Sa formule raffinée est un complexe neutre  $[Zn (L1)_2 (H_2O) (NH_3)]$ .

Le centre métallique est situé dans un environnement pyramidal à base carrée  $ML_5$   $\{O1N4\}$  distordu et coordonné à deux ligands HL1, une molécule  $H_2O$  et une molécule  $NH_3$  « **Figure III 26 a** ». Les deux ligands L1 déprotonés sont liés au cation Zn selon deux modes différents, deux ou un atome de N. Les longueurs de liaison Zn-N vont de 2,049 (5) Å à 2,413 (5) Å alors que la longueur de liaison Zn-O est égale à 2,034 (6) Å. Pour les deux ligands, les groupes terminaux  $-NH_2$ , responsables de l'activité biologique, ne sont impliqués dans aucune coordination à un centre de métal. La cohésion structurale est assurée par la présence de plusieurs liaisons hydrogène (N / O-H ... O / N) qui conduit à un réseau 3D « **Figure III 26b** ».



**Figure III 26** : (a) complexe  $[Zn (L1)_2 (H_2O) (NH_3)]$ . Pour plus de clarté, les atomes d'hydrogène ont été enlevés; (b) projection perpendiculairement à l'axe **b** de la cellule unitaire. Les liaisons hydrogène sont représentées en traits pointillés orange. Seuls les atomes d'hydrogène impliqués dans les liaisons hydrogène ont été représentés.

## Chapitre III : Synthèse et caractérisation de complexes à base d'antibiotiques

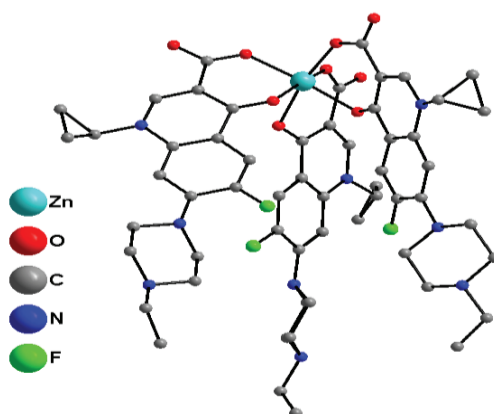
### III.7.3. Synthèse du complexe $[Zn(Q1H)_2(Q1)](ClO_4)^- \cdot 1.25H_2O$

#### III.7.3.a. Synthèse

Le complexe **6** a été obtenu par la réaction de 2 équivalents du ligand Q1H à 1 équivalent de sel zinc perchlorate hexahydraté (en présence d'une solution d'ammoniac  $NH_3$  concentrée). Après quelques jours de d'évaporation lente. Des cristaux incolores sont récupérés par filtration. (Annexe III 6).

#### III.7.3.b Description de la structure

Le complexe **6** cristallise dans le groupe d'espace R-3 trigonal centrosymétrique. Le centre métallique,  $Zn^{2+}$  est coordonné à trois ligands Q1H dont l'un est déprotoné alors que les deux autres sont encore protonés. Comme il était impossible par des analyses de diffraction des rayons X monocristallines de déterminer lesquels portaient encore un atome d'hydrogène (protoné) une fois coordonné, un désordre statistique sur la fonction acide de chaque ligand a été imposé. Les ligands Q1H sont coordonnés au cation par leur fonction  $\beta$ -dicétone et non par l'acide. Chaque point de ligand dans la même direction « **Figure III 27** » entoure alors le contre-anion  $ClO_4^-$  qui est stabilisé par des liaisons hydrogène (distribution statistique de chaque atome d'oxygène). La formule raffinée est alors la suivante :  $[Zn(Q1H)_2(Q1)](ClO_4)^- \cdot 1.25H_2O$ . La cohésion structurale est assurée par des liaisons hydrogène entre les atomes d'oxygène des groupes acides appartenant aux ligands Q1H et les molécules d'eau non coordonnées pour former un réseau 3D très dense. Le centre métallique  $Zn^{2+}$  est localisé dans un environnement  $ML_6 \{O_6\}$  légèrement déformé où les longueurs des liaisons Zn-O vont de 2,044 (2) Å à 2,121 (2) Å.



## Chapitre III : Synthèse et caractérisation de complexes à base d'antibiotiques

---

*Figure III 27* : Complexe cationique  $[\text{Zn}(\text{Q1H})_2(\text{Q1})](\text{ClO}_4)^- \cdot 1.25\text{H}_2\text{O}$ . Pour plus de clarté, les atomes d'hydrogène ont été éliminés.

### III.8.4. Synthèse du complexe $[\text{Zn}(\text{Q1})_2(\text{L1H}_2)]^{+1}, \text{ClO}_4^-$

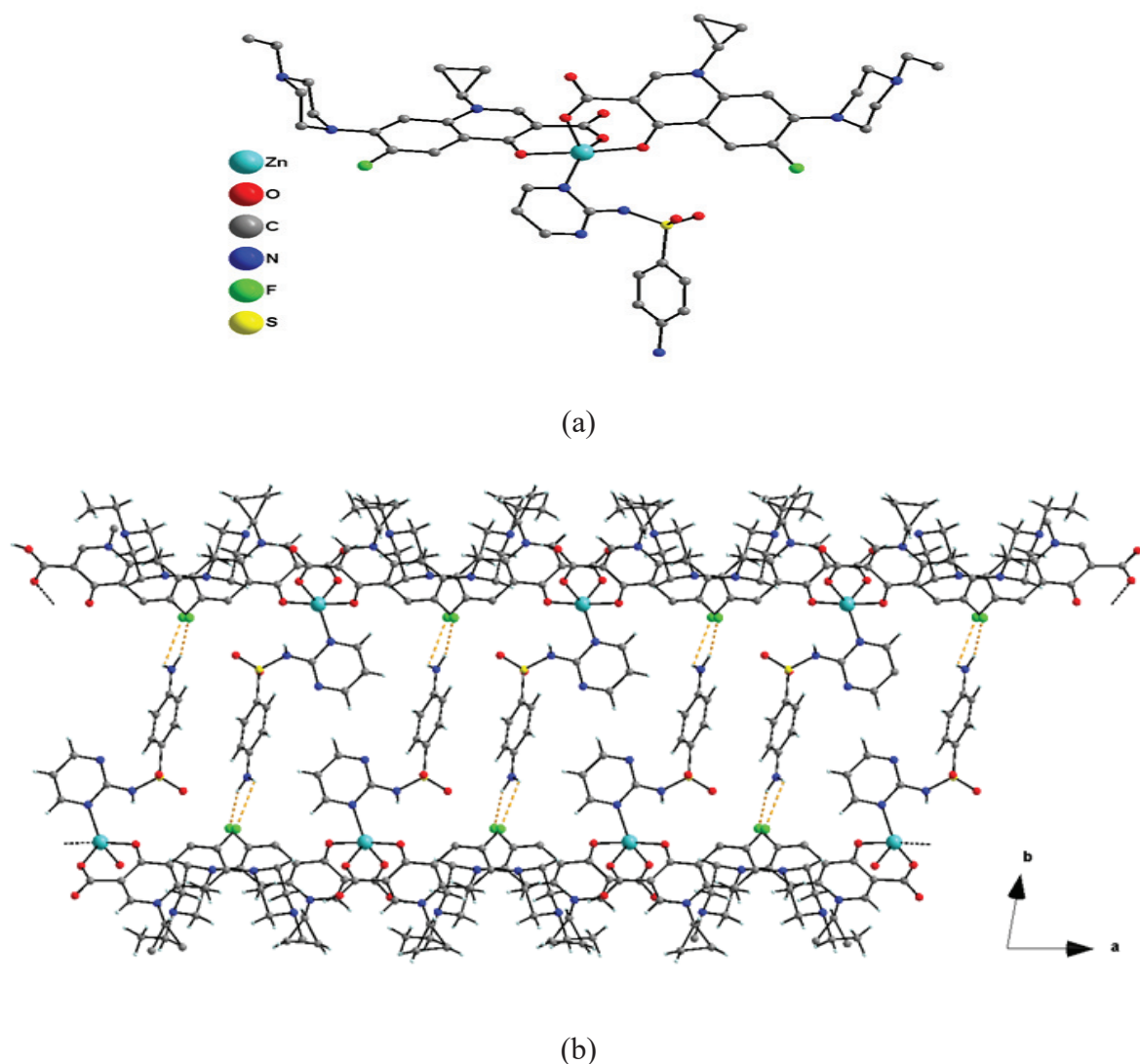
#### III.8.4.a. Synthèse

Le complexe **7** a été obtenu par la réaction d'un mélange de 1 équivalent du ligand Q1H et 1 équivalent de ligand Sulfamide L1H à 1 équivalent de sel de zinc perchlorate hexahydraté en présence d'une solution d'ammoniac  $\text{NH}_3$  concentrée. Après quelques jours de d'évaporation lente, des cristaux incolores sont récupérés par filtration. (Annexe III 7).

#### III.8.4.b. Description de la structure

Le complexe **7** cristallise dans le groupe d'espace triclinique P-1 centrosymétrique (voir annexe III 7, Tableau III 13, données cristallographiques). Le centre métallique Zn(II) est coordonné à un ligand HL1 neutre et à deux ligands Q1H, l'un protoné Q1H (neutre) et l'autre déprotoné Q1 (avec une distribution statistique 50:50 de l'atome d'hydrogène sur les deux groupes acides des deux ligands Q1H). Ensuite, un cœur métallique cationique  $[\text{Zn}(\text{L1H})(\text{Q1})(\text{Q1H})]^+$  « **Figure III 28 a** » est formé et l'équilibre de charge est assuré par la présence d'un contre-anion  $\text{ClO}_4^-$ . Le centre métallique  $\text{Zn}^{2+}$  est situé dans une géométrie pyramidale à base carrée  $\text{ML}_5 \{ \text{O4N} \}$  presque parfaite. Les quatre atomes d'oxygène appartiennent aux groupes acides des deux ligands Q1H tandis que l'atome d'azote provient du ligand HL1. Les longueurs des liaisons Zn-O/N sont proches les unes des autres et vont de 1,997 (5) Å à 2,119 (4) Å. Il faut noter que la terminaison  $-\text{NH}_2$  du ligand HL1, responsable de l'activité biologique, n'est impliquée dans aucune coordination avec le centre métallique.

La cohésion structurale entre ces chaînes est assurée par des liaisons hydrogènes impliquant le contre-anion  $\text{ClO}_4^-$ , des groupes NH de ligands HL1 et des atomes d'hydrogène de groupes acides appartenant aux ligands Q1H pour former un réseau 3D.



**Figure III 28 :** (a) Complexe cationique  $[\text{Zn}(\text{Q1})_2(\text{L1H}_2)]^{+1}, \text{ClO}_4^-$ . Pour plus de clarté, les atomes d'hydrogène ont été enlevés; (b) Illustration des interactions F...H (lignes pointillées orange) générant des chaînes de complexes courant le long de l'axe a de la cellule unitaire. La présence d'interactions F...H (respectivement entre les ligands Q1H et HL1) génère la formation de pseudo-chaînes de complexes se déplaçant le long de l'axe a de la cellule unitaire (figure III 28b).

### III.9. Caractérisation infrarouge des complexes 5.6.7

Les spectres infrarouges (IR) des composés avec des ligands quinolone sont assez complexes en raison de la présence de nombreux groupes fonctionnels dans les molécules. Cependant, l'analyse comparative des bandes de vibration liées à la fonction carboxylate, la

### Chapitre III : Synthèse et caractérisation de complexes à base d'antibiotiques

---

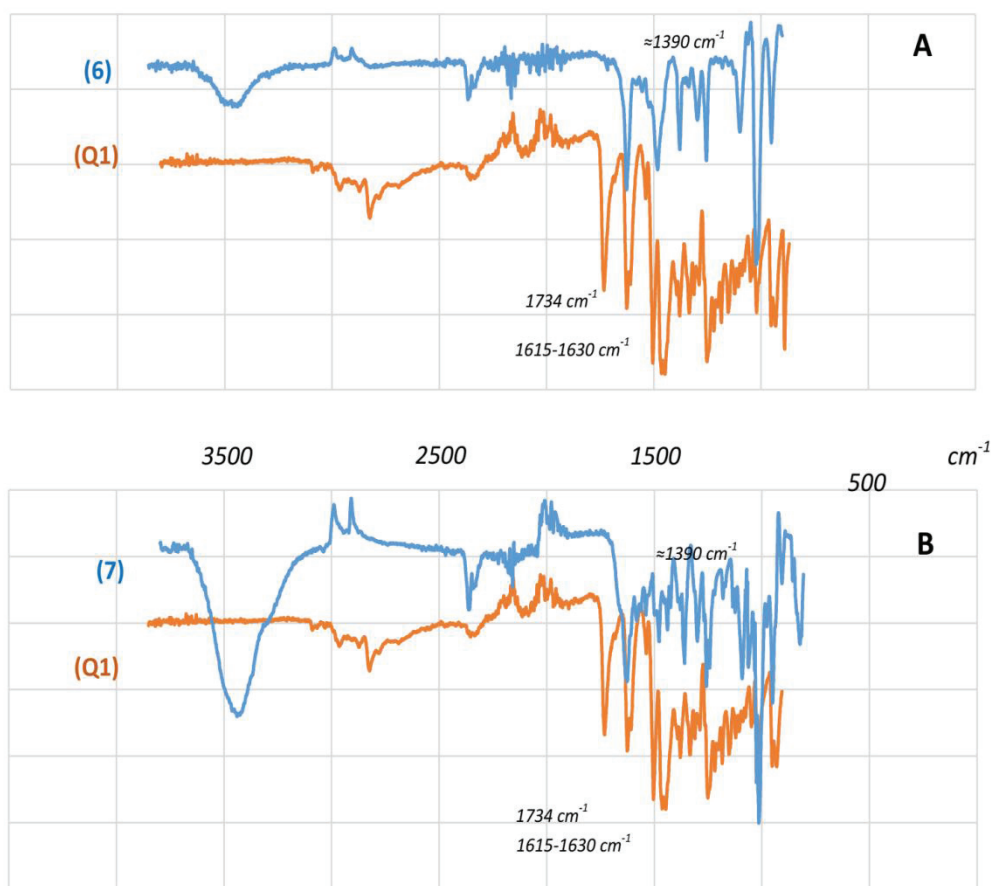
fonction cétone dans le motif 4-pyrimidone et la fonction pipérazine peut apporter d'importantes informations sur le mode de coordination. En particulier, les travaux de G.B. Deacon et R.J. Philips sur l'analyse structurale de nombreux complexes métal-acétate ont largement été utilisés pour caractériser les modes de coordinations des composés à base de quinolones. En effet, la fonction carboxylate est caractérisée par une bande de vibration asymétrique  $\nu(\text{CO}_2)_{\text{asym}}$  et une bande de vibration symétrique  $\nu(\text{CO}_2)_{\text{sym}}$ . La fréquence de ces bandes dépend de l'angle O-C-O dans la fonction carboxylate. Lorsque le mode de coordination de la fonction carboxylate est bidentate, il a été démontré que  $\Delta = \nu(\text{CO}_2)_{\text{sym}} - \nu(\text{CO}_2)_{\text{asym}} < 150 \text{ cm}^{-1}$ . En revanche, lorsque le mode de coordination est monodentate, il est également démontré que  $\Delta \geq 150 \text{ cm}^{-1}$ . Ce phénomène est relié à l'angle O-C-O, plus grand dans le mode monodentate que bidentate.

Les résultats de l'analyse spectroscopique par infrarouge des complexes **6** et **7** présentés sur la figure III29 ont été comparées au spectre d'infrarouge de ligand seul (Q1H)

Dans notre cas : l'absorption de  $\nu(\text{C=O})_{\text{carb}}$  à  $1734 \text{ cm}^{-1}$  est disparu et remplacé par deux bandes caractéristique sont présentes vers  $1568 \text{ cm}^{-1}$  et  $1388 \text{ cm}^{-1}$  indiquent les  $\nu(\text{C=O})_{\text{asym}}$  et  $\nu(\text{C=O})_{\text{sym}}$  respectivement, alors que la  $\nu(\text{C=O})_{\text{p}}$  est décalé à  $1620 \text{ cm}^{-1}$  pour le complexe **6** et  $1630 \text{ cm}^{-1}$  pour le complexe **7** lors de la liaison. La différence de  $\Delta = \nu(\text{CO}_2)_{\text{sym}} - \nu(\text{CO}_2)_{\text{asym}} > 150$  indiquant une coordination monodentate du groupe carboxylate.



## Chapitre III : Synthèse et caractérisation de complexes à base d'antibiotiques



**Figure III29** : Spectre IR des complexes **6** et **7** en comparaison avec ligands seul à l'état solide, (A pour le complexe **6**, B pour le complexe **7**)

Le tableau ci-dessous présente les différents modes de vibration trouvés pour les complexes **5,6,7**

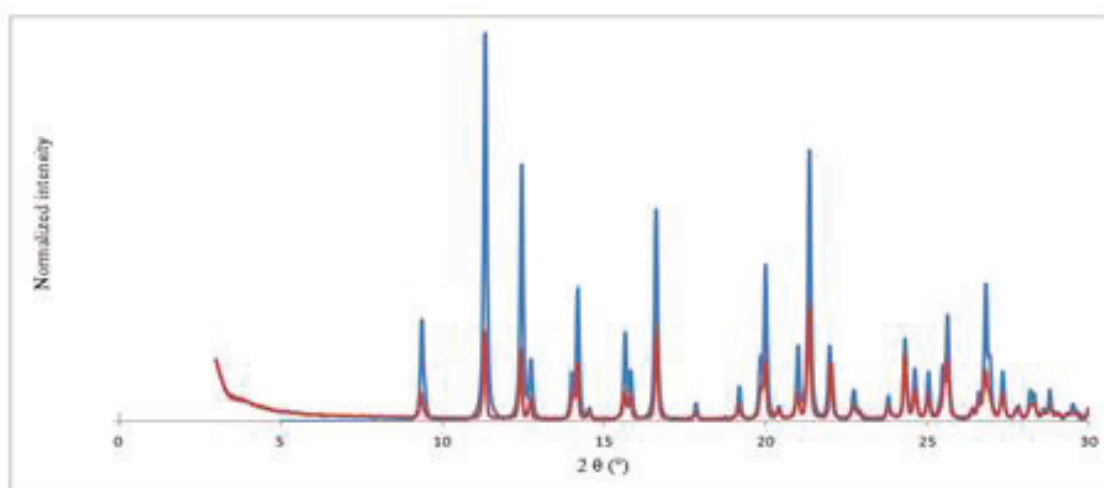
cm <sup>-1</sup>	$\nu(\text{C=O})_{\text{carb}}$	$\nu(\text{C=O})_{\text{asym}}$	$\nu(\text{C=O})_{\text{sym}}$	$\nu(\text{C=O})_{\text{p}}$	$\Delta$	$\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$	$\nu(\text{SO}_2)$	$\nu(\text{NH}_2\text{-Ph-})$	$\nu(\text{C-S})$
L1						3420-3350	1260	1578	680
Q1	1734			1615					
(5)						3350-3420	1260	1578	680
(6)		1568	1388	1620	180				
(7)		1580	1388	1630	192	3420-3352	1260	1578	680

**Tableau III 1** : Absorptions caractéristiques en cm<sup>-1</sup> de complexe **5, 6,7**

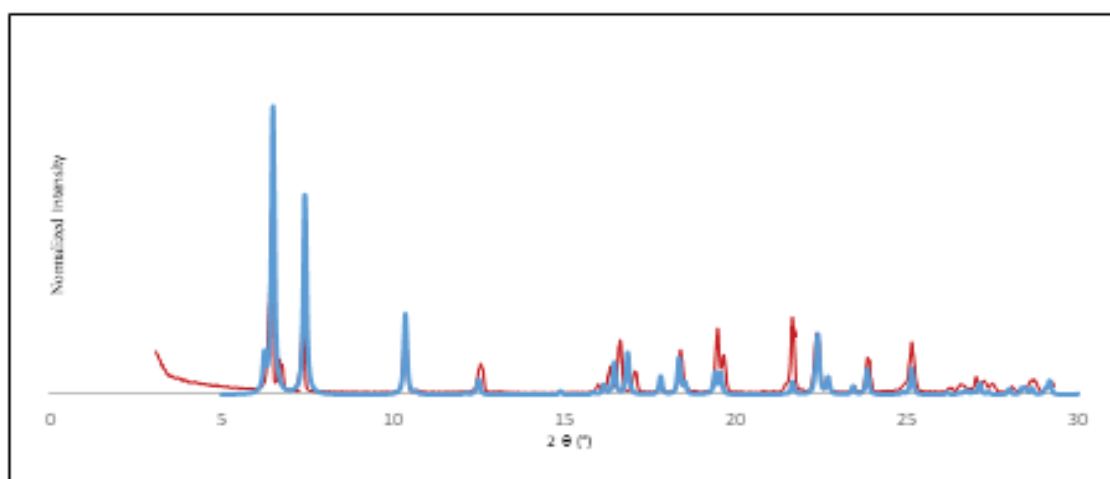
## Chapitre III : Synthèse et caractérisation de complexes à base d'antibiotiques

### III.10. Caractérisation DRX poudre des complexes 5.6.7.

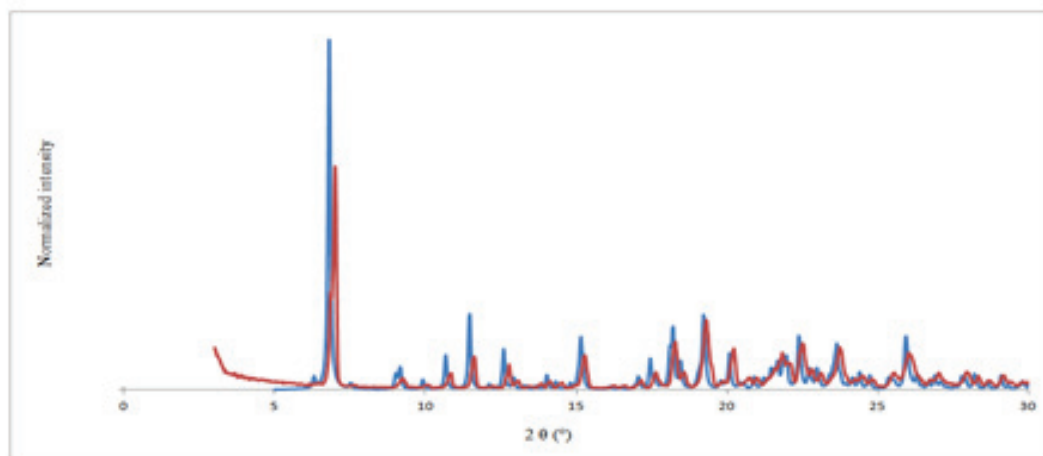
Pour les complexes **5**, **6**, **7**, la diffraction des rayons X sur poudre effectuée sur plusieurs mg est comparée aux diagrammes de poudre théoriques générés à partir des structures cristallines ont confirmé l'homogénéité des composés obtenus. Les diagrammes théoriques en bleu et expérimentaux en rouge sont présentés « *Figure III30-III32* ».



*Figure III 30* : Diagramme de poudre expérimental et simulé du complexe **5**



*Figure III 31* : Diagramme de poudre expérimental et simulé du complexe **6**



*Figure III 32* : Diagramme de poudre expérimental et simulé du complexe 7

### III.11. Evaluation de l'activité antibactérienne des complexes 5, 6,7

#### III .11.a. Objectif

Le but de notre travail est d'évaluer l'activité biologique de ces composés. Pour cela une étude comparative a été réalisée où ces derniers ont été exposés sur 3 souches bactériennes résistantes. Le but de cette étude est de prouver que notre nouveau modèle synthétisé contenant deux ligands bioactifs différents possèdent un effet synergique puissant contre ces microorganismes.

Nous avons choisi d'étudier l'activité antibactérienne pour trois métallo-antibiotiques mononucléaires du zinc en utilisant une méthode basée sur la détermination de la CMI. Cette méthode consiste à mettre en culture une souche bactérienne en milieu liquide en présence des complexes ou des ligands dont la concentration dans le milieu varie progressivement. La croissance bactérienne reste normale tandis qu'elle est inhibée à partir d'une concentration donnée. La CMI est alors la plus petite concentration permettant de visualiser l'inhibition de cette croissance bactérienne. Les bactéries utilisées lors de ce travail de thèse sont : *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, et *Enterococcus faecalis*. L'étude a été réalisée en collaboration avec l'équipe « Biomatériaux » du laboratoire (LMI) à l'UFR d'Odontologie de l'Université Lyon 1.

## Chapitre III : Synthèse et caractérisation de complexes à base d'antibiotiques

### III.11.b .Matériel et méthodes

Les tests d'évaluations des activités antimicrobiennes ont été réalisés contre 3 microorganismes pathogènes (**Tableau III 2**) dont une bactérie à Gram négatif, *Escherichia coli*, et deux à Gram positif, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*.

Souches bactériennes	Gram	Code de produits
<i>Escherichia coli</i>	(-)	DH5 $\alpha$
<i>Staphylococcus aureus</i>	(+)	CIP 4.83
<i>Enterococcus faecalis</i>	(+)	CIP 103214,

**Tableau III 2** : Les différents microorganismes pathogène utilisés

**Les antibiotiques utilisés** appartiennent aux familles suivantes :

Les sulfamides : Sulfadiazine «L1H»

Les quinolones : Enrofloxacin «Q1H»

Les milieux utilisés sont les suivants :

**Milieu de culture** (bouillon Mueller–Hinton) : milieu polyvalent servant à la culture d'un grand nombre de microorganismes exigeants et non exigeants. Il contient 17.5g d'Hydrolysate d'acide de caséine, 3.0 g d'extrait de bœuf, 1.5 g d'amidon.

**Complexes 5, 6, 7** : poids de chaque produit : 0.03g, DMSO : 20%, Eau distillé : 80%

**Gamme de concentration testée** : 256 mg/L, 128mg/L. 64mg/L. 32mg/L, 16mg/L, 8mg/L, 4mg/L, 2 mg/L, 1mg/l, 0.5mg/L

### III .11.c. Protocole

La CMI pour les différents complexes a été déterminée par la méthode de dilution en milieu liquide. Les activités microbiologiques des complexes ont été comparées à celles des ligands libres Enrofloxacin et Sulfadiazine. En raison de l'insolubilité des complexes dans l'eau, ces derniers ont été dissous dans du DMSO à 20%.

## Chapitre III : Synthèse et caractérisation de complexes à base d'antibiotiques

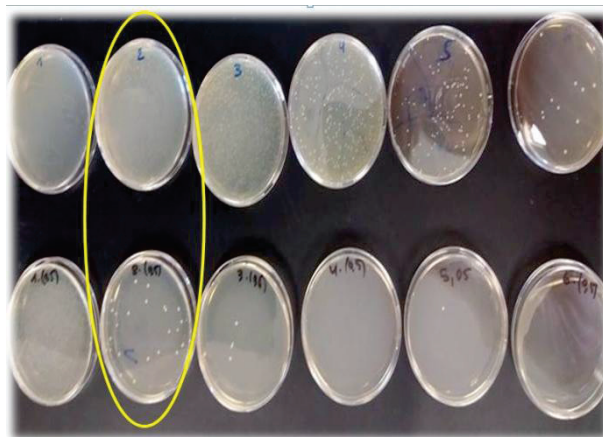
Dans une microplaque de 96 puits, une gamme de concentration de 256mg/L jusqu'à 0,5mg/L de chaque composés est effectuée par des dilutions dans une solution de DMSO 2% en utilisant un milieu «bouillon Mueller–Hinton». Notre protocole a été standardisé à  $10^4$  bactérie/100  $\mu$ l. A partir d'une culture bactérienne de 36 heures d'incubation, la densité optique (DO) a été ajustée entre 0.5 et 0.6 nm. Une dilution de 1/100 a été réalisée. A partir de cette dilution, 100  $\mu$ l des bactéries ont été inoculé dans chaque puits contenant déjà 100ul de solution. Tous les équipements et les milieux de culture étaient stériles. La croissance bactérienne a été suivie par une mesure de la turbidité de la culture après 24 h.



Incubation des bactéries pendant 36h à 37C°

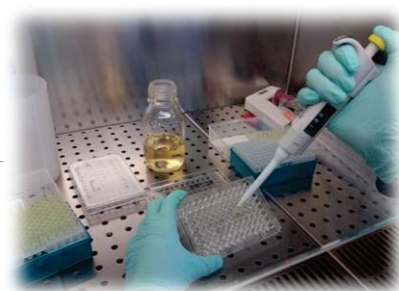
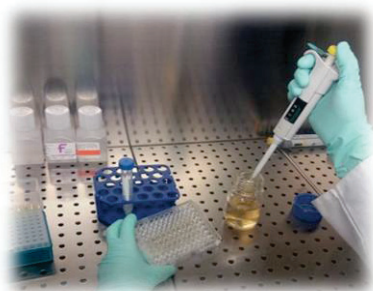


Ajusté la (DO)<sub>600 nm</sub> entre 0.05 et 0.06



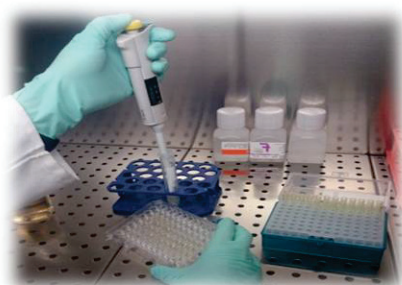
Dilution 1/100

Détermination de la dilution correspondante aux nombre de bactéries  $10^4$  bactéries/100 $\mu$ l



## Chapitre III : Synthèse et caractérisation de complexes à base d'antibiotiques

Série de dilution des produits dans MHB pour des volumes finaux de 100  $\mu$ l et des concentrations de : 256 mg/L, 128mg/L, 64mg/L, 32mg/L, 16mg/L, 8mg/L, 4mg/L, 2 mg/L, 1mg/l, 0,5mg.



Inoculation de 100  $\mu$ l de bactéries



Mesure de la turbidité à 600 nm

**Figure III 33** : Etapes expérimentales pour évaluer l'activité antibactérienne

### III.11.d. Résultats et discussion

L'efficacité des complexes et des ligands a été testée contre un micro-organisme Gram(-) (*E.coli*) et deux Gram(+) (*S. aureus*, *E.faecalis*). Les résultats de la concentration minimale inhibitrice (CMI) exprimée en mg/L sont présentés dans le tableau III 3. Dans notre travail, tous les complexes ont une activité identique ou supérieure à celles des ligands libres. Dans la littérature, concernant les sulfonamides, diverses études récentes ont montré que les complexes de zinc présentent le même comportement que les complexes de nickel et de cuivre.<sup>32,39</sup> Pour les monomères **5** et **6**, nos valeurs de CMI présentés sur le tableau III 4 sont en accord avec celles obtenues dans la littérature, comme par exemple  $[\text{Zn}(\text{ErX})(\text{Phen})\text{Cl}]^{94}$ ,  $[\text{Ni}(\text{erx})_2(\text{H}_2\text{O})]$ ,  $[\text{Zn}(\text{erx})_2(\text{H}_2\text{O})]$ ,  $[\text{Co}(\text{erx})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{61}$ . Pour les complexes à base de ligands quinolones, les complexes de sparfloxacin, d'enrofloxacin et de N-propyl-norfloxacin sont généralement plus actifs que ceux de l'acide oxolinique.<sup>77,95</sup> Parmi eux, les complexes de cuivre de l'enrofloxacin<sup>62</sup> et la sparfloxacin<sup>72</sup> sont considérés comme les plus actifs contre *S. aureus* et *P. aeruginosa*.

Le complexe **7** présente une meilleure efficacité contre toutes les bactéries testées dans la gamme de concentration étudiée avec une valeur de CMI probablement inférieure à 0.5 mg/L. D'après le tableau III3, le complexe **7** semble montrer une activité antimicrobienne plus efficace que l'ensemble des complexes de la littérature. Malgré nos difficultés à donner

## Chapitre III : Synthèse et caractérisation de complexes à base d'antibiotiques

une explication claire sur le mécanisme et le rôle de métal dans la pénétration dans la membrane bactérienne, il est clair que l'effet synergique de chaque entité dans nos complexes 7 augmente fortement son activité biologique. Le fait que ce dernier soit une entité cationique devrait contribuer à son efficacité. En effet, l'interaction ionique avec la membrane bactérienne lipoprotéique pourrait faciliter la pénétration de nos principes actifs. Cette dernière considération pourrait être un paramètre important qui s'ajouterait dans l'effet synergique de nos deux antibiotiques dans la molécule mais également dans l'élaboration de nos futures molécules.

Complexes / ligands	<i>E.coli</i>	<i>S. aureus.</i>	<i>E.faecalis</i>
L1H	128	8	>256
Q1H	0.5	8	8
Complexe 5	1	256	>256
Complexe 6	0.5	2	16
Complexe 7	<0.5	<0.5	<0.5

**Tableau III 3 :** Valeur de l'évaluation de l'activité antibactérienne

Complexes	<i>E.coli</i>	<i>S. Aureus</i>
[Cu(ery) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O)]	0.125	4
[Co(ery) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ]	1	2
[Ni(ery) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ]	1	8
[Zn(ery) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ]	1	2
[Zn(Ery)(Phen)Cl]	10	2

**Tableau III 4 :** Valeur de l'évaluation de l'activité antibactérienne mentionné dans littérature

## **Chapitre IV: synthèse de ligands modifiés**



## Chapitre IV : synthèse des ligands type antibiotiques

### IV.1.Introduction

Le motif « énamine » est très intéressant en chimie de coordination car il possède la propriété de coordonner les ions métalliques. Afin d'obtenir des architectures moléculaires inédites, nous avons tenté d'ajouter ce motif par une réaction de condensation sur nos molécules bioactives L1H, L2H, L3H, augmentant ainsi le nombre de sites de coordination possibles. L'une des stratégies est d'utiliser la réactivité des groupements amine. Les sulfonamides L1H-L3H « **Figure IV 34** » semblent alors de bons candidats du point de vue chimique pour élaborer ce type de synthèse car ils possèdent tous un groupement amine accessible. A partir des travaux de M. Hojo *et Coll*<sup>96</sup> dans lesquels, une série d'amine primaires aromatiques sont ainsi transformées, nous avons élaboré une stratégie de synthèse adaptée à notre problématique avec un motif « énamine trifluorométhylé ». Ici, le choix du fluor semble adapté car cet élément intervient dans un grand nombre de mécanisme biochimique *in vivo*.

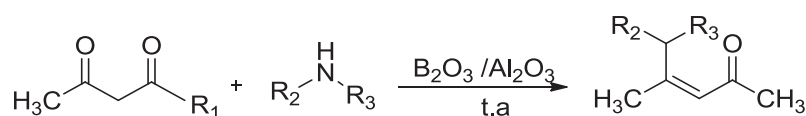
Dans ce chapitre, nous aborderons dans un premier temps des généralités bibliographiques sur le motif « énamine ». Ensuite, le mécanisme de nos synthèses sera développé. Pour nos ligands bioactifs isolés, l'analyse structurale par Résonance Magnétique Nucléaire RMN en solution sera détaillée. Enfin, les propriétés redox de ces nouvelles molécules seront étudiées par électrochimie.

### IV.2.Généralités sur les énamines

Les énamines connues depuis longtemps, représentent des intermédiaires de synthèse particulièrement attractifs. On appelle énamine en chimie organique tout composé ayant un groupe carbonyle adjacent à la double liaison d'une amine.<sup>97, 98, 99</sup>

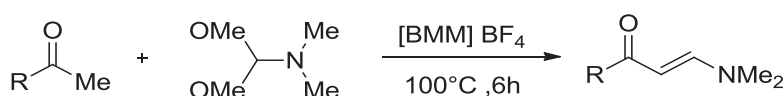
### IV.3.Méthode de synthèse

L'une des premières méthodes de préparation des énamines est la réaction des composés 1,3 dicarbone avec diverses amines<sup>100</sup>, ce genre de réaction est réalisée dans la plupart des cas en présence d'un catalyseur métallique de type acide de Lewis. J-X.Chen *et coll*<sup>101</sup> ont élaboré cette synthèse dans des conditions douces comme par exemple l'addition d'une amine sur un dérivé activé du type éther d'énol ou d'halogénure vinylique. (**Schéma IV4**).



**Schéma IV4** : Stratégie classique de synthèse du motif énamine

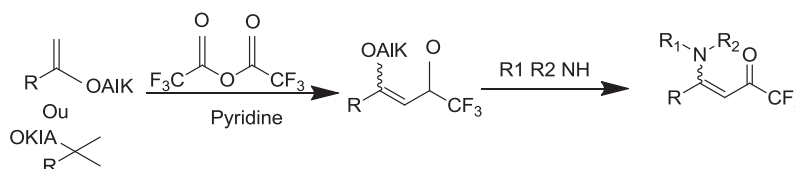
Ensuite en 2008, A.P Macros et Coll<sup>102</sup> ont proposé une synthèse d'énaminone dans les liquides ioniques et utilisant l'acétal de DMF « **Schéma IV5** ».



**Schéma IV5** : Synthèse d'énaminone dans les liquides ioniques

Plus que la méthode classique, il existe d'autres méthodes permettant d'obtenir ce motif telle que l'addition d'une amine sur une cétone acétylénique<sup>103</sup> ou l'acylation d'énamine ou encore par ouverture d'hétérocycle.<sup>104, 105</sup>

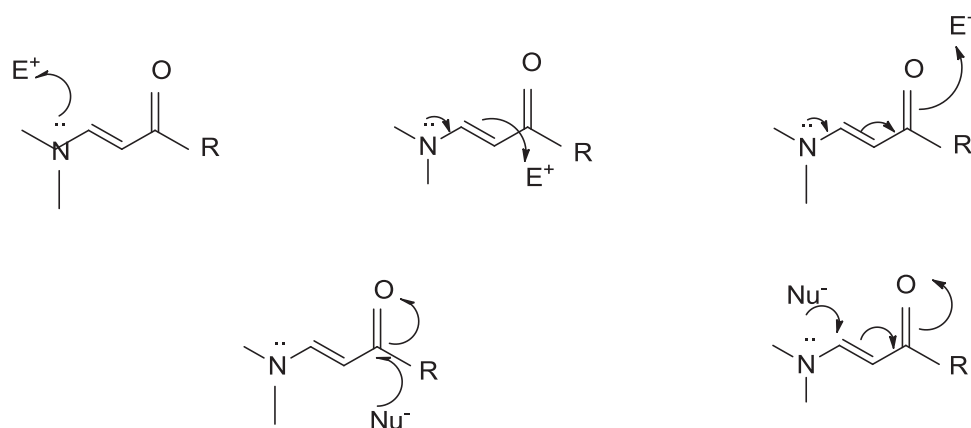
Comme nous avons signalé dans l'introduction de ce chapitre, nous nous sommes concentrés sur la synthèse de l'éther trifluorométhylées qui représente le motif commun de base à tous les ligands présentés ici. Ce dernier peut être synthétisé par différentes méthodes. Nous nous sommes intéressés tout particulièrement à l'échange amine-alcool sur un énone trifluorométhylée,<sup>96,106</sup> Cette réaction nécessite l'utilisation d'un éther d'énole ou d'acétal en présence d'anhydride trifluoroacétique, de pyridine en milieu anhydre. Le mécanisme de cette réaction d'acylation est présenté **Schéma IV6**.



**Schéma IV6** : Stratégie de synthèse d'énaminones trifluorométhylées

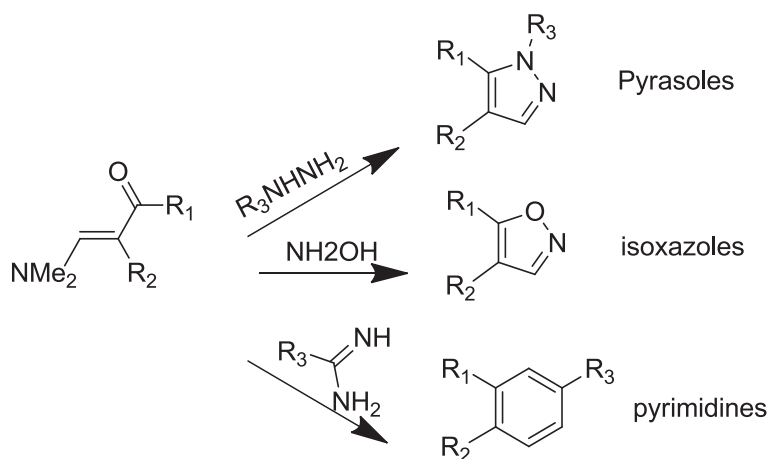
## IV.4. Réactivité des énaminones

Ces motifs sont de bons intermédiaires synthétiques ambidentes souples qui combinent la nucléophilie des énamines et l'électrophilie des énones<sup>107</sup> **Schéma IV 7**.



**Schéma IV 7** : Réactivité du motif énamine vis-à-vis de centre électrophile (en haut), et de centres nucléophiles (en bas)

En conséquence plusieurs sites d'attaque sont possibles que ce soit par des électrophiles ou par des nucléophiles. On peut citer notamment les travaux de B. Stanovnik et J. Svete<sup>108</sup> en 2004 qui ont utilisés les énaminones comme précurseurs pour la synthèse de différents hétérocycles (**Schéma IV 8**).



**Schéma IV 8** : Synthèse d'hétérocycles à partir du motif énamine

Par ailleurs de nouvelles voies de synthèse comme par exemple les travaux de N. Draoui se sont centrés sur la synthèse de cerpégine et ces analogues passant par l'énamine -

$\gamma$ -lactone (Schéma IV 9).<sup>109</sup> Les travaux de K.Sun et coll ont développé une nouvelle série de buténolides dont l'étape clé est la préparation de di-énaminolactone (Schéma IV 10).<sup>110</sup>

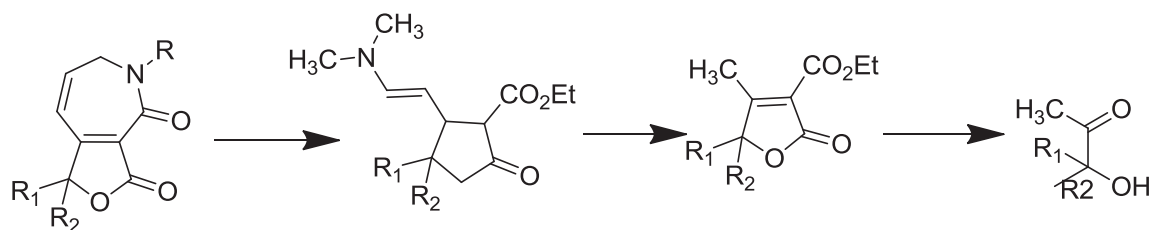


Schéma IV 9 : Synthèse de cerpéguine et ces analogues passant par l'énaminone  $\gamma$ -lactone

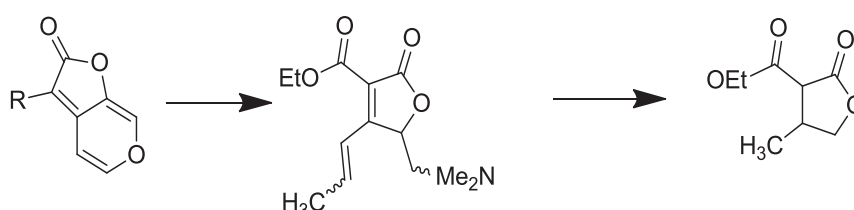


Schéma IV 10 : Préparation de di-énaminolactone

## IV.5. Synthèse et caractérisations des ligands à base d'antibiotique

### IV.5.1. Voie générale

Au sein de cette étude, nous avons réussi à synthétiser trois nouveaux ligands bioactifs en utilisant trois sulfonamides représentés dans la Figure IV34.

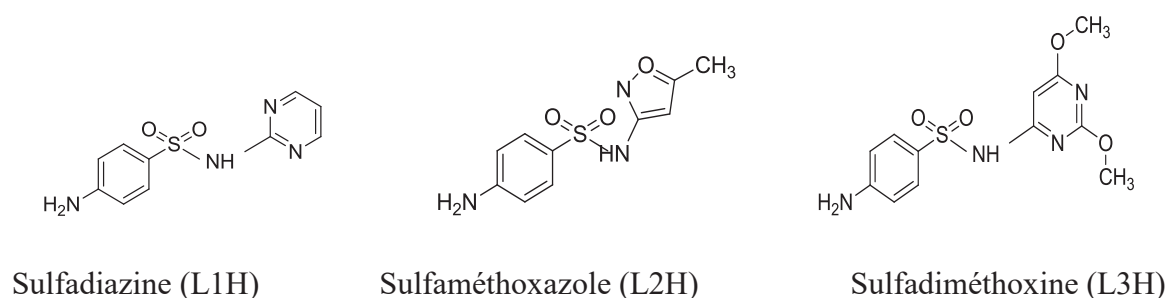
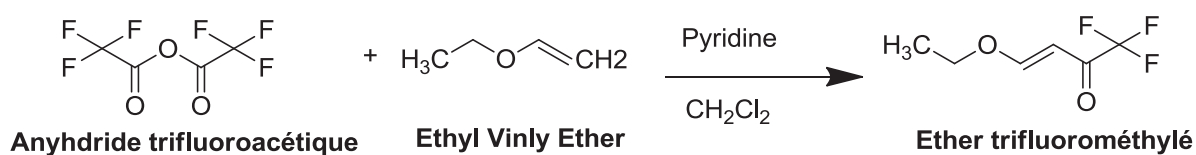


Figure IV 34 : Formule développée des ligands utilisés

Une des voies les plus simples pour accéder aux ligands bioactifs coordonné sur l'atome d'oxygène du groupement énaminone trifluorométhylé et l'atome d'azote de la

sulfonamide consiste à ajouter le motif chélatant aux niveau de la fonction amine des sulfonamides. Cette réaction est basée sur deux étapes. La première consiste à synthétiser le précurseur possédant le motif énamine en s'inspirant de la littérature<sup>96</sup> (voir schéma VI 6). On fait réagir ce réactif avec la sulfonamide par une réaction de condensation dans laquelle le groupement énamine trifluorométhylé est ajouté au motif aminé. Cela conduit à augmenter les sites de coordination de la molécule et ainsi favoriser la complexation avec différents sels métalliques. Le schéma IV 11 présente le principe général de la réaction.

#### Première étape : synthèse du précurseur, l'éther trifluorométhylé



#### Deuxième étape : condensation de l'antibiotique

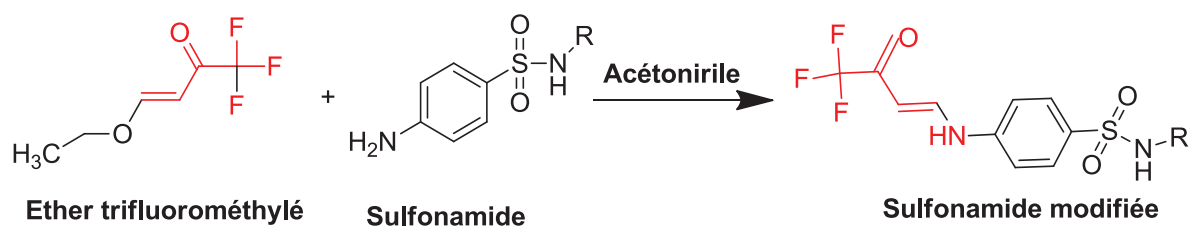
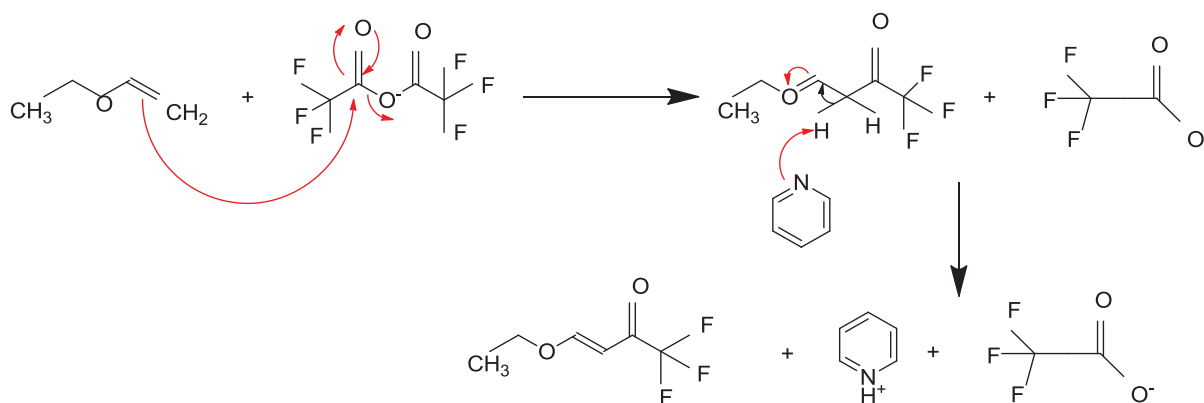


Schéma IV 11 : Réaction générale de la condensation de l'antibiotique.

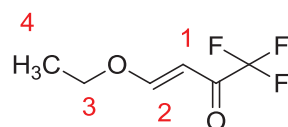
#### IV.5 .2. Préparation de l'éther trifluorométhylée

Comme nous avons vu précédemment, la réaction de condensation des sulfonamide s'effectuent en deux étapes : la première étape consiste à former le précurseur (l'énamine trifluorométhylé) lequel sera engagé dans la réaction de condensation. La synthèse de ce dernier nécessite l'utilisation d'un éthyl vinyle éther et de l'anhydride trifluoroacétique en présence de pyridine dans le dichlorométhane anhydre.<sup>96</sup> Le mécanisme détaillé de cette réaction est présenté sur le (Schéma IV12). La réaction est réalisée dans des conditions opératoires douces et sous atmosphère inerte de diazote et en milieu anhydre en raison de la forte réactivité de l'anhydride trifluoroacétique et de son potentiel risque d'hydrolyse en acide trifluoroacétique (Voir le protocole détaillé dans l'annexe IV8).

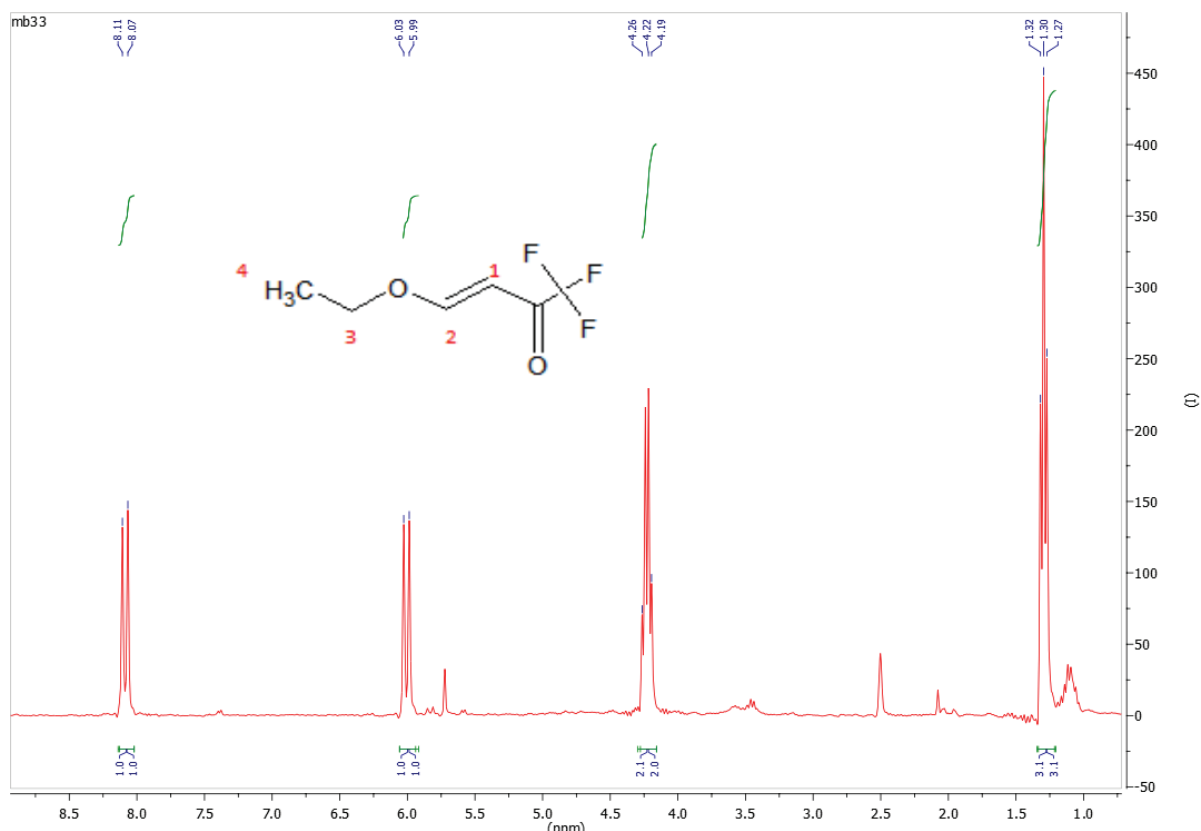


**Schéma IV12** : Mécanisme de synthèse de l'éther trifluorométhylé

- L'étape de synthèse de l'éther trifluorométhylé est une étape importante car ce composé est le précurseur indispensable pour générer la réaction d'addition du motif « enaminone ». Il se présente sous forme d'une huile jaune. Après synthèse, la CCM (Chromatographie sur Couche Mince) du milieu réactionnel révèle la migration d'une tache unique. L'analyse du spectre RMN  $^1\text{H}$  est présentée sur la **Figure IV 36**.



**Figure IV 35** : Structure de l'éther trifluorométhylé

IV.5 .2.a. la caractérisation RMN  $^1\text{H}$ 

**Figure IV 36** : Spectre RMN  $^1\text{H}$  dans  $\text{DMSO-d}_6$  de l'éther trifluorométhylé synthétisé.

L'attribution des signaux RMN est résumée sur le tableau IV 5. Chaque pic correspond aux protons de la molécule. De plus, la constante de couplage  $J_{12} = 12.2$  Hz démontre que seul l'isomère « *trans* » est présent dans le  $\text{DMSO}$ . Enfin, la RMN  $^{19}\text{F}$  (**Figure IV 37**) montre un seul pic à  $-77.42$  ppm, caractéristique des 3 fluors équivalents de l'éther trifluorométhylé. L'ensemble de nos résultats confirme que notre produit synthétisé est suffisamment pur pour pouvoir être engagé dans la réaction de condensation de l'antibiotique

Déplacement chimique (ppm)	Multiplicité	Intégrale	J(Hz)	Attribution
8.07	D	1	12.2	H <sub>1</sub>
5.99	D	1	12.2	H <sub>2</sub>
4.19	Q	2.1	7.0	H <sub>3</sub>
1.30	T	3.1	7.0	H <sub>4</sub>

Tableau IV5 : Attribution du spectre RMN <sup>1</sup>H de l'éther trifluorométhylé

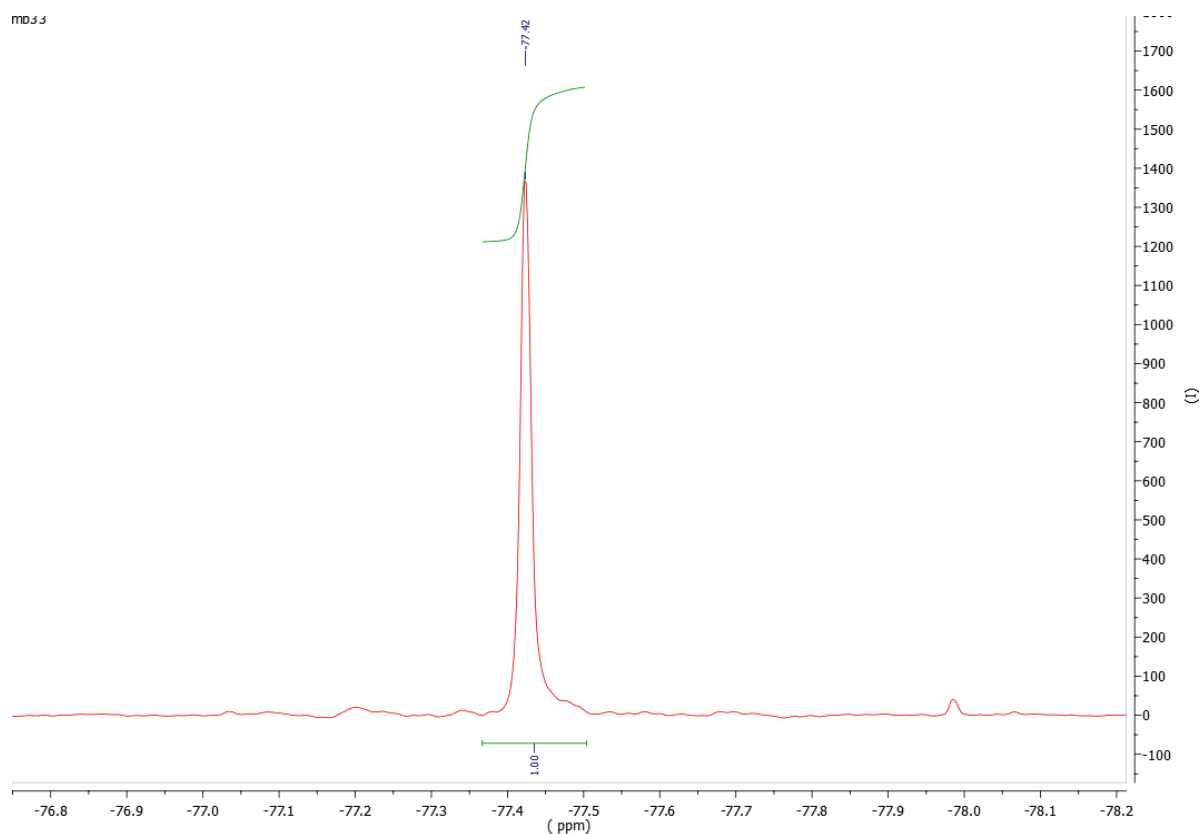


Figure IV37 : Spectre <sup>19</sup>F de l'éther trifluorométhylé réalisé dans le DMSO

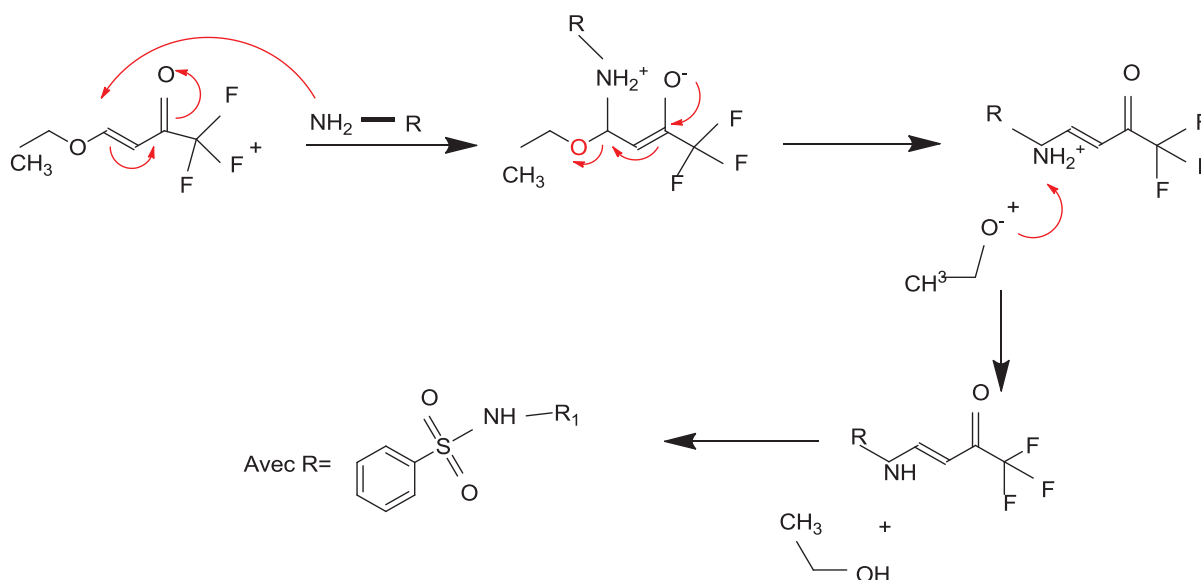


### IV.5.3. La condensation de l'antibiotique

Cette étape permet d'augmenter les sites de coordination de l'antibiotique de départ. Cette condensation a été réalisée sur trois antibiotiques appartenant à la famille des sulfonamides. Nous présenterons de façon détaillée les trois sulfonamides. Nous avons suivi la même procédure de synthèse et caractérisation pour chaque sulfonamide.

Après synthèse, le sulfonamide modifié se présente sous forme d'une poudre jaune. L'analyse CCM (éluant composé de 60% d'éther de pétrole et 40% d'acétone) révèle une tâche unique. (Voir le protocole dans l'annexe IV 8).

#### IV.5.3.a. Mécanisme de réaction



*Schéma IV 13* : Mécanisme de condensation de la sulfonamide

### IV.5.4. Condensation de la sulfadiazine

Dans cette partie et comme nous l'avons signalé dans l'introduction nous allons présenter nos travaux dédiés à la synthèse de trois nouveaux ligands modifiés de type sulfonamide pour lesquels la RMN  $^1\text{H}$  a été réalisée afin de caractériser la molécule en solution et l'électrochimie pour déterminer le degré d'oxydoréduction. Le schéma IV14 présente la réaction de condensation de la sulfadiazine

## IV.5.4.a .Mécanisme de réaction

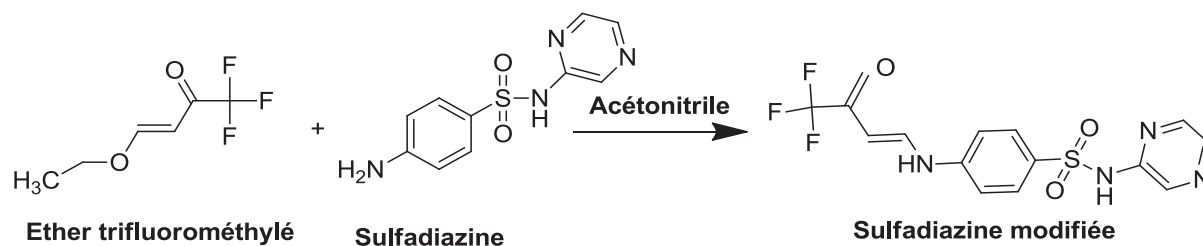
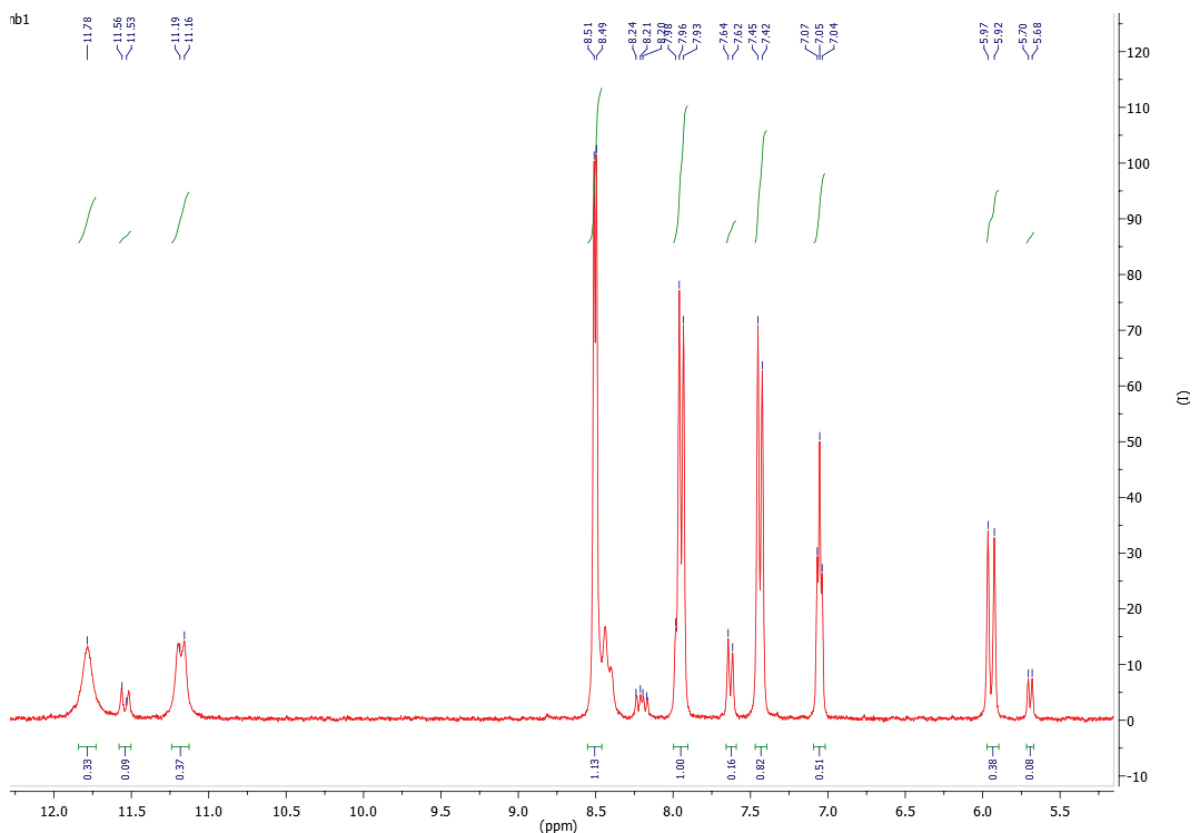
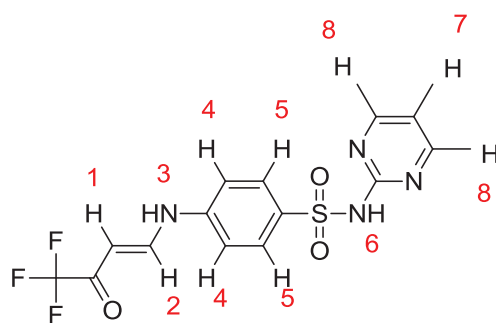


Schéma IV 14 : Réaction de condensation de la sulfadiazine modifiée

IV.5.4.b. Caractérisation RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO  $d_6$ ) de la sulfadiazine modifiée

Le spectre RMN  $^1\text{H}$  présenté sur la figure IV 38 réalisé est comparé à celui de la sulfadiazine non modifiée (voir figure IV4, annexe 9).

Figure IV 38 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  de la sulfadiazine modifiée réalisée dans le DMSO

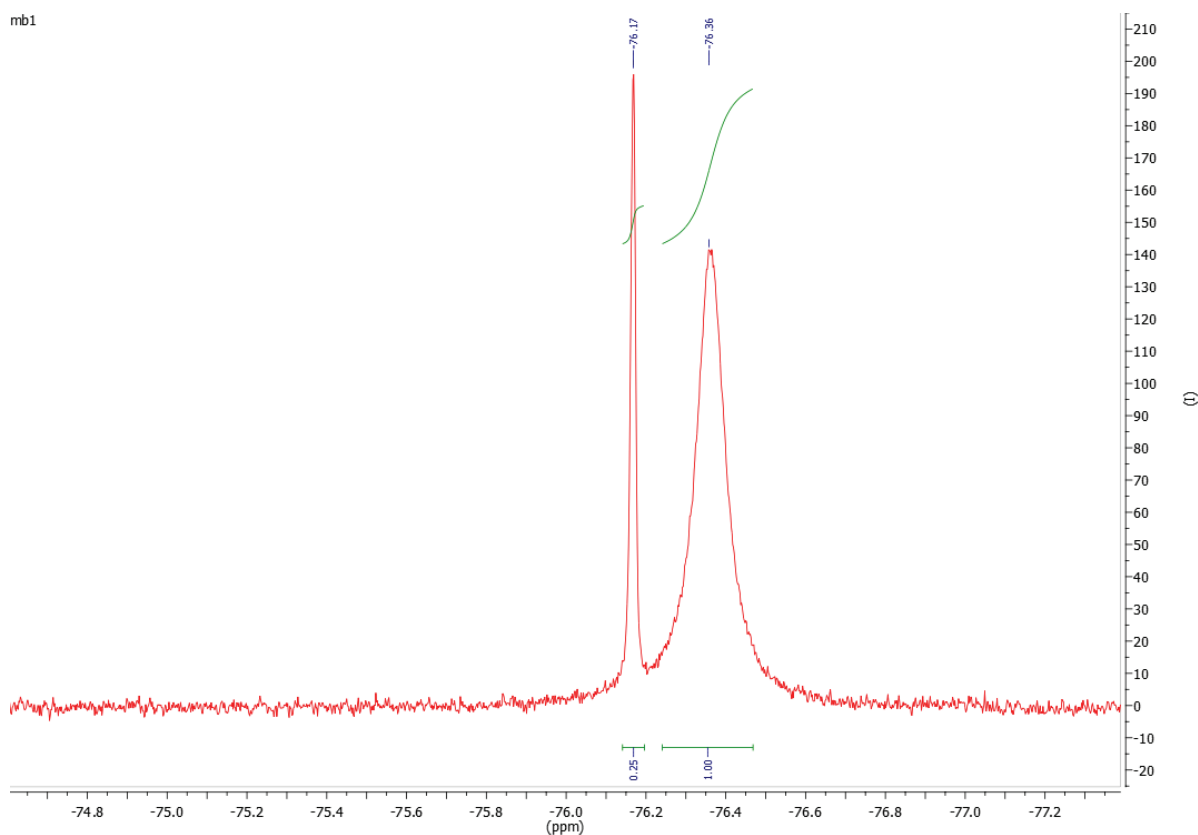


**Figure IV 39** : Structure de la sulfadiazine modifiée

### -Attribution des pics RMN $^1\text{H}$

$\delta$  (ppm) : **5,7** (1H, d, cis,  $J = 7,4$  Hz, H-1) ; **5,92** (1H, d, trans,  $J = 12,3$  Hz, H-1) ; **7,07** (1H, t,  $J = 4,7$  Hz, H-7) ; **7,45** (2H, d,  $J = 8,3$  Hz, H-4) ; **7,64** (2H, d,  $J = 8,7$  Hz, H-4) ; **7,98** (2H, d,  $J = 7,4$  Hz, H-5) ; **8,20** (1H, dd, cis,  $J = 12,4/7,6$  , H-2) ; **8,4** (1H, dd, trans,  $J = 12,4/9,6$  Hz, H-2), **8,5** (2H,d, $J = 4.8$ ,H-8) ; **11,19** (1H,d, trans , $J = 8,7$ ,H-3) ; **11,5** (1H,d,cis, $J = 8,7$ ,H-3) ; **11,78** (1H, s, H-6).

Nous pouvons observer la disparition du doublet caractéristique de groupement  $\text{NH}_2$  (6.5 ppm). De même, on distingue clairement les protons éthyléniques  $\text{CH}=\text{CH}$  à 5.68/5.92 ppm et 8,2/8,4ppm. Ce déplacement chimique caractérise le groupement « énamine éther trifluorométhylé ». Par ailleurs, il ressort des constantes de couplage  $J_{12}$  à 7.4 Hz et 12.3 Hz que le produit synthétisé existe sous 2 formes : 15% d'isomère « cis » ( $J_{12} = 7.4$ ) et 85% d'isomère « trans » ( $J_{12} = 12.3$  Hz).

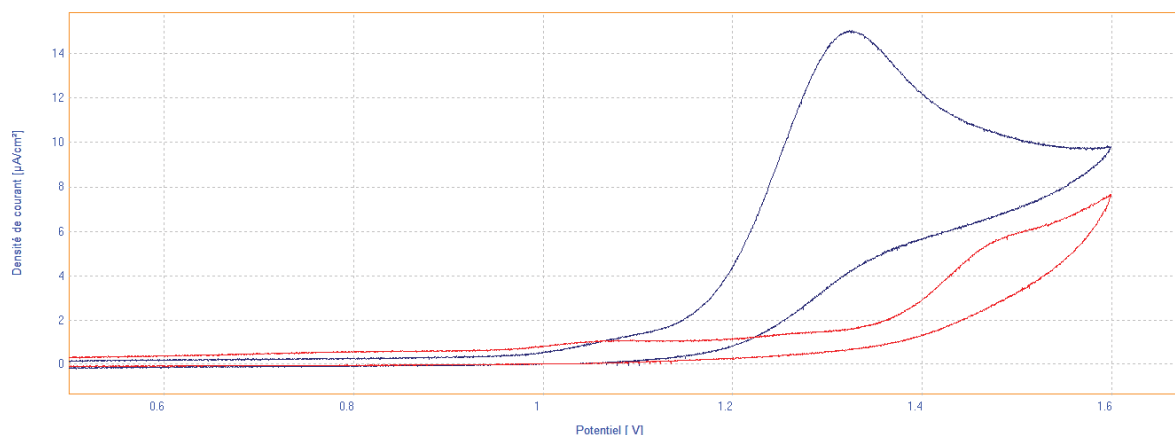


**Figure IV 40** : Spectre  $^{19}\text{F}$  de la sulfadiazine modifiée réalisée dans le DMSO

Le spectre RMN  $^{19}\text{F}$  de la figure IV 40 montre deux singlets à  $-76.17$  ppm et  $-76.36$  ppm. Ces deux pics pourraient correspondre aux deux formes de la molécule « cis » et « trans » confirmant alors le spectre RMN du  $^1\text{H}$ . Cependant, nous ne pouvons expliquer à ce jour les formes différentes des deux singlets, l'un large et l'autre fin.

#### IV.5.4. c. La caractérisation électrochimique (voltammétrie cyclique) de la sulfadiazine modifiée.

Le comportement électrochimique des sulfonamides a déjà été publié <sup>32,111</sup>. En particulier on observe, pour toute cette famille de composés, un pic d'oxydation irréversible caractéristique de l'oxydation de la fonction amine. La réaction de condensation conduit à la substitution du groupement amine en un groupement « énamine » plus difficilement oxydable. Nous attendons donc, du point de vue électrochimique, une disparition voire un décalage du pic d'oxydation caractéristique de  $\text{NH}_2$ . Le protocole expérimental de la voltammétrie cyclique est détaillé à l'annexe IV12.

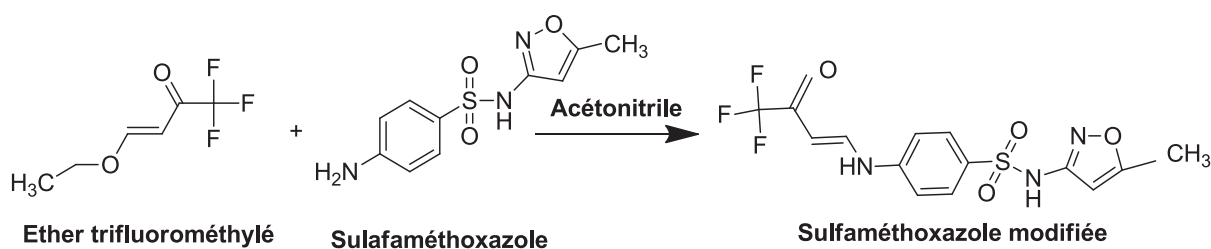


**Figure IV 41** : Voltammétrie cyclique de la sulfadiazine et sulfadiazine modifiée à 50 mv/s dans le DMF (En bleu la sulfadiazine et en rouge la sulfadiazine modifiée)

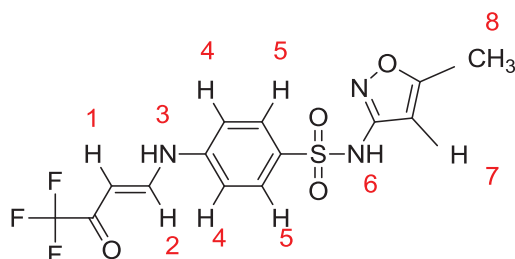
La figure IV 41 montre la superposition des voltammogrammes de la sulfadiazine (en bleu) et de la sulfadiazine modifiée (en rouge). La sulfadiazine de départ présente un pic d'oxydation irréversible vers un potentiel à 1,32 V. En revanche, ce pic disparaît pour la sulfadiazine modifiée. Ce comportement confirme encore une fois l'absence du groupement amine dans notre composé synthétisé. Ce phénomène est bien sûr généralisé aux autres composés de la famille.

#### IV.5.5. Condensation de la sulfaméthoxazole

##### IV.5.5.a. Mécanisme de réaction



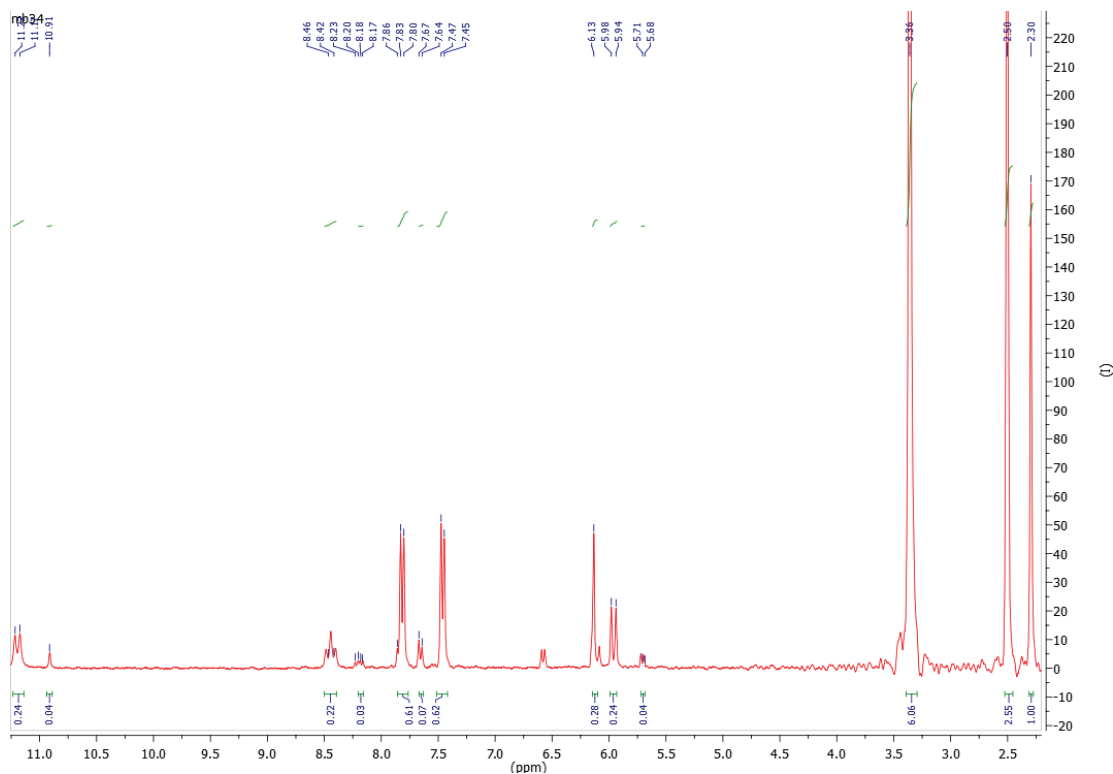
**Schéma IV 15** : Réaction de la condensation de la sulfaméthoxazole



**Figure IV 42** : Structure d'un sulfaméthoxazole modifiée

IV.5.5.b. Caractérisation RMN  $^1\text{H}$  (300MHz, DMSO  $d_6$ ) de la sulfaméthoxazole modifiée

Le spectre RMN  $^1\text{H}$  sont présentés sur la figure IV 43. Ce spectre est comparé au spectre de la sulfaméthoxazole (voir annexe IV10, figure IV 5).



**Figure IV 43** : Spectre RMN  $^1\text{H}$  de la sulfaméthoxazole modifiée réalisée dans le DMSO

## Attribution des pics RMN

Le spectre RMN  $^1\text{H}$  (figure IV 43) présente quatre doublets à 8,2/8,4 et à 5,7/5,9 ppm qui correspondent aux protons éthyléniques  $\text{CH}=\text{CH}$ . Ce déplacement chimique caractérise le groupement « énamine éther trifluorométhylé ». De même, nous remarquons bien la disparition du doublet caractéristique de groupement  $\text{NH}_2$  (6,5 ppm). Les constantes de couplage  $J_{12}=7,4$  Hz et  $J_{12}=12,3$  Hz ont confirmé que notre produit synthétisé existe sous 2 formes : 15% d'isomère « cis » ( $J_{12}=7,4$ ) et 85% d'isomère « trans » ( $J_{12}=12,3$  Hz).

. Le tableau IV 6 présente l'attribution de pics RMN  $^1\text{H}$  de ce spectre

Déplacement Chimique (ppm)	Multiplicité	J(Hz)	Attribution
2.2	s	/	CH <sub>3</sub>
2.2	s	/	DMSO
3.3	s	/	H <sub>2</sub> O
5.7	d	6.3	H <sub>1</sub> cis
5.9	d	12.2	H <sub>1</sub> trans
6.1	s	/	H <sub>7</sub>
7.4	d	8.3	H <sub>4</sub>
7.6	d	8.5	H <sub>4</sub>
7.8	d	8.6	H <sub>5</sub>
8.2	dd	7.17/12.22	H <sub>2</sub> trans
8.4	Massif	/	H <sub>2</sub> cis
10.91	Massif	/	NH
11.21	0.36	12.3	NH

**Tableau IV 6** : Attribution des pics RMN <sup>1</sup>H d'un sulfaméthoxazole modifiée

Le spectre RMN <sup>19</sup>F de la figure IV 44 nous a permis de localiser l'ensemble de protons : les deux singulets à -76,21 ppm et -76,39 ppm correspondent aux deux formes de la molécule « cis » et « trans » confirmant alors le spectre RMN du <sup>1</sup>H.

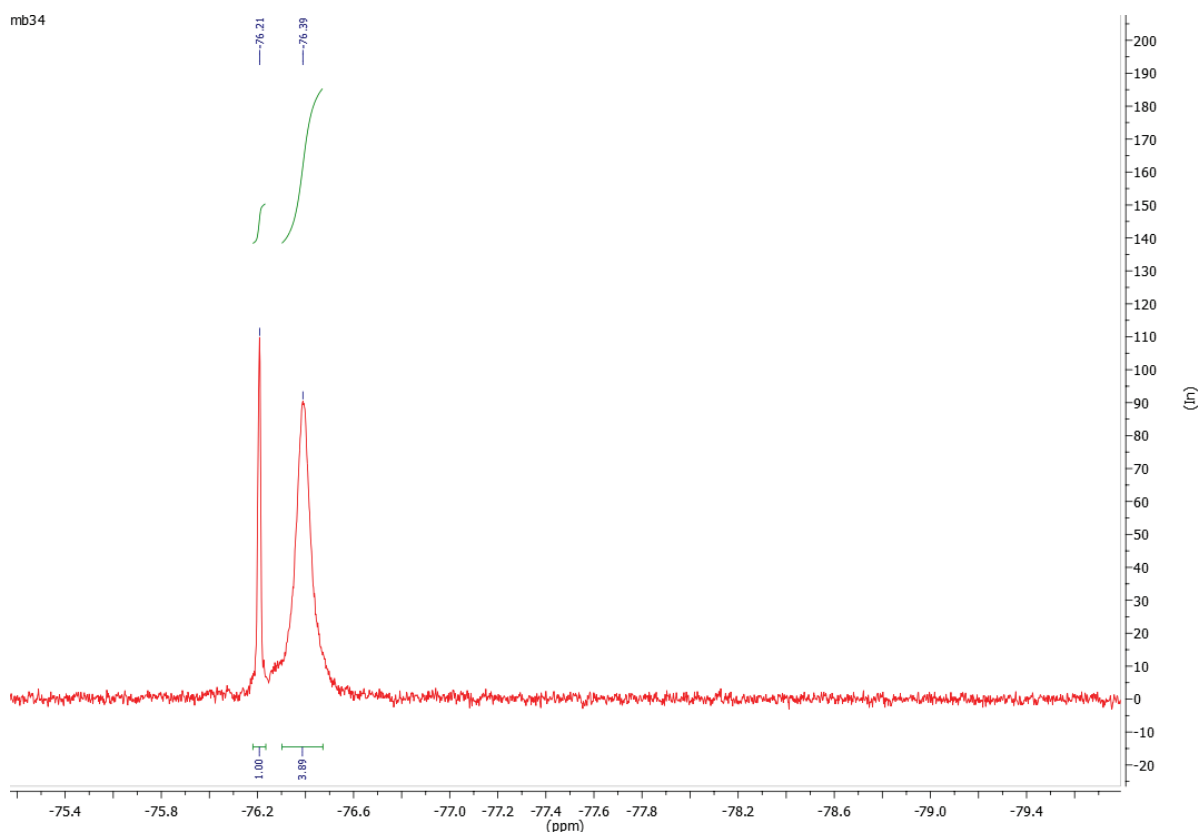


Figure IV44 : Spectre  $^{19}\text{F}$  de la sulfaméthoxazole modifiée réalisée dans le DMSO

#### IV.5.5. c. La caractérisation électrochimique (voltammétrie cyclique) de la sulfaméthoxazole modifiée

La figure IV45 montre la superposition des voltammogrammes de la sulfaméthoxazole (en bleu) et de la sulfaméthoxazole modifiée (en rouge).

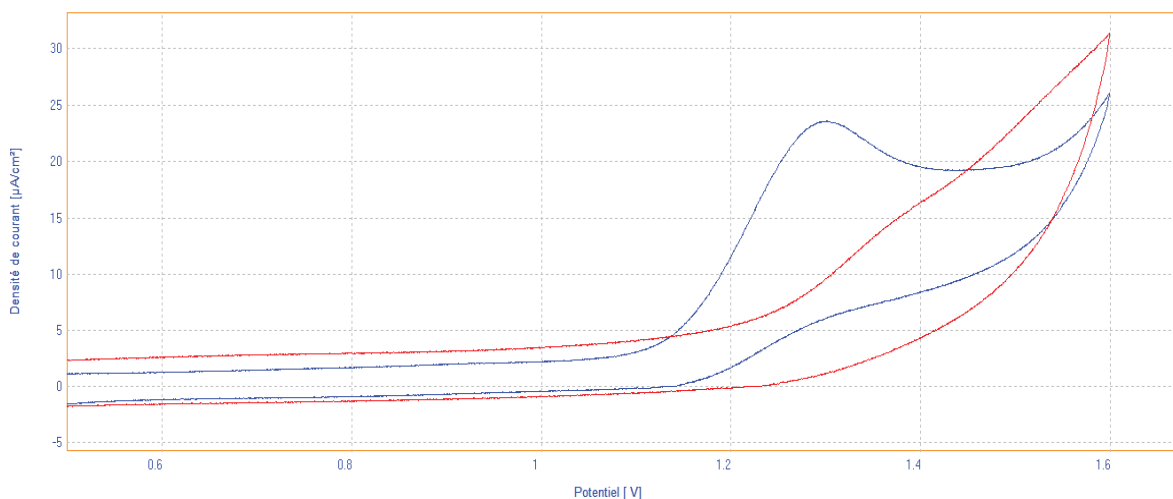


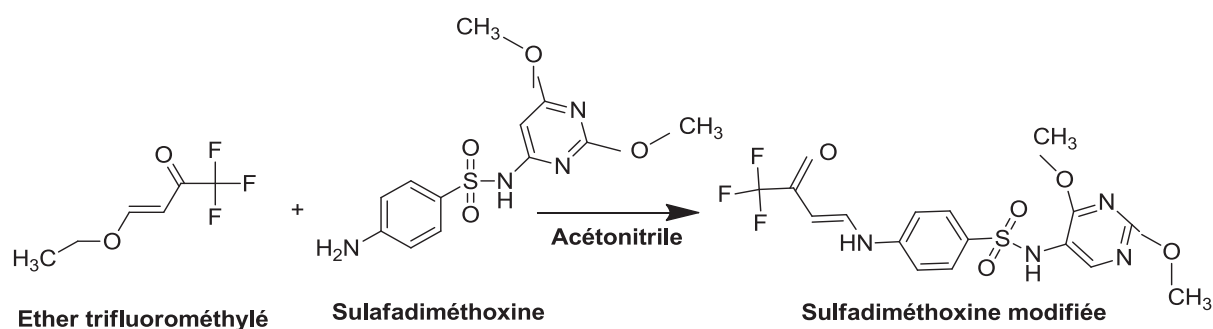
Figure IV45 : Voltammétrie cyclique de la sulfaméthoxazole (en bleu) et sulfaméthoxazole modifiée (en rouge) à 300 mv/s et dans le DMF.



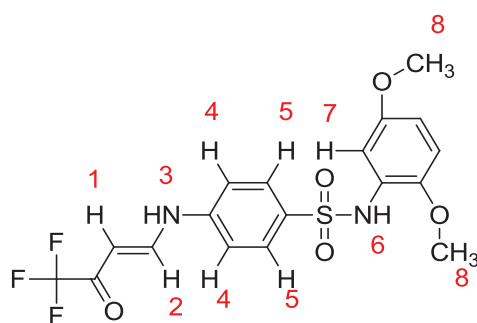
On observe clairement sur le ligand non modifiée (sulfaméthoxazole) la présence du pic d'oxydation irréversible vers un potentiel à 1,30 V caractéristique du groupement amine. En revanche, ce pic disparaît pour la sulfaméthoxazole modifiée, ce qui explique et confirme notre analyse RMN  $^1\text{H}$  concernant l'absence du groupement amine dans notre composé synthétisé.

#### IV.5.6. Condensation de la sulfaméthoxine

##### IV.5.6.a. Mécanisme de réaction



*Schéma IV 16* : Réaction de la condensation de la sulfadiméthoxine



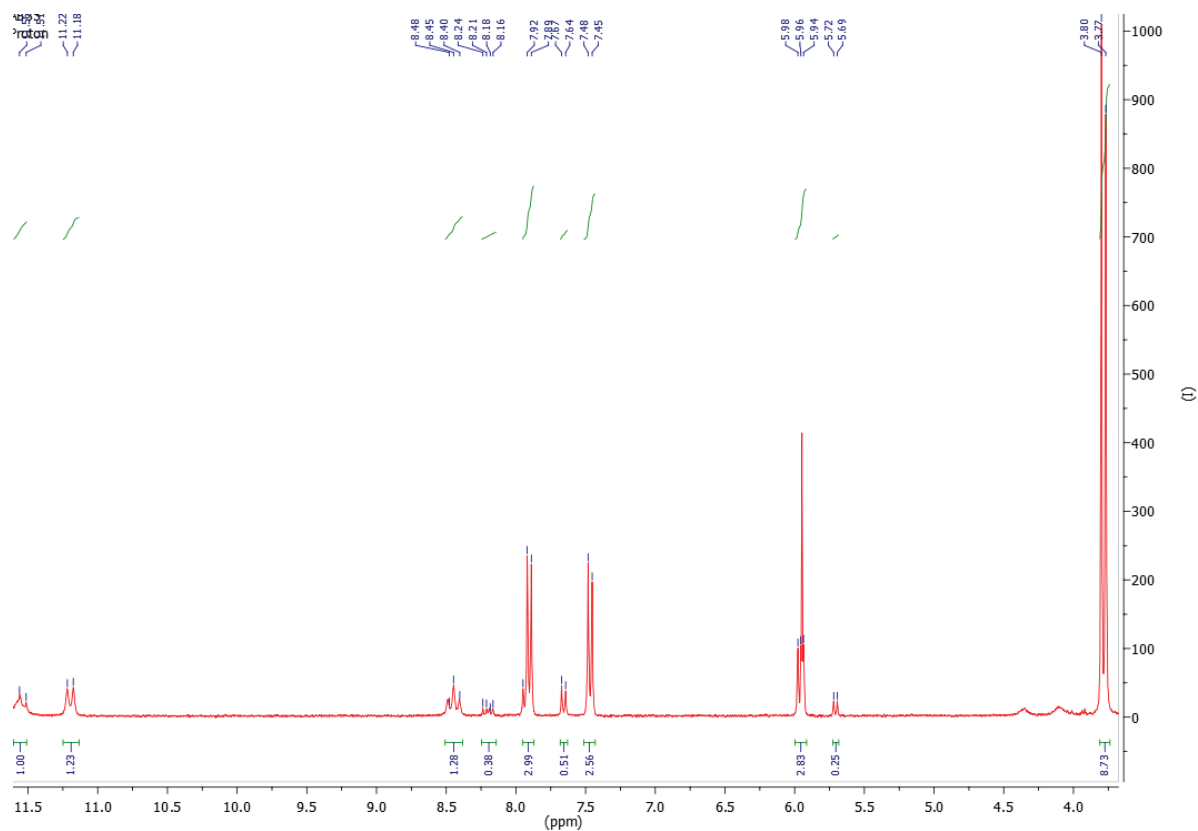
*Figure IV 46*: Structure de la sulfadiméthoxine modifiée

#### IV.5.6.b. Caractérisation RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO $d^6$ ) de la Sulfaméthoxine modifiées

Sulfadiméthoxine modifiée RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO)

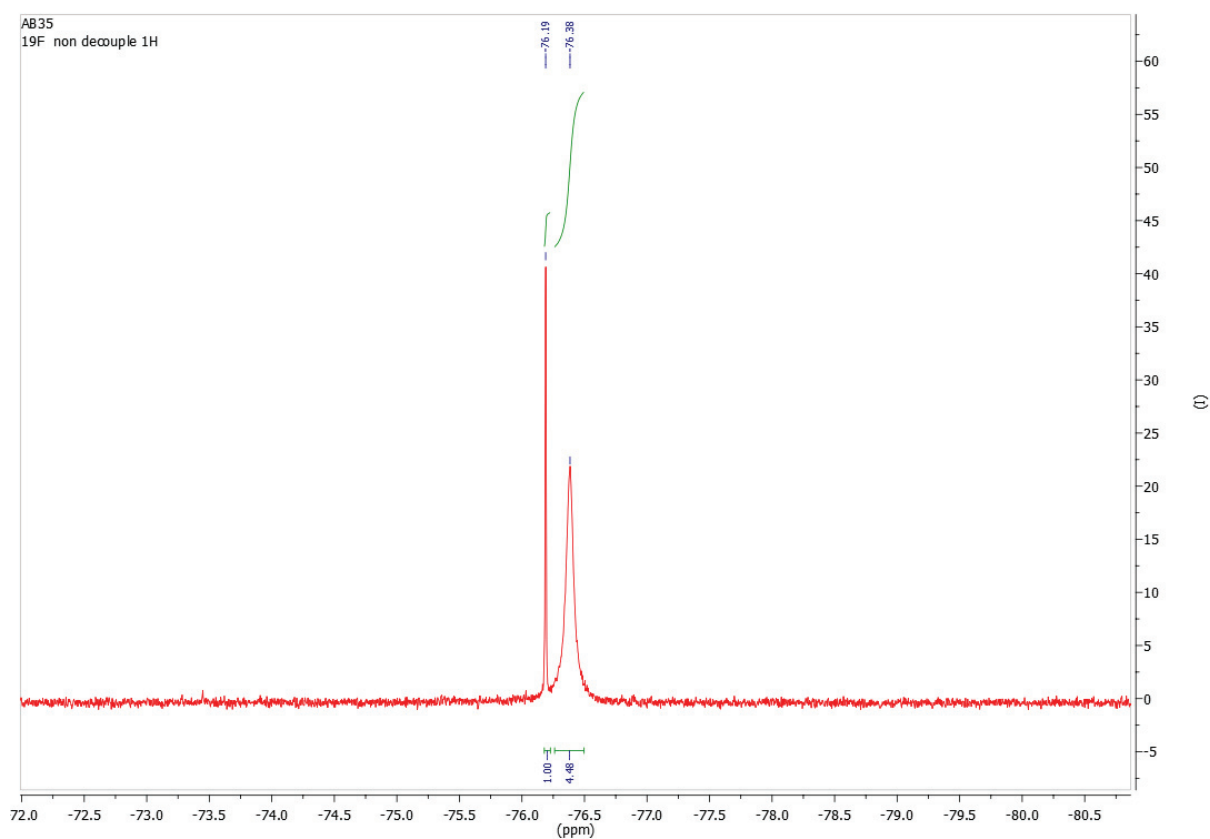
$\delta(\text{ppm})$  : **3,8** ( 6H,s,  $J=9,3$ , H-8 ) ; **5,71** (1H, d, cis,  $J=7,6$ , H-1) ; **5,97** (1H,d, trans,  $J = 12,4$  , H-1) ; **7,48** (2H, d, trans,  $J = 8.7$  Hz, H-4) ; **7,67** (2H, d, cis,  $J = 8.7$ , H-4) ; **7,92** (2H, d,  $J = 9$  ,

H-5) ; **8,2** (1H, dd, cis,  $J = 7,5/13,5$ , H-2) ; **8,45** (1H, t, trans,  $J = 11,3$ , H-2) ; **11,20** (1H, d,  $J = 12,7$ , H-3) ; **11,54** (1H, d,  $J = 14,3$ Hz, H-3).



**Figure IV 47** : Spectre RMN  $^1\text{H}$  de la sulfadiméthoxine modifiée réalisée dans le DMSO

Les résultats de l'analyse RMN  $^1\text{H}$  (figure IV 47) ont permis de localiser l'ensemble de protons. Les quatre doublets à 5.71/5.97 ppm et à 8.2/8.45 ppm caractérisent le groupement « énamine éther trifluorométhylé ». Par ailleurs, on observe la disparition du doublet caractéristique de groupement  $\text{NH}_2$ , confirmé aussi par électrochimie avec la disparition du pic d'oxydation irréversible vers un potentiel de 1,34 V (**Figure IV49**).

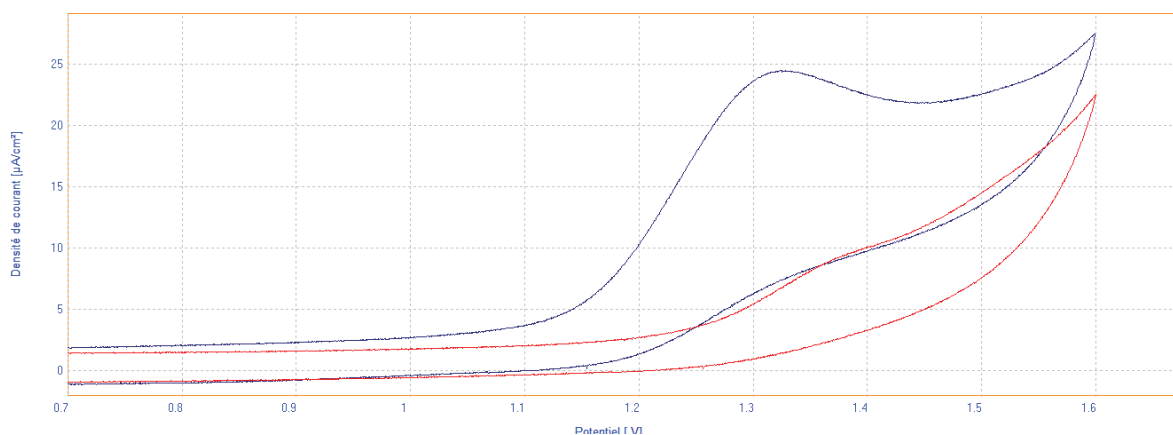


**Figure IV48** : Spectre  $^{19}\text{F}$  de la sulfadiméthoxine modifiée réalisée dans le DMSO

Le spectre RMN  $^{19}\text{F}$  de la figure IV 48 montre deux singlets à  $-76.19$  ppm et  $-76.38$  ppm. Ces deux pics pourraient correspondre aux deux formes de la molécule « cis » et « trans » confirmant alors le spectre RMN  $^1\text{H}$ .

#### IV.5.6.c. Caractérisation électrochimique (voltammétrie cyclique) de la Sulfaméthoxine modifiée

La figure IV49 montre la superposition des voltammogrammes de la sulfadiméthoxine (en bleu) et de la sulfadiméthoxine modifiée (en rouge).



**Figure IV 49:** Voltammétrie cyclique de la sulfadiméthoxine et sulfadiméthoxine modifiée à 150 mV/s dans le DMF

#### IV.6. Synthèse des complexes

Pour complexer les sulfonamide modifiée, nous avons mis en œuvre différentes méthodes de synthèse et avec des sels métalliques variés de cuivre(II), zinc(II), cobalt(II) et argent(I). On peut notamment citer l'utilisation de différentes bases (KOH, NaOH,  $ET_3N$ ) ou de co-ligands (azoles ou 2-bromopyridine) en procédant à température ambiante ou en chauffant à reflux. Dans la plupart des cas, nous avons obtenus des solutions colorées que nous avons laissé en cristallogénèse dans le but d'obtenir des monocristaux analysables par diffraction des rayons X. Cependant, toutes nos tentatives afin d'aboutir à des cristaux ont échoués.

## **V. Conclusion générale**

### V. Conclusion générale

Ce travail de thèse avait comme objectif primordial la synthèse de nouveaux composés antimicrobiens et l'étude de leur activité antibactérienne. Pour cette étude, nous avons utilisé différents ions métalliques que nous avons coordonné à des antibiotiques de type sulfonamides, et quinolones. Le choix de ces antibiotiques était basé sur leurs propriétés antibactériennes et le fait qu'ils possèdent des atomes donneurs qui en font de bons ligands. Il s'agit d'un domaine de recherche très actif. En effet, la coordination d'ions métalliques par des molécules organiques antibiotiques doit permettre d'obtenir une meilleure activité en les réunissant sur une molécule unique (complexe) par synergie des activités antibiotiques et antiseptiques. Cela doit aussi permettre la diminution des risques de sélection de mutants résistants.

Dans ce mémoire, nous avons présenté un mécanisme de synthèse simple et efficace à partir de ligands bioactifs et d'ions métalliques, conduisant à l'obtention d'entités sous forme de monocristaux essentiels, pour l'étude structurale par diffraction des rayons X. Nous avons ainsi synthétisé, isolé et caractérisé 7 nouveaux complexes. Pour les monomères de zinc **5**, **6**, et **7**, la comparaison du diagramme de poudre expérimental avec celui simulé à partir de l'analyse structurale a démontré l'homogénéité de nos échantillons. Pour les complexes à base de quinolones, l'analyse spectrale par Infrarouge a confirmé les modes de coordinations de la fonction carboxylate déterminés par l'analyse structurale par diffraction des rayons X, soit bidentate, soit monodentate.

Au cours de notre travail de thèse et dans le but d'augmenter les sites de coordination et ainsi favoriser la complexation, nous avons synthétisé et caractérisé de nouvelles sulfonamide par fonctionnalisation par des enaminoles. La synthèse a été effectuée en deux étapes. D'abord la synthèse de l'éther trifluorométhylé puis la condensation de l'antibiotique. Trois molécules de cette famille (sulfadiazine, sulfadimthoxazole, sulfadiméthoxine) ont ainsi été modifiées avec succès et caractérisés par différentes méthodes d'analyse telle que la RMN et l'électrochimie. Hélas les diverses tentatives de complexation que nous avons mise en œuvre ont échouées.

## Conclusion générale

---

Notre travail a cependant conduit à un résultat majeur qui est l'obtention du premier modèle de complexe mixte  $[\text{Zn}(\text{Q1})_2(\text{L1H}_2)]\text{ClO}_4$  (**7**). A partir d'un mode de synthèse rapide et simple nous avons pu assembler deux antibiotiques dans un même complexe. La question qui se posait était « *est-ce que ce type d'assemblage est biologiquement plus efficace ?* ». Pour répondre à cette question, l'obtention des complexes **5** et **6** a été essentielle car, ils correspondent aux monomères de Zn(II) avec chacun des ligands utilisés, la sulfonamide L1H pour **5**,  $[\text{Zn}(\text{L1})_2(\text{H}_2\text{O})(\text{NH}_3)]$  et la quinolone Q1H pour **6**,  $[\text{Zn}(\text{Q1H})_2(\text{Q1})](\text{ClO}_4)$ . Ainsi à partir de l'étude comparative de l'activité antibactérienne en solution des trois complexes (**5**, **6** et **7**) et des antibiotiques parents sur des souches pathogènes sélectionnées, nous avons pu clairement démontrer que le complexe mixte (**7**) a une meilleure efficacité contre toutes les bactéries testées.

Notre travail complète les connaissances scientifiques sur les complexes antibactériens à base métal-antibiotique et ouvre la voie pour le développement de nouveaux médicaments de type antibiotiques.

# **Description de l'appareillage**



## Description de l'appareillage

---

### Diffraction des rayons X

Les mesures de diffraction des rayons X sur monocristal ont été réalisées à l'aide d'un diffractomètre de type Oxford Gemini (source au Molybdène  $\lambda = 0.7173 \text{ \AA}$ ), généralement à température ambiante. Les données ont ensuite été traitées (intégration) à l'aide des programmes affiliés au diffractomètre (crystalis). A toutes les données de tous les enregistrements a été appliqué une correction d'absorption (analytical) basée sur la forme du cristal et la formule brute du complexe. Les structures ont été résolues par le programme *SIR97* et affinées à l'aide du programme *Crystals*. Tous les paramètres des déplacements atomiques pour tous les atomes, sauf les atomes d'hydrogène, ont été affinés de façon anisotropiques. Les atomes d'hydrogène, quant à eux, ont été positionnés à la densité électronique résiduelle soit en tenant compte de la présence de potentielles liaisons hydrogènes, soit en fonction de l'hydrogène considéré. Dans tous les cas, le modèle riding a été appliqué lors de l'affinement (contraintes sur les longueurs de liaisons, sur les paramètres de déplacements atomiques).

Pour chaque structure cristalline, les conditions d'enregistrements ainsi que les résultats de l'affinement sont regroupés dans un tableau en Annexes du chapitre considéré. Les angles de liaison ainsi que les longueurs de liaison et les distances importantes sont rassemblées dans un tableau en Annexes du chapitre.

### Diffractomètre poudre :

La diffraction des rayons X sur poudre (PXRD) a été réalisée sur un diffractomètre PANalytical XpertPro MRD.

### Spectroscopie Infrarouge

Les spectres FT-IR ont été réalisés de  $4000$  à  $200 \text{ cm}^{-1}$  avec un Nicolet 380 FT-IR spectromètre FT-IR couplé avec le total atténué Accessoire de réflectance (ART).

### Spectroscopie RMN

La spectroscopie RMN a été réalisée sur un spectromètre AVS 300 Bruker au centre commun de RMN à l'université de Claude Bernard Lyon 1. Le logiciel MestReNova a été utilisé pour visualiser et calculer les paramètres (intégrales, pics) des spectres RMN.

## Description de l'appareillage

---

### Concentration minimale inhibitrice :

L'absorbance a été mesurée à 600 nm à l'aide d'un lecteur de plaques (Infinite® M 200 PRO, NanoQuant plate, Tecan, France). Les résultats ont été comparés à 100% du témoin négatif

**Mesures électrochimique :** les mesures électrochimiques ont été enregistrés sur un orgalys utilisant une cellule électrochimique avec trois électrodes : une électrode de travail de carbone vitreux, une électrode saturée de calomel (ESC) comme référence et une électrode de platine comme électrode auxiliaire, les mesures sont faites dans la solution de N,N-diméthylormamide (DMF) comme solvant et du sel tétrabutylammonium tétrafluoroborate comme électrolyte support à la concentration de 0,1 M .Le tout est mis sous agitation et sous atmosphère inerte. Avant chaque rajout de réactif, un enregistrement du milieu solvant seul est réalisé afin de vérifier sa pureté. On rajoute la sulfonamide à une concentration précise de l'ordre de  $2 \cdot 10^{-3} \text{M}$ .

# **Annexes**

## Annexe

---

### Annexe III 1

#### **Caractérisation Diffraction des RX**

Synthèse de complexe  $[\text{Cu}(\text{Q1})_2(\text{H}_2\text{O})] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

Tableau III 1 : Données Cristallographique de  $[\text{Cu}(\text{Q1})_2(\text{H}_2\text{O})] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

Tableau III 2 : Longueurs [ $\text{\AA}$ ] et angles de liaison [ $^\circ$ ] dans le complexe  $[\text{Cu}(\text{Q1})_2(\text{H}_2\text{O})] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

### Annexe III 2

Synthèse de complexe  $\{\text{Ag}_2(\text{Q})_2(\text{H}_2\text{O})_2\}_n \cdot n\text{H}_2\text{O}$ .

Tableau III 3 : Données Cristallographique de  $\{\text{Ag}_2(\text{Q})_2(\text{H}_2\text{O})_2\}_n \cdot n\text{H}_2\text{O}$ .

Tableau III 4 : Longueurs [ $\text{\AA}$ ] et angles de liaison [ $^\circ$ ] dans le complexe  $\{\text{Ag}_2(\text{Q})_2(\text{H}_2\text{O})_2\}_n \cdot n\text{H}_2\text{O}$ .

### Annexe III 3

Synthèse de complexe  $[(\text{Zn}(\text{Q}_3)_2(\text{H}_2\text{O}))].3\text{H}_2\text{O}$

Tableau III 5 : Données Cristallographique  $[(\text{Zn}(\text{Q}_3)_2(\text{H}_2\text{O}))].3\text{H}_2\text{O}$

Tableau III 6 : Longueurs [ $\text{\AA}$ ] et angles de liaison [ $^\circ$ ] dans le complexe  $[(\text{Zn}(\text{Q}_3)_2(\text{H}_2\text{O}))].3\text{H}_2\text{O}$

### Annexe III 4

Synthèse de complexe  $[(\text{Zn}(\text{Q2})(\text{H}_2\text{O}))].3\text{H}_2\text{O}$

Tableau III 7 : Données Cristallographique  $[(\text{Zn}(\text{Q2})(\text{H}_2\text{O}))].3\text{H}_2\text{O}$

Tableau III 8 : Longueurs [ $\text{\AA}$ ] et angles de liaison [ $^\circ$ ] dans le complexe  $[(\text{Zn}(\text{Q2})(\text{H}_2\text{O}))].3\text{H}_2\text{O}$

### Annexe III 5

Synthèse de complexe  $[\text{Zn}(\text{L1})_2(\text{H}_2\text{O})(\text{NH}_3)]$

Tableau III 9 : Données Cristallographique  $[\text{Zn}(\text{L1})_2(\text{H}_2\text{O})(\text{NH}_3)]$

## Annexe

---

Tableau III 10 : Longueurs [ $\text{\AA}$ ] et angles de liaison [ $^\circ$ ] dans le complexe  $[\text{Zn}(\text{L1})_2(\text{H}_2\text{O})(\text{NH}_3)]$

### Annexe III 6

Synthèse de complexe de  $[\text{Zn}(\text{Q2H})_2(\text{Q2})(\text{ClO}_4)^-]$

Tableau III 11 : Données Cristallographique  $[\text{Zn}(\text{Q2H})_2(\text{Q2})(\text{ClO}_4)^-]$

Tableau III 12 : Longueurs [ $\text{\AA}$ ] et angles de liaison [ $^\circ$ ] dans le complexe  $[\text{Zn}(\text{Q2H})_2(\text{Q2})(\text{ClO}_4)^-]$

### Annexe III 7

Synthèse de complexe  $[\text{Zn}(\text{Q1})_2(\text{L1H}_2)]^{+1}, \text{ClO}_4^-$

Tableau III 13 : Données Cristallographique  $[\text{Zn}(\text{Q1})_2(\text{L1H}_2)]^{+1}, \text{ClO}_4^-$

Tableau III 14 : Longueurs [ $\text{\AA}$ ] et angles de liaison [ $^\circ$ ], dans le complexe  $[[\text{Zn}(\text{Q1})_2(\text{L1H}_2)]^{+1}, \text{ClO}_4^-]$

### Annexe IV 8

Synthèse de l'éther trifluorométhylé

La condensation de la sulfonamide

### Annexe IV 9

Caractérisation RMN  $^1\text{H}$  de ligand Sulfadiazine

### Annexe IV 10

Caractérisation RMN  $^1\text{H}$  de ligand Sulfaméthoxazole

### Annexe IV 11

Caractérisation RMN  $^1\text{H}$  de ligand Sulfadiméthoxine

### Annexe IV 12

Voltammétrie cyclique des sulfonamides modifiées

### Annexe III 1

#### Synthèse de complexe [Cu(Q1)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)] .6H<sub>2</sub>O

#### Synthèse

A une solution méthanolique (5ml) du ligand de quinolone Q1H (0.05g, 0.139 mmol), on ajoute goutte à goutte une solution méthanolique (5ml) de chlorure de cuivre (0.02g, 1mmol). Après 3 minutes d'agitation à température ambiante, une solution concentrée de NH<sub>3</sub> (25% de volume) a été ajouté lentement jusqu'à l'apparition d'une couleur bleue intense. Après quelques jours de d'évaporation lente, des cristaux bleus (0.0372g) sont récupérés par filtration. Rendement (29%).

**Tableau III 1** : Données Cristallographique de [Cu(Q1)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)].6H<sub>2</sub>O

Formule affinée	C <sub>38</sub> H <sub>56</sub> Cu <sub>1</sub> F <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O <sub>13</sub>
Masse molaire (g.mol <sup>-1</sup> )	906.44
Système cristallin	triclinique
Groupe d'espace	P -1
a (Å)	12.1323(4)
b (Å)	13.3585(6)
c (Å)	16.0606(6)
α (°)	111.727(4)
β (°)	92.956(3)
γ (°)	113.194(3)
V(Å <sup>3</sup> )	2162. (14)
λ(Mo.Kα,Å)	0.7173
Z	2
T(K)	293
D	1.392
μ (mm <sup>-1</sup> )	0,582
réflexions mesurées	10260
R <sub>int</sub>	0,034
R(F)	0.0497
R <sub>w</sub> (F)	0.0553
S	1,09
Nombre de réflexions	6156
Nombre de paramètres raffinés	541
ρ <sub>max</sub> (e Å <sup>-3</sup> )	1.07
ρ <sub>min</sub> (e Å <sup>-3</sup> )	-0.53
Correction d'absorption	analytical

## Annexe

**Tableau III 2 :** Longueurs [Å] et angles de liaison [°] dans le complexe [Cu(Q1)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)].6H<sub>2</sub>O

Cu1. O2	1.9348(19)	N20. C23	1.472(4)
Cu1. O10	1.928(2)	C21. C22	1.508(5)
Cu1. O28	1.935(2)	C23. C24	1.503(6)
Cu1. O33	1.944(2)	C25. C26	1.348(4)
Cu1. O54	2.212(3)	C25. F27.	1.353(3)
O2. C3	1.270(3)	O28. C29.	1.264(4)
C3. C4.	1.447(4)	C29. O30	1.238(4)
C3. C8.	1.421(4)	C29. C31	1.493(4)
C4. C5.	1.403(4)	C31. C32	1.425(4)
C4. C26.	1.405(4)	C31. C37	1.379(4)
C5. N6.	1.395(3)	C32. O33	1.264(3)
C5. C15	1.398(4)	C32. C34	1.449(4)
N6. C7.	1.340(3)	C34. C35	1.406(4)
N6. C12	1.456(3)	C34. C52.	1.404(4)
C7. C8	1.372(4)	C35. N36	1.391(4)
C8. C9	1.499(4)	C35. C41	1.402(4)
C9. O10	1.277(3)	N36. C37	1.345(4)
C9. O11	1.234(4)	N36. C38	1.460(3)
C12. C13	1.488(4)	C38. C39.	1.485(4)
C12. C14	1.486(4)	C38. C40	1.478(5)
C13. C14.	1.487(5)	C39. C40.	1.477(5)
C15. C16.	1.387(4)	C41. C42.	1.384(4)
C16. C25	1.423(4)	C42. N43	1.389(3)
N17. C18	1.459(4)	C42. C51	1.424(4)
N17. C22	1.470(4)	N43. C44	1.463(4)
C18. C19	1.505(4)	N43. C48	1.478(4)
C19. N20	1.455(4)	C44. C45	1.512(4)
N20. C21	1.460(4)	C45. N46.	1.465(4)
N46. C47	1.466(4)	C49. C50	1.505(6)
N46. C49	1.474(4)	C51. C52	1.353(4)
C47. C48.	1.505(4)	C51 . F53	1.352(3)
O2. Cu1. O10	92.30(9)	C8. C9. O11	117.7(3)
O2. Cu1. O28	86.89(9)	O10. C9. O11	123.2(3)
O10. Cu1. O28	162.96(11)	C9. O10. Cu1	131.39(18)
O2. Cu1. O33	170.90(10)	N6. C12. C13	120.6(3)
O10. Cu1. O33	86.03(8)	N6. C12. C14	118.9(2)
O28. Cu1. O33	92.08(9)	C13. C12. C14	60.0(2)
O2. Cu1. O54	95.38(11)	C12. C13. C14	59.9(2)
O10. Cu1. O54	100.38(12)	C13. C14. C12	60.0(2)
O28. Cu1. O54	96.64(12)	C5. C15. C16	121.7(2)
O33. Cu1. O54	93.72(11)	C15. C16. N17	123.0(2)
Cu1. O2. C3	127.19(18)	C15. C16. C25	115.9(2)
O2. C3. C4	118.6(2)	N17. C16. C25	121.1(3)
O2. C3. C8	125.3(2)	C16. N17. C18.	117.7(2)
C4. C3. C8	116.1(2)	C16. N17. C22	118.5(2)

## Annexe

C3. C4. C5	121.7(2)	C18. N17. C22	111.1(2)
C3. C4. C26	120.1(2)	N17. C18. C19	110.0(3)
C5. C4. C26	118.1(2)	C18. C19. N20	111.8(2)
C4. C5. N6	118.6(2)	C19. N20. C21	108.0(2)
C4 . C5. C15	120.5(2)	C19. N20. C23	110.6(3)
N6. C5. C15	120.9(2)	C21. N20. C23	112.0(3)
C5. N6. C7	119.5(2)	N20. C21. C22	110.3(3)
C5. N6. C12	121.3(2)	C21. C22. N17	110.4(3)
C7. N6. C12	118.6(2)	N20. C23. C24	113.5(4)
N6. C7. C8	124.9(3)	C16. C25. C26	123.5(3)
C3. C8. C7	119.0(2)	C16. C25. F27	118.4(2)
C3. C8. C9.	124.6(2)	C26. C25. F27	118.1(3)
C7. C8. C9	116.4(2)	C4. C26. C25	120.2(3)
C8. C9. O10.	119.0(3)	Cu1. O28. C29	130.46(19)
O28. C29. O30	122.6(3)	C38. C39. C40	59.9(2)
O28. C29. C31	119.9(3)	C38. C40. C39	60.3(2)
O30. C29. C31	117.4(3)	C35. C41. C42	121.2(2)
C29. C31. C32	124.3(2)	C41. C42. N43.	123.9(3)
C29. C31. C37	116.6(3)	C41. C42. C51	116.3(2)
C32. C31. C37	118.9(2)	N43. C42. C51	119.8(3)
C31. C32. O33	125.2(2)	C42. N43. C44	117.9(2)
C31. C32. O33	116.5(2)	C42. N43. C48	117.5(2)
O33. C32. C34	118.3(2)	C44. N43. C48	110.1(2)
C32. O33. Cu1	126.55(18)	N43. C44. C45	109.4(2)
C32. C34. C35	121.5(2)	N43. C44. C45	109.4(2)
C32. C34. C52	120.2(2)	C44. C45. N46.	111.7(2)
C35. C34. C52	118.2(2)	C45. N46. C47	108.8(2)
C34. C35. N36	118.5(2)	C45. N46. C49	110.1(3)
C34. C35. C41	120.8(2)	C47. N46. C49	111.4(3)
N36. C35. C41	120.6(2)	N46. C47. C48.	110.6(3)
C35. N36. C37	120.2(2)	C47. C48. N43.	110.1(3)
C35. N36. C38	120.1(2)	N46. C49. C50.	113.4(3)
C37. N36. C38	119.6(2)	C42. C51. C52	123.7(3)
C31. C37. N36	124.2(3)	C42. C51. F53	118.0(2)
N36. C38. C39	118.7(3)	C52. C51. F53	118.3(3)
N36. C38. C40	119.0(3)	C34. C52. C51	119.8(3)



### Annexe III 2

#### Synthèse de complexe de $\{Ag_2(Q)_2(H_2O)_2\}_n \cdot nH_2O$ .

#### Synthèse

A une solution méthanolique (5ml) du ligand de quinolone Q1H (0.05g, 1.139 mmol), on ajoute goutte à goutte une solution méthanolique (5ml) de sel nitrate d'argent (0.02g, 1mmol). Après 3 minutes d'agitation à température ambiante, une solution concentrée de  $NH_3$  (25% de volume) a été ajouté lentement jusqu'à l'apparition d'une solution incolore. Après quelques jours d'évaporation, des cristaux incolores (0.0418g) sont récupérés par filtration (rendement :32.%).

**Tableau III 3** : Données Cristallographique de  $\{Ag_2(Q)_2(H_2O)_2\}_n \cdot nH_2O$ .

Formule affinée	$C_{38}H_{50}Ag_2F_2N_6O_{10}$
Masse molaire ( $g \cdot mol^{-1}$ )	1004.60
Système cristallin	Triclinique
Groupe d'espace	P-1
a (Å)	9.4759(4)
b (Å)	9.7845(4)
c (Å)	11.6591(5)
$\alpha$ (°)	103.917(4)
$\beta$ (°)	101.480(3)
$\gamma$ (°)	103.233(3)
V(Å <sup>3</sup> )	983.78(7)
$\lambda$ (Mo.K $\alpha$ , Å)	0.71069
Z	1
T(K)	293
D	1.695
$\mu$ ( $mm^{-1}$ )	1.071
réflexions mesurées	4635
R <sub>int</sub>	0.023
R(F)	0.0288
R <sub>w</sub> (F)	0.0325
S	1.0859
Nombre de réflexions	3684
Nombre de paramètres raffinés	262
$\rho_{max}$ ( $e \text{ \AA}^{-3}$ )	0.35
$\rho_{min}$ ( $e \text{ \AA}^{-3}$ )	-0.43
Correction d'absorption	Analytical

## Annexe

**Tableau III4 :** Longueurs [Å] et angles de liaison [°] dans le complexe  $\{Ag_2(Q)_2(H_2O)_2\}_n \cdot nH_2O$ .

Ag1. N20	2.419(3)	N10. C12	1.451(3)
Ag1. O4	2.298(2)	C12. C13	1.491(4)
Ag1. Ag1	2.8758(3)	C12. C14	1.492(4)
Ag1. O2	2.2826(19)	C13. C14	1.492(5)
Ag1. O28	2.469(3)	C15. C16	1.386(3)
O2 . C3	1.252(3)	C16. N17	1.391(3)
C3. O4	1.249(3)	C16. C25	1.414(3)
C3. C5	1.502(3)	N17. C18	1.461(3)
C5. C6	1.441(3)	N17. C22	1.474(3)
C5. C11	1.360(3)	C18. C19	1.509(3)
C6. O7	. 1.242(3)	C19. N20 .	1.470(3)
C6. C8	1.467(3)	N20. C21	. 1.471(4)
C8. C9	1.387(3)	N20. C23	. 1.479(3)
C8. C26	. 1.405(3)	C21. C22	1.508(3)
C9. N10	. 1.394(3)	C23. C24.	1.504(5)
C9. C15	1.397(3)	C25. C26	1.355(3)
N10. C11	1.344(3)	C25. F27.	1.361(3)

N20 Ag1. O4	124.11(8)	C9. N10. C11	119.6(2)
N20 Ag1. Ag1	115.70(5)	C9. N10. C12	119.88(19)
O4 Ag1. Ag1	76.41(6)	C11. N10. C12	120.5(2)
N20 Ag1. O2	98.13(8)	C5. C11. N10	125.2(2)
O4 Ag1. O2	136.48(9)	N10. C12. C13	119.0(3)
Ag1 Ag1 . O2	76.02(5)	N10. C12. C14	120.1(2)
N20 Ag1. O28	95.09(9)	C13. C12. C14	60.0(2)
O4 Ag1. O28	84.58(9)	C13. C14. C12	60.0(2)
Ag1 Ag1 . O28.	149.12(7)	C9. C15. C16	122.3(2)
O2. Ag1. O28	103.19(10)	C15. C16. N17	122.3(2)
Ag1. O2. C3	117.86(16)	C15. C16. C25	115.0(2)
O2. C3. O4	124.0(2)	N17. C16. C25	122.7(2)
O2. C3. C5	116.2(2)	C16. N17. C18	114.58(19)
O4. C3. C5	119.8(2)	C16. N17. C22	118.0(2)
Ag1 O4 . C3 .	116.73(17)	C18. N17. C22	112.21(19)
C3. C5. C6	124.9(2)	N17. C18. C19	112.4(2)
C3. C5. C11	115.8(2)	C18. C19. N20	110.9(2)
C6. C5. C11.	119.3(2)	Ag1 N20. C19	109.62(15)
C5. C6. O7	125.3(2)	Ag1 N20. C21	108.62(16)
C5. C6. C8	114.6(2)	C19. N20. C21	. 106.7(2)
O7. C6. C8	120.1(2)	Ag1 N20. C23.	111.16(16)
C6. C8. C9	122.6(2)	C19. N20. C23	111.3(2)
C6. C8. C26	120.1(2)	C21. N20. C23	109.3(2)
C9. C8. C26	117.3(2)	N20. C21. C22	111.3(2)
C8. C9. N10	118.6(2)	C21. C22. N17	111.8(2)
C8. C9. C15	121.0(2)	N20. C23. C24	114.0(2)
N10. C9. C15.	120.4(2)	C16. C25. C26	123.6(2)
C16. C25. F27	119.3(2)	C26. C25. F27	117.0(2)

## Annexe

### Annexe III 3

#### Synthèse de complexe [(Zn(Q<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)].3H<sub>2</sub>O

##### Synthèse

A une solution méthanolique (5ml) du ligand de quinolone Q3H (0.05g, 0.191mmol), on ajoute goutte à goutte une solution méthanolique (5ml) de sel zinc perchlorate hexahydraté (0.0505g, 1mmol). Après 3 minutes d'agitation à température ambiante, une solution concentrée de NH<sub>3</sub> (25% de volume) a été ajouté lentement jusqu'à l'apparition d'une solution incolore. Après quelques jours d'évaporation lente, des cristaux incolores (0.0451g) sont récupérés par filtration (Rendement 67%).

**Tableau III 5** : Données Cristallographique [(Zn(Q<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)].3H<sub>2</sub>O

Formule affinée	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> O <sub>11</sub> N <sub>2</sub> Zn <sub>1</sub>
Masse molaire (g.mol <sup>-1</sup> )	355.97
Système cristallin	orthorhombique
Groupe d'espace	P 2 <sub>n</sub> 2ab'
a (Å)	19.2883(9)
b (Å)	7.2672(4)
c (Å)	21.1817(10)
α (°)	90.0
β (°)	90.0
γ (°)	90.0
V(Å <sup>3</sup> )	2969.1(3)
λ(Mo.Kα, Å)	0.71069
Z	4
T(K)	293
D	1.561
μ (mm <sup>-1</sup> )	0.912
réflexions mesurées	3636
R <sub>int</sub>	0.037
R(F)	0.0424
R <sub>w</sub> (F)	0.0546
S	1.0223
Nombre de réflexions	2458
Nombre de paramètres raffinés	212
ρ <sub>max</sub> (e Å <sup>-3</sup> )	0.35
ρ <sub>min</sub> (e Å <sup>-3</sup> )	-0.52
Correction d'absorption	analytical

## Annexe

**Tableau III 6** :Longueurs [Å] et angles de liaison [°] dans le complexe [(Zn(Q<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)).3H<sub>2</sub>O

Zn1 . O7	2.0991(17)	C8 . C20 .	1.415(3)
Zn1 . O2	1.974(2)	C9 . N10 .	1.393(3)
Zn1 . O2	1.974(2)	C9 . C14	1.410(3)
Zn1 . O7	2.0991(17)	N10 . C11	1.332(3)
Zn1 . O21	2.020(4)	N10 . C12	1.480(3)
O2 . C3	1.263(3)	C12 . C13 .	1.466(5)
C3 . O4 .	1.240(3)	C14 . C15	1.354(4)
C3 . C5	1.498(3)	C15 . O16	1.360(3)
C5 . C6 .	1.429(3)	C15 . C19	1.390(4)
C5 . C11	1.364(3)	O16 . C17	1.427(4)
C6 . O7	1.262(3)	C17 . O18 .	1.427(3)
C6 . C8	1.454(3)	O18 . C19	1.379(3)
C8 . C9	1.410(3)	C19 . C20	1.351(3)
O7 Zn1 . O2	87.94(8)	C6 . C8 . C9	121.2(2)
O7 Zn1 . O2	87.72(8)	C6 . C8 . C20 .	119.09(19)
O2 Zn1 . O2	127.76(15)	C9 . C8 . C20	119.7(2)
O7 Zn1 . O7	170.12(12)	C8 . C9 . N10	118.6(2)
O2 Zn1 . O7	87.72(8)	C8 . C9 . C14	121.3(2)
O2 . Zn1 . O7	87.94(8)	N10 . C9 . C14	120.1(2)
O7 Zn1 . O21	94.94(7)	C9 . N10 . C11	119.6(2)
O2 Zn1 . O21	116.12(8)	C9 . N10 . C12	122.8(2)
O2 . Zn1 . O21 .	116.12(8)	C11 . N10 . C12	117.6(2)
O7 . Zn1 . O21	94.94(7)	C5 . C11 . N10 .	125.6(2)
Zn1 . O2 . C3	132.48(17)	N10 . C12 . C13	112.2(3)
O2 . C3 . O4	122.8(2)	C9 . C14 . C15	116.5(2)
O2 . C3 . C5	119.8(2)	C14 . C15 . O16	127.2(2)
O4 . C3 . C5	117.4(2)	C14 . C15 . C19	122.9(2)
C3 . C5 . C6	125.6(2)	O16 . C15 . C19	109.9(2)
C3 . C5 . C11	115.6(2)	C15 . O16 . C17 .	106.8(2)
C6 . C5 . C11	118.8(2)	O16 . C17 . O18	107.8(2)
C5 . C6 . O7	124.8(2)	C17 . O18 . C19	106.3(2)
C5 . C6 . C8	116.15(19)	C15 . C19 . O18	109.2(2)
O7 . C6 . C8	119.0(2)	C15 . C19 . C20	122.0(2)
Zn1 . O7 . C6	125.96(16)	O18 . C19 . C20	128.8(2)

### Annexe III 4

#### Synthèse de complexe [(Zn(Q2)(H<sub>2</sub>O)].3H<sub>2</sub>O

##### Synthèse

A une solution méthanolique (5ml) du ligand de quinolone Q2H (0.05g, 0.1509 mmol) on ajoute goutte à goutte une solution méthanolique (5ml) de sel Zn ClO<sub>4</sub>.6H<sub>2</sub>O (0.04g, 1mmol). Après 3 minutes d'agitation à une température ambiante une solution concentrée de NH<sub>3</sub> (25% de volume) a été ajouté lentement jusqu'à l'apparition d'une couleur incolore. après quelques jours de d'évaporation lente .Des cristaux incolore (0.0306 g) sont récupérés par filtration. Rendement (55.13%).

**Tableau III 7** :Données Cristallographique [(Zn(Q2)(H<sub>2</sub>O)].3H<sub>2</sub>O

Formule affinée	'C34 H35 F2 N6 O6.5 Zn1'
Masse molaire (g.mol <sup>-1</sup> )	367.53
Système cristallin	monoclinique
Groupe d'espace	P 1 21/c 1
a (Å)	5.8984(4)
b (Å)	21.6256(12)
c (Å)	13.3275(9)
α (°)	90.0
β (°)	101.428(7)
γ (°)	90.0
V(Å <sup>3</sup> )	1666.31(19)
λ(Mo.Kα,Å)	0.71069
Z	2
T(K)	293
D	1.465
μ (mm <sup>-1</sup> )	0.805
réflexions mesurées	3984
R <sub>int</sub>	0.023
R(F)	0.0502
R <sub>w</sub> (F)	0.0518
S	1.0618
Nombre de réflexions	2945
Nombre de paramètres raffinés	232
ρ <sub>max</sub> (e Å <sup>-3</sup> )	0.66
ρ <sub>min</sub> (e Å <sup>-3</sup> )	-0.33
Correction d'absorption	analytical

## Annexe

Tableau III 8 : Longueurs [Å] et angles de liaison [°] dans le complexe [(Zn(Q2)(H<sub>2</sub>O)].3H<sub>2</sub>O

Zn1 . N20	2.243(2)	C9 . C15 .	1.406(3)
Zn1 . N20	2.243(2)	N10 . C11	1.349(3)
Zn1 . O7	2.0823(16)	N10 . C12	1.451(3)
Zn1 . O2	2.0753	C12 . C13 .	1.477(4)
Zn1 . O2	2.0753(19)	C12 . C14	. 1.494(5)
Zn1 . O7	2.0823(16)	C13 . C14	1.494(5)
O2 . C3 .	1.258(3)	C15 . C16	1.388(3)
C3 . O4	1.246(3)	C16 . N17	1.400(3)
C3 . C5	1.513(3)	C16 . C23	1.413(3)
C5 . C6 .	1.431(3)	N17 . C18	1.472(3)
C5 . C11	1.371(3)	N17 . C22	1.450(3)
C6 . O7	1.259(3)	C18 . C19 .	1.524(4)
C6 . C8	1.463(3)	C19 . N20	1.465(3)
C8 . C9	1.401(3)	N20 . C21	1.459(3)
C8 . C24	1.401(3)	C21 . C22	1.520(4)
C9 . N10	383(3)	C23 . C24	1.357(3)
N20 Zn1 . N20	179.995	C8 . C9 . N10	118.93(19)
N20 Zn1 . O7	86.78(7)	C8 . C9 . C15	120.0(2)
N20 Zn1 . O7	93.22(7)	N10 . C9 . C15	. 121.0(2)
N20 Zn1 . O2	91.15(8)	C9 . N10 . C11 .	. 119.32(19)
N20 Zn1 . O2	88.85(8)	C9 . N10 . C12	119.52(18)
O7 Zn1 . O2	87.05(7)	C11 . N10 . C12 .	120.97(19)
N20 Zn1 . O2	88.85(8)	C5 . C11 . N10	125.3(2)
N20 Zn1 . O2	91.15(8)	N10 . C12 . C13	120.7(2)
O7 Zn1 . O2	92.95(7)	N10 . C12 . C14	120.3(2)
O2 Zn1 . O2	179.994	C13 . C12 . C14	60.4(3)
N20 Zn1 . O7	93.22(7)	C12 . C13 . C14	60.4(2)
N20 Zn1 . O7	86.78(7)	C12 . C14 . C13	59.3(2)
O7 Zn1 . O7	179.994	C9 . C15 . C16	121.7(2)
O2 Zn1 . O7	92.95(8)	C15 . C16 . N17	122.57(19)
O2 . Zn1 . O7	87.05(8)	C15 . C16 . C23	116.3(2)
Zn1 . O2 . C3	132.48(15)	N17 . C16 . C23	120.8(2)
O2 . C3 . O4 .	123.5(2)	C16 . N17 . C18	118.67(19)
O2 . C3 . C5	119.5(2)	C16 . N17 . C22	116.26(18)
O4 . C3 . C5	117.0(2)	C18 . N17 . C22	110.7(2)
C3 . C5 . C6	124.9(2)	N17 . C18 . C19	110.3(2)
C3 . C5 . C11 .	116.0(2)	C18 . C19 . N20	113.6(2)
C6 . C5 . C11	119.05(19)	Zn1 N20 . C19	119.75(15)
C5 . C6 . O7	126.1(2)	Zn1 N20 . C21	110.65(15)
C5 . C6 . C8	115.19(19)	C19 . N20 . C21	108.55(19)
O7 . C6 . C8	118.66(19)	N20 . C21 . C22	114.4(2)
Zn1 . O7 . C6	128.02(15)	C21 . C22 . N17	109.6(2)
C6 . C8 . C9 .	122.13(19)	C16 . C23 . C24	123.1(2)
C6 . C8 . C24	119.45(19)	C16 . C23 . F25 .	119.3(2)
C9 . C8 . C24	118.40(19)	C24 . C23 . F25 .	117.5(2)

### Annexe III 5

#### **Synthèse de complexe [Zn (L1)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O) (NH<sub>3</sub>)]**

A une solution méthanolique (5ml) du ligand de sulfonamide L1H (0.165g, 0.57mmol) on ajoute goutte à goutte une solution méthanolique (5ml) de sel Zn (SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, 6H<sub>2</sub>O (0.304g, 1.21mmol). Après 3 minutes d'agitation à une température ambiante une solution concentrée de NH<sub>3</sub> (25% de volume) a été ajouté lentement jusqu'à l'apparition d'une couleur incolore. après trois jours de d'évaporation lente .Des cristaux incolore (290 mg) sont récupérés par filtration. (rendement 65.74%).

**Tableau III 9 :** Données Cristallographique [Zn (L1)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O) (NH<sub>3</sub>)]

Formule affinée	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> N <sub>9</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> Zn <sub>1</sub>
Masse molaire (g.mol <sup>-1</sup> )	598.97
Système cristallin	Orthorhombique'
Groupe d'espace	P n a 21 ou P 2c -2n'
a (Å)	13.898(2)
b (Å)	12.655(3)
c (Å)	14.221(3)
α (°)	90.0
β (°)	90.0
γ (°)	90.0
V(Å <sup>3</sup> )	2501.0(9)
λ(Mo.Kα, Å)	0.71069
Z	4
T(K)	293
D	1.591
μ (mm <sup>-1</sup> )	1.201
réflexions mesurées	4563
R <sub>int</sub>	0.029
R(F)	0.0508
R <sub>w</sub> (F)	0.0660
S	1.0607
Nombre de réflexions	3458
Nombre de paramètres raffinés	335
ρ <sub>max</sub> (e Å <sup>-3</sup> )	0.32
ρ <sub>min</sub> (e Å <sup>-3</sup> )	-0.82
Correction d'absorption	multi-scan

## Annexe

**Tableau III 10** : Longueurs [Å] et angles de liaison [°] dans le complexe [Zn (L1)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)  
(NH<sub>3</sub>)]

Zn1 . N1	2.413(5)	C13 . C14	1.396(7)
Zn1 . N7	2.185(5)	C14 . N15	1.390(7)
Zn1 . N21	2.081(4)	C14 . C16	1.382(7)
Zn1 . N27	2.738(5)	C16 . C17 .	1.389(7)
Zn1 . N41	2.049(5)	N21 . C22 .	1.334(7)
Zn1 . O42	2.034(6)	N21 . C26	1.354(6)
N1 . C2	1.331(9)	C22 . C23	1.380(8)
N1 . C6	1.367(8)	C23 . C24	1.362(8)
C2 . C3 .	1.354(10)	C24 . N25 .	1.350(7)
C3 . C4 .	1.372(10)	N25 . C26	1.352(6)
N5 . C6 .	1.338(7)	C26 . N27 .	1.369(7)
C6 . N7	1.360(7)	N27 . S28	1.563(5)
N7 . S8	1.596(6)	S28 . O29	1.450(5)
S8 . O9 .	1.446(4)	S28 . O30	1.464(4)
S8 . O10	1.447(4)	S28 . C31 .	1.762(6)
S8 . O10	1.447(4)	C31 . C32 .	1.385(9)
S8 . C11	1.762(5)	C31 . C37 .	1.396(8)
C11 . C12	1.389(7)	C32 . C33 .	1.389(9)
C11 . C17	1.385(7)	C33 . C34	1.402(8)
C12 . C13	1.379(8)	C34 . N35	1.387(8)
C13 . C14	1.396(7)	C34 . C36	1.387(10)
C13 . C14	1.396(7)	C36 . C37	1.375(9)

N1 . Zn1 . N7	58.4(2)	N1 . C6 . N5	124.7(5)
N1 . Zn1 . N21	89.66(15)	N1 . C6 . N7	111.3(5)
N7 . Zn1 . N21	97.42(17)	N5 . C6 . N7	124.0(5)
N1 . Zn1 . N27	143.25(15)	Zn1 . N7 . C6	100.0(4)
N7 . Zn1 . N27	124.85(17)	Zn1 . N7 . S8 .	131.9(3)
N21 . Zn1 . N27	54.04(14)	C6 . N7 . S8	124.5(4)
N1 . Zn1 . N41	138.7(2)	N7 . S8 . O9	105.0(3)
N7 . Zn1 . N41	93.2(2)	N7 . S8 . O10	114.0(3)
N21 . Zn1 . N41	125.98(19)	O9 . S8 . O10	116.3(3)
N27 . Zn1 . N41 .	76.70(18)	N7 . S8 . C11	106.2(3)
N1 . Zn1 . O42	87.0(2)	O9 . S8 . C11	106.7(2)
N7 . Zn1 . O42	136.6(2)	O10 . S8 . C11	108.0(2)
N21 . Zn1 . O42	108.6(2)	S8 . C11 . C12	120.6(4)
N27 . Zn1 . O42	98.5(2)	S8 . C11 . C17 .	119.4(4)
N41 . Zn1 . O42	98.4(2)	C12 . C11 . C17	120.0(5)
Zn1 . N1 . C2 .	153.0(5)	C11 . C12 . C13	119.6(4)
Zn1 . N1 . C6	89.7(3)	C12 . C13 . C14 .	120.7(5)
C2 . N1 . C6	116.8(5)	C13 . C14 . N15	119.4(5)
N1 . C2 . C3 .	122.1(6)	C13 . C14 . C16	119.4(5)
C2 . C3 . C4	117.2(6)	N15 . C14 . C16	121.0(5)



## Annexe

---

C3 . C4 . N5	123.7(6)	C14 . C16 . C17	120.0(5)
C4 . N5 . C6	115.4(5)	C16 . C17 . C11	120.3(5)
C16 . C17 . C11	120.3(5)	N27 . S28 . O30	105.1(3)
Zn1 . N21 . C22	129.8(3)	O29 . S28 . O30	114.6(3)
Zn1 . N21 . C26	111.6(3)	N27 . S28 . C31	109.7(3)
C22 . N21 . C26	118.1(4)	O29 . S28 . C31	106.4(3)
N21 . C22 . C23	121.3(5)	O30 . S28 . C31	106.5(3)
C22 . C23 . C24	117.0(5)	S28 . C31 . C32	121.5(4)
C23 . C24 . N25	124.0(5)	S28 . C31 . C37	119.2(5)
C24 . N25 . C26	115.1(4)	C32 . C31 . C37	119.1(6)
N21 . C26 . N25	124.4(4)	C31 . C32 . C33	120.1(5)
N21 . C26 . N27	112.7(4)	C32 . C33 . C34 .	120.6(6)
N25 . C26 . N27	123.0(4)	C33 . C34 . N35	121.6(6)
C26 . N27 . Zn1	81.3(3)	C33 . C34 . C36	118.6(6)
C26 . N27 . S28	122.4(4)	N35 . C34 . C36 .	119.7(5)
Zn1 . N27 . S28	144.2(3)	C34 . C36 . C37	120.7(5)

### Annexe III 6

#### Synthèse de complexe de $[Zn(Q1H)_2(Q1)](ClO_4)^-$

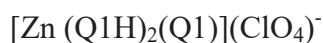
A une solution méthanolique (5ml) du ligand de quinolone Q1H (0.1g, 0.151 mmol), on ajoute goutte à goutte une solution méthanolique (5ml) de sel zinc perchlorate hexahydraté (0.04g, 1mmol). Après 3 minutes d'agitation à température ambiante une solution concentrée de  $NH_3$  (25% de volume) a été ajouté lentement jusqu'à l'apparition d'une solution incolore. Après quelques jours d'évaporation lente, des cristaux incolore (0.0723g) sont récupérés par filtration (Rendement 77%).

**Tableau III 11** : Données Cristallographique de complexe  $[Zn(Q1H)_2(Q1)](ClO_4)^-$

Formule affinée	C57 H72 Cl0.50 F3 N9 O14.75 Zn1
Masse molaire (g.mol <sup>-1</sup> )	419.78
Système cristallin	trigonal
Groupe d'espace	R -3
a (Å)	16.5788(9)
b (Å)	16.5788(9)
c (Å)	42.431(2)
$\alpha$ (°)	90.0
$\beta$ (°)	90.0
$\gamma$ (°)	120.0
V(Å <sup>3</sup> )	10100.0(9)
$\lambda$ (Mo.K $\alpha$ ,Å)	0.71069
Z	6
T(K)	293
D	1.246
$\mu$ (mm <sup>-1</sup> )	0.459
réflexions mesurées	5202
R <sub>int</sub>	0.036
R(F)	0.0741
R <sub>w</sub> (F)	0.0757
S	1.0346
Nombre de réflexions	3613
Nombre de paramètres raffinés	272
$\rho_{max}$ (e Å <sup>-3</sup> )	1.26
$\rho_{min}$ (e Å <sup>-3</sup> )	-0.53
Correction d'absorption	analytical

## Annexe

Tableau III 12 : Longueurs [Å] et angles de liaison [°] dans le complexe



Zn1 . O2	2.118(2)	C12 . C14	1.491(6)
Zn1 . O2	121(2)	C13 . C14	1.499(6)
Zn1 . O10	2.044(2)	C15 . C16	1.393(5)
Zn1 . O2	2.121(2)	C16 . N17	1.398(4)
Zn1 . O10	2.044(2)	C16 . C25	1.414(5)
O2 . C3	1.257(3)	N17 . C18	1.458(5)
C3 . C4	1.469(4)	N17 . C22	1.469(4)
C3 . C8	1.436(4)	C18 . C19	1.525(5)
C4 . C5	1.399(4)	C19 . N20	1.493(5)
C4 . C26	1.410(4)	N20 . C21	1.479(5)
C5 . N6	1.398(4)	N20 . C23	1.496(5)
C5 . N6	1.398(4)	C21 . C22	1.512(5)
C5 . C15	1.406(4)	C23 . C24	1.503(7)
N6 . C7	1.355(4)	C25 . C26	1.364(4)
N6 . C12	1.458(4)	C25 . F27	1.352(4)
C7 . C8	1.352(4)	Cl28 . O29	1.466(10)
C8 . C9	1.515(4)	Cl28 . O29	1.466(10)
C9 . O10 .	1.251(4)	Cl28 . O29	1.466(10)
C9 . O11	1.244(4)	Cl28 . O29	1.466(10)
C12 . C13 .	1.457(6)	Cl28 . O29	1.466(10)
O2 Zn1 . O2	84.47(9)	N6 . C12 . C13	119.9(4)
O2 Zn1 . O10	85.51(8)	N6 . C12 . C14	119.6(4)
O2 Zn1 . O10	95.96(8)	C13 . C12 . C14	61.2(3)
O2 Zn1 . O10	169.88(8)	C12 . C13 . C14	60.5(3)
O2 Zn1 . O10	85.51(8)	C13 . C14 . C12	58.3(3)
O10 Zn1 . O10	94.16(8)	C5 . C15 . C16 .	121.1(3)
O2 Zn1 . O2	84.47(9)	C15 . C16 . N17	123.3(3)
O2 Zn1 . O2	84.47(9)	C15 . C16 . C25 .	116.8(3)
O10 Zn1 . O2	169.88(8)	N17 . C16 . C25 .	119.8(3)
O10 Zn1 . O2	95.96(9)	C16 . N17 . C18 .	117.7(3)
O2 Zn1 . O10	95.96(8)	C16 . N17 . C22 .	116.3(3)
O2 Zn1 . O10	169.88(8)	C18 . N17 . C22 .	110.5(3)
O10 Zn1 . O10	94.16(8)	N17 . C18 . C19 .	109.4(3)
O10 Zn1 . O10	94.16(8)	C18 . C19 . N20 .	111.2(3)
O2 . Zn1 . O10	85.51(8)	C19 . N20 . C21 .	109.9(3)
Zn1 . O2 . C3	119.54(17)	C19 . N20 . C23 .	109.8(3)
O2 . C3 . C4 .	119.0(2)	C21 . N20 . C23 .	112.6(3)
O2 . C3 . C8	125.9(2)	N20 . C21 . C22	111.2(3)
C4 . C3 . C8	115.1(2)	N20 . C21 . C22 .	111.2(3)
C3 . C4 . C5	122.1(2)	C21 . C22 . N17 .	110.1(3)
C3 . C4 . C26	119.1(2)	N20 . C23 . C24 .	113.2(4)
C5 . C4 . C26	118.8(2)	C16 . C25 . C26 .	123.2(3)
C4 . C5 . N6	118.5(2)	C16 . C25 . F27 .	118.5(3)
C4 . C5 . C15	120.4(3)	C26 . C25 . F27 .	118.3(3)

## Annexe

---

N6 . C5 . C15	121.0(3)	C4 . C26 . C25 .	119.6(3)
C5 . N6 . C7	119.0(2)	O29 Cl28 . O29	98.0(8)
C5 . N6 . C12 .	122.4(3)	O29 Cl28 . O29	82.0(8)
C7 . N6 . C12	117.3(3)	O29 Cl28 . O29	179.992
N6 . C7 . C8	125.9(3)	O29 Cl28 . O29	179.992
C3 . C8 . C7	119.0(2)	O29 Cl28 . O29	82.0(8)
C3 . C8 . C9	123.6(2)	O29 Cl28 . O29	98.0(8)
C7 . C8 . C9	117.4(2)	O29 Cl28 . O29	82.0(8)
C7 . C8 . C9	117.4(2)	O29 Cl28 . O29	82.0(8)
C8 . C9 . O10	119.7(2)	O29 Cl28 . O29	98.0(8)
C8 . C9 . O11	116.4(3)	O29 Cl28 . O29	98.0(8)
O10 . C9 . O11	123.9(3)	O29 Cl28 . O29 .	98.0(8)
Zn1 . O10 . C9	130.55(17)	O29 Cl28 . O29 .	98.0(8)

### Annexe III 7

#### Synthèse de complexe $[\text{Zn}(\text{Q1})_2(\text{L1H}_2)]^{+1}, \text{ClO}_4^{-}$

A une solution méthanolique (5ml) du ligand d'enrofloxacin Q1H (0.05g, 0.139 mmol), on ajoute goutte à goutte une solution méthanolique (5ml) du ligand sulfadiazine L1H (0.03.1mmol). Ensuite après quelques minutes d'agitation, on ajoute goutte à goutte une solution méthanolique (5ml) de sel de zinc perchlorate hexahydraté (0.0367g, 1mmol). Après 5 minutes d'agitation à température ambiante, une solution concentrée de  $\text{NH}_3$  (25% de volume) a été ajoutée lentement jusqu'à l'apparition d'une solution incolore. Après quelques jours d'évaporation lente, des cristaux incolore (0.0528g) sont récupérés par filtration (Rendement 37%).

**Tableau III 13 :** Données Cristallographique  $[\text{Zn}(\text{Q1})_2(\text{L1H}_2)]^{+1}, \text{ClO}_4^{-}$

Formule affinée	C48 H53 Cl1 F2 N10 O12 S1 Zn1'
Masse molaire ( $\text{g.mol}^{-1}$ )	1132.90
Système cristallin	triclinique
Groupe d'espace	P -1
a (Å)	12.6714(6)
b (Å)	14.1042(7)
c (Å)	15.0668(7)
$\alpha$ (°)	68.569(5)
$\beta$ (°)	81.395(4)
$\gamma$ (°)	77.993(4)
V(Å <sup>3</sup> )	2443.7(2)
$\lambda(\text{Mo.K}\alpha, \text{Å})$	0.71069
Z	2
T(K)	293
D	1.540
$\mu$ ( $\text{mm}^{-1}$ )	0.683
réflexions mesurées	11457
$R_{\text{int}}$	0.039
R(F)	0.1305
$R_w(\text{F})$	0.1289
S	1.0709
Nombre de réflexions	8451
Nombre de paramètres raffinés	676
$\rho_{\text{max}}$ ( $\text{e Å}^{-3}$ )	2.45
$\rho_{\text{min}}$ ( $\text{e Å}^{-3}$ )	-2.25
Correction d'absorption	analytical

## Annexe

Tableau III 14 ; Longueurs [Å] et angles de liaison [°], complexe  $[Zn(Q1)_2(L1H_2)]^{+1}, ClO_4^{-}$

Zn1 . O2	2.119(4)	C34 . C35	1.409(8)
Zn1 . O10	1.979(5)	C34 . C48	1.414(8)
Zn1 . O29	2.009(5)	C35 . C36	1.380(8)
Zn1 . O50	2.053(4)	C36 . N37	1.386(7)
Zn1 . N55	2.043(6)	C36 . C45	1.431(9)
O2 . C3	1.261(7)	N37 . C38	1.455(8)
C3 . C4	1.453(7)	N37 . C42	1.477(8)
C3 . C8	1.432(8)	N7 . C42	1.477(8)
C4 . C5	1.391(9)	C38 . C39	1.504(10)
C4 . C26	1.400(8)	C39 . N40	1.508(8)
C5 . N6	1.391(8)	N40 . C41	1.486(9)
C5 . C15	1.410(8)	N40 . C43	1.519(11)
N6 . C7	1.351(8)	C41 . C42	1.500(11)
N6 . C12	1.478(10)	C43 . C44	1.501(15)
C7 . C8	1.378(9)	C45 . F46	1.347(7)
C8 . C9	1.497(8)	C45 . C47	1.348(8)
C9 . O10	1.268(8)	C47 . C48	1.424(8)
C9 . O11	1.238(8)	C48 . C49	1.444(7)
C12 . C13	1.452(15)	C49 . O50	1.248(7)
C12 . C14	1.466(12)	C51 . C52	1.510(11)
C13 . C14	1.492(12)	C51 . C53	1.495(11)
C15 . C16	1.376(8)	C52 . C53	1.527(12)
C16 . N17	1.389(7)	N55 . C56	1.350(9)
C16 . C25	1.424(8)	N55 . C72	1.364(9)
N17 . C18	1.513(8)	C56 . N57	1.337(9)
N17 . C22	1.461(8)	C56 . N69	1.358(9)
C18 . C19	1.584(11)	N57 . S58	1.579(6)
C19 . N20	1.494(9)	S58 . C60	1.765(7)
N20 . C21	1.494(9)	S58 . O67	1.439(6)
N20 . C23	1.499(11)	S58 . O68	1.438(6)
C21 . C22	1.505(11)	C60 . C61	1.381(10)
C23 . C24	1.518(14)	C60 . C66	1.386(10)
C25 . C26	1.355(8)	C61 . C62	1.404(11)
C25 . F27	1.347(7)	C62 . C63	1.404(12)
O29 . C30	1.247(8)	C63 . N64	1.388(11)
C30 . C31	1.498(7)	C63 . C65	1.366(13)
C30 . O54	1.259(8)	C65 . C66	1.407(14)
C31 . C32	1.391(9)	N69 . C70	1.331(11)
C31 . C49	1.430(8)	C70 . C71	1.373(13)
C32 . N33	1.333(7)	C71 . C72 .	1.363(12)
N33 . C34	1.382(8)	C173 . O74 .	1.398(10)
N33 . C51	1.466(8)	C173 . O75 .	1.405(11)
O2 . Zn1 . O10	87.12(18)	N33 . C34 . C48	118.5(5)
O2 . Zn1 . O29	90.58(19)	C35 . C34 . C48	120.9(5)
O10 . Zn1 . O29	107.5(2)	C34 . C35 . C36	121.2(5)
O2 . Zn1 . O50	175.10(19)	C35 . C36 . N37	122.4(6)

## Annexe

O10 . Zn1 . O50	88.97(19)	C35 . C36 . C45	116.8(5)
O29 . Zn1 . O50	87.77(18)	N37 . C36 . C45	120.6(5)
O2 . Zn1 . N55	85.40(19)	C36 . N37 . C38	120.0(5)
O10 . Zn1 . N55	145.1(2)	C36 . N37 . C42	120.1(5)
O29 . Zn1 . N55	106.6(2)	C38 . N37 . C42	109.9(5)
O50 . Zn1 . N55	99.5(2)	N37 . C38 . C39	111.9(5)
Zn1 . O2 . C3	125.2(4)	N37 . C38 . C39	111.9(5)
O2 . C3 . C4	119.4(5)	C38 . C39 . N40	110.3(5)
O2 . C3 . C8	125.3(5)	C39 . N40 . C41	109.2(5)
C4 . C3 . C8	115.3(5)	C39 . N40 . C43	109.5(6)
C3 . C4 . C5	122.9(5)	C41 . N40 . C43	113.6(6)
C3 . C4 . C26	119.8(5)	N40 . C41 . C42	110.7(6)
C5 . C4 . C26	117.2(5)	C41 . C42 . N37	110.4(6)
C4 . C5 . N6	118.5(5)	N40 . C43 . C44	112.0(8)
C4 . C5 . C15	121.2(5)	C36 . C45 . F46	118.2(5)
N6 . C5 . C15	120.2(6)	C36 . C45 . C47	123.5(6)
C5 . N6 . C7	119.5(6)	F46 . C45 . C47	118.2(5)
C5 . N6 . C12	120.5(5)	C45 . C47 . C48	119.9(5)
C7 . N6 . C12	119.4(6)	C47 . C48 . C34	117.7(5)
N6 . C7 . C8	124.8(6)	C47 . C48 . C49	120.3(5)
C3 . C8 . C7	118.9(5)	C34 . C48 . C49	122.0(5)
C3 . C8 . C9 .	125.0(5)	C48 . C49 . C31	115.7(5)
C7 . C8 . C9	116.0(5)	C48 . C49 . O50	119.1(5)
C8 . C9 . O10	119.9(5)	C31 . C49 . O50	125.2(5)
C8 . C9 . O11	116.7(6)	Zn1 . O50 . C49	126.3(4)
O10 . C9 . O11	123.3(6)	N33 . C51 . C52	118.1(7)
C9 . O10 . Zn1	132.5(4)	N33 . C51 . C53	119.4(6)
N6 . C12 . C13	119.0(10)	C52 . C51 . C53	61.1(6)
N6 . C12 . C14	117.0(7)	C51 . C52 . C53	58.9(6)
C13 . C12 . C14	61.5(6)	C52 . C53 . C51	60.0(5)
C12 . C13 . C14	59.7(6)	Zn1 . N55 . C56	120.2(5)
C13 . C14 . C12	58.8(6)	Zn1 . N55 . C72	121.5(5)
C5 . C15 . C16	121.3(6)	C56 . N55 . C72	118.2(6)
C15 . C16 . N17	123.9(6)	N55 . C56 . N57	115.4(6)
C15 . C16 . C25	116.2(5)	N55 . C56 . N69	122.6(6)
N17 . C16 . C25	119.9(5)	N57 . C56 . N69	122.0(7)
C16 . N17 . C18	122.8(6)	C56 . N57 . S58	120.6(5)
C16 . N17 . C22	120.4(5)	N57 . S58 . C60	110.0(3)
C18 . N17 . C22	108.1(5)	N57 . S58 . O67	106.2(4)
N17 . C18 . C19	106.1(6)	C60 . S58 . O67	106.7(4)
C18 . C19 . N20	107.4(6)	N57 . S58 . O68	111.2(4)
C19 . N20 . C21	110.5(5)	C60 . S58 . O68	107.3(4)
C19 . N20 . C23	113.3(6)	O67 . S58 . O68	115.4(4)
C21 . N20 . C23	109.9(6)	S58 . C60 . C61	119.6(5)
N20 . C21 . C22	110.5(5)	S58 . C60 . C66	120.3(6)
C21 . C22 . N17	113.1(6)	C61 . C60 . C66	119.9(7)
N20 . C23 . C24	112.9(7)	C60 . C61 . C62	120.5(7)
C16 . C25 . C26	122.7(5)	C61 . C62 . C63	119.7(7)

## Annexe

---

C16 . C25 . F27	118.3(5)	C62 . C63 . N64	119.4(8)
C26 . C25 . F27	119.0(5)	C62 . C63 . C65	119.0(7)
C4 . C26 . C25	121.0(6)	N64 . C63 . C65	121.3(9)
Zn1 . O29 . C30	132.0(4)	C63 . C65 . C66	121.6(8)
O29 . C30 . C31	119.7(6)	C65 . C66 . C60	119.3(9)
O29 . C30 . O54	123.5(5)	C56 . N69 . C70	117.7(7)
C31 . C30 . O54	116.8(6)	N69 . C70 . C71	122.7(8)
C30 . C31 . C32	116.1(5)	C70 . C71 . C72	117.8(8)
C30 . C31 . C49	124.8(5)	N55 . C72 . C71	121.0(8)
C32 . C31 . C49	119.2(5)	O74 . C173 . O75	111.1(7)
C31 . C32 . N33	124.1(5)	O74 . C173 . O76	105.8(7)
C32 . N33 . C34	120.4(5)	O75 . C173 . O76	109.1(8)
C32 . N33 . C51	120.7(5)	O74 . C173 . O14	111.8(7)
C34 . N33 . C51	118.7(5)	O75 . C173 . O14	112.8(8)
N33 . C34 . C35	120.6(5)	O76 . C173 . O14	105.9(6)



### Annexe IV 8

#### Synthèse de l'éther trifluorométhylé

##### Protocole

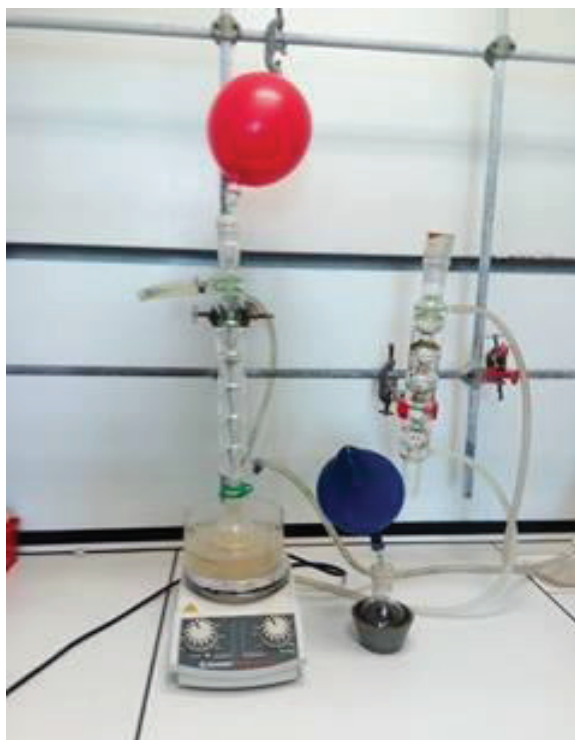
Dans un ballon de 50 mL, on prépare une solution de dichlorométhane déshydratée avec du sulfate de magnésium anhydre. On réalise le même protocole dans un autre ballon de 100 mL avec de la pyridine. On dégaze quelques minutes les ballons avec de l'argon. On transfère 20 ml de dichlorométhane  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre sous atmosphère dans un bicol de 200 ml. On se place ensuite sous agitation dans un bain glace/sel à une température comprise entre  $0^\circ\text{C}$  et  $10^\circ\text{C}$ . On rajoute 1.7ml de pyridine anhydre et 2 ml d'éthyl vinly éther ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OCH}=\text{CH}_2$ ). 3ml d'anhydride trifluoroacétique est ensuite ajouté goutte à goutte. Une fois l'addition terminée, on laisse agiter pendant 30 minutes sous atmosphère inerte. La solution devient jaune très pale. Enfin, on retire le bain et on laisse réagir sous agitation à température ambiante pendant 18h. A la fin de la réaction, la solution devient jaune plus foncé. On lave trois fois avec l'acide chlorhydrique  $\text{HCl}_{\text{aq}}$  1M, puis deux fois avec de l'eau déminéralisée. On sèche la phase organique sur sulfate de magnésium anhydre ( $\text{MgSO}_4$ ) on filtre et on évapore la solution obtenue sous pression réduite. On obtient une huile jaune intense, caractéristique de l'éther trifluorométhylé avec un rendement de l'ordre de 70%.

#### La condensation de la sulfonamide

##### Protocole

La condensation de l'antibiotiques nécessite également un milieu anhydre et une atmosphère inerte. Comme précédemment, on déshydrate l'acétonitrile avec le sel  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhydre. Dans un bicol de 200 mL muni d'un réfrigérant, on introduit 1 équivalent du réactif sulfonamide (200 mg). Après avoir dégazé avec de l'argon le dispositif à reflux, on ajoute successivement 20ml d'acéontrile anhydre, 1 équivalent ( 0.13g) du réactif trifluorométhylé. L'ensemble est chauffé à reflux pendant 3 heures.(Rendement :70%)

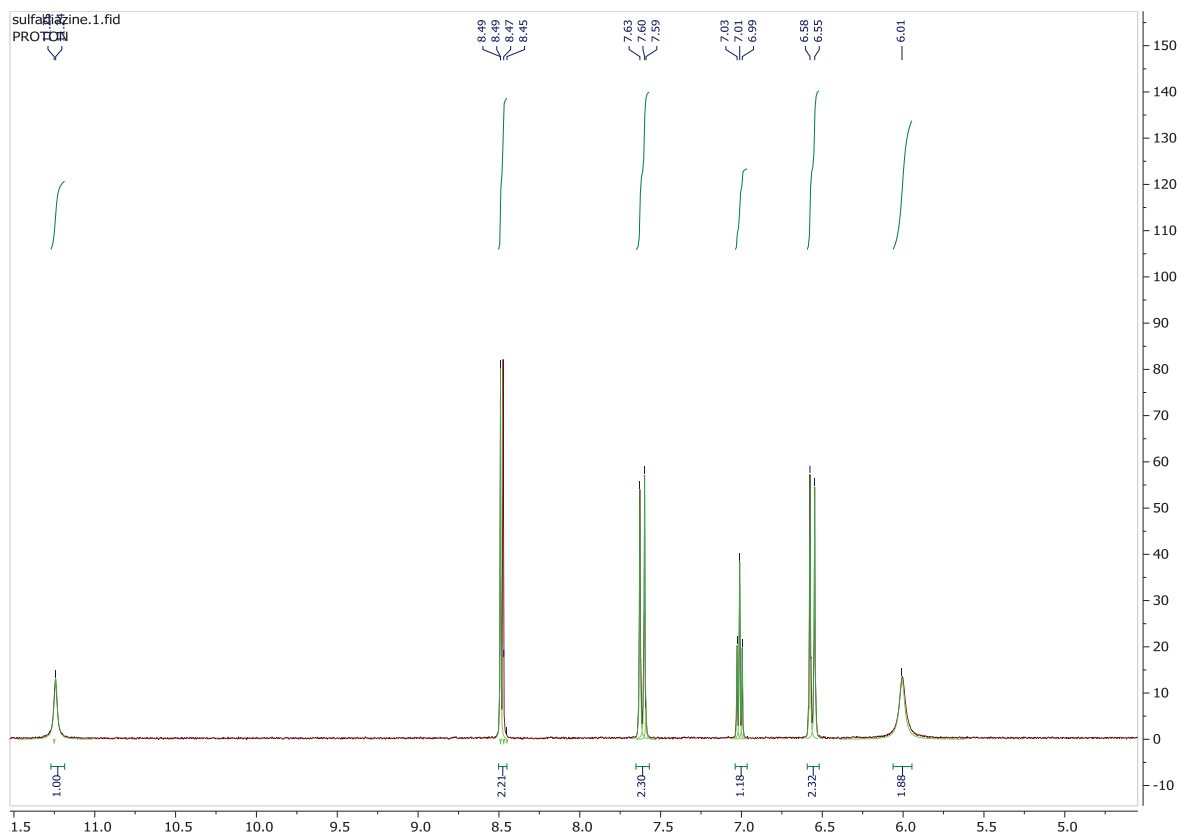
Après réaction : la solution obtenue est filtrée si nécessaire, puis évaporée sous pression réduite.



*Figure IV 3* : Réaction de condensation d'une sulfonamide

**Annexe IV 9**

Caractérisation 1H RMN de ligand Sulfadiazine

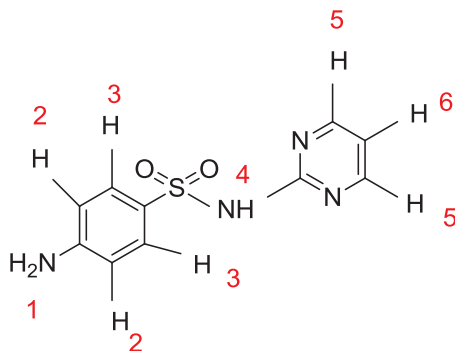


**Figure IV 4:** Spectre RMN <sup>1</sup>H de la sulfadiazine

**Attribution des pics RMN**

Sulfadiazine RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO)

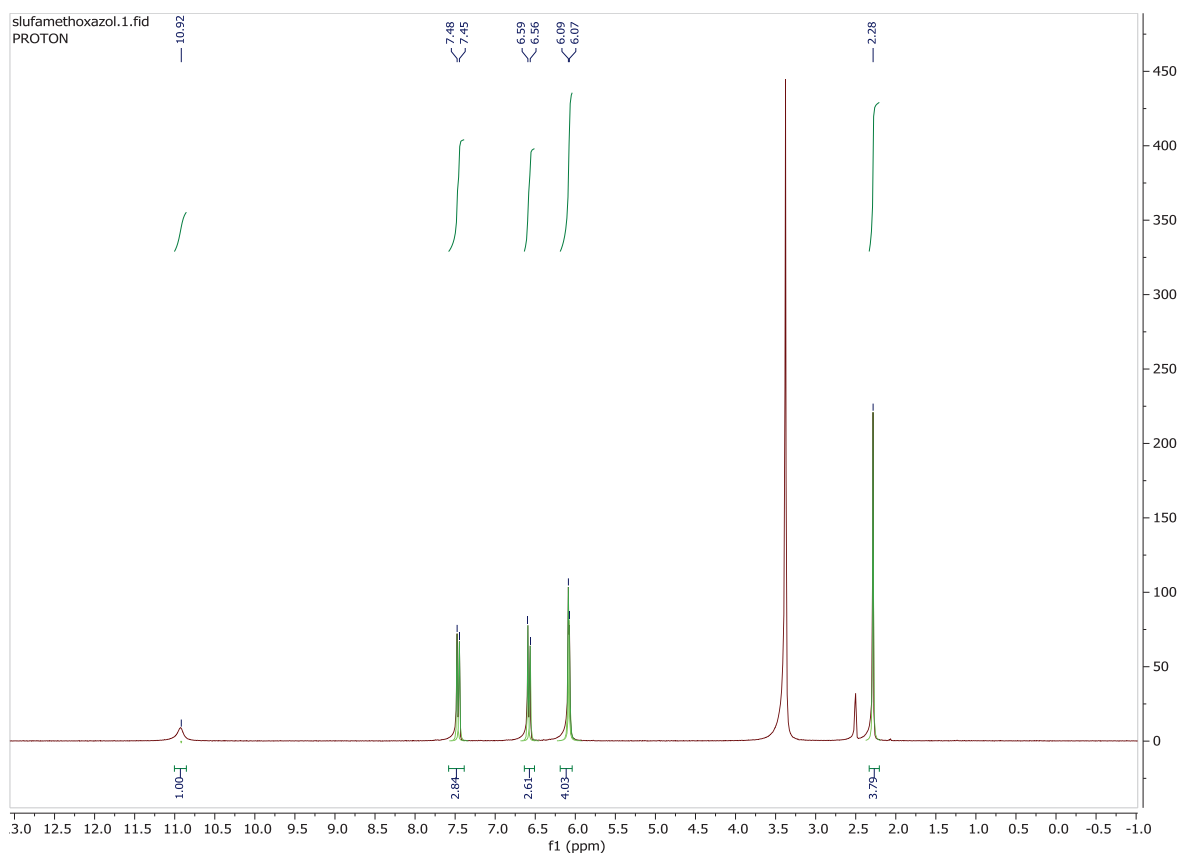
**δ (ppm) :** 11.26 ( 1H , s, H-4 ) ; 6.5 ( 2H, d, cis, trans , H-2 ) ; 7.6 ( 2H,t, , H-6 ) ; 6.01 ( 1H, S,,H-1 ) ; 8.5 ( 2H,d, H-5 ) ; 7.0 ( 2H, d , H-3).



**Figure IV 5 :** Structure de la sulfadiazine non modifiée

Annexe IV 10

Caractérisation RMN <sup>1</sup>H de ligand Sulfaméthoxazole

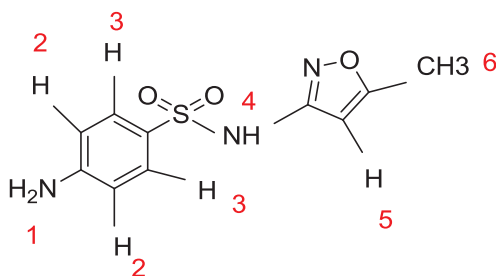


*Figure IV 5* : Spectre <sup>1</sup>H de la sulfaméthoxazole

**Attribution des pics RMN**

Sulfaméthoxazole RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO)

$\delta$  (ppm) : 2.3 ( 3H , s, H-6 ) ; 6.1 ( 2H, d/S H-1 et H-5 ) ; 6.5 ( 2H,d, H-2 ) ; 7.4 ( 2H, ,H-3 ) ; 10.9 (1H, s, , H-4).



*Figure IV 6* : Structure d'un sulfaméthoxazole non modifiée

Annexe IV 11

Caractérisation RMN <sup>1</sup>H du la Sulfadiméthoxine

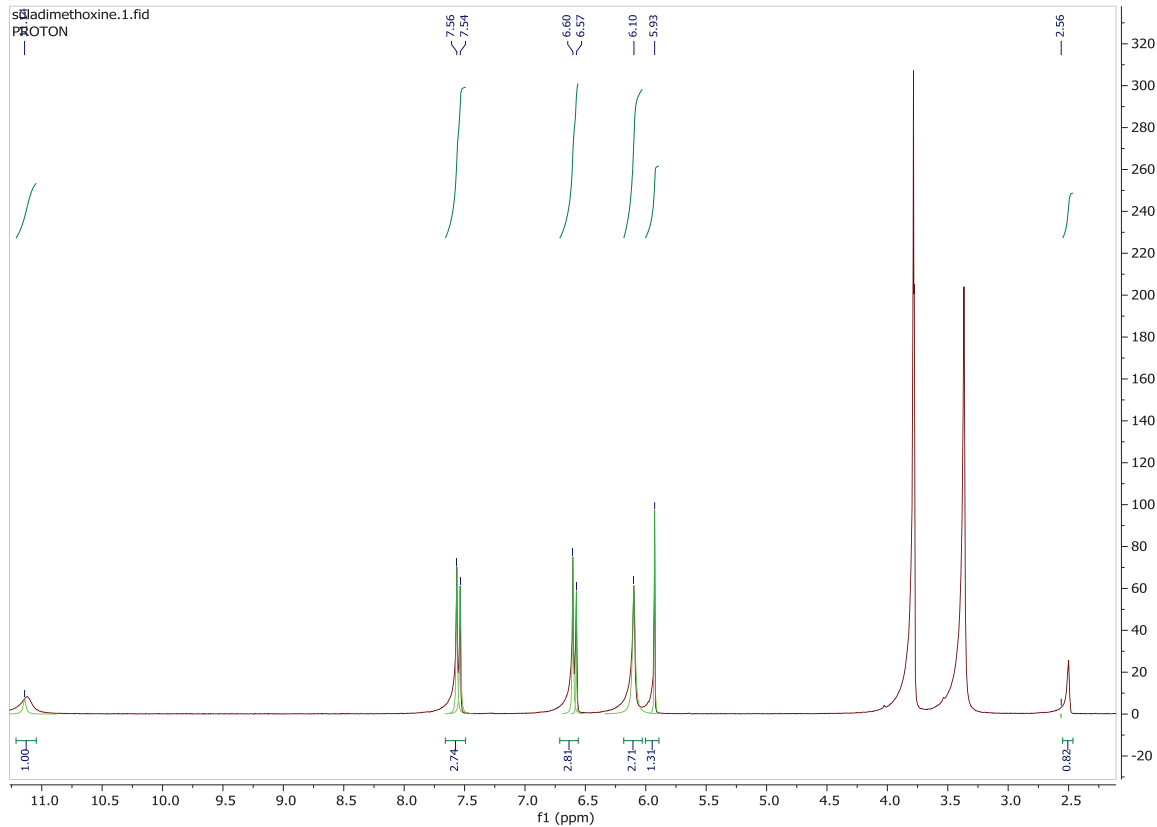


Figure IV 7: Spectre RMN <sup>1</sup>H d'un sulfadiméthoxine

Attribution des pics RMN

Sulfadiméthoxine RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO)

δ (ppm) : 2.3 (3H,s,H-6) ; 6.0 (s, H-1) ; 5.92 (1H,s, H-5) ; 6.5 (2H,d,H-2) ; 7.5 (2H, d,H-3), 11.14

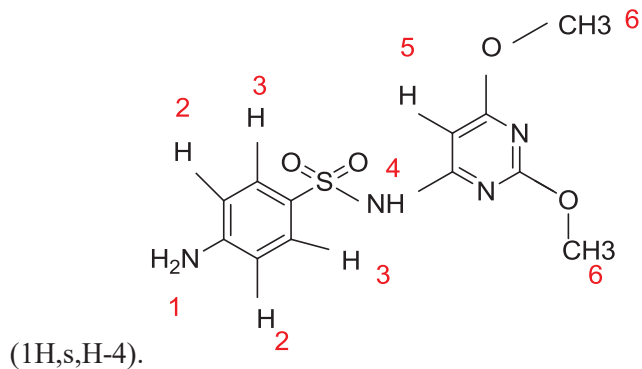


Figure IV 7 : Structure de la sulfaméthoxine non modifiée

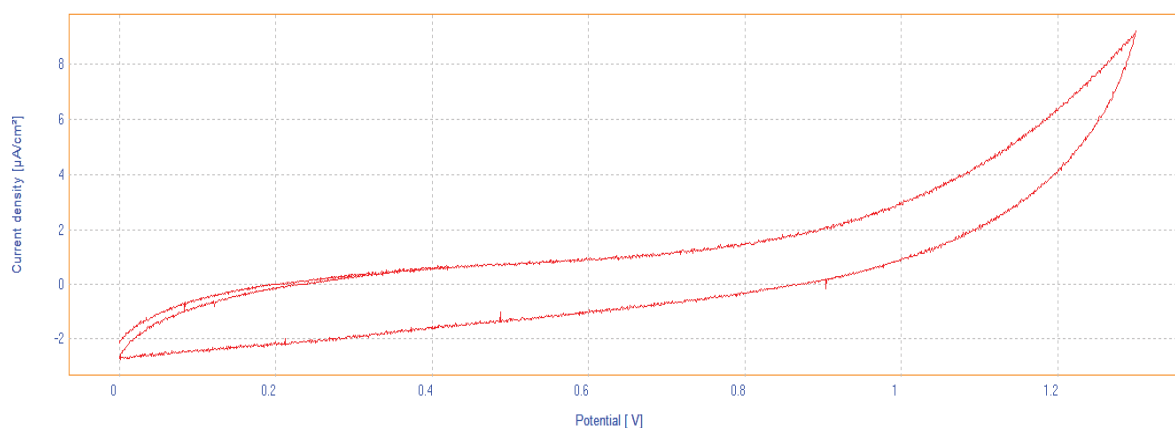
### Annexe IV 12

#### **Voltammétrie cyclique des sulfonamides modifiées**

##### **Protocole**

Le milieu d'étude utilisé est composé de *N,N*-diméthylformamide (DMF) comme solvant, et du sel tétrabutylammonium tétrafluoroborate comme électrolyte support à la concentration de 0,1 M. On introduit une quantité. Le tout est mis sous agitation et sous atmosphère inerte. Avant chaque rajout de réactif, un enregistrement du milieu solvant seul est réalisé afin de vérifier sa pureté.

On rajoute la sulfonamide à une concentration précise de l'ordre de  $2 \cdot 10^{-3}$  M. On effectue ensuite une mesure en oxydation à différentes vitesses de balayages entre 50 et 300 mV/s. Cette dernière montre un pic d'oxydation irréversible caractéristique de l'oxydation du groupement amine à environ 1,4 V.



**Figure IV 7** : Blanc du carbone vitreux réalisé dans le DMF à 100 mV/s

## **Références bibliographiques**

## Références bibliographiques

---

### Références bibliographiques

- (1) C. Orvig, M.J. Abrams; Medicinal inorganic chemistry: introduction. *J. Chem.* **1999**, 99(9), , 2201-2203
- (2) L. R Kelland; Inorganic Chemistry in Medicine, *J.RSC*,109-123.**1999**
- (3) Onisida , Rapport mondial d'avancement sur la lutte contre le SIDA, **2017**
- (4) T. Tran, E. Ellsworth, M. Stier, J. Domagala, H. Showalter, S. Garacheck, M. Shapiro, T. Joannides, R. Singh., *J. Bioorg. Med. Chemi. Lett.*, **2004**,14, 4405-4409
- (5) Source : "Economie de la santé" ; [www.medcost.fr](http://www.medcost.fr)
- (6) F.J. Revedrdime. Antiseptique et désinfection édition ESKA **1995**
- (7) L.K. Mahamadou, Contrôle de qualité des antiseptiques à usage externe. Thèse pharm.Bamako, **2004**, n°16.
- (8) Afnor., Association francophone de normalisation. Mars **1981** NET72-101
- (9) G.R. Dychdala, Chlorine and chlorine compounds. In: SS Block (ed) disinfection Sterilization and Preservation. Philadelphia. J. Lea & Febiger.**1983**.157
- (10) A. Bordero, Sites et mode d'action des antiseptiques et désinfectants sur les bactéries. Thèses de Doctorant vétérinaire, Nantes.
- (11) Le bon usage des antiseptiques. Groupe de travail CCLIN SUD-OUEST **2000/2001**, [www.cclinsudouest.com/recopdf/atasp](http://www.cclinsudouest.com/recopdf/atasp) 2p.pdf.
- (12) <http://www.infirmiers.com/etudiants-en-ifs/cours/cours-pharmacologie/lesantibiotique.html>.
- (13) «cours de bactériologie générale » ; [www.microbesedu.org/](http://www.microbesedu.org/) « Pharmacologie »
- (14) [www.sante.ujf-grenoble.fr/](http://www.sante.ujf-grenoble.fr/) « Biologie et recherche » ; [www.123 bio.net](http://www.123bio.net)
- (15) 24Sulfonamideetassociation-Pharmaétudes.  
[www.pharmaetudes.com/ressources/.../23-Sulfonamide-association.pdf](http://www.pharmaetudes.com/ressources/.../23-Sulfonamide-association.pdf)
- (16) J. Blondeau, Fluoroquinolones : Mechanism of action, classification, and development of resistance .*Survey of ophthalmology*. 49.SUP 2.**2004**
- (17) N. Saravana-Kumara, D. dhivyab, B. Vijayakumar.. *J. Int. J. Pharm .Sci.1.N°.Octobre* **2011**
- (18) G. S. Tilloston. *J. Med. Microbiol.* **1996**, 44 , 320-324
- (19) D.E. king, R. Malone, S.H Lilley, *J. Fam. Physician* **2000**, 61(9), 2741-8
- (20) S. Emami , A .Shafiee, A. Foroumadi. *J. IJPR.* **2005** 3:123-136
- (21) L.R. Kelland , Cisplatin- based anticancer agents, in uses of inorganic chemistry in medicine, *J.RCS* **1999**, 109-123
- (22) M.J .Clarke. *J. Coord. Chem.* **2002**,232,69-93
- (23) N. Farrell, S. Spinelli ; Dinuclear and trinuclear platinum anticancer agents, in uses of inorganic chemistry in medicine , *J. RSC* **1999**, 124-134
- (24) C.X. Zhang, S.J. Lippard. *J. Curr. Opin. Chem. Biol.* **2003**, 7, 1-9.
- (25) L.J. Ming, *J. Med. Res.* **2003**, 23, 697-762
- (26) S. Cabaleiro, J. Castro, E. Vazquez-Lopez, J. Romero, A. Sousa, *J. Polyhedron* **2000**, 19,1607,
- (27) N Şanlı, S. Şanlı, G. Özkan, A. Denizlic, *J. Braz, Chem. Soc.* **2010**, 21, 1952-1960.



## Références bibliographiques

---

- (28) M.M. Ghorab, Z.H. Ismail, S.M. Abdel-Gawad, A.A. Aziem, J. Heteroatom Chem. **2004**, 15, 57-62
- (29) L.L Marques, G. Manzoni de Oliveira, E. Schultz Lang, M.M. Anraku de Campos, L.R. Soccol Gris, Inorg. Chem. Comm. **2007**, 10, 1083-1087,
- (30) A.M. Mansour, Inorg. Chim. Acta. **2013**, 394, 436-445; A.I. Hanafy, Z.M. EL-Bahy, I.O. Ali, J. Coord. Chem. **2012**, 65, 8, 1459-1474.
- (31) J.-B. Tommasino, G. Chastanet, B. Le Guennic, V. Robert, G. Pilet, New. J. Chem. **2012**, 36, 2228–2235.
- (32) J-B Tommasino, F.N.R. Renaud, D. Luneau, G. Pilet, Polyhedron **2011**, 30, 1663-1670.
- (33) I. Beloso, J. Borrás, J. Castro, J.A. Vasquez-Lopez, J.A. Garcia-Vazquez, J. Romero, A. Sousa, Eur. J. Inorg. Chem. **2004**, 635-645.
- (34) I. Beloso, J. Castro, J.A. Garcia-Vazquez, P. Perez-Lourido, J. Romero, A. Sousa, Inorg. Chem. **2005**, 336-351.
- (35) I. Beloso, J. Castro, E. Vasquez-Lopez, J.A. Garcia-Vazquez, J. Romero, A. Sousa, Polyhedron **1999**, 18, 1669-1674.
- (36) A. Rodriguez, J.A. Garcia-Vazquez, Coord. Chem. Rev. **2015**, 303, 42-85.
- (37) Y.H. Deng, J. Liu, B. Wu, C. Ambrus, T.D. Keene, O. Waldmann, S.X. Liu, S. Decurtins, X.J. Yang, Eur. J. Inorg. Chem. **2008**, 1712-1718.
- (38) J. Ellena, E. Kremer, G. Facchin, E.J. Baran, O.R. Nascimento, A.J. Costa-Filho, M.H. Torre, J. Polyhedron **2007**, 26, 3277. ; L. Gutierrez, G. Alzuet, J. Borrás, A. Castineiras, A. Rodriguez-Fortea, E. Ruiz, J. Inorg. Chem. **2001**, 40, 3089.
- (39) J.B. Tommasino, G. Pilet, F. N.R. Renaud, G. Novitchi, V. Robert, D. Luneau, J. Polyhedron **2012**, 37, 27–34.
- (40) D. Cook, M.F. Turner, J.C.S Perkin, (1975), 1021-1025 ; N.C. Baenzinger, A. W. Struss, J. Inorg. Chem. **1976**, 15, 8, 1807-1809. ; G. Manzoni de Oliveira, L.R. Soccol Gris, L de Lourenço Marques, E Schultz Lang, J.Z. Anorg. Allg. Chemi. **2007**, 610-614.
- (41) C.M. Thomas , T.R. Ward, J Chemi .Soc. Rev., 34, 337-346., **2005** ; Y. Lu, N. Yeung, N. Sieracki, N.M. Marshall, *Nature* **2009**, 460, 855-862.
- (42) G. Simone, E. Langella , D. Esposito, C.T. Supuran , S.M. Monti., J.Y. Winum, V Alterio ., J. Enzyme inhibition and Med. Chem. **2017**, 32, 1, 1002-1011. ; J. Wagner, B. S. Awaru, A.H. Robbins, A. Scozzafava, C. T. Supuran, R. Mckenna., J. Bioorg . Med. Chem. **2010**, 18, 4873-4878.; R.Gitto, S.Agnello, S. Ferro, L. De Luca, D. Vullo, J. Brynda, P. Mader, C.T. Supuran, A. Chimirri. J. Med Chem. **2010**, 53, 2401-2408., ; J. Krungkrai, S. R. Kungkrai, C. T. Supuran. J .Bioorg. Med Chem. **2008**, 18, 5466-5471.
- (43) D.S Sigman, D.R. Graham, V. Daurora, A.M. Stern, J. Biol. Chem. **1979**, 254, 12269-12272.; Q. Jiang, N. Xiao, P. Shi, Y. Zhu, Z. Guo, J. Coord. Chem. Rev. **2007**, 251, 1951-1972.
- (44) M. Gonzalez-Alvarez, A. Pascual-Alvarez, L. del Castillo Agudo, A. Castineiras, M. Liu-Gonzalez, J. Borrás, G. Alzuet-Pina, Dalton Trans. **2013**, 42, 10244-2-10259. ; C. Cejudo, G. Alzuet, M. Gonzalez-Alvarez, J.L. Garcia-Gimenez, J. Borrás, M. Liu-Gonzalez, J. Inorg. Biochem. **2006**, 100, 70-79.

## Références bibliographiques

---

- (45) J. Sundberg, H. Witt, L. Cameron, M. Hakanson, J. Bendix, C.J. McKenzie, J. Inorg. Chem. **2004**, 53, 6, 2873-2882; M. Gonzalez-Alvarez, G. Alzuet, J. Borrás, M. Pitié, B. Meunier, J. Biol. Inorg. Chem. **2003**, 8, 644-652.
- (46) I. Turel, J. Coord. Chem. Rev. **2002**, 232, 27-47.
- (47) P. Drevensek, J. Kosmrlj, G. Giester, T. Skauge, E. Sletten, K. Sepcic, I. Turel, J. Inorg. Bioc. Chem. **2006**, 100, 1755-1763.
- (48) L. Turel, A. Golobic, A. Klavzar, B. Pihlar, P. Buglyo, E. Tolis, D. Rehder, K. Sepcic, J. Inorg. Biochem. **2003**, 95, 199-207.
- (49) L. Yu, L. Lai, S. Liu, Y. Xia, J. Coord. Chem. **2009**, 62, 2261-2267.
- (50) N. Jimenez-Garrido, L. Perello, R. Ortiz, G. Alzuet, M. Gonzales-Alvarez, E. Canton, M. Liu-Gonzalez, S. Garcia-Granda, M. Perez-Pried, J. Inorg. Biochem. **2005**, 99, 677-689.
- (51) M. Ruiz, R. Ortiz, L. Perello, A. Castineirasand, M. Quiros, J. Inorg. Chim. Acta. **1993**, 211, 133-139.
- (52) I. Turel, I. Leban, N. Bukovec, J. Inorg. Biochem. **1994**, 56, 273-282.
- (53) Z. Chen, R. Xiong, J. Zhang, X. Chen, Z. Xue, X. You, J. Inorg. Chem. **2001**, 40, 4075-4077.
- (54) N.C. Baenziger, C.L. Foxands, L. Modak, Acta. Cryst. C **1986**, 42, 1505-1509.
- (55) M.P. Lopez-Gresa, R. Ortiz, L. Perollo, L. Latorre, M. Liu-Gonzales, S. Garcia-Granda, M. Perez-Priede, E. Canton., J. Inorg. Biochem. **2002**, 92, 65-74.
- (56) G. Psomas, A. Tarushi, E.K. Efthimiadou, Y. Sanakis, C.P. Raptopoulou, N. Katsaros, J. Inorg. Biochem **2006**, 100, 1764-1773.
- (57) A. Tarushi, G. Psomas, C.P. Raptopoulou, V.D. Psycharis, P. Kessissogtou. Polyhedron **2009**, 28, 3271-3278.,
- (58) Z.E. Chen, R.G. Xiong, J. Zhang, X.T. Chen, X.Z. You., Inorg. Chem. **2001**, 40- 4075.
- (59) M. Zampakou, M. Akrivou, E.G. Andreadou, C.P. Raptopoulou, V. P. Sycharis, A. Anastasia, G. Psomas., J. Inorg. Biochem **2013**, 121., 88-99.
- (60) I. Turel, I. Leban, M. Zupancic, P. Bukovec, K. Gruber Acta. Cryst. C **1996**, 52, 2443-2445
- (61) E.K. Efthimiadou, A. Karaliota, G. Psomas., Polyhedron **2008**, 27, 1729-1738.
- (62) E.K. Efthimiadou, Y. Sanakis, M. Katsarou, C.P. Raptopoulou, A. Karaliota, N. Katsaros, G. Psomas., J. Inorg. Biochem **2006**, 100, 1378-1388.
- (63) D.K. Saha, S. Padhye, E.C. Anson, A.K. Powell Inorg. Chem. Commun. **2002**, 5, 1022-1027.
- (64) Z.F. Chen, R.G. Xiong, J.L. Zuo, X.Z. You, H.K. Fun., J. Dalton trans **2000**, 4013.
- (65) Z.F. Chen, B.Q. Li, Y.R. Xie, R.G. Xiong, X.Z. You, X.L. Feng Inorg. Chem. Commun. **2001**, 4, 346.
- (66) E. Canton, J. Peman, M.T. Jimenez, M.S. Ramon, M. Gobernado, J. Antimicrob. Agents Chemother. **1992**, 36, 558-565.
- (67) K.C. Fang, Y.L. Chen, J.Y. Sheu, T.C. Wang, C.C. Tzeng., J. Med Chem. **2000**, 43, 3809-3812.

## Références bibliographiques

---

- (68) J.A. Wiles, Q. Wang, E. Lucien, A. Hashimoto, Y. Song, J. Cheng, C.W. Marlor, Y. Ou, S.D. Podos, J.A. Thanassi, C. Thoma, M. Deshpande, M.J. Pucci, B.J. Bradbury, J. Bioorg. Med. Chem. Lett. **2006**, 16, 1272-1276.
- (69) E.S. Pfeiffer, H. Hiasa, J. Antimicrob. Agents Chemother **2004**, 48-608-611.
- (70) K. Sandstrom, S. Warmlander, M. Leijon, A. Graslund, J. Biochem. Biophys. Res. Commun **2003**, 304, 55-59.
- (71) J.Y. Fan, D. Sun, H. Yu, S.M. Kenvin, L.H. Hurley, J. Med. Chem. **1995**, 38, 408-424.
- (72) E.K. Efthimiadou, M.E. Katsarou, A. Karaliota, G. Psomas, J. Inorg. Biochem. **2008**, 102, 910-920.
- (73) I. Turel, A. Golobic, A. Klavzar, B. Pihlar, P. Buglyo, E. Tolis, D. Rehder, K. Sepcic, J. Inorg. Biochem. **2003**, 35, 199.
- (74) M.P. Lopez-Gresa, R. Ortiz, L. Perello, J. Latorre, M. Liu-Gonzalez, S. Garcia-Granda, M. Perez-Priede, E. Canton, J. Inorg. Biochem. **2002**, 92, 65-74.
- (75) J.A. Wiles, Q. Wang, E. Lucien, A. Hashimoto, Y. Song, J. Cheng, C.W. Marlor, Y. Ou, S.D. Podos, J.A. Thanassi, C. Thoma, M. Deshpande, M.J. Pucci, B.J. Bradbury, J. Bioorg. Med. Chem. Lett. **2006**, 16, 1272.
- (76) N. Jimenez-Garrido, L. Perello, R. Ortiz, G. Alzuet, M. Gonzalez-Alvarez, E. Canton, M. Liu-Gonzalez, S. Garcia-Granda, M. Perez-Priede, J. Inorg. Biochem. **2005**, 99, 677.
- (77) G. Psomas, A. Tarushi, E.K. Efthimiadou, Y. Sanakis, C.P. Raptopoulou, N. Katsaros, J. Inorg. Biochem. **2006**, 100, 1764-1773.
- (78) Bach, Fatima Cecilia Barbran Urresti, thèse de doctorat (Chimie pharmaceutique), p25. **2014**
- (79) J.L. Avril, H. Daberbat, F. Denis, H. Montiel. Bactériologie clinique. 2<sup>ème</sup> édition, ellipses, Paris. P375., **1992**
- (80) D. Jean -Pierre. La Microbiologie de ses origines aux maladies émergentes 2<sup>ème</sup> édition Dunod .Paris. P.20.201., **2007**
- (81) V.K. Singh, S. Utaida, L.S. Jackson, R.K. Jayaswal, B.J. Wilkinson, N.R. Chamberlain, J. Microbiology. **2007**, 153.316 .
- (82) Alice de Chlevet de Rochemontexi, thèse de doctorat vétérinaire. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort-France., **2009**.
- (83) N. Schaffer, M. M. Pearson, J. Spectr. **2015**, 3(5), 1
- (84) E.D. Canada, N. Aksoz. J. Acta. Biochim. Pol. **2015**, 62 (4), 876.
- (85) J.L. Gestion, F.W. Goldstein, J.F. Acar, Bayer Pharma **1991**
- (86) M. Perilli, A. Felici, A. Oratore, G. Gornglia, G. Bonfiglio, G.M. Rossolini, G. Amicosante. J. Antimicrob. Agents Chemother. **1996**, 40(3), 715,
- (87) R.J. White, P.C. Margolis, J. Trias, Z. Yaun, J. Curr. Opin. Pharm. **2003**, 3, 502-507.
- (88) C.M. Thomas, T.R. Ward Chem. Soc. Rev. **2005**, 34, 337-346.
- (89) Y. Lu, N. Yeung, N. Sieracki, N.M. Marshall, Nature **2009**, 460, 855-862.
- (90) L.-J. Ming, J. Med. Res. **2003**, 23, 697-762.; I. Turel, J. Coord. Chem. **2002**, 232, 27-47.

## Références bibliographiques

---

- (91) A.W. Addison, T. Rao. Ngeswara; J. Reedijk, J.V. Rijn, G.C. Verschoor, J. Chem. Soc., Dalton Trans **1984**,1349,
- (92) I. Beloso, J. Castro, J.A. Garcta-Vazques, P.P. Lourido, J. Romero, A. Sousa, Inorg. Chem. **2004**, 44,336-351.
- (93) G.M. Oliveira, L.R.S. Gris, L.L. Marques, E.S.Lang, J. Z. Anorg. All Chem, **2007**, 633,610-614.
- (94) A. Tarushi, K. Lafazanis, J. Kljun, I. Turel, A.A. Pantazaki, G. Psomas, D.P. Kessissoglou, J. Inorg. Biochem. **2013**,212,53-65.
- (95) E.K. Efthimiadou, H. Thomadaki, Y. Sanakis, C.P. Raptopoulo, N. Katsaros, A. Scorilas, A. Karaliota, G .Psomas., J. Inorg Biochem **2007**, 101, 64-73.
- (96) M. Hojo, R. Masuda, H. Kokuryo, H. Shioda, S. Matsuo, J. Chem Lett. **1976**, 499.
- (97) J.V. Greenhill., J. Chem. Soc. Rev. **1997**, 277-249.
- (98) A.A. Elassar, A.A. El-khair, J. Tetrahedron **2003**, 59, 8463-8480.
- (99) H.M.C. Ferraz, E.R.S. Gonaçalo, J. Quim. Nova **2007**, 30,957-964.
- (100) A. Venkov, P. Angelov, J. Synt. comm. **2003**, 33, 3025.
- (101) J.X. Chen, Ch-F. Zhang, W-X. Gao, H-L. Jin, J.C-h. Dinga, H-Y. Wu, J. Braz. Chem. Soc. **2010**, 1, 5.
- (102) A. Marcos, P .Clarissa, N. Dayse, J. Catal. Commun. **2008**, 9,1375-1378.,
- (103) D. Gatteschi, R. Sessoli, J. Villain,. Molecular nanomagnets, Oxford university press, Oxford, **2006**
- (104) E. Dominguez, E. Ibeas, E.M. Marigorta, J.K. Palacios, R. Sanmartin., J .Org. Chem **1961**, 61, 5435-5439.
- (105) E. Vilsmaier, R. Dorrenbacher, L. Müller,. J. Tetrahedron, **1990**, **46**,8103-8116.,
- (106) A. Valla, B. Valla, D. Cartier, R. Guillou, R. Labia, P. Potier, J. Tetrahedron **2005**, 46, 6671-6674
- (107) M. Hojo, R. Masuda, E. Okada, Synthesis **1986**, 1013-1014
- (108) B. Stanovnik, J. Svete. J. Chem **2004**, 104, 2433-2480.
- (109) N. Cheikh, Thèse de doctorat, Université UABB, Tlemcen 2008
- (110) K. Sun, Y. Chen, T. Wagerle, D. Linnstaedt, M. Currie, P. Chmura, Y. Song, M. Xu, J. Tetrahedron , **2008**,49,2922-2952.
- (111) G. Pilet, J.B. Tommasino, F. Fenain, R. Matrak, M. Medebielle, Dalton Trans. **2008**, 5621-5626.