

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



UNIVERSITE SETIF-1 FERHAT ABBAS

FACULTE DES SCIENCES

THESE

Présentée au Département de chimie

Pour l'obtention du diplôme de

DOCTORAT LMD

Filière : Chimie

Option : Chimie pharmaceutique

Par

Melle BOUKOUCHA Nada Hiba

THEME

**Synthèses, caractérisations et évaluation des activités biologiques de
nouveaux complexes bases de Schiff : Etudes expérimentales et
comparaisons théoriques par Docking moléculaire et DFT.**

Devant le Jury :

KABOUB Lekhmissi	Président	Professeur	U.F. ABBAS. SETIF-1
MESSASMA Zakia	Rapporteur	M.C.A	U.F. ABBAS. SETIF-1
AGGOUN Djouhra	Co-Rapporteur	Professeur	U.F. ABBAS. SETIF-1
HELLAL Abdelkader	Examineur	Professeur	U.F. ABBAS. SETIF-1
LALAOUI Korichi	Examineur	Professeur	U.Constantine
BENDIA Sabrina	Examineur	M.C.A	U.Constantine

2025/2026

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je remercie Dieu de m'avoir donné la chance, la force et la patience pour achever ce travail. Cette thèse de doctorat en LMD a été accomplie au laboratoire :

- Laboratoire d'électrochimie, ingénierie moléculaire et catalyse Redox, département d'ingénierie des procédés, Faculté de technologie université de Ferhat Abbas Setif-1, Algérie
- Centre de recherche en biotechnologie (CRBT), nouvelle ville Ali Menjeli 03, B.P E73, Constantine, Algérie
- Institut des sciences et technologie des polymères (ICTP-CSIC), Juan de la cierva 3, Madrid, Espagne
- Département de chimie et chimie industrielle, Université de Pise, Pise, Italie

Dans cette occasion je tiens d'exprimer ma gratitude et respect pour toutes les personnes qui ont soutenu la réalisation de ce travail dans le cadre de préparation du diplôme de doctorat troisième cycle LMD.

En premier, je remercie chaleureusement ma directrice de thèse, Docteur **Messasma Zakia**, pour la grande bienveillance, la patience inlassable qui ont profondément marqué mon parcours, pour sa direction, son effort et ses conseils précieux qui m'ont permis d'avancer au long de ce travail.

Je tiens à remercier ma co-directrice de ma thèse, Professeur **Aggoun Djouhra**, pour sa contribution inestimable de ce travail, pour son suivie et ses remarques qui m'ont poussé à développer mes compétences de recherche. J'ai beaucoup appris grâce à son sérieux et son expérience qui ont contribué à l'aboutissement de ce travail.

Par la même occasion, je remercie Monsieur **KABOUB Lekhmisi** Professeur à l'Université de Ferhat Abbas de Sétif 1, qui m'a honoré en acceptant de présider le jury de soutenance de ma thèse.

Je remercie Monsieur **HELLAL Abdelkader** Professeur à l'Université de Ferhat Abbas de Sétif 1, Monsieur **LALAOUI Korichi** Professeur à l'Université de Constantine et madame **BENDIA Sabrina** Docteur à l'Université de Constantine, d'avoir accepté de faire partie du jury en qualité d'examineurs. Que leurs remarques et critiques soient les bienvenues.

Ce travail n'aurait pas pu aboutir sans la collaboration avec Monsieur le Docteur **Chawki Bensouici** l'université de Constantine, qui j'adresse mes vifs remerciements, pas seulement pour son aide précieuse, mais aussi pour l'exemple du chercheur que j'ai découvert à travers lui. Son intégrité, ses grandes qualités humaines et son éthique remarquable ont profondément inspiré et ont constitué une véritable source de motivation.

Enfin, je souhaite exprimer ma gratitude envers toutes les personnes de notre laboratoire, qui m'ont encouragé et cru en moi toutes au long de ces années, avec une mention particulière à Mlle **Chorfi Zineb** pour son aide et ses conseils au cours de toutes les étapes de ce travail.

Dédicace

Je tiens à dédier ce travail avec un très grand respect et fierté

A mes héros, mes parents

Qui ont donné tous ce qu'ils pouvaient pour que je puisse atteindre ce stade de mon parcours, leur soutien constant et leurs encouragements à chaque étape difficile de cette aventure. Je leur dois une grande part de cette réussite.

A mes frères Hichem, Chakib et Amjed

A ma sœur Kaouther

Que ce travail soit pour vous une motivation qui vous donne la force de continuer et avancer malgré toutes les difficultés.

A mon marie

Merci pour tous les efforts, le soutien, les encouragements et ta présence tout au long de ce parcours, que ce travail soit une fierté pour toi.

A tous mes amis et les personnes qui dans l'ombre, m'ont encouragé et ont cru en moi, je tiens à adresser mes remerciements les plus sincères.

A moi-même

Merci pour ta résilience au fil de toutes ces années, pour n'avoir jamais abandonné et pour rester forte malgré toutes les voix qui ont tenté de te freiner. Merci d'avoir avancé.

Nada Hiba

Table des matières

REMERCIEMENTS

Dédicace

Sommaire.....	Error! Bookmark not defined.
Liste des figures	V
Liste des Tableaux.....	VIII
Liste des abréviations.....	IX
Introduction Générale.....	0

Chapitre I

INTRODUCTION	4
I.1. GENERALITES SUR LES BASES DE SCHIFF	5
I.2. LES LIGANDS BASE DE SCHIFF BIDENTE	5
<i>I.2.1. Les ligands à base de salicylaldéhyde</i>	<i>6</i>
I.2.1.1. Le noyau salicylaldéhyde substitué par le brome.....	7
<i>I.2.2. Les ligands à base de benzylamine</i>	<i>9</i>
I.2.2.1. Le noyau benzylamine substitué par le méthoxyle	9
I.3. LES COMPLEXES BASE DE SCHIFF	10
<i>I.3.1. Les complexes à base de nickel et de cuivre.....</i>	<i>11</i>
I.4. APPLICATION THERAPEUTIQUE DES LIGANDS ET DES COMPLEXES BASE DE SCHIFF	13
<i>I.4.1. Activité antioxydante</i>	<i>14</i>
I.4.1.1. Le stress oxydatif.....	14
I.4.1.2. Les radicaux libres.....	15
I.4.1.3. Les facteurs créant les radicaux libres	15
I.4.1.4. Les modes de neutralisation.....	16
<i>I.4.2. Activité inhibitrice d'uréase</i>	<i>18</i>
I.4.2.1. Structure d'uréase	19
I.4.2.2. Le site actif d'uréase	20
I.4.2.3. Rôle physiologique de l'uréase	21
I.4.2.4. Rôle microbien de l'uréase	22
I.4.2.5. Inhibiteurs de l'uréase	23
I.4.2.6. Mesure de l'activité inhibitrice d'uréase.....	23
<i>I.4.3. Activité anti Alzheimer</i>	<i>25</i>

I.4.3.1. Structure d'AChE et BChE.....	26
I.4.3.2. Le site actif d'AChE et BChE	26
I.4.3.3. Mécanisme d'hydrolyse d'acétylcholine et butyrylcholine	28
I.4.3.4. Le traitement pharmacologique	30
I.4.3.5. L'inhibition de l'acétylcholinestérase et le butyrylcholinestérase	30
I.4.3.6. Mesure de l'activité inhibitrice d'AChE et BChE.....	31
CONCLUSION	34

Chapitre II

INTRODUCTION	43
II.1. SYNTHÈSE DES DÉRIVÉS BASES DE SCHIFF	44
II.1.1. Synthèse du ligand HL	44
II.1.2. Mécanisme réactionnel	45
II.1.3. Synthèse des complexes métalliques	46
II.1.3.1. Synthèse du complexe $Ni^{II}(L)_2$ et $Cu^{II}(L)_2$	46
II.2. ÉTUDE STRUCTURALE DES COMPOSÉS SYNTHÉTISÉS.....	47
II.2.1. Propriétés physicochimiques.....	47
II.2.2. Les propriétés spectroscopiques.....	48
II.2.3. Spectroscopie ultraviolets visibles (UV-Vis.).....	49
II.2.4. Spectroscopie Infra-rouge (FT-IR).....	51
II.2.5. Spectroscopie résonance magnétique nucléaire (RMN^1H) et ($RMN^{13}C$)	51
II.2.6. Spectroscopie de masse (SM)	54
II.2.7. Spectroscopie de rayons X à dispersion d'énergie (EDX)	61
II.2.8. Diffraction des rayons X (DRX)	64
II.2.8.1. Élaboration structurale par DRX du ligand HL.....	65
II.2.8.1.1. Mode d'enregistrement des intensités	66
II.2.8.1.2. Résolution et affinement de la structure	66
II.2.8.1.3. Les propriétés de la maille	66
II.2.8.1.4. Description de la structure cristalline du ligand HL	66
II.2.8.1.5. Les liaisons intramoléculaires et intermoléculaires	68
CONCLUSION	70

Chapitre III

INTRODUCTION	75
III.1. MODÉLISATION MOLÉCULAIRE	75

III.2. LA THEORIE DE LA FONCTIONNELLE DE LA DENSITE (DFT)	76
III.2.1. Les fonctionnelles hybrides.....	76
III.2.2. La B3LYP	77
III.2.3. Base de calcul 6-31G (d,p)	77
III.2.4. Le logiciel Gaussian	77
III.3. PARAMETRES QUANTIQUES ET ELECTRONIQUES	78
III.3.1. Energie totale	78
III.3.2. Le potentiel d'ionisation	78
III.3.3. Affinité électronique (A)	78
III.3.4. Potentiel chimique (μ)	78
III.3.5. Électronégativité (χ)	79
III.3.6. Dureté globale (η)	79
III.3.7. Mollesse (σ).....	79
III.3.8. Électrophilie globale (ω)	79
III.3.9. Energies des Orbitales Moléculaires Frontières (HOMO et LUMO)	79
III.3.10. Le gap énergétique (ΔE)	80
III.4. LES PARAMETRES GEOMETRIQUES	80
III.4.1. Le volume moléculaire (V).....	80
III.4.2. La surface de Van Der Waals	80
III.5. LES PARAMETRES PHYSICO-CHIMIQUES	80
III.5.1. Potentiel électrostatique moléculaire (MEP)	81
III.5.2. La charge Mulliken (NBO)	81
III.5.3. La polarisabilité (α).....	81
III.5.4. L'anisotropie de polarisabilité ($\Delta\alpha$) et l'hyperpolarisabilité (β_{tot}).....	81
III.5.5. La densité (d)	82
III.6. RESULTATS ET DISCUSSION	82
III.6.1. Structures géométriques optimisés du HL, $Ni^{II}(L)_2$ et $Cu^{II}(L)_2$	82
III.6.2. Etude par Spectroscopie Infrarouge	87
III.6.3. Etude par spectroscopie d'absorption UV-Visible.....	89
III.6.4. Etude par spectroscopie RMN ¹ H et RMN ¹³ C	91
III.6.5. Etude des orbitales frontières (FMO)	95
III.6.6. Étude de la charge de Mulliken	99
III.6.6. Potentiels électrostatiques moléculaires (MEP).....	101

III.6.7. Propriétés thermodynamiques	103
CONCLUSION	104

Chapitre IV

INTRODUCTION	112
IV.1. SIMULATION PAR DOCKING MOLECULAIRE	112
IV.1.1. Préparation du récepteur.....	113
IV.1.2. Préparation du ligand.....	113
IV.2. LES OUTILS COMPUTATIONNELS	113
IV.2.1. Auto Dock.....	114
IV.2.2. Auto dock Tools	114
IV.2.3. BIOVIA Discovery Studio Visualiser	114
IV.2.4. PyMol.....	115
IV.3. COMPLEMENTARITE STRUCTURALE PROTEINE-LIGAND.....	116
IV.4. ETUDE ADMET (ABSORPTION, DISTRIBUTION, METABOLISME, EXCRETION ET TOXICITE)	117
IV.4.2. Les étapes ADMET	117
IV.4.3. Descripteurs physico-chimiques.....	118
IV.4.4. Descripteurs de toxicité	119
IV.4.5. Règle de Lipinski	120
IV.5. MODELISATION MOLECULAIRE DU LIGAND HL ET DES COMPLEXES NI ^{II} (L) ₂ ET CU ^{II} (L) ₂	120
IV.5.1. Préparation des protéines	120
IV.5.2. Préparation des ligands	122
IV.6. DISCUSSION DES RESULTATS	122
IV.6.1. Simulation d'inhibition d'uréase.....	122
IV.6.2. Simulation d'inhibition d'acétylcholinestérase (AChE)	125
IV.6.3. Inhibition du butyrylcholinestérase	129
IV.7. DISCUSSION DES PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES ADMET	133
IV.7.1. Les paramètres physico-chimiques et lipophilie	133
IV.7.1.1. Les paramètres d'absorption.....	135
IV.7.1.2. Les descripteurs de toxicité	136
CONCLUSION.....	138

Chapitre V

INTRODUCTION	143
V.1. ACTIVITÉ ANTI-OXYDANTE.....	144
V.1.1. <i>Le stress oxydatif</i>	144
V.2. MÉCANISME D'ÉVALUATION DU POUVOIR ANTIOXYDANT	144
V.2.1. <i>Mécanisme du piégeage du radical ABTS•⁺</i>	144
V.2.2. <i>Mécanisme de la réduction de l'ion ferrique (FRAP)</i>	145
V.2.3. <i>Mécanisme du piégeage des nanoparticules d'argent sphériques (SNP)</i>	146
V.3. ACTIVITÉ ENZYMATIQUE	146
V.3.1. <i>Activité inhibitrice d'uréase</i>	146
V.3.2. <i>Activité anticholinestérasique</i>	147
V.4. PROTOCOL OPÉRATOIRE.....	149
V.4.1. <i>Activité antioxydante</i>	149
V.4.2. <i>Activité inhibitrice d'uréase</i>	150
V.4.3. <i>Activité inhibitrice d'AChE et de BChE</i>	151
V.5. RÉSULTATS ET DISCUSSIONS.....	151
V.5.1. <i>Activité antioxydante</i>	151
V.5.1.1. <i>Le test ABTS</i>	151
V.5.1.2. <i>Le test FRAP</i>	153
V.5.1.3. <i>Le test SNP</i>	155
V.5.2. <i>L'activité inhibitrice d'uréase</i>	158
V.5.3. <i>L'activité anticholinestérase</i>	160
CONCLUSION.....	164
Conclusion générale.....	169
Annexe	168

Liste des figures

Figure I.1. Formation du fonction imine.....	5
Figure.I.2. Des exemples de ligands bidentés de type NN, NO, NS.	6
Figure I.3. Ligands base de Schiff avec noyau salicylaldéhyde.	7
Figure I.4. Ligand base de Schiff synthétisé en 2015.....	8
Figure I.5. Ligand base de Schiff synthétisé en 2019.....	8
Figure I.6. Ligand base de Schiff synthétisé en 2020.....	8
Figure I.7. Ligand base de Schiff synthétisé en 2022.....	9

Figure I.8. Ligand base de Schiff dérivé de Benzylamine synthétisé en 2022.....	9
Figure I.9. Ligand base de Schiff à base de methoxybenzylamine obtenu en 2021	10
Figure I.10. Ligand base de Schiff à base de methoxybenzylamine préparé en 2025	10
Figure I.11. Complexes métalliques base de Schiff synthétisés 2023	11
Figure I.12. Complexes métalliques base de Schiff synthétisés 2012	12
Figure I.13. Complexes métalliques base de Schiff synthétisés 2016	13
Figure I.14. Complexes métalliques à base de Ni et Cu synthétisés en 2023	13
Figure I.15. Série évalués comme des antioxydants	17
Figure I.16. Ligand et ses complexes métalliques évalués comme des antioxydants.....	18
Figure I.17. Ligand et ses complexes métalliques évalués comme des antioxydants.....	18
Figure I.18. La structure d'uréase Jack Bean.	20
Figure I.19. Le site actif d'uréase Jack Bean.	21
Figure I.20. Mécanisme enzymatique d'uréase définit par Karplus et Pearson Karplus.	22
Figure I.21. Mécanisme de dégradation d'uréase.....	23
Figure I.22. Ligand et ses complexes métalliques évalués comme des inhibiteurs d'uréase	24
Figure I.23. Ligand et ses complexes métalliques évalués comme des inhibiteurs d'uréase	25
Figure I.24. Ligand et ses complexes métalliques évalués comme des inhibiteurs d'uréase	25
Figure I.25. La structure d'acétylcholinestérase (A) et Butyrylcholinestérase (B).	26
Figure I.26. Site actif d'acétylcholinestérase.	27
Figure I.27. Le site actif de butyrylcholinestérase.....	28
Figure I.28. Mécanisme de dégradation d'acétylcholine par l'ACHé.	29
Figure I.29. Mécanisme de dégradation de butyrylcholine par le BChE.	30
Figure I.30. Mécanisme d'action des inhibiteurs de l'ACHé et le BChE.	31
Figure I.31. Ligand et son complexe de cuivre évalué comme un anti-Alzheimer	32
Figure I.32. Ligand et ses complexes métalliques évalués comme des anti-Alzheimer	33
Figure I.33. Ligand et ses complexes métalliques évalués comme des anti-Alzheimer	33
Figure II.1. Schéma de formation du ligand HL étudié.	43
Figure II.2. La structure du ligand HL synthétisé.	45
Figure II.3. Mécanisme de formation du ligand HL.	46
Figure II.4. Synthèse des deux complexes de $Ni^{II}(L)_2$ et $Cu^{II}(L)_2$	47
Figure II.5. Spectres d'absorbance UV-visible du ligand HL, $Ni^{II}(L)_2$ et $Cu^{II}(L)_2$	50
Figure II.6. Spectres FT- IR du ligand HL et les complexe $Ni^{II}(L)_2$ et $Cu^{II}(L)_2$	52
Figure II.7. Spectre RMN 1H des protons aliphatiques de ligand HL.	54
Figure II.8. Spectre RMN 1H des protons aromatiques de ligand HL.	55
Figure II.9. Spectre RMN 1H de proton hydroxyle du ligand.	55
Figure II.10. Spectre RMN ^{13}C des carbones aliphatiques de ligand HL.	56

Figure II.11. Spectre RMN ^{13}C des carbones aromatiques de ligand HL.	57
Figure II.12. Le spectre de masse du ligand HL.	58
Figure II.13. Spectres de masse des complexes $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$	59
Figure II.14. Fragmentation du complexe $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$	60
Figure II.15. Fragmentation du complexe $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$	61
Figure II.16. Spectre EDX (1) et image de MEB (b) de ligand HL.	62
Figure II.17. Spectre EDX et images MEB des complexes $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ (2) et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$ (3).	63
Figure II.18. Les monocristaux obtenus pour le ligand HL.	65
Figure II.19. Structure monocristal du ligand HL.	67
Figure II.20. L'interaction hydrogène intramoléculaire dans le ligand HL.	68
Figure II.21. Les interactions intramoléculaires dans le ligand HL.	69
Figure. III.1. La géométrie optimisée de ligand (a)HL, (b) $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et (c) $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$	83
Figure. III.2. La corrélation des longueurs (A) des liaisons et angles (B) par DFT et DRX du HL....	85
Figure.III.3. Les spectres IR théoriques et expérimentales de HL, $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$	88
Figure.III.4. Spectres électroniques théoriques et expérimentales de HL, $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$	89
Figure.III.5. La zone aliphatique du spectre RMN ^1H du HL.	91
Figure.III.6. La zone aromatique du spectre RMN ^1H du HL.	92
Figure.III.7. Le signal du proton azomethine du HL.	92
Figure.III.8. La zone aliphatique du spectre RMN ^{13}C du HL.	93
Figure.III.9. La zone aromatique du spectre RMN ^{13}C du HL.	94
Figure.III.10. Les orbitales frontières HOMO et LUMO de HL, $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$	96
Figure.III.11. Le vecteur du moment dipolaire du ligand (a) HL, (b) $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$ (c).	98
Figure.III.12. La surface MEP de ligand HL, $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$	102
Figure. IV.1. Le complexe ligand-récepteur.	113
Figure. IV.2. Interface d'Auto Dock tools.	114
Figure. IV.3. Interface de BIOVIA Discovery Studio Visualiser.	115
Figure. IV.4. Interface de PyMol.	115
Figure. IV.5. Les paramètres ADME.	117
Figure. IV.6. Les protéines cibles uréase (3LA4), acétylcholinestérase (4EY7) et butyrylcholinestérase (4BDS).	121
Figure. IV.7. Structures optimisées des composés étudiés.	122
Figure. IV.8. La visualisation des interactions 2D et 3D entre HL, $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$ avec le recepteur 3LA4.	125
Figure. IV.9. La visualisation des interactions 2D et 3D entre HL, $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et le recepteur 4EY7.	128
Figure. IV.10. Les interactions 2D et 3D entre HL, $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$ avec 4BDS.	132

Figure. IV.11. Radar de biodisponibilité des composés entre HL (1), $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ (2) et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$ (3).	135
Figure. IV.12. Le modèle BOILED EGG de HL (1), $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ (2) et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$ (3).	136
Figure.V.1. Neutralisation des radicaux ABTS^{*+} par un antioxydant.	145
Figure.V.2. Neutralisation des ions Fe^{3+} dans le complexe ferricyanure de potassium.	145
Figure.V.3. Réduction d' Ag^+ en nanoparticules (SNP).	146
Figure.V.4. Mécanisme impliqué dans l'évaluation de l'inhibition d'uréase.	147
Figure.V.5. Mécanisme d'évaluation du potentiel inhibiteur d'AChE.	148
Figure.V.6. Mécanisme d'évaluation du potentiel inhibiteur de BChE.	149
Figure.V.7. Variations des pourcentages d'inhibition des radicaux ABTS^{*+} avec les différentes concentrations.	152
Figure.V.8. Les valeurs des IC_{50} des composés étudiés par le test ABTS.	153
Figure.V.9. Variations de l'absorbance avec la variation de concentration des composés étudiés. ...	154
Figure.V.10. Valeurs des IC_{50} des composés étudiés par le test FRAP.	155
Figure.V.11. Variations d'absorbance avec les concentrations des composés testés.	156
Figure.V.12. Les valeurs des IC_{50} du test SNP pour les différents produits étudiés.	157
Figure.V.13. Variations des pourcentages d'inhibition d'uréase avec les différentes concentrations des composés étudiés.	158
Figure.V.14. Valeurs des IC_{50} d'inhibition d'uréase pour les composés testés.	159
Figure.V.15. Variations des pourcentages d'inhibition en fonction des concentrations des composés étudiés.	160
Figure.V.16. Valeurs des IC_{50} des composés étudiés avec l'AChE.	161
Figure.V.17. Variations des pourcentages d'inhibition de BChE en fonction des concentrations des composés testés.	162
Figure.V.18. Valeurs des IC_{50} des composés inhibiteurs de BChE.	163

Liste des Tableaux

Tableau II.1. Propriétés physicochimiques de ligand HL, $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$	48
Tableau II.2. Résultats d'UV-visible de ligand HL, $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$	49
Tableau II.3. Fréquences des bandes infra-rouge caractéristiques du ligand HL, $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$. .	51
Tableau II.4. Les déplacements chimiques des spectre RMN ^1H du ligand HL.	53
Tableau II.5. Les déplacements chimiques des spectre RMN ^{13}C du ligand HL.	53
Tableau II.6. Les fragments principaux du ligand HL, $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$	58
Tableau II.7. Composition chimique du ligand HL, $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$	61
Tableau II.8. Données cristallographiques et détails d'affinement de ligand HL.	64
Tableau.III.1. Les paramètres géométriques calculés et expérimentales de quelques liaisons de ligand HL par DFT et DRX.	84
Tableau.III.2. Les paramètres géométriques des complexes métalliques $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$	86

Tableau.III.3. Les vibrations principales de ligand HL et les complexes $Ni^{II}(L)_2$ et $Cu^{II}(L)_2$	87
Tableau.III.4. Transitions électroniques expérimentales et calculées de ligand HL et les complexes $Ni^{II}(L)_2$ et $Cu^{II}(L)_2$	90
Tableau.III.5. Déplacements chimiques expérimentales et théoriques de HL, $Ni^{II}(L)_2$ et $Cu^{II}(L)_2$	93
Tableau.III.6. Déplacements chimiques expérimentales et théoriques de ligand HL	94
Tableau.III.7. Les résultats des descripteurs de réactivité en (a.u) du HL, $Ni^{II}(L)_2$ et $Cu^{II}(L)_2$	97
Tableau.III.8. Les moments dipolaires électriques (Debye), la polarisabilité (en a.u), les composants β et la valeur β_{tot} du HL, $Ni^{II}(L)_2$ et $Cu^{II}(L)_2$	99
Tableau.III.9. La charge Mullikan des atomes de ligand HL, $Ni^{II}(L)_2$ et $Cu^{II}(L)_2$	100
Tableau.III.10. Paramètres thermodynamiques obtenus du HL, $Ni^{II}(L)_2$ et $Cu^{II}(L)_2$	103
Tableau.IV.1. Les coordonnées de boîte de grille des protéines 3LA4, 4EY7 et 4BDS.	121
Tableau.IV.2. Les énergies de liaisons et les valeurs RMSD pour l'inhibition d'uréase.	123
Tableau.IV.3. Les types des interactions formées entre les composés étudiés et l'uréase.....	124
Tableau.IV.4. Les résultats d'inhibition d'acétylcholinestérase par HL, $Ni^{II}(L)_2$ et $Cu^{II}(L)_2$	126
Tableau.IV.5. Les interactions formées entre les composés étudiés et le récepteur d'AChE.	127
Tableau.IV.6. Les énergies de liaisons et les valeurs RMSD obtenues pour l'inhibition de butyrylcholinestérase par HL et $Ni^{II}(L)_2$ et $Cu^{II}(L)_2$	129
Tableau.IV.7. Les types des interactions formées entre les composés étudiés et le récepteur de BChE.	131
Tableau.IV.8. Les paramètres pharmacocinétiques de HL.	133
Tableau.IV.9. Les paramètres pharmacocinétiques de $Ni^{II}(L)_2$ et $Cu^{II}(L)_2$	134
Tableau.IV.10. Les paramètres de toxicité de HL et $Ni^{II}(L)_2$ et $Cu^{II}(L)_2$	137
Tableau.V.1. Les résultats de l'activité antioxydante de HL, $Ni^{II}(L)_2$ et $Cu^{II}(L)_2$	158
Tableau.V.3. Les résultats de l'activité anticholinestérasique de HL, $Ni^{II}(L)_2$ et $Cu^{II}(L)_2$	163

Liste des abréviations

2D	Bidimensionnel
3D	Tridimensionnel
A	Affinité électronique
A0.5	Concentration à absorbance égale à 0,5
AChE	Acétylcholinestérase
ADN	Acide désoxyribonucléique
ADMET	Absorption, Distribution, Métabolisme, Élimination et Toxicité
Ala	Alanine

ASP	Aspartate
BBB	Blood–Brain Barrier
B3LYP	Becke Three Parameters Lee–Yang–Parr
BChE	Butyrylcholinestérase
BHA	Butylhydroxyanisole
BHE	Barrière hémato-encéphalique
BHT	Butylhydroxytoluène
CAS	Site catalytique
CCM	Chromatographie sur couche mince
CH₂Cl₂	Dichlorométhane
CV	Capacité calorifique
CYP	Cytochromes P450
DFT	Théorie de la fonctionnelle de la densité
DMF	Diméthylformamide
DRX	Diffraction des rayons X
EDX	Spectroscopie de rayons X à dispersion d'énergie
ESI-MS	Electrospray Ionization–Mass Spectrometry
Et	Énergie totale
Exp	Expérimentale
FT-IR	Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier
GIA	Gastrointestinal Absorption
Glu	Glutamine
Gly	Glycine
HAT	Hydrogen Atom Transfer
HBA	Nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène
HBD	Nombre de donneurs de liaisons hydrogène
hERG	Human Ether-a-go-go-Related Gene
HF	Hartree–Fock

His	Histidine
HIA	Absorption intestinale humaine
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital (Orbitale moléculaire la plus haute occupée)
IC₅₀	Concentration inhibitrice des radicaux à 50 %
IP	Potentiel d'ionisation
KBr	Bromure de potassium
LEU	Leucine
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital (Orbitale moléculaire la plus basse inoccupée)
MeOH	Méthanol
MEB	Microscope électronique à balayage
MEP	Potentiel électrostatique moléculaire
MET	Méthionine
MRTD	Maximum Recommended Therapeutic Dose
μ	Potentiel chimique
nRB	Nombre de liaisons rotatives
NBO	Charge de Mulliken
ORAT	Oral Rat Acute Toxicity
ORCT	Oral Rat Chronic Toxicity
PAS	Site périphérique
PDB	Protein Data Bank
PGP	P-glycoprotéine
PHE	Perméabilité hémato-encéphalique
Phe	Phénylalanine
PM	Poids moléculaire
RMSD	Root Mean Square Deviation
RMN	Résonance magnétique nucléaire
S	Entropie
Ser	Sérine

SET	Single Electron Transfer
SOD	Superoxyde dismutase
σ	Douceur
TD-DFT	Time-Dependent Density Functional Theory
TPSA	Surface polaire topologique
Trp	Tryptophane
Tyr	Tyrosine
UV-Visible	Spectroscopie ultraviolet-visible
V	Volume
VAL	Valine
α	Polarisabilité
β_{tot}	Hyperpolarisabilité totale
$\Delta\alpha$	Anisotropie de polarisabilité
η	Dureté
χ	Électronégativité
ω	Indice global d'électrophilicité

Introduction Générale

Le domaine de chimie pharmaceutique moderne représente aujourd'hui un domaine essentiel pour la conception des nouveaux agents thérapeutiques, qui répondent aux grands besoins dans le domaine de la santé. Représentant une interface de chimie organique et inorganique, la chimie pharmaceutique cherche toujours le développement des molécules qui peuvent interagir avec les cibles biologiques d'une façon spécifique.

Parmi ces molécules bioactives, les bases de Schiff sont considérées comme une classe importante, décrite par sa facilité de synthèse, sa diversité structurale et un potentiel pharmacologiques remarquables [1]. Ces molécules sont connues par la présence de la fonction imine ou également appelé azométhine ($C=N$). Les composés base de Schiff montrent alors un grand intérêt dans le domaine pharmaceutique et thérapeutique [2], grâce à la capacité de lier avec les ions métalliques. Cette caractéristique qui donne des propriétés physico-chimiques aux complexes généralement meilleure à celles des ligands [3], citant la stabilité thermodynamique améliorée, des propriétés électroniques modulables et des fortes interactions avec les biomolécules.

Parmi les métaux de transition utilisés pour la conception des complexes métalliques le nickel (Ni) et le cuivre (Cu), ces derniers représentent des types des métaux qui occupent une place prépondérante, grâce à leurs propriétés biologiques et chimiques importantes [4], ils sont décrits par la présence d'orbitale d, et ils peuvent être en différents degrés d'oxydation, généralement +2. La coordination avec ces métaux peut donner des complexes stables avec des géométries tétraédriques ou carrées planes, décrites par une rigidité structurale [5].

Plusieurs recherches ont montré une large échelle des activités biologiques des composés base de Schiff, citant l'activité antioxydante et l'activité enzymatique [6]. Pour cela les études maintenant concentrent sur la synthèse et la caractérisation des nouveaux composés base de Schiff et l'élaboration de ces complexes métalliques, afin de trouver des molécules avec un potentiel pharmacologique. La caractérisation qui est réalisée par des méthodes spectroscopiques notamment IR, UV-Vis, RMN, la diffraction des rayons X ou l'analyse élémentaire, permet la confirmation structurale, et l'évaluation biologique qui est testée par les méthodes *in vitro*, montre le pouvoir biologiques de ces composés.

Dans ce cadre, le but principal de cette thèse est la conception d'un nouveau ligand base de Schiff HL et ces complexes métalliques à base de nickel $Ni^{II}(L)_2$ et de cuivre $Cu^{II}(L)_2$, ainsi que leur caractérisation avec différentes techniques spectroscopiques. Et finalement leur évaluation biologique comme des antioxydants, et des inhibiteurs d'uréase,

acétylcholinestérase et butyrylcholinestérase. Cette approche est représentée principalement en cinq chapitres :

Le chapitre **I**, représente l'ensemble des travaux précédents sur la synthèse des bases de Schiff et leurs complexes de nickel et de cuivre ainsi que leurs potentiels biologiques contre les radicaux libres, son pouvoir inhibiteur des enzymes et la description des sites actifs de ces enzymes.

Le chapitre **II** est réservé à la partie de la synthèse du ligand et complexes base de Schiff et les techniques de caractérisation et l'élaboration structurale, ainsi que les propriétés physico-chimiques des composés synthétisés, avec la discussion des résultats attribués.

Le chapitre **III**, est consacré à l'étude théorique de nos composés par la théorie de la densité fonctionnelle (DFT), pour le but de l'étude des paramètres structurales, thermodynamiques et optiques, cette étude qui a été fourni par logiciel Gaussian 09.

Le chapitre **IV**, est orienté vers l'étude *in silico* par le Docking moléculaire ciblant différents enzymes notamment l'uréase, l'acétylcholinestérase et le butyrylcholinestérase, ainsi que l'étude ADMET des composés préparés, en discutant leur paramètres pharmacocinétiques.

Le chapitre **V** représente l'ensemble des modes opératoires utilisés dans l'évaluation biologique *in vitro* des molécules étudiées, comme des agents antioxydants, des inhibiteurs d'uréase, et des enzymes cholinestérasiques.

Références

- [1] T. R. Li, Z. Y. Yang, et B. D. Wang, "Synthesis, characterization and antioxidant activity of naringenin schiff base and its Cu(II), Ni(II), Zn(II) complexes," *Chem. Pharm. Bull.*, vol. 55, no. 1, pp. 26–28, 2007, doi: 10.1248/cpb.55.26.
- [2] V. Reddy, N. Patil, et S. D. Angadi, "Synthesis, characterization and antimicrobial activity of Cu(II), Co(II) and Ni(II) complexes with O, N, and S donor ligands," *E-Journal Chem.*, vol. 5, no. 3, pp. 577–583, 2008, doi: 10.1155/2008/170631.
- [3] Zia-ur-Rehman, S. Afzal, M. K. Shahzad, K. A. Aziz, A. Rashda "Synthesis, spectroscopic characterization, DFT optimization and biological activities of Schiff bases and their metal (II) complexes," *J. Mol. Struct.*, vol. 1145, pp. 132–140, 2017, doi: 10.1016/j.molstruc.2017.05.098.
- [4] X. Dong, T. Guo, Y. Li, Y. Cui, et Q. Wang, "Synthesis, structure and urease inhibition studies of Schiff base copper(II) complexes with planar four-coordinate copper(II) centers," *J. Inorg. Biochem.*, vol. 127, pp. 82–89, 2013, doi: 10.1016/j.jinorgbio.2013.07.036.
- [5] O. Diouf, D. G. Sall, M. L. Gaye, et A. S. Sall, "Synthèse et étude des propriétés spectroscopiques, magnétiques et électrochimiques des complexes de cuivre(II) et de nickel(II)," *Comptes Rendus Chim.*, vol. 10, no. 6, pp. 473–481, 2007, doi: 10.1016/j.crci.2006.03.005.
- [6] V. Chauhan, V. Kumar, S. Kumar Tyagi, D. Kumar, et K. Kumar, "a Review: the Biological Activities of Schiff Bases," *Int. J. Sci. Res. Eng. Manag. (IJSREM)*, no. January, p. 7, 2023, doi: 10.55041/IJSREM21313.

Chapitre I

INTRODUCTION

L'investigation des nouveaux édifices moléculaires avec des propriétés thérapeutiques représente le but majeur dans le domaine de la chimie pharmaceutique moderne, la conception des molécules avec une capacité d'interagir avec les cibles biologiques est au but de développer des nouveaux composés à effet thérapeutiques [1]. Une des classe intéressante dans la conception des médicaments est les composés de chimie de coordination [2] ou les ligands de type bases de Schiff sont une des catégories importantes dans cet enjeu [3]. Ces composés connus par leur stabilité, diversité structurale [4] et potentiel pharmacologique, ouvrant la voie des applications médicales et thérapeutiques [5].

Les bases de Schiff sont connus aussi par leur facilité de synthèse, basée sur la réaction entre les carbonyles et les amines primaires, formant ainsi la fonction imine [6]. Cette fonction est responsable des propriétés physicochimiques et biologiques remarquables et de la formation des complexes métalliques [7]. La coordination avec les métaux est effectuée par les sites donneurs du ligand citant l'atome d'azote du fonction imine et souvent l'atome d'oxygène phénolique, les complexes formés sont généralement définis par une meilleure stabilité et propriétés pharmacologiques [8]. De nombreuses recherches ont montré que les dérivés base de Schiff représentent un potentiel remarquable comme des antioxydants [9], anti-Alzheimer [10] et anti-uréase [11], montrant que cette classe des molécules représente une approche prometteuse pour le développement des nouvelles molécules bioactives.

Dans ce contexte, il est important d'étudier profondément la relation entre la structure de ces composés et son potentiel pharmacologique. Pour mieux comprendre les mécanismes d'action de ces molécules avec les cibles biologiques, il est favorable d'analyser les propriétés de coordination des ligands, et les méthodes dans lesquels ils réagissent avec les sites biologiques actifs et les espèces réactives. Cette étude permet de déterminer les facteurs influençant leur pouvoir thérapeutique, ce qui permet de modifier les structures synthétisées avec ce qui convient avec le but de sa conception.

Ce chapitre consiste au regroupement des travaux théoriques et expérimentaux précédentes sur les ligands et les complexes de type base de Schiff, pour le but de mieux comprendre leurs structures, réactivité, pouvoir biologique et thérapeutique. Ainsi que, l'exploration des méthodes de synthèse, caractérisation et évaluation biologique pour l'investigation des relation structure-activité.

I.1. GENERALITES SUR LES BASES DE SCHIFF

Les base de Schiff connus par la présence d'une double liaison C=N appelée la fonction imine ou azométhine [12], ont été réalisés la première fois en 1864 par Hugo Schiff, ce sont préparés par la réaction de condensation d'une amine primaire avec un carbonyle, obtenant un composé avec une formule générale de $R_1R_2C=NR_3$, où les substituants R_1 , R_2 et R_3 peuvent être des chaînes aliphatiques ou aromatiques.

L'atome d'azote qui fait partie d'une fonction imine et porte un doublet libre, donnant le caractère nucléophile à la molécule pour former des liaisons avec des sites avec une faible densité électronique comme les ions des métaux de transition.

Le mécanisme de formation se déroule en deux étapes clés : dont la première consiste à l'attaque de l'amine sur le site électrophile du groupement carbonyle, un intermédiaire est formé après cette étape est ensuite déshydraté pour former finalement un groupement imine ou également appelé azométhine (C=N). Ce mécanisme est généralement catalysé par l'utilisation d'un milieu acide, et donne une structure base de Schiff.

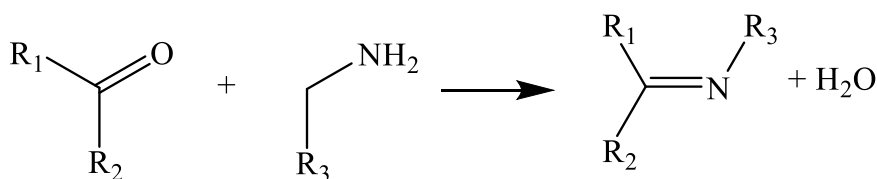


Figure I.1. Formation du fonction imine.

I.2. LES LIGANDS BASE DE SCHIFF BIDENTE

Les ligands base de Schiff bidenté assuré par la présence d'atomes donneurs d'électrons citant l'azote, l'oxygène, et le soufre ont représentés un grand intérêt dans le domaine de synthèse, catalyse, médecine et pharmacie. En raison de leur synthèse facile et leur capacité de former des complexes stables avec un grand nombres des métaux de transitions, par la formation des cycles chélates améliorant la stabilité thermodynamique et cinétique des complexes obtenus. Ces caractéristiques structurales sont responsables souvent de l'activité de ces composés spécialement dans le domaine biologique notamment l'activité antioxydante [13], antibactérienne [14] et enzymatique [15], montrant un compromis idéal entre stabilité, potentiel biologique et faisabilité synthétique.

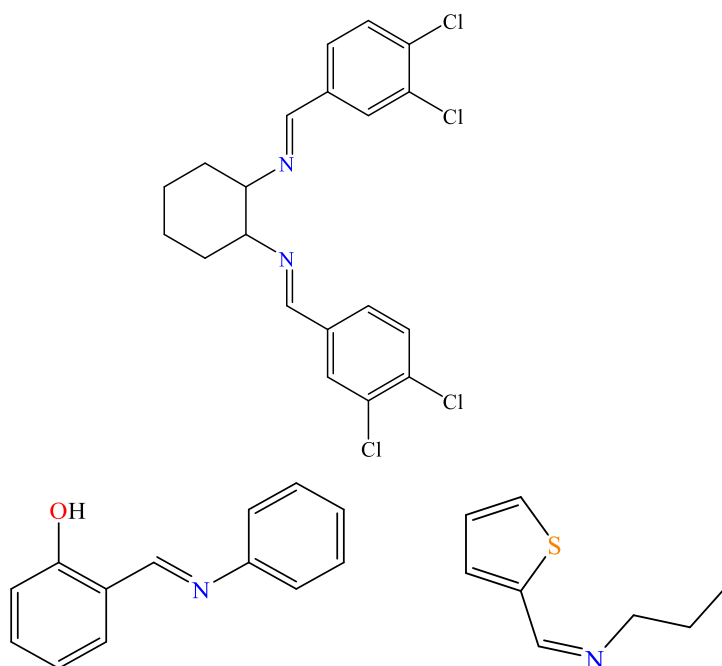


Figure.I.2. Des exemples de ligands bidentés de type NN [16], NO [17], NS [18].

I.2.1. Les ligands à base de salicylaldéhyde

Les ligands dérivés du salicylaldéhyde représentent une des familles les plus étudiées dans la chimie de coordination, où leur condensation avec divers amines a donné naissance à une large gamme des composés avec une forte capacité de coordination avec les ions métalliques, et un rôle clé en biologie et pharmacochimie. Le choix du noyau salicylaldéhyde est basé sur la présence du groupement hydroxyle en position ortho de l'aldéhyde qui favorise ensuite la formation d'un ligand bidenté de type N, O caractérisé par une haute stabilité, créant un chélate à cinq chaînons. Cette architecture donne une forte stabilité thermodynamique due à la délocalisation électronique sur le squelette, la raison majeure de leur forte activité biologique et leur intérêt dans le domaine pharmaceutique.

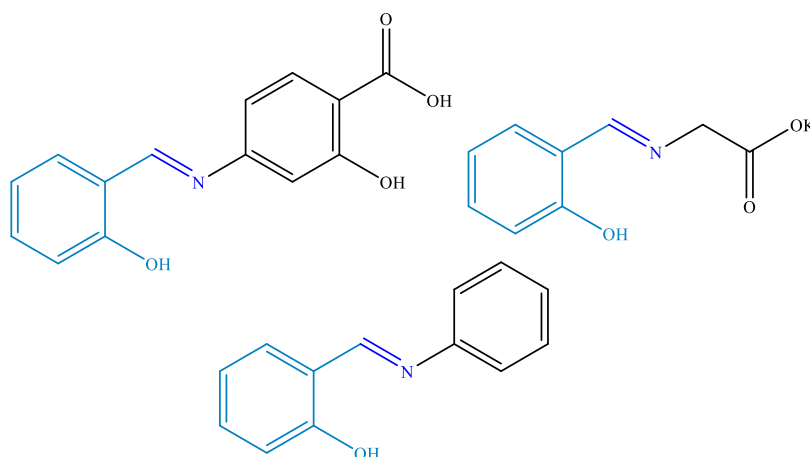


Figure I.3. Ligands base de Schiff avec noyau salicylaldéhyde [19-21].

I.2.1.1. Le noyau salicylaldéhyde substitué par le brome

La substitution sur le noyau aromatique de salicylaldéhyde par les groupements électroniquement donneurs comme les dérivés halogénés citant le chlore ou le brome, et l'une des stratégies efficaces pour l'optimisation des propriétés structurales et biologiques, ou la substitution en position 5 du noyau montre une influence spécifique sur les propriétés de la structure [22]. L'effet de présence d'un halogène dans cette position est principalement lié à au changement de la densité électronique ou il présente un effet inductif attracteur et un effet mésomère donneur, ce qui modifie la densité électronique du système aromatique et par conséquence la densité au niveau d'atome d'oxygène de groupement hydroxyle, ce dernier qui sera moins basique et plus facile à élaborer la coordination métallique [23]. Également, la présence d'un halogène renforce la rigidité structurale et augmente lipophilie du ligand ce qui optimise la capacité de traverser les membranes biologiques.

Un nombre des études ont été attribués sur les ligands base de Schiff contenant le noyau salicylaldehyde substitué, qui ont étudiés ces propriétés structurales, spectroscopiques et biologiques. En 2015, l'équipe de Rosenani A. Haque ont synthétisés un ligand bidenté 5-bromo-2-hydroxybenzaldehyde-4,4-dimethylthiosemicarbazone) par la condensation de 5-bromo-2-hydroxybenzaldehyde et 4,4-dimethylthiosemicarbazide. Le ligand a été évalué biologiquement comme un agent anti-cancéreux contre le cancer colorectal, où il présente une activité importante.

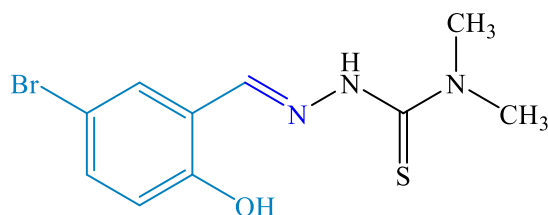


Figure I.4. Ligand base de Schiff synthétisé en 2015 [24].

En **2019**, Kenan Buldurun *et al.* ont réalisé la condensation entre methyl-2-amino-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c] pyridine-3-carboxylate et le 5-bromo-2-hydroxybenzaldehyde qui a donné un ligand bidenté. L'évaluation biologique de cette structure comme un antioxydant a été réalisée *in vitro* par les deux tests FRAP et DPPH. Ce ligand a montré une activité proche au standards BHA et BHT utilisés.

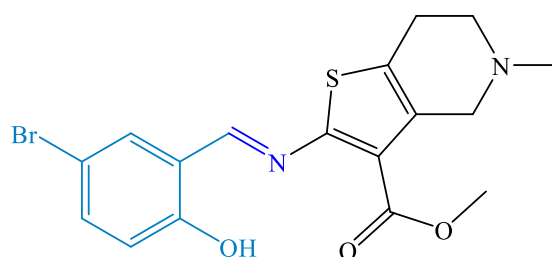


Figure I.5. Ligand base de Schiff synthétisé en 2019 [25].

En **2020**, Anuradha Rajasekaran *et al.* ont synthétisé le ligand base de Schiff bidenté par la condensation entre 4-amino-1,5-dimethyl-2-phenyl-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one et 5-bromo-2-hydroxybenzaldehyde. Ce composé a montré une activité biologique respectable comme un agents antioxydant, antibactérien, anti-inflammatoire et anticancéreux.

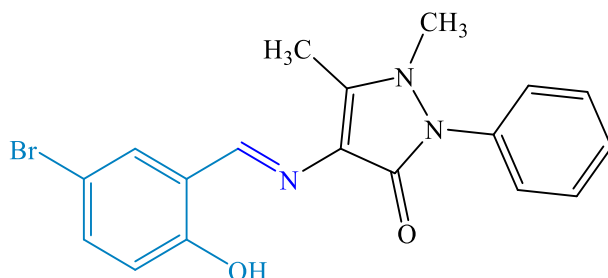


Figure I.6. Ligand base de Schiff synthétisé en 2020 [26].

En **2022**, Abid Zulfiqar *et al.* ont réalisé la conception d'un ligand bidenté impliquant l'acide tranexamique et 5-Bromo-2-hydroxybenzaldehyde pour obtenir un ligand bidenté. Ce

dernier a été évalué comme un inhibiteur d'uréase et un agent antioxydant, où il a montré une activité respectable comparant aux standards utilisés pour chaque activité.

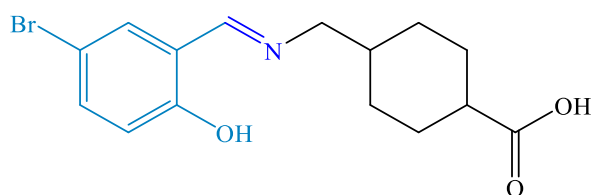


Figure I.7. Ligand base de Schiff synthétisé en 2022 [27].

I.2.2. Les ligands à base de benzylamine

Les premières bases de Schiff obtenus ont été préparées par des amines aliphatiques, et ensuite les amines aromatiques qui ont marqué une évolution dans la synthèse de ce type des composés, grâce à la meilleure rigidité et stabilité des complexes métalliques formés par ces ligands. Les ligands dérivés de la benzylamine représente une classe intéressante pour la synthèse des ligands base de Schiff, la présence du pont méthylène entre le noyau aromatique et l'atome d'azote donne une certaine mobilité conformationnelle au composé, ce qui facilite la souplesse géométrique lors de la complexation avec les ions métalliques, cette propriété favorise la formation des complexes bidenté stable chimiquement et aussi donne un potentiel biologique remarquable [28].

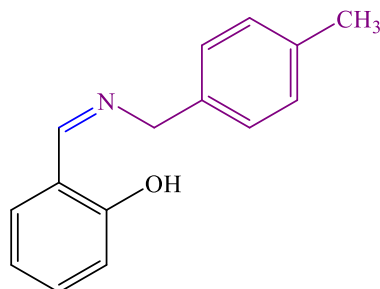


Figure I.8. Ligand base de Schiff dérivé de Benzylamine synthétisé en 2022 [29].

I.2.2.1. Le noyau benzylamine substitué par le méthoxyle

La substitution au niveau de cycle aromatique est considérée comme une modification significative dans la préparation des ligands basés sur le benzylamine, une substitution en position ortho proche au site de coordination est une des facteurs facilitant la coordination du ligand. L'utilisation d'un substitution méthoxyle caractérisé par un effet mésomère donneur peut modifier la densité électronique du noyau aromatique, par l'augmentation de la

délocalisation électronique ce qui améliore à son tour la capacité des transferts de charge métal-ligand. Cette dernière qui renforce l'activité antioxydante, et facilite les interactions avec les membranes et les enzymes [30].

En 2021, Djouhra Aggoun *et al* ont synthétisé un ligand avec noyau methoxybenzylamine par la condensation de 2-methoxyphenylmethylamine et le 2,3-dihydroxybenzaldehyde, le ligand est ensuite complexé avec nombre des métaux de transition, citant Ni, Mn et VO. Les structures de ces derniers ont été étudié par les méthodes spectroscopiques, thermiques et aussi par voltammétrie cyclique.

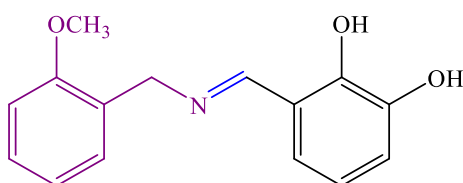


Figure I.9. Ligand base de Schiff à base de methoxybenzylamine obtenu en 2021 [31].

Récemment en 2025, Lucia Lintnerová *et al.* ont attribué la conception d'un ligand bidenté préparé par le salicylaldéhyde et le 2-methoxybenzylamine, et ensuite complexé avec le cuivre. Le composé obtenu a testé comme un anti-inflammatoire et anti-cancéreux où il a montré son potentiel remarquable.

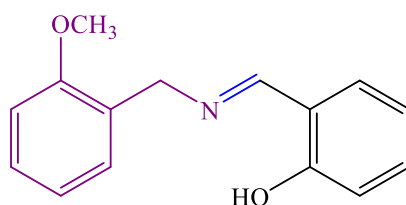


Figure I.10. Ligand base de Schiff à base de methoxybenzylamine préparé en 2025 [32].

I.3. LES COMPLEXES BASE DE SCHIFF

Les complexes base de Schiff constituent une catégorie essentielle de molécules en chimie de coordination et en chimie pharmaceutique [33], ces composés formés par l'interaction entre les ligands base de Schiff et les ions métalliques ont gagnés la concentration des chercheurs au cours du XX^e siècle. Le potentiel impressionnant des ligands libres a encouragé le développement de plus des composés en introduisant les métaux de transition, créant des complexes avec une grande stabilité thermodynamique et cinétique et avec meilleur

potentiel biologique [34]. Ce domaine est devenu un stade de recherche central dans le développement des nouveaux médicaments avec des squelettes et propriétés différentes.

Depuis les années 1960, de nombreuses recherches ont été élaborées en différents complexes avec différents ions métalliques comme Cu(II), Ni(II), Co(II), Fe(III) ou Zn(II). Ce développement a conduit à l'optimisation de potentiel biologique et thérapeutique des composés base de Schiff, qui ont montré une large gamme des activités biologiques intéressantes citant les activités antioxydantes et les activités enzymatiques, ouvrant les portes vers des études plus approfondie sur la relation structure-activité de ces composés

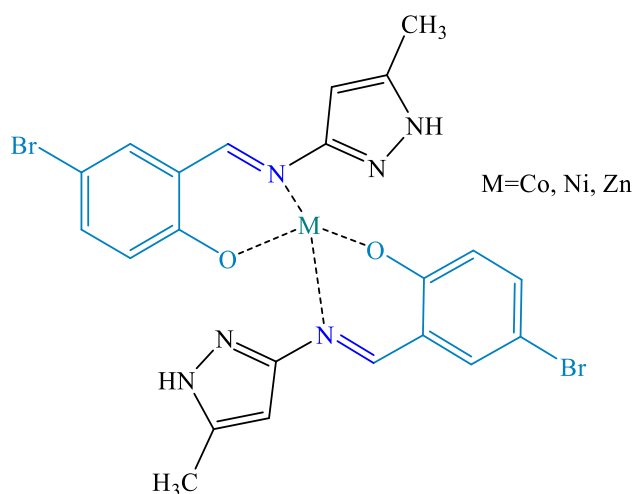


Figure I.11. Complexes métalliques base de Schiff synthétisés 2023 [35].

I.3.1. Les complexes à base de nickel et de cuivre

La synthèse des complexes type base de Schiff a vécu un développement rapide au fil des années avec une attention aux complexes des métaux de transition, où les complexes de nickel et cuivre représentent une catégorie intéressante au niveau structural et thérapeutiques. En raison de leur propriétés électroniques et biologiques remarquables, ces deux ions métalliques sont souvent utilisés dans la synthèse grâce à leur affinité élevée envers les ligands contenant des atomes donneurs des paires électroniques comme l'azote et l'oxygène. Le cuivre qui est un élément trace déjà présent dans l'organisme au niveau des métalloenzymes liés au métabolisme, respiration cellulaire et défense contre le stress oxydatif, il est également un métal de transition utilisé dans les complexes participants a des réactions d'oxydoréduction, montrant l'activité antioxydante remarquable des complexes à base de cuivre [36]. Ainsi que leur potentiel inhibiteur des enzymes telles que l'acétylcholinestérase, le Butyrylcholinestérase [37] et l'uréase [38].

Le nickel qui est également un métal de transition biologiquement présents au niveau des enzymes comme l'uréase jouant le rôle de catalyse, est utilisé dans la synthèse des complexes métalliques connus par leur stabilité et pouvoir biologiques enzymatiques et antioxydants.

En **2012**, Yongming Cui *et al.* Ont préparés une série des complexes métalliques à base de nickel et cuivre a été préparée. Les complexes obtenus ont été synthétisé à partir du ligand bidenté dérivé de 3,5-dibromosalicylaldéhyde. Les complexes ont été évalués *in vitro* comme des agents inhibiteurs d'uréase, où ils ont présenté une forte inhibition du complexe du cuivre comparant au complexe de nickel.

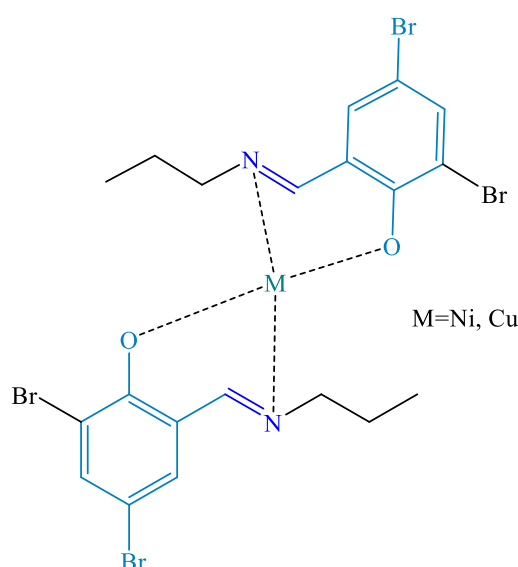


Figure I.12. Complexes métalliques base de Schiff synthétisés 2012 [39].

En **2016**, Erdal Canpolat *et al.* ont réalisé la conception des complexes de nickel et cuivre dérivés de 5-bromo-3-methoxysalicylaldehyde, les composés obtenus ont été caractérisés par un groupe des méthodes spectroscopiques confirmant la réussite de synthèse de cette série.

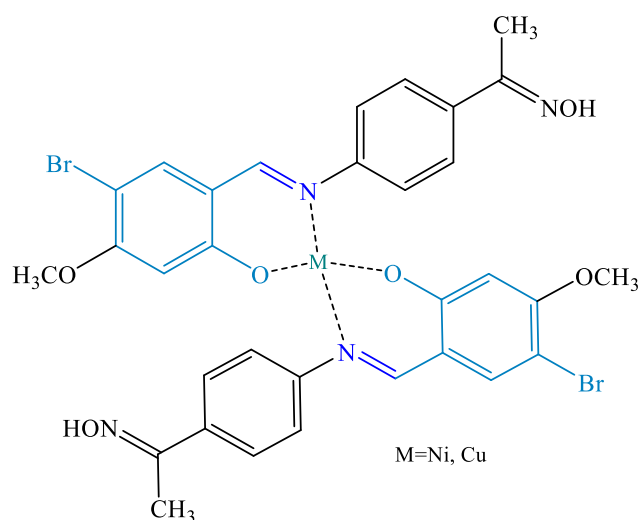


Figure I.13. Complexes métalliques base de Schiff synthétisés 2016 [40].

En 2023, Shridharshini Kumar *et al.* ont préparé une série des complexes de nickel et cuivre formé à partir du ligand Sulphamethoxazole-5-bromosalicylaldéhyde. Les complexes obtenus ont été évalué comme des antifongiques, où ils ont montré une forte activité comparant au leur ligand libre, et caractérisés par une faible cytotoxicité.

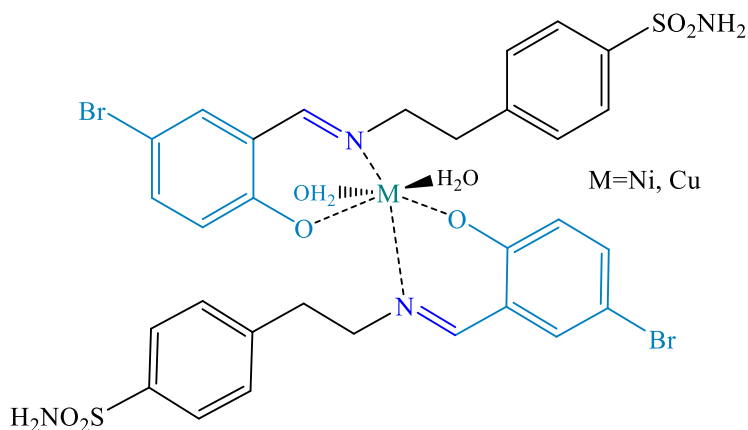


Figure I.14. Complexes métalliques à base de Ni et Cu synthétisés en 2023 [41].

I.4. APPLICATION THERAPEUTIQUE DES LIGANDS ET DES COMPLEXES BASE DE SCHIFF

Les composés base de Schiff présentent une famille des composés très importante dans le domaine pharmaceutique grâce à leur potentiel thérapeutique comme des agents antioxydants, anti-Alzheimer, antibactériens et anti-inflammatoires...etc. Ils représentent des

bons candidats pour le traitement d'un nombre des pathologies et des maladies qu'ils sont parfois chroniques. Notamment les maladies neurodégénératives, cardiovasculaires et métaboliques due au stress oxydatif issue des radicaux libres générés dans l'organisme, ou ces composés prouvés efficace dans leur neutralisation. Ainsi que la maladie d'Alzheimer qui est un enjeu thérapeutique mondial majeur, ou ces composés démontrés dans plusieurs études leurs capacité remarquable dans le traitement de cette maladie par l'inhibition des enzymes de dégradation de l'acétylcholine et butyrylcholine qui la cause principale de cette maladie, cette dernière qui est une stratégie thérapeutique reconnue pour cette maladie [42].

Également, son utilisation pour le traitement des pathologies infectieuse et gastro-intestinales par l'inhibition d'enzyme uréase. Cette dernière qui est responsable de l'hydrolyse de l'urée en ammoniac, qui augmente en conséquence la basicité locale et aident la survie des microorganismes pathogènes notamment H. Pylori [43]. Les ligands et les complexes base de Schiff sont maintenant des candidats multifonctionnels qui ciblent un nombre des défis médicaux les plus pressants de notre époque : oxydatifs [44], neurodégénératifs [45] et infectieux [46].

I.4.1. Activité antioxydante

L'investigation des nouvelles molécules à caractère antioxydant est devenue très important ces dernières années avec l'augmentation des pathologies liés au stress oxydatif, afin de faire la conception des molécules avec un potentiel antiradicalaires importants contre les espèces chimiques oxygénés réactives. Cette concentration sur les composés synthétiques est due au rapport prix-efficacité comparant aux produits de source naturelle, où les composés base de Schiff montrent une gamme des produits avec une excellente activité antioxydante.

L'investigation de l'activité antioxydante des ligands base de Schiff peut être interprétée par plusieurs méthodes *in vitro* complémentaires, chacune de ces méthodes repose sur un mécanisme réactionnel différent, car les antioxydants montrent divers modes d'action avec les radicaux libres. L'utilisation d'un nombre des tests antioxydant est donc nécessaire pour obtenir une vision globale de pouvoir neutralisateur du ligand étudié et l'identification des interactions structure-activité qui déterminent l'efficacité biologique des ligands.

I.4.1.1. Le stress oxydatif

Le stress oxydatif est la cause majeure des maladies chroniques, neurodégénératives, cardiovasculaires et cancéreuses. Il correspond à un déséquilibre formé entre la production des espèces réactives et la capacité du système de les neutraliser par les mécanismes antioxydants

enzymatiques ou non enzymatiques [47], ces derniers qui jouent dans les conditions normales le rôle de protection des cellules.

Dans les conditions de déséquilibres causé par des facteurs endogènes ou exogènes le système commencent la formation progressive des espèces réactives (radicaux libres) ou la diminution des défenses naturelles, le système commence à donner des signaux des dommages oxydatifs au niveau des enzymes, lipides et acides nucléiques provoquant un affaiblissement des fonctions cellulaires, dans ce stade on commence d'obtenir les signes des maladies comme le diabète, vieillissement cellulaire prématuré, les troubles inflammatoires.

I.4.1.2. Les radicaux libres

Les radicaux libres sont des espèces avec une très forte réactivité à cause de présence des électrons libres au niveau de la structure de ces espèces, la source de ces espèces dans les systèmes biologique est principalement les métabolismes impliquants l'oxygène, le soufre ou l'azote. Donc on distingue principalement trois types des espèces réactives : Les espèces réactives de l'oxygène comme les superoxydes ($O_2^{\bullet-}$) obtenus lors de la chaîne respiratoire mitochondriale et les radicaux hydroxyle ($\bullet OH$) considérés comme les plus réactifs avec les biomolécules, et il peut être généré également par le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) après traverser les membranes cellulaires [48].

Les espèces réactives de l'azote sont basés principalement sur monoxyde d'azote ($NO\bullet$), qui peut être transformé en peroxynitrite ($ONOO^-$), cette dernière est l'espèce responsable de modification des protéines comme l'ADN. Les espèces réactives du soufre sont peu étudié comme les radicaux thiyles ($RS\bullet$) présents dans les protéines et qui peut causer l'altération des fonctions enzymatiques [49].

I.4.1.3. Les facteurs créant les radicaux libres

Les radicaux libres sont des espèces qui peuvent être générés naturellement dans l'organisme par des facteurs endogènes [50] ou exogènes, créant le stress oxydatif dans le cas de production en excès au niveau des cellules. Il est important de distinguer ces facteurs pour mieux comprendre les phénomènes conduisant au stress oxydatif et son effet sur les déséquilibres physiopathologies.

➤ Les facteurs endogènes

Le site principal de ces facteurs est la chaîne respiratoire de la mitochondrie, où cette chaîne consomme environ 3% d'oxygène. La réduction d'oxygène forme des espèces oxygénées

radicalaires comme les radicaux superoxydes. Ces derniers peuvent ensuite être transformés en groupements peroxyde d'hydrogène par l'enzyme superoxyde dismutase (SOD), qui se continue vers la réaction de Fenton formant les radicaux hydroxyle ($\text{OH}\cdot$) par la catalyse d'ion métallique Fe^{2+} ou Cu^+ [51].

Les radicaux libres sont aussi formés par les enzymes comme les oxydases, peroxydases et oxygénases, ces enzymes font partie des fonctions biologiques comme la production des substances oxygénées par les neutrophiles formés pour la destruction des agents pathogènes, appelé la phagocytose.

L'auto oxydation des neurotransmetteurs comme la dopamine et les acides gras, également le métabolisme du cytochrome P450 sont des processus formeurs des espèces réactives, lorsque ces mécanismes dépassent la capacité antioxydante des cellules d'organisme ce qui provoque le stress oxydatif.

➤ **Les facteurs exogènes**

Ces facteurs sont liés principalement à l'environnement et l'exposition aux facteurs externes qui favorisent la formation des radicaux libres, comme l'effet des rayonnements comme les rayons X et les rayons gamma. Les rayonnements ultraviolets peuvent être aussi une cause majeure des radicaux comme les hydroxyles, par la photolyse de l'eau.

Les espèces polluantes d'atmosphère comme l'ozone O_3 ou les oxydes d'azote NO_x , les fumées de cigarettes sont des sources directes des radicaux libres, et dans certains cas provoquent leur formation intracellulaire.

La génération des espèces réactives peut être stimulés aussi par certains composés organiques, citant les médicaments anticancéreux, les solvants, les pesticides et anesthésiques volatils. Ainsi que, l'exposition à les métaux lourds. Cela conduit à au développement d'un nombre des pathologies chroniques comme le cancer, les maladies cardiovasculaires et neurodégénératives.

I.4.1.4. Les modes de neutralisation

Le piégeage des radicaux libres est considéré comme la meilleure méthode de contrôler le stress oxydatif généré dans les systèmes biologiques, ou la neutralisation peut être effectuer par trois mécanismes : La neutralisation directe par transfert d'hydrogène (HAT – Hydrogen Atom Transfer) basé sur la libération d'un hydrogène radicalaire est transféré au radical libre et interrompant la réaction oxydative [52], le transfert d'électron SET (Single Electron Transfer) où l'antioxydant libère un électron au radical libre et le transforme en forme neutre

sans transformé lui-même à une espèce radicalaire [53], et finalement la neutralisation enzymatique qui transforment les radicaux libres en molécules stables par des réactions biochimiques.

Donc, la recherche des molécules avec le pouvoir antioxydant fort, et qu'ils sont capable de neutraliser efficacement les radicaux libres, est devenue un des objectifs prioritaires dans la chimie thérapeutique.

L'équipe de Shridharshini Kumar *et al.* ont effectué une étude en 2016, sur un ligand bidenté à base de 5-methoxy-2-hydroxyacetophenone. Le ligand est complexé avec les ions métalliques nickel et cuivre, la série des composés a été caractérisée par FT-IR, RMN¹H, RMN¹³C, UV-visible et analyse élémentaire. Tous les composés ont été testé *in vitro* comme des antioxydants en différents concentrations 50-250 mM par différents techniques citant le test DPPH et le test FRAP en utilisant le BHT comme référence, les résultats ont montré que le ligand libre est un meilleur neutralisateur de radical DPPH que ces complexes métalliques par un mécanisme transfert de proton, ce qui également remarqué avec les ions Fe³⁺ où le ligand libre donne toujours une meilleure réduction des ions de fer par un mécanisme de transfert d'électron donnant 6570 µM équivalent de fer et 4990 et 4224 µM équivalent de fer pour les complexes de nickel et cuivre.

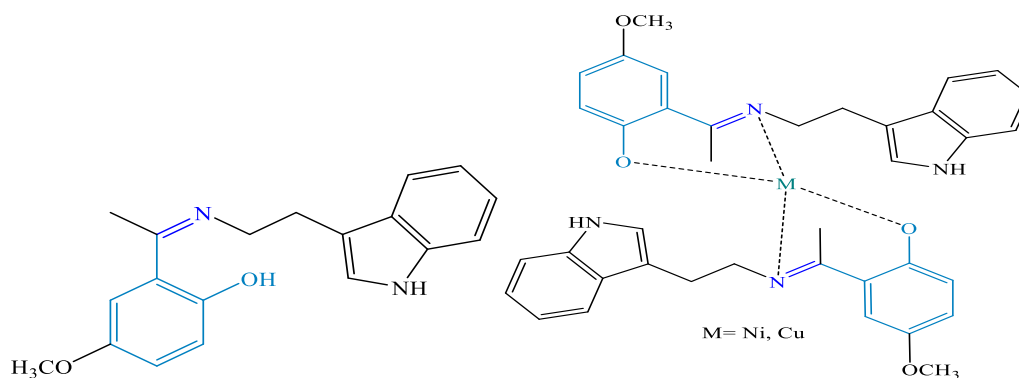


Figure I.15. Série évalués comme des antioxydants [54].

En 2017, Mohammad Ibrahim *et al.* ont réalisé l'évaluation biologique *in vitro* d'une nouvelle série des complexes base de Schiff synthétisé à partir du ligand 2-[(E)-[(4-chlorophenyl)imino)méthyle] phénol, où l'étude biologique de ces composés comme des antioxydants a révélé leur activité antioxydante remarquable contre les radicaux DPPH. Le ligand et les complexes de nickel et de cuivre ont donné les valeurs IC₅₀=558.31±6.051 µM, IC₅₀=343.81±9.869 µM et IC₅₀=275.46±11.63 µM, montrant une meilleure neutralisation par

le complexe de cuivre et les deux complexes montrent une meilleure activité que le ligand libre.

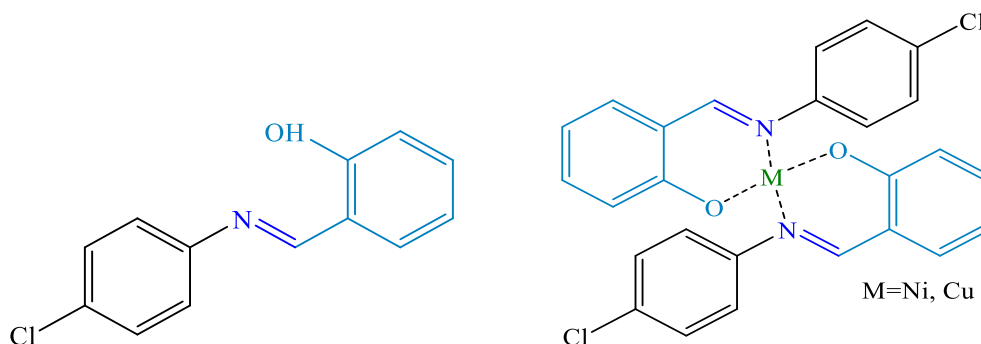


Figure I.16. Ligand et ses complexes métalliques évalués comme des antioxydants [9].

En 2023, Adnan A. Amer ont étudié une série des molécules obtenus par le ligand préparé de 2,5-dichloroaniline et 2-hydroxy-5-méthylbenzaldehyde, et complexé avec les ions Ni et Cu. Une variété des techniques de caractérisation a été élaborée pour proposer la structure des composés confirmant le succès de synthèse. L'investigation biologique de ces molécules a révélé son pouvoir antioxydant contre les radicaux DPPH en utilisant la vitamine C comme standard, le ligand a donné une forte activité mesurée par $IC_{50}=320,8 \mu\text{g/ml}$ plus importante au celle mesurée des complexes de nickel et cuivre donnant des valeurs d' IC_{50} égales à 625,5 et 1143 $\mu\text{g/ml}$.

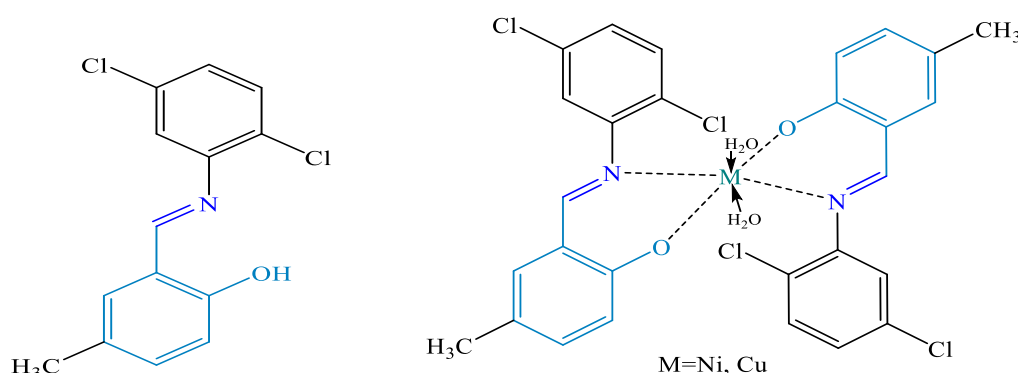


Figure I.17. Ligand et ses complexes métalliques évalués comme des antioxydants [55].

I.4.2. Activité inhibitrice d'uréase

Les maladies infectieuses liées aux milieux avec un taux d'uréase élevé représentent un des problèmes de santé lié principalement au pH gastrique et la formation des lésions gastriques [56], ce dernier qui favorise la survie bactérienne due à la dégradation de l'urée en ammoniac par l'uréase. L'augmentation de l'ammoniac augmente certainement la basicité du milieu ce

qui essentiel chez un nombre des microorganismes pathogènes citant *Helicobacter pylori*, *Proteus mirabilis* et *Klebsiella pneumoniae*, ce qui conduisent aux ulcères gastriques, calculs rénaux et les infections urinaires [57]. Les composés base de Schiff ont prouvé leur efficacité comme des anti-uréasiques grâce à la forte interaction entre eux et le site actif d'enzyme [58]. L'inhibition ce site actif n'est pas seulement liée à la présence d'imine mais aussi lié aux natures des substituants présents dans la structure des candidats inhibiteurs, qui contrôlent la lipophilie, la polarité et la capacité d'inhibition du composé.

Dans ce contexte, il devient très important de rechercher des molécules capables d'inhiber l'uréase, les composés base de Schiff représentent une famille connue pour sa capacité protectrice du milieu gastrique. Leur efficacité prometteuse est liée leur interaction spécifique avec le site actif d'enzyme, grâce à la présence du groupement imine dans le squelette des composés.

I.4.2.1. Structure d'uréase

L'uréase est une enzyme très répandue dans le règne végétal, sa découverte a été la première fois en 1926 par James B. Sumner, quand il a eu le prix de Nobel en 1946 car c'était la première enzyme qui pouvait être cristallisée dans l'histoire de biochimie. L'uréase Jack Bean où également appelé l'uréase de *Canavalia ensiformis*, est une des uréases présentes dans les plantes, cette protéine représente une enzyme métallo-dépendante qui contient deux ions de nickel cofacteurs dans son site actif [59], contenu dans une structure hexamérique constituée de deux homo-trimères (α_3)₂ [60] et comporte 6 sites actifs. Cette structure est décrite par un arrangement spatial des sous unités facilitant le contact intermoléculaire et la régulation allostérique.

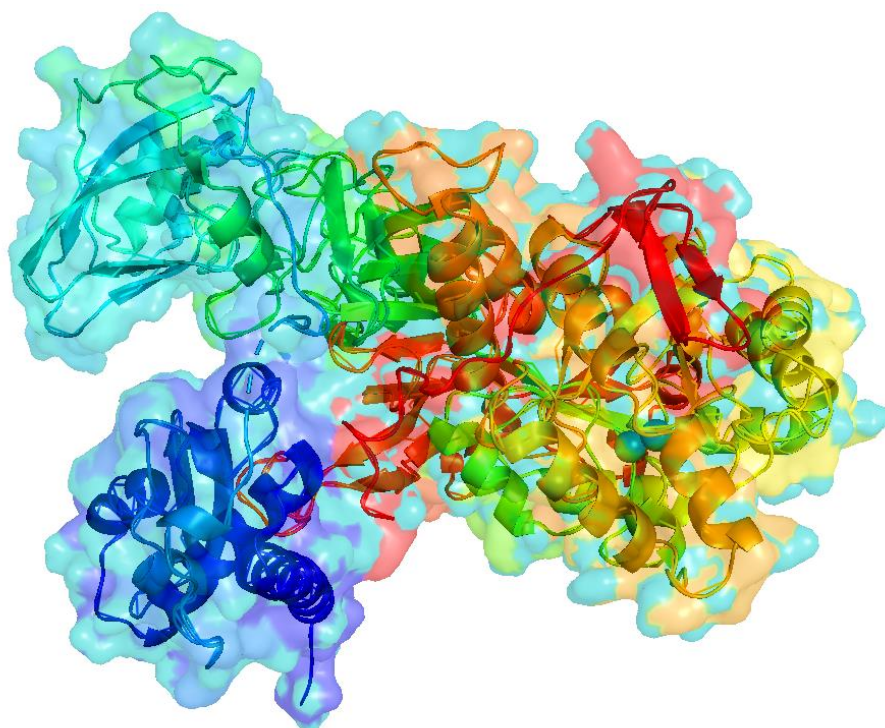


Figure I.18. La structure d'uréase Jack Bean.

I.4.2.2. Le site actif d'uréase

Le site actif de l'uréase est caractérisé par la présence de deux ions de nickel avec une distance de 3,5-3,7 Å du centre de site actif [61]. Ces ions sont liés aux résidus histidine, aspartate et lysine [62], en présence d'un cluster tétraédrique formé des ions hydroxyle ou des molécules d'eau et lié au même temps aux atomes de nickel, le premier ion est trouvé sous une géométrie bipyramide trigonale et le deuxième sous une géométrie tétraédrique, et la fin de ce groupement conduit à l'ouverture du site actif du protéine [63]. ces ions sont responsables de la fixation de l'urée dans la cavité enzymatique et l'activation de la molécule d'eau indispensable pour l'hydrolyse, ce dernier qui représente l'activité de l'uréase qui dégrade l'urée en ammoniac et le dioxyde de carbone [64].

Le site actif représente également une fermeture par les acides aminés, utilisée après la fixation du ligand dans le site actif d'uréase, cette fermeture est sous forme d'un volet constitue de d'alanine, histidine et cystéine. Ce qui est impressionnant c'est l'ouverture de ce volet après la fin de la réaction pour libérer les produits de la réaction de dégradation.

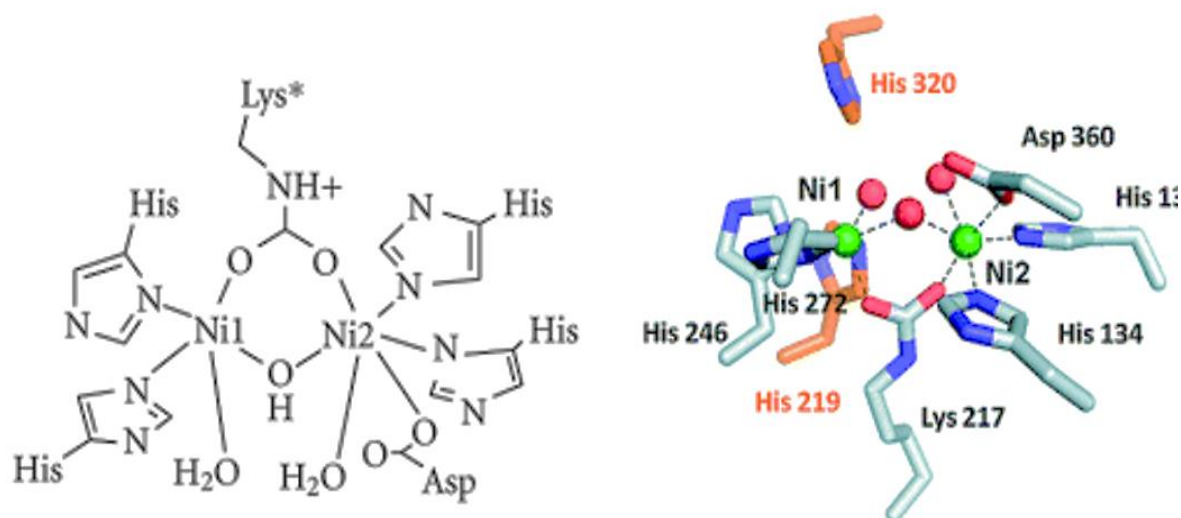


Figure I.19. Le site actif d'uréase Jack Bean.

I.4.2.3. Rôle physiologique de l'uréase

L'uréase est principalement une enzyme nécessaire chez les plantes, les champignons et les bactéries, où son rôle dégradeur de l'urée et le transformé en ammoniac permet son utilisation dans la biosynthèse des acides aminés et d'autres dérivés azotés. Par ailleurs, chez les plantes, l'uréase est responsable de l'utilisation de l'urée présente dans le sol qui est ensuite utilisée dans la croissance végétale [65], chez l'homme et au niveau du microbiote intestinal, les bactéries qui produisent l'uréase récupèrent de l'azote par la dégradation de l'urée excrétée dans le système digestif pour recycler de l'azote [66]. Néanmoins, chez d'autres bactéries pathogènes, l'uréase perd son rôle physiologique.

Le mécanisme de dégradation est basé sur la coordination entre un ion de nickel et le carbonyle de l'urée, où l'histidine joue le rôle de la base qui favorise la déprotonation de l'eau et l'obtention d'un intermédiaire. Ce dernier sera fragmenté libérant l'ammoniac et le carbamate, qui à son tour se dégrade en CO_2 .

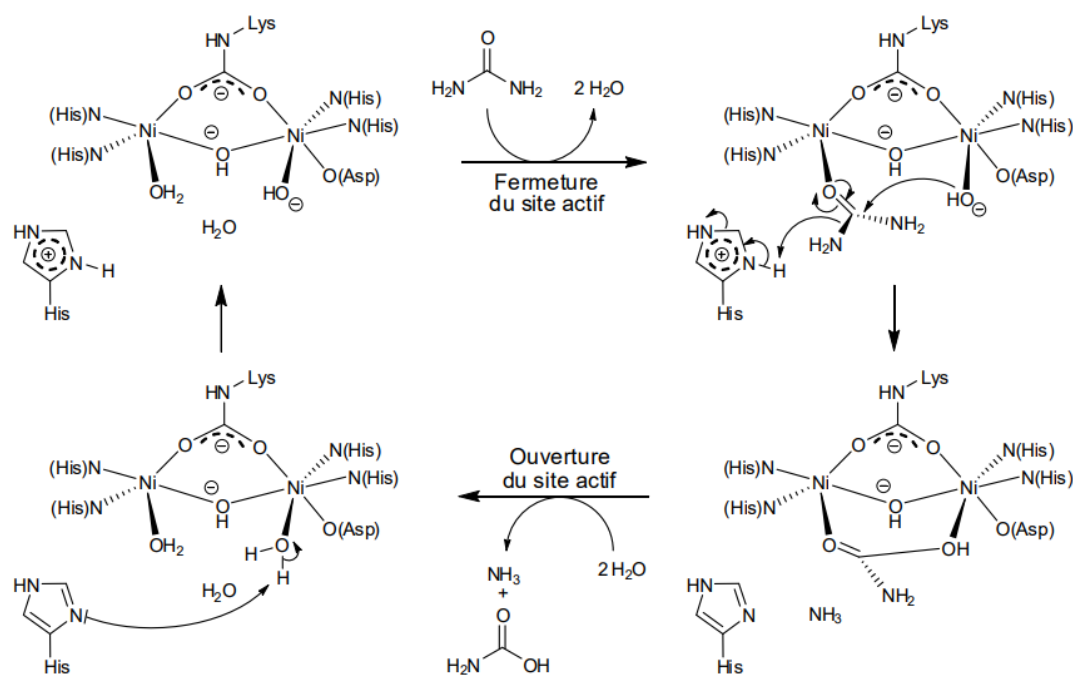


Figure I.20. Mécanisme enzymatique d'uréase défini par Karplus et Pearson Karplus.

I.4.2.4. Rôle microbien de l'uréase

Chez micro-organismes pathogènes l'uréase est considérée comme crucial pour leur survie [67], elle permet la neutralisation de milieu gastrique acide par l'augmentation de l'ammoniac, cela conduit à la colonisation de la muqueuse de l'estomac. Les bactéries comme *Helicobacter pylori*, *Proteus mirabilis* [43] se trouvent alors protégés par l'ammoniac et l'uréase devient un facteur de virulence créant un milieu idéal pour ces germes (pH neutre, système immunitaire), induisant les inflammations et les ulcères gastriques.

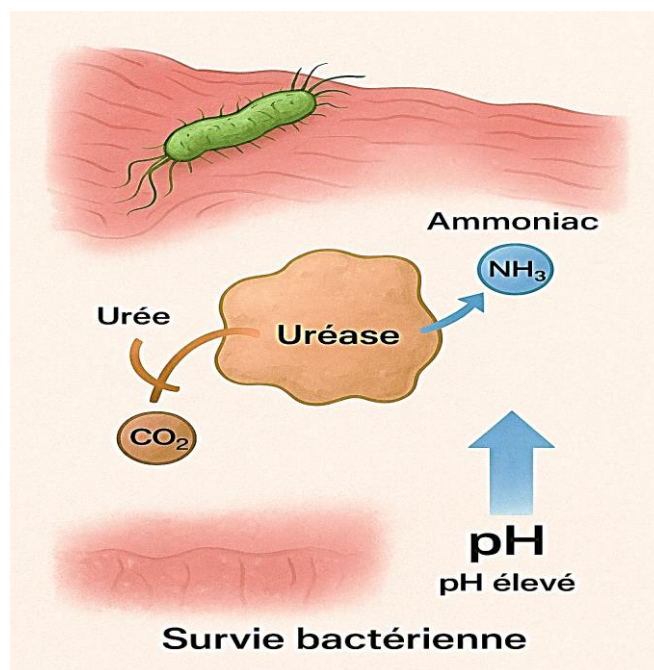


Figure I.21. Mécanisme de dégradation d'urée.

I.4.2.5. Inhibiteurs de l'urée

L'inhibition d'urée est donc la meilleure stratégie pour limiter la prolifération des bactéries et protéger le corps des complications associés [57], par la formation des fortes interactions avec le site actif de l'enzyme. La fixation sur la cavité d'urée peut se faire par la complexation avec les ions de nickel actif présents par les ligands en bloquant la protéine et empêchant la catalyse [68]. Des interactions covalentes ou non covalentes peuvent être formes avec les résidus cystéine ou histidine, autres substrats peuvent modifier l'environnement de protéine en changeant la polarité ou l'acidité du site catalytique, ce qui réduise la capacité d'hydrolyse. L'urée est inhibée par un nombre des molécules organiques utilisés dans le domaine de médecine, pharmacie et agriculture, citant les acides hydroxamiques les thiols, les dérivés des acides phosphoriques et les acides boriques.

I.4.2.6. Mesure de l'activité inhibitrice d'urée

L'évaluation du potentiel inhibiteur d'urée repose sur le principe d'empêcher l'enzyme, et bloquer l'hydrolyse de l'urée en ammoniac. En utilisant la méthode de Mohammad Taha *et al.* [69], l'ammoniac libéré de la réaction de dégradation se réagit avec un mélange colorimétrique préparé à partir du phénol et d'un réactif basique pour former un complexe coloré. Le complexe formé peut être mesuré spectro-photométriquement à 630 nm,

en comparaison avec un témoin sans inhibiteur, on peut estimer la capacité inhibitrice du composé testé.

Les ligands base de Schiff ont démontré un pouvoir protecteur excellent en tant qu'inhibiteurs de l'uréase grâce à leur capacité de coordination avec le site actif d'enzyme. En **2012**, Xiongwei Dong, ont préparé le ligand dérivé de salicylaldéhyde et son complexe de cuivre. Ces composés ont été évalué *in silico* et *in vitro* comme des inhibiteurs d'uréase. Cette étude représente une meilleure activité inhibitrice de complexe comparant avec son ligand libre donnant une valeur d' IC_{50} égales à $2,8 \mu M$ pour le complexe de cuivre et une valeur supérieure à $100 \mu M$ pour le ligand.

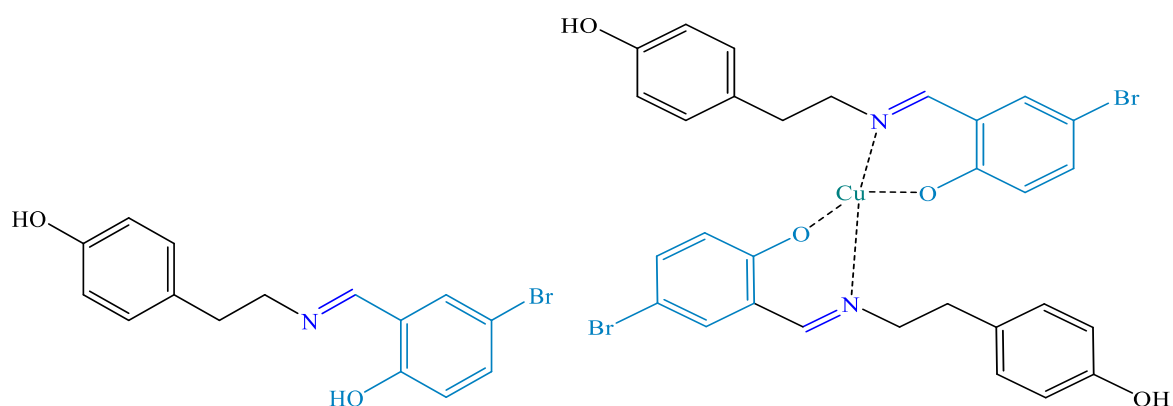


Figure I.22. Ligand et ses complexes métalliques évalués comme des inhibiteurs d'uréase [70].

En **2013**, une évaluation biologique a été effectuée par Muhammad Ikram *et al.* sur la série du ligand {(E)-[(4-chlorophenyl) imino] méthyle) phénol et ses complexes de nickel et de cuivre sur leur pouvoir inhibiteur d'uréase. La série préparée a été caractérisée par des méthodes analytiques et spectroscopiques confirmant la structure des composés, le test de l'activité anti uréase a montré le pouvoir excellent du complexe de cuivre avec $IC_{50}=10,66 \pm 0.19 \mu M$ qui est deux fois plus fort que ceux de thio-urée choisie comme référence et supérieure aussi au pouvoir du ligand et du complexe de nickel.

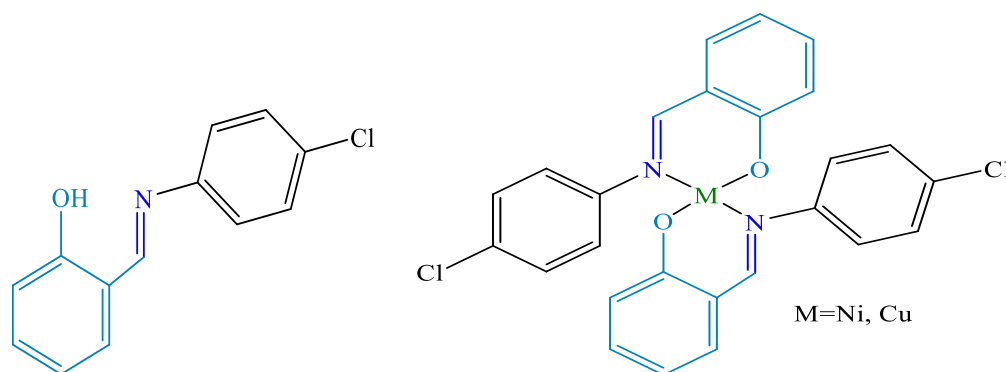


Figure I.23. Ligand et ses complexes métalliques évalués comme des inhibiteurs d'uréase [71].

Une investigation biologique sur un ligand et ses complexes métallique dérivé de 3,5-dichlorosalicylaldéhyde, a été élaboré en **2018** par l'équipe de S. Sangeeta *et al.* La série obtenue est caractérisée par des méthodes spectroscopiques pour confirmer la synthèse, et l'évaluation de l'activité anti uréase a été effectué in vitro avec l'uréase H.plori. Les résultats attribués ont montré la forte activité inhibitrice des complexes de nickel et cuivre avec des valeur d'IC₅₀ de 5.5 ± 2.0 mM et 4.2 ± 2.3 mM, contrairement le ligand libre a donné une faible inhibition d'uréase.

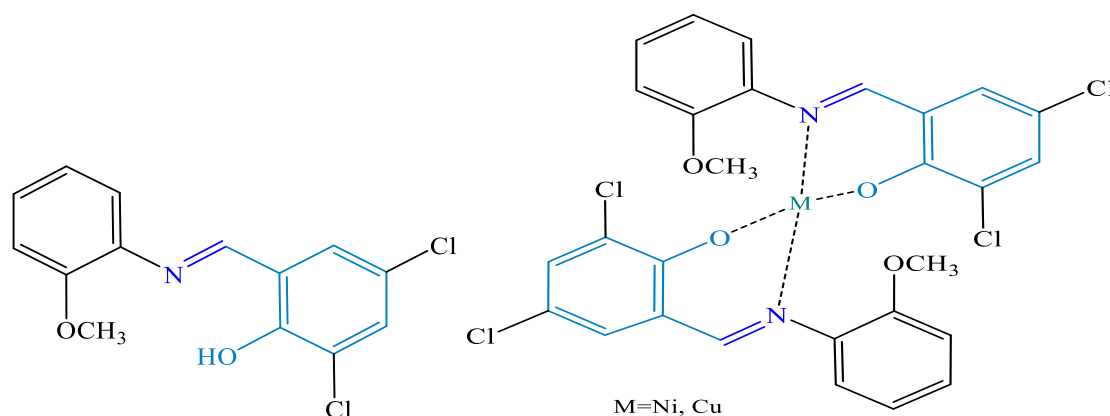


Figure I.24. Ligand et ses complexes métalliques évalués comme des inhibiteurs d'uréase [72].

I.4.3. Activité anti Alzheimer

La maladie d'Alzheimer a été initialement décrite par le psychiatre et neuropathologiste allemand Alois Alzheimer, c'est une maladie neurodégénérative chronique caractérisé par la perte des fonctions cognitives progressivement [73], comme la mémoire et le langage chez les personnes âgées. D'un côté physiopathologique, cette maladie est le résultat d'accumulation des plaques amyloïdes et la dégénérescence des neurones cholinergiques due au déficit

cholinergique, la conséquence de la dégradation rapide du principal neurotransmetteur acétylcholine responsable du fonctionnement du système nerveux central [74].

Cette maladie est une des grands défis de santé publique avec le vieillissement de la population où la fréquence de cette maladie augmente avec l'âge, environ 10% des personnes de plus de 65 ans et 50% de ceux de plus de 85 ans souffrent de l'Alzheimer [75]. En absence d'un traitement définitif, la recherche est principalement basée sur le développement des agents thérapeutiques pour réduire le risque de cette maladie.

I.4.3.1. Structure d'AChE et BChE

La structure tridimensionnelle d'acétylcholinestérase a été caractérisée la première fois par Sussman et al. En 1991 d'une région animale, et en 2000 d'une source humaine. Cette protéine est constituée de 12 feuillets de type β entourant 14 hélices α [76], où l'extrémité N-terminale est liée à une portion de feuillet qui n'est pas engagé dans une interaction avec le reste de la structure de protéine. La structure cristalline de butyrylcholinestérase humain est similaire que celle d'acétylcholinestérase sous forme globulaire, constitué de feuillet β entourant d'hélices α [77].

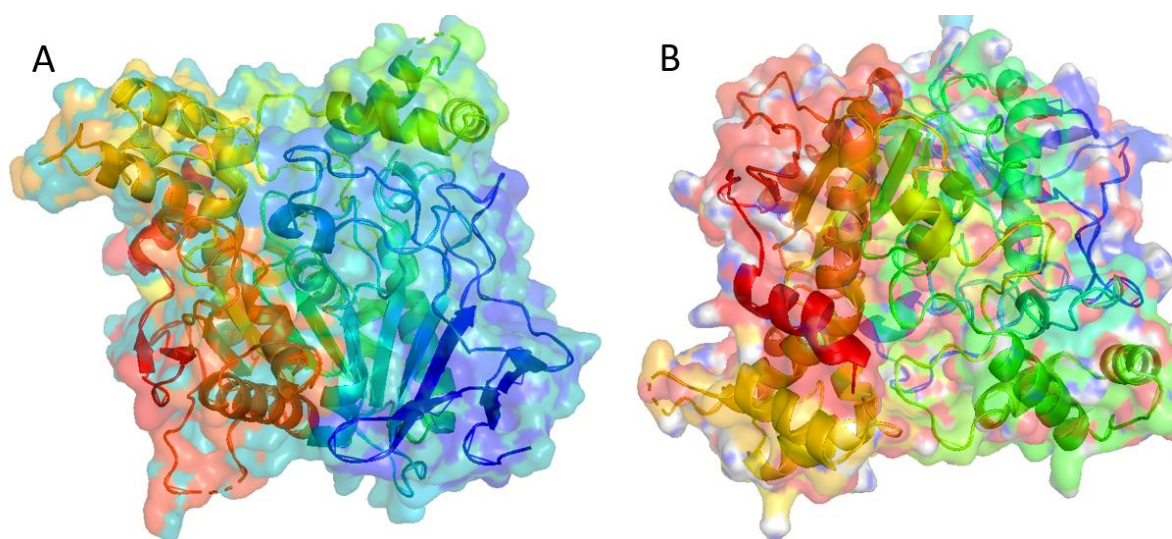


Figure I.25. La structure d'acétylcholinestérase (A) et Butyrylcholinestérase (B).

I.4.3.2. Le site actif d'AChE et BChE

Le site actif d'acétylcholinestérase est trouvé sous forme d'une gorge profonde contient deux sites adjacents [78], le premier est un site périphérique (PAS) et le deuxième est un site catalytique (CAS). Le site périphérique représente le passage de pénétration vers la gorge

catalytique de l'enzyme [79]. Le site catalytique est constitué des acides aminés Ser203, His447 et Glu 334, cette triade est responsable de la l'hydrolyse de cholinestérase. Le site catalytique est composé à son tour par trois régions principales [80] :

- **Le sous-site anionique** : formé par les résidus Trp86 et Tyr337, son rôle est basé sur la fixation de type π -cation entre le site et la partie choline d'acétylcholine.
- **La poche acyle** : Cette partie hydrophobe constituée par les résidus Phe295, Phe297 et Phe338, cette partie permet la réception sélective d'acétylcholine, comme cette cavité est décrite par un encombrement stérique elle permet le passage de la chaîne carbonée seulement de l'acétylcholine.
- **Le trou oxyanion** : Le rôle de cette partie est crucial dans l'étape d'hydrolyse, où sa constitution par les résidus Gly121, Gly122 et Ala204 permet la stabilisation de l'intermédiaire acyl-enzyme par le groupement (NH-) de chaque résidu.

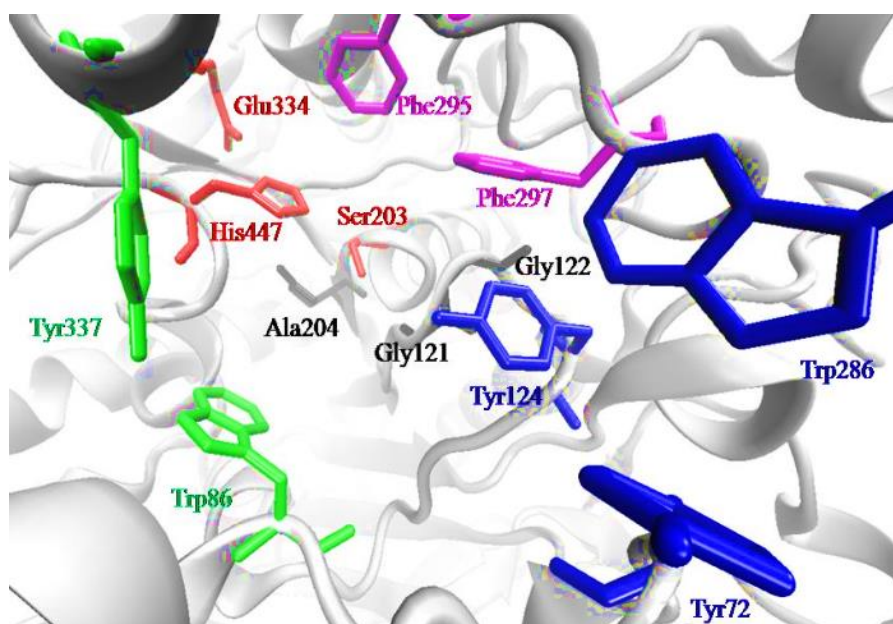


Figure I.26. Site actif d'acétylcholinestérase.

Le site actif de butyrylcholinestérase est similaire au site actif d'acétylcholinestérase contenant une gorge profonde avec un site périphérique [81] et catalytique, le site catalytique est constitué d'une triade composée de Ser198, His438 et Glu325 [82].

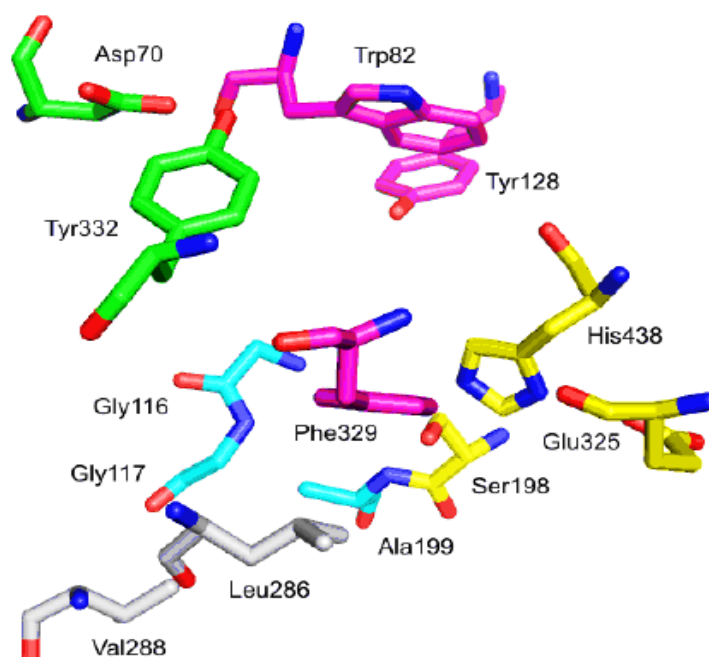


Figure I.27. Le site actif de butyrylcholinestérase.

I.4.3.3. Mécanisme d'hydrolyse d'acétylcholine et butyrylcholine

Le mécanisme d'hydrolyse de l'acétylcholine par l'acétylcholinestérase est basé sur l'effet de triade catalytique de l'enzyme, qui agit en deux étapes [83] : l'acétylation ensuite la désacétylation. La première étape est sous l'effet d'histidine qui déprotone l'hydroxyle de la sérine, pour la transformer à un fort nucléophile, ce dernier attaque le site électrophile du carbonyle du groupement acétyle de l'acétylcholine, formant un intermédiaire dans la poche oxyanionique du site actif. Cette étape conduit ensuite à la rupture d'ester de l'acétylcholine et à l'élimination de la choline. Le groupement acétyle reste lié à la sérine formant l'intermédiaire acétyle-enzyme.

L'étape suivante consiste à l'activation d'une molécule d'eau par l'histidine, cette étape repose sur l'attaque de complexe acétylé, formant un autre intermédiaire, sa décomposition libère l'acide acétique et la libre sérine. Ce mécanisme assure la dégradation instantanée de l'acétylcholine dans la fente synaptique et la terminaison du signal nerveux.

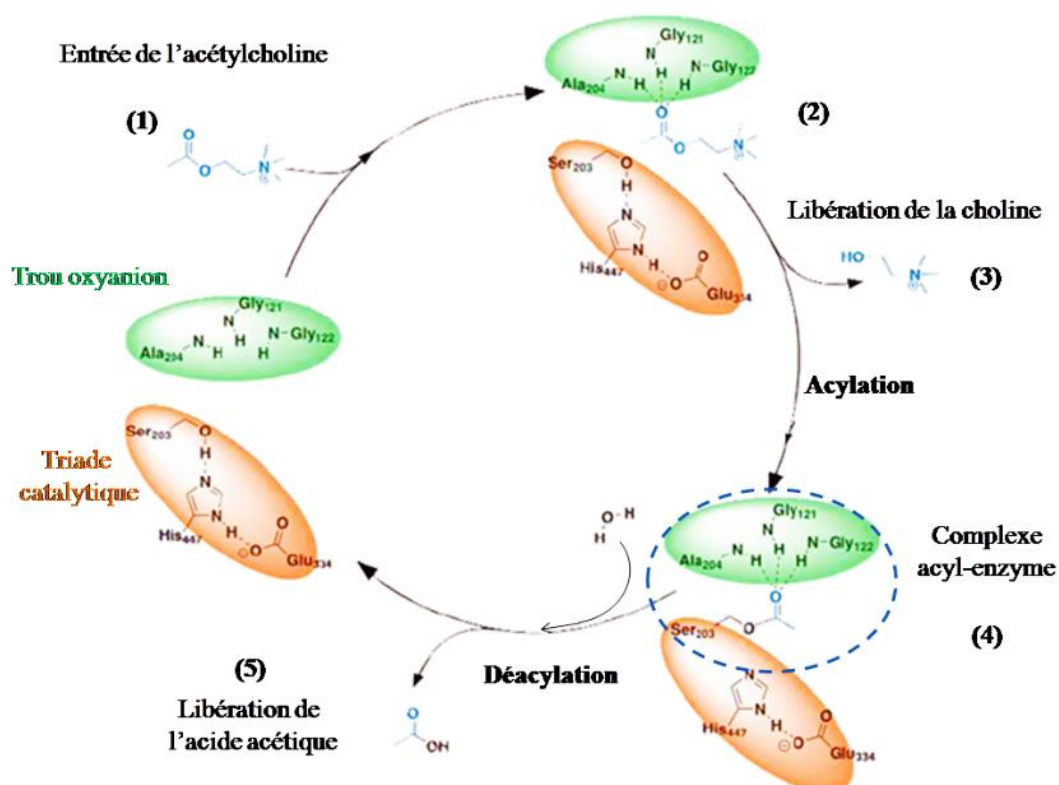


Figure I.28. Mécanisme de dégradation d'acétylcholine par l'AChE.

Le mécanisme d'hydrolyse du butyrylcholine par la butyrylcholinestérase est basé sur le même mécanisme suivi par l'acétylcholinestérase. Cet enzyme possède aussi une triade catalytique responsable de l'hydrolyse de butyrylcholine, formant un complexe butyryl-enzyme dans la première étape. La deuxième étape se termine par la décomposition de l'intermédiaire en acide butyrique, libérant la sérine. Ce cycle catalytique est légèrement plus lent, ce qui reflète la spécificité de la butyrylcholinestérase envers différents esters de choline, cette enzyme a été prouvée également comme un inhibiteur d'acétylcholine par le même mécanisme [84].

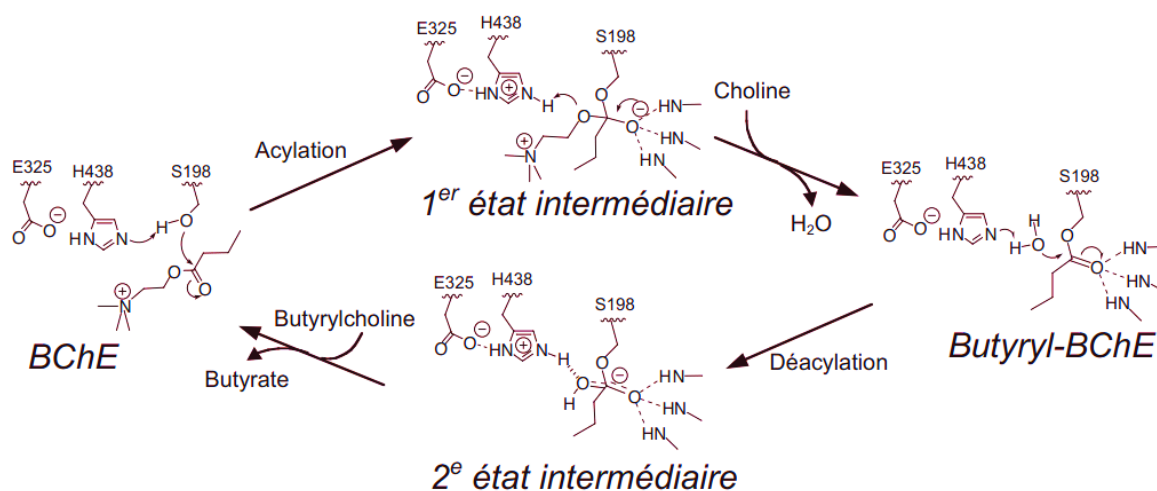


Figure I.29. Mécanisme de dégradation de butyrylcholine par le BChE.

I.4.3.4. Le traitement pharmacologique

La maladie d'Alzheimer représente maintenant une maladie neurodégénérative incurable, dans ce jour son traitement est seulement symptomatique, en raison du diagnostic trop tardive où la formation des lésions irréversible est déjà commencée. Dû à la physiopathologie inconnue de cette maladie, il n'y a pas des médicaments pour le traitement définitif. Donc, le but actuel c'est de contrôler de façon temporaire les symptômes en et ralentir sa progression, les approches thérapeutiques visent actuellement l'augmentation des taux des neurotransmetteurs cérébrale pour récupérer l'équilibre des neurotransmetteurs, l'acétylcholine où le butyrylcholine, en utilisant des médicaments inhibiteurs des enzymes récepteurs d'acétylcholine et butyrylcholine, comme la donepezil.

I.4.3.5. L'inhibition de l'acétylcholinestérase et le butyrylcholinestérase

La dégradation de ce neurotransmetteur est catalysée par deux enzymes cholinestérases principaux l'acétylcholinestérase (AChE) et la butyrylcholinestérase (BChE), où l'inhibition sélectives ou non sélectives de ces enzymes représente la stratégie thérapeutique utilisé pour arrêter la dégradation d'acétylcholine au but d'améliorer les fonctions cognitives chez le malade [85].

L'acétylcholinestérase, une enzyme présente au niveau du système nerveux central et périphérique, responsable de la dégradation de l'acétylcholine en acide acétique et choline terminant la transmission cholinergique au niveau des synapses neuronales [86]. L'acétylcholinestérase assure la signalisation nerveuse et les fonctions cognitives comme la

mémoire et l'apprentissage. La butyrylcholinestérase est également une enzyme cholinestérase trouvée principalement dans le foie et le système nerveux, avec le même fonctionnement de l'acétylcholinestérase mais avec une faible affinité avec l'acétylcholine et une meilleure affinité avec le butyrylcholine, il joue un rôle compensateur quand l'activité de l'AChE diminue [87]. Contrairement au l'AChE, le BChE montre une augmentation de l'activité dans les régions cérébrales avec la dégénérescence neuronales, ce qui lui donne une importance dans la régulation cholinergique.

Comme la réduction de l'acétylcholine dans le cerveau est la cause majeure de cette maladie, l'inhibition de l'AChE est une stratégie thérapeutique qui peut prolonger la présence de l'acétylcholine, ce qui est le principe des médicaments déjà utilisés comme la rivastigmine et la galantamine.

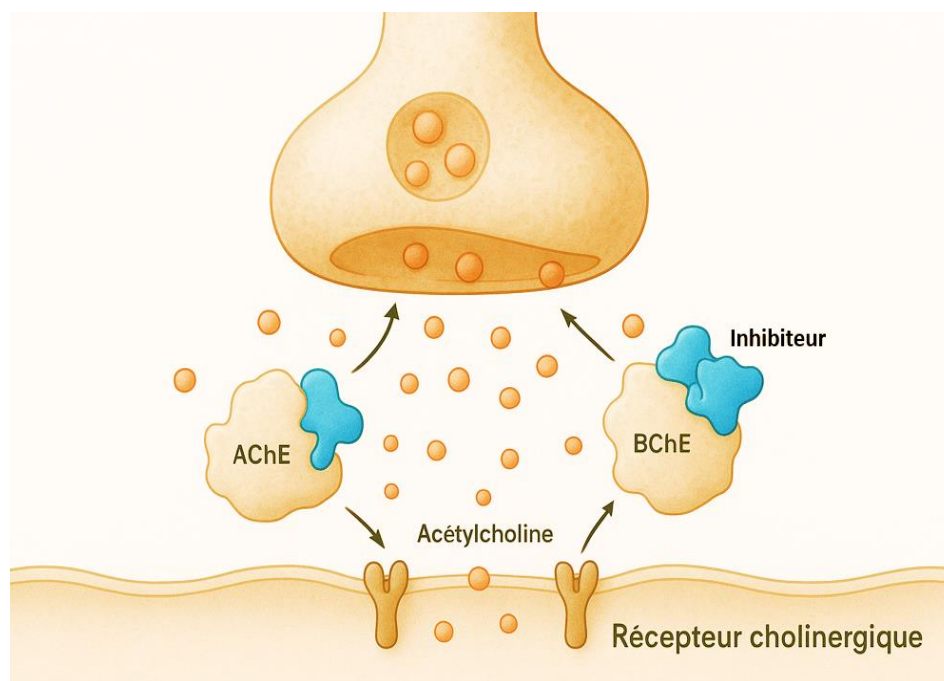


Figure.I.30. Mécanisme d'action des inhibiteurs de l'AChE et le BChE.

Plusieurs méthodes disponibles sont utilisées pour mesure le pouvoir inhibiteurs des enzymes acétylcholinestérases AChE et BChE, basant sur des tests colorimétriques telles que la méthode d'Ellman on peut déterminer en précision le potentiel inhibiteurs des candidats.

I.4.3.6. Mesure de l'activité inhibitrice d'AChE et BChE

La méthode d'Ellman [88] est utilisée pour la quantification d'inhibition de l'AChE et le BChE, en utilisant un analogue de l'acétylcholine qui est l'acétylthiocholine. Cette technique

est basée sur la dégradation de cet analogue par les deux enzymes obtenant le thiocholine qui réagit ensuite avec le DTNB (5,5'dithiobisnitrobenzoate), afin de former une espèce jaune de couleur qui absorbe à une longueur d'onde égale à 414 nm, et on évalue l'activité inhibitrice par la variation de cette absorbance et l'exprimer en IC_{50} .

Vanessa S. Zanon, *et al.* ont étudié le ligand bidenté dérivé de 5-methoxy-2-hydroxybenzaldéhyde et son complexe de cuivre caractérisés par le DRX et l'analyse élémentaire confirmant leur structure. L'évaluation biologique de potentiel inhibiteur d'AChE a met en évidence le fort potentiel du complexe du cuivre avec IC_{50} de $5.45 \pm 0.70 \mu M$ supérieur ceux du ligand étudié, donnant une valeur d' IC_{50} de $9.31 \pm 1.17 \mu M$.

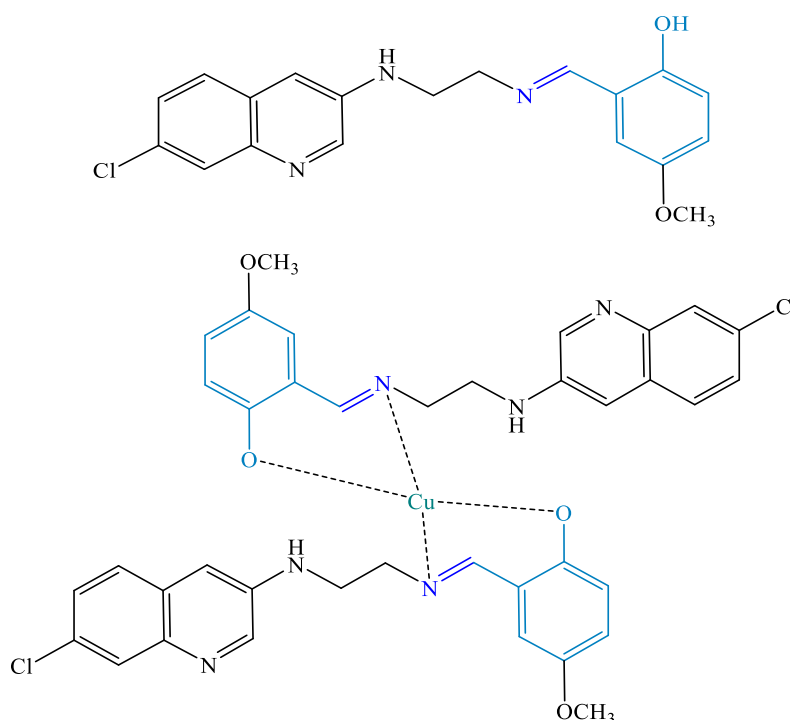


Figure I.31. Ligand et son complexe de cuivre évalué comme un anti-Alzheimer [89].

Kenan Buldurun *et al.* ont étudié un groupe des composés dérivé du ligand 1-{4-[(2-hydroxy-3-methoxybenzylidene) amino] phényle} éthanone), Une évaluation *in vitro* de pouvoir inhibiteur d'AChE a été élaboré pour mieux comprendre la relations structure activité. L'activité inhibitrice de ces enzymes a montré la forte inhibition du ligand avec une valeur d' IC_{50} égale à 24.53 ± 2.66 nM, comparant à celle du complexe de nickel qui donne un IC_{50} égale à 38.55 ± 7.3 nM.

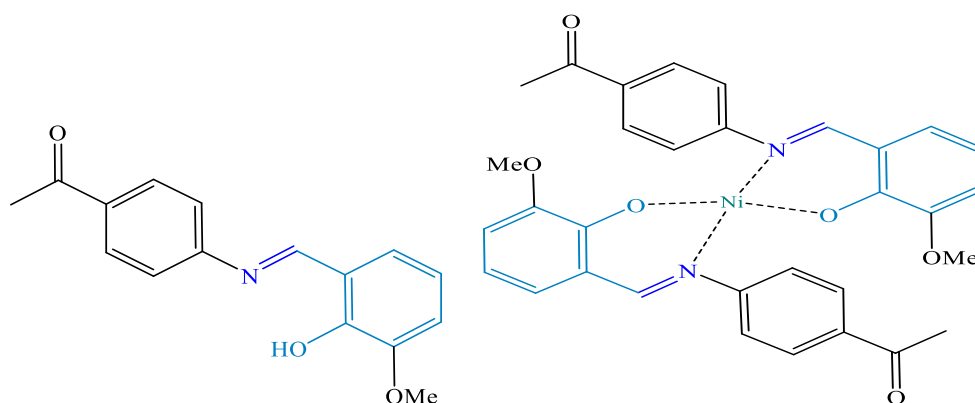


Figure I.32. Ligand et ses complexes métalliques évalués comme des anti-Alzheimer [90].

Zeineb Chorfi *et al.* ont réalisé la préparation d'un ligand bidenté en 2023, le dérivé à base de 5-bromo-2-hydroxybenzaldehyde et p-méthoxyphenylethylamine qui a été complexe avec le cuivre. L'évaluation de leur activité anti Alzheimer a été attribuée par l'inhibition d'acétylcholinestérase et le butyrylcholinestérase par la méthode d'Ellman, donnant une valeur d'IC₅₀ supérieur à 200 μ M et 42.12 ± 0.56 μ M pour le complexe de cuivre et $35,3 \pm 0,75$; 18.4 ± 0.45 μ M, montrant une meilleure activité du ligand comparant au complexe.

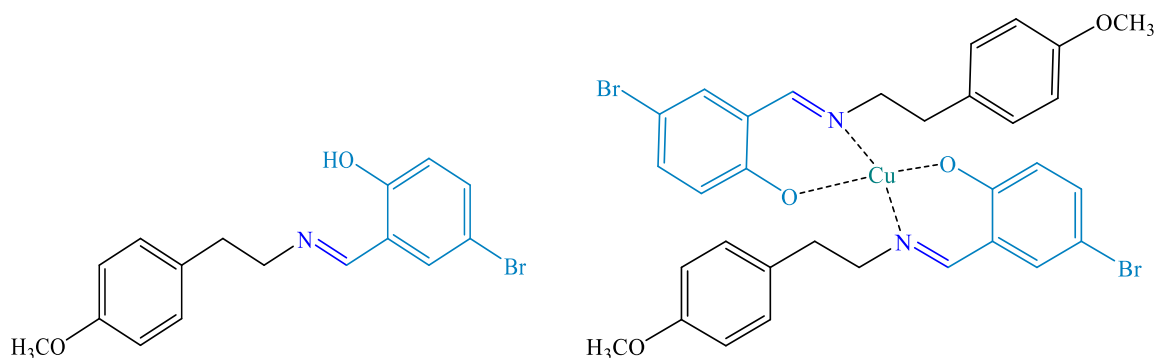


Figure I.33. Ligand et ses complexes métalliques évalués comme des anti-Alzheimer [91].

CONCLUSION

Les travaux rapportés dans la littérature autour des ligands base de Schiff et ses complexes métalliques met en évidence l'importance croissante que suscite en chimie pharmaceutique, par la présence de la fonction imine et les groupements donneurs d'électrons (oxygène). Les sites donneurs d'électrons présents dans ces composés forment des ligands compatibles avec la complexation par les ions métalliques, donnant des complexes avec des propriétés biologiques remarquables et souvent plus puissants que les ligands libres.

L'étude bibliographique met en lumière la richesse et la diversité structurale des dérivés base de Schiff, offrant un large champ de synthèse des nouveaux composés bioactives. Cette classe des composés représentent des molécules avec un potentiel thérapeutiques impressionnant, comme des antioxydants par le piégeage des radicaux libres, ainsi que leur pouvoir inhibiteur d'uréase et leur potentiel inhibiteur d'acétylcholinestérase et butyrylcholinestérase. Cela lui fait des candidats prometteurs pour le traitement des pathologies métaboliques, les maladies infectieuses et neurodégénératives. Les recherches rapportées sur l'étude la relation structure-activité, a permis la compréhension de la nature des sites biologiques et ces mécanismes d'actions dans l'organisme, afin de les cibler par les composés synthétiques.

Références

- [1] M. Sadia, J. Khan, R. Naz, M. Zahoor, S. Wadood, R. Ullah, S. Naz, A. Bari, H. Majid Mahmoud, S. Saeed Ali, S. Ansari et M. Soheib, "Schiff base ligand L synthesis and its evaluation as anticancer and antidepressant agent," *J. King Saud Univ. - Sci.*, vol. 33, no. 2, p. 101331, 2021, doi: 10.1016/j.jksus.2020.101331.
- [2] S. S. Mukhtar, A. S. Hassan, N. M. Morsy, T. S. Hafez, H. M. Hassaneen, et F. M. Saleh, "Overview on Synthesis, Reactions, Applications, and Biological Activities of Schiff Bases," *Egypt. J. Chem.*, vol. 64, no. 11, pp. 6535–6548, 2021, doi: 10.21608/ejchem.2021.79736.3920.
- [3] P. Thakor, J. Patel, R. Patel, S. Chaki, A. Khimani, Y. Vaidya, A. Chauhan, A. Dholakia, V. Patel, A. Patel, N. Bhavsar et H. Patel, "Exploring New Schiff Bases: Synthesis, Characterization, and Multifaceted Analysis for Biomedical Applications," *ACS Omega*, vol. 9, no. 33, pp. 35431–35448, 2024, doi: 10.1021/acsomega.4c02007.
- [4] V. Rangaswamy, S. Renuka, et I. Venda, "Synthesis, spectral characterization and antibacterial activity of transition metal (II) complexes of tetradentate Schiff base ligand," *Mater. Today Proc.*, vol. 51, no. March, pp. 1810–1816, 2021, doi: 10.1016/j.matpr.2021.10.360.
- [5] M. F. Habeeb et A. M. Sheat, "Studies on Synthesis, Characterization and Biological Activities of Novel Schiff Bases from amino acridone," *Egypt. J. Chem.*, vol. 66, no. 6, pp. 225–234, 2023, doi: 10.21608/EJCHEM.2022.155588.6713.
- [6] H. F. O. Ogutu, W. Saban, R. Malgas-Enus et R. C. Luckay, "Design, synthesis and spectroscopic characterization of mixed N- and O-donor Schiff base ligands (N2O3): Crystal structures of free ligands," *J. Mol. Struct.*, vol. 1211, p. 128106, 2020, doi: 10.1016/j.molstruc.2020.128106.
- [7] S. Zhang, G. Guo, W. Ding, J. Li, Y. Wu, H. Zhang, J. Guo et Y. Sun, "Synthesis and spectroscopic properties of two, different structural Schiff base Zn(II) complexes constructed with/without auxiliary ligands," *J. Mol. Struct.*, vol. 1230, no. Ii, 2021, doi: 10.1016/j.molstruc.2020.129627.
- [8] A. A. Abu-Yamin, M. S. Abduh, S. A. M. Saghir et N. Al-Gabri, "Synthesis, Characterization and Biological Activities of New Schiff Base Compound and Its Lanthanide Complexes," *Pharmaceuticals*, vol. 15, no. 4, pp. 1–15, 2022, doi: 10.3390/ph15040454.
- [9] M. Ibrahim, A. Khan, M. Ikram, S. Rehman, M. Shah, H. Nabi et A. Ahuchaogu, "In Vitro Antioxidant Properties of Novel Schiff Base Complexes," *Asian J. Chem. Sci.*, vol. 2, no. 2, pp. 1–12, 2017, doi: 10.9734/ajocs/2017/32244.
- [10] N. Gwaram, H. Ali, M. Abdulla, M. Buckle, S. Sukumaran, L. Chung, R. Othman, A. Alhadi, W. Yehye, A. Hadi, P. Hassandarvish, H. Khaledi et S. Abdelwahab, "Synthesis, characterization, X-ray crystallography, acetyl cholinesterase inhibition and antioxidant activities of some novel ketone derivatives of gallic hydrazide-derived Schiff bases," *Molecules*, vol. 17, no. 3, pp. 2408–2427, 2012, doi: 10.3390/molecules17032408.
- [11] F. Naz, M. Latif, U. Salar, K. Khan, M. Al-Rashida, I. Ali, B. Ali, M. Taha et S. Perveen, "4-Oxycoumarinyl linked acetohydrazide Schiff bases as potent urease inhibitors,"

- Bioorg. Chem.*, vol. 105, p. 104365, 2020, doi: 10.1016/j.bioorg.2020.104365.
- [12] S. Bala et E. A. Abraham, "International Digital Organization for Scientific Research Synthesis and Characterization of Schiff base ligand and Its Group IIB Metal II Complexes," vol. 4, no. 1, pp. 51–60, 2019.
- [13] S. H. Sumrra, M. Ibrahim, S. Ambreen, M. Imran, M. Danish et F. S. Rehmani, "Synthesis, Spectral Characterization, and Biological Evaluation of Transition Metal Complexes of Bidentate N, O Donor Schiff Bases," *Bioinorg. Chem. Appl.*, vol. 2014, 2014, doi: 10.1155/2014/812924.
- [14] A. Golcu, M. Tumer, H. Demirelli et R. A. Wheatley, "Cd(II) and Cu(II) complexes of polydentate Schiff base ligands: Synthesis, characterization, properties and biological activity," *Inorganica Chim. Acta*, vol. 358, no. 6, pp. 1785–1797, 2005, doi: 10.1016/j.ica.2004.11.026.
- [15] M. Shabbir, Z. Akhter, I. Ahmad, S. Ahmed, H. Ismail, B. Mirza, Z. Akhter, I. Ahmad, S. Ahmed, V. McKee, H. Ismail et B. Mirza, "Copper (II) complexes bearing ether based ON donor bidentate Schiff bases: Synthesis, characterization, biological and electrochemical investigations," *Polyhedron*, vol. 124, pp. 158–167, 2016, doi.org/10.1016/j.poly.2016.12.039.
- [16] M. Dolaz, V. McKee, S. Urus, N. Demir, A. Sabik, A. Gölcü et M. Tümer, "Synthesis, structural characterization, catalytic, thermal and electrochemical investigations of bidentate Schiff base ligand and its metal complexes," *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, vol. 76, no. 2, pp. 174–181, 2010, doi: 10.1016/j.saa.2010.03.008.
- [17] A. A. Mohamed, A. A. Nassr, S. A. Sadeek, N. G. Rashid et S. M. Abd El-Hamid, "First Report on Several NO-Donor Sets and Bidentate Schiff Base and Its Metal Complexes: Characterization and Antimicrobial Investigation," *Compounds*, vol. 3, no. 3, pp. 376–389, 2023, doi: 10.3390/compounds3030029.
- [18] C. Spinu et A. Kriza, "Co(II), Ni(II) and Cu(II) complexes of bidentate Schiff bases," *Acta Chim. Slov.*, vol. 47, no. 2, pp. 179–185, 2000.
- [19] K. Bakalorz, L. Przypis, M. M. Tomczyk, M. Książek, R. Grzesik et N. Kuźnik, "Unprecedented water effect as a key element in salicyl-glycine Schiff base synthesis," *Molecules*, vol. 25, no. 5, 2020, doi: 10.3390/molecules25051257.
- [20] U. Sani et S. M. Iliyasu, "Synthesis, characterization and antimicrobial studies on Schiff base derived from 2-aminopyridine and 2-methoxybenzaldehyde and its cobalt (ii) and nickel (ii) complexes," *Bayero J. Pure Appl. Sci.*, vol. 11, no. 1, p. 214, 2019, doi: 10.4314/bajopas.v11i1.35s.
- [21] B. Ejelonu, O. Oyeneyin, S. Olagboye et O. Akele, "Synthesis, Characterization and Antimicrobial Properties of Transition Metal Complexes of Aniline and Sulphadiazine Schiff Bases as Mixed Ligands Molecular Docking, QSAR in Drug Design View project Mixed ligand complexes of betadiketones and carboxylic ac," *Available online www.jocpr.com J. Chem. Pharm. Res.*, vol. 10, no. 5, pp. 67–73, 2019.
- [22] A. S. Basaleh, H. B. Howsau, A. A. Sharfalddin et M. A. Hussien, "Substitution effect on new Schiff base ligand in complexation with some divalent metal ion; synthesis, characterization, DFT and cytotoxicity studies," *Results Chem.*, vol. 4, no. May, p. 100445, 2022, doi: 10.1016/j.rechem.2022.100445.

- [23] E. Obasuyi et O. Iyekowa, "Synthesis, Characterization and Antimicrobial of Schiff Base from 5-Bromo – Salicylaldehyde and P-Toluidine," *J. Appl. Sci. Environ. Manag.*, vol. 22, no. 11, p. 1733, 2019, doi: 10.4314/jasem.v22i11.4.
- [24] R. A. Haque et M. A. Salam, "Synthesis, spectroscopic properties and biological activity of new mono organotin(IV) complexes with 5-bromo-2-hydroxybenzaldehyde-4,4-dimethylthiosemicarbazone," *Cogent Chem.*, vol. 1, no. 1, p. 1045212, 2015, doi: 10.1080/23312009.2015.1045212.
- [25] K. Buldurun, N. Turan, A. Savcı et N. Çolak, "Synthesis, structural characterization and biological activities of metal(II) complexes with Schiff bases derived from 5-bromosalicylaldehyde: Ru(II) complexes transfer hydrogenation," *J. Saudi Chem. Soc.*, vol. 23, no. 2, pp. 205–214, 2019, doi: 10.1016/j.jscs.2018.06.002.
- [26] A. Rajasekaran, S. Abraham, S. Mohanasundaram et P. Gurusamy, "Synthesis and the Study of Bioefficacy of Schiff Base Ligand Decorated by Pyrazolone Moiety," *Orient. J. Chem.*, vol. 36, no. 02, pp. 244–253, 2020, doi: 10.13005/ojc/360205.
- [27] A. Zulfiqar et D. Ahmed, "Solvent-free mechanochemical green synthesis of Schiff bases of tranexamic acid and study of their urease inhibitory and antioxidant activities," *Asian J. Green Chem.*, vol. 6, no. 1, pp. 40–47, 2022, doi: 10.22034/ajgc.2022.1.4.
- [28] D. S. Shankar, A. Rambabu, M. Swathi, P. V. A. Lakshmi et Shivaraj, "Copper(II) Complexes Derived from Schiff Bases Containing 4-Methylbenzylamine as a Core Unit: Cytotoxicity, pBR322-DNA Studies, Biological Assays, and Quantum Chemical Parameters," *Chem. Biodivers.*, vol. 20, no. 7, 2023, doi: 10.1002/cbdv.202300030.
- [29] G. Ramamohan, A. JayaRaju, A. Soma Sekhar, N. Nagaraju, Y. C. Pullanna et J. Sreeramulu, "Synthesis, Spectro Chemical Investigation of 4-Methyl Benzylamine Schiff Base Metal Complexes and Its Biological Studies," *Int. J. Life Sci. Pharma Res.*, vol. 12, no. 3, pp. 63–69, 2022, doi: 10.22376/ijpbs/lpr.2022.12.3.p63-69.
- [30] N. Van Minh, N. T. P. Thao, N. P. D. Linh et T. K. Vu, "New quinazolinone-based Mannich bases: Synthesis and in vitro cytotoxic evaluation," *Indian J. Chem.*, vol. 62, no. 3, pp. 244–250, 2023, doi: 10.56042/IJC.V62I3.71995.
- [31] D. Aggoun, Z. Messasma, B. Bouzerafa, R. Berenguer, E. Morallon, Y. Ouennoughi et A. Ourari, "Synthesis, characterization and DFT investigation of new metal complexes of Ni(II), Mn(II) and VO(IV) containing N,O-donor Schiff base ligand," *J. Mol. Struct.*, vol. 1231, no. Ii, 2021, doi: 10.1016/j.molstruc.2021.129923.
- [32] L. Lintnerová, P. Herich, J. Korcová, B. Svitková, F. Jozefíková et J. Valentová, "Synthesis, Structure, DNA/BSA Binding, DNA Cleaving, Cytotoxic and SOD Mimetic Activities of Copper(II) Complexes Derived from Methoxybenzylamine Schiff Base Ligands," *Molecules*, vol. 30, no. 17, pp. 1–29, 2025, doi: 10.3390/molecules30173461.
- [33] H. Zafar, A. Ahmad, A. U. Khan et T. A. Khan, "Synthesis, characterization and antimicrobial studies of Schiff base complexes," *J. Mol. Struct.*, vol. 1097, no. 3, pp. 129–135, 2015, doi: 10.1016/j.molstruc.2015.04.034.
- [34] G. G. Mohamed, M. M. Omar et A. M. Hindy, "Metal complexes of Schiff bases: Preparation, characterization, and biological activity," *Turkish J. Chem.*, vol. 30, no. 3, pp. 361–382, 2006.
- [35] P. Devi, K. Singh et B. Kubavat, "Synthesis, spectroscopic, quantum, thermal and

- kinetics, antibacterial and antifungal studies: Novel Schiff base 5-methyl-3-((5-bromosalicylidene) amino)- pyrazole and its transition metal complexes,” *Results Chem.*, vol. 5, no. January, p. 100813, 2023, doi: 10.1016/j.rechem.2023.100813.
- [36] R. O. Awolope, I. P. Ejidike et H. S. Clayton, “Schiff base metal complexes as a dual antioxidant and antimicrobial agents,” *J. Appl. Pharm. Sci.*, vol. 13, no. 3, pp. 132–140, 2023, doi: 10.7324/JAPS.2023.91056.
- [37] H. Alkahtani, A. Almehezia, M. Al-Omar, A. Obaidullah, A. Zen, A. Hassan et W. Aboulthana, “In Vitro Evaluation and Bioinformatics Analysis of Schiff Bases Bearing Pyrazole Scaffold as Bioactive Agents: Antioxidant, Anti-Diabetic, Anti-Alzheimer, and Anti-Arthritic,” *Molecules*, vol. 28, no. 20, 2023, doi: 10.3390/molecules28207125.
- [38] Y. M. Cui, W. X. Yan, Y. J. Cai, W. Chen et H. L. Zhu, “Synthesis, molecular docking, and inhibitory activity of a Ni Schiff-base complex against urease,” *J. Coord. Chem.*, vol. 63, no. 21, pp. 3706–3713, 2010, doi: 10.1080/00958972.2010.517268.
- [39] Y. Cui, X. Dong, Y. Li, Z. Li et W. Chen, “Synthesis, structures and urease inhibition studies of Schiff base metal complexes derived from 3,5-dibromosalicylaldehyde,” *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 58, pp. 323–331, 2012, doi: 10.1016/j.ejmech.2012.09.037.
- [40] E. Canpolat, A. Aglamis, H. Sahal et M. Kaya, “Some Transition Metal Complexes of NO Type Schiff Base: Preparation and Characterization,” *Cumhur. Sci. J.*, vol. 1, no. 1, 2016, doi: 10.17776/csj.38701.
- [41] S. K. Raju, S. Kumar et P. Sekar, “Synthetic methodologies and pharmacological applications of sulphonamide containing Schiff bases and their metal complexes: A comprehensive review,” *IP Int. J. Compr. Adv. Pharmacol.*, vol. 8, no. 1, pp. 10–21, 2023, doi: 10.18231/j.ijcaap.2023.002.
- [42] S. Darvesh, “Butyrylcholinesterase as a Diagnostic and Therapeutic Target for Alzheimer’s Disease,” *Curr. Alzheimer Res.*, vol. 13, no. 10, pp. 1173–1177, 2016, doi: 10.2174/1567205013666160404120542.
- [43] S. Krakowka, K. A. Eaton, D. M. Rings et D. R. Morgan, “Gastritis induced by helicobacter pylori in gnotobiotic piglets,” *Rev. Infect. Dis.*, vol. 13, no. 7, pp. S681–S685, 1991, doi: 10.1093/clinids/13.Supplement_8.S681.
- [44] E. Anouar, S. Raweh, I. Bayach, M. Taha, M. Baharudin, F. Di Meo, M. Hasan, A. Adam, N. Ismail, J. Weber et P. Trouillas, “Antioxidant properties of phenolic Schiff bases: Structure-activity relationship and mechanism of action,” *J. Comput. Aided. Mol. Des.*, vol. 27, no. 11, pp. 951–964, 2013, doi: 10.1007/s10822-013-9692-0.
- [45] M. Sharifi-Rad, N. Anil Kumar, P. Zucca, E. Varoni, L. Dini, E. Panzarini, J. Rajkovic, P. Tsouh Fokou, E. Azzini, I. Peluso, A. Prakash Mishra, M. Nigam, Y. El Rayess, M. Beyrouthy, L. Polito, M. Iriti, N. Martins, M. Martorell, A. Docea, W. Setzer, D. Calina, W. Cho et J. Sharifi-Rad, “Lifestyle, Oxidative Stress, and Antioxidants: Back and Forth in the Pathophysiology of Chronic Diseases,” *Front. Physiol.*, vol. 11, no. July, pp. 1–21, 2020, doi: 10.3389/fphys.2020.00694.
- [46] R. Ahmad, M. Khan, A. Alam, A. Elhenawy, A. Qadeer, A. AlAsmari, M. Alharbi, F. Alasmari et M. Ahmad, “Synthesis, molecular structure and urease inhibitory activity of novel bis-Schiff bases of benzyl phenyl ketone: A combined theoretical and experimental approach,” *Saudi Pharm. J.*, vol. 31, no. 8, p. 101688, 2023, doi:

- 10.1016/j.jsps.2023.06.021.
- [47] R. Zbadi, H. Mohti et F. Moussaoui, "Stress oxydatif: évaluation du pouvoir antioxydant de quelques plantes médicinales," *Med. Ther.*, vol. 24, no. 2, pp. 134–141, 2018, doi: 10.1684/met.2018.0682.
- [48] M.S. Rana, N.M. Rayhan, M.S. Emon, M.T. Islam, K. Rathry, M.M. Hasan, M.N. Islam Mansur, B.C. Srijon, M.S. Islam, A. Ray, M.A. Rakib, A. Islam, M. Kudrat-E-Zahan, M.F. Hossen et M.A. Asraf, "Antioxidant activity of Schiff base ligands using the DPPH scavenging assay: an updated review," *RSC Adv.*, vol. 14, no. 45, pp. 33094–33123, 2024, doi: 10.1039/d4ra04375h.
- [49] S. G. Tumilaar, A. Hardianto, H. Dohi et D. Kurnia, "A Comprehensive Review of Free Radicals, Oxidative Stress, and Antioxidants: Overview, Clinical Applications, Global Perspectives, Future Directions, and Mechanisms of Antioxidant Activity of Flavonoid Compounds," *J. Chem.*, vol. 2024, 2023, doi: 10.1155/2024/5594386.
- [50] A. Phaniendra, D. B. Jestadi et L. Periyasamy, "Free Radicals: Properties, Sources, Targets, and Their Implication in Various Diseases," *Indian J. Clin. Biochem.*, vol. 30, no. 1, pp. 11–26, 2015, doi: 10.1007/s12291-014-0446-0.
- [51] N. Chandimali, S. Bak, E. Park, H. Lim, Y. Won, E. Kim, S. Park et S. Lee, "Free radicals and their impact on health and antioxidant defenses: a review," *Cell Death Discov.*, vol. 11, no. 1, 2025, doi: 10.1038/s41420-024-02278-8.
- [52] J. Hossen, T. K. Pal et T. Hasan, "Theoretical investigations on the antioxidant potential of 2,4,5-trihydroxybutyrophenone in different solvents: A DFT approach," *Results Chem.*, vol. 4, 2022, doi: 10.1016/j.rechem.2022.100515.
- [53] I. G. Munteanu et C. Apetrei, "Analytical methods used in determining antioxidant activity: A review," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 22, no. 7, 2021, doi: 10.3390/ijms22073380.
- [54] A. ABDULAZIZ, M. MOHAMED et E. MUSA, "Schiff Bases of Hydroxyacetophenones and their Copper(II) and Nickel(II) Complexes: Synthesis, Antioxidant Activity and Theoretical Study" *Asian J. Chem.*, vol. 26, no. 20, pp. 6745–6750, 2014.
- [55] A. A. Amer et L. K. A. Kareem, "Synthesis, Characterization, Antimicrobial and Antioxidant Study of New Complexes Schiff Base Derived from 2, 5-diChloroaniline," *Int. J. Drug Deliv. Technol.*, vol. 13, no. 2, pp. 686–691, 2023, doi: 10.25258/ijddt.13.2.34.
- [56] G. M. Cox, J. Mukherjee, G. T. Cole, A. Casadevall et J. R. Perfect, "Urease as a virulence factor in experimental cryptococcosis," *Infect. Immun.*, vol. 68, no. 2, pp. 443–448, 2000, doi: 10.1128/IAI.68.2.443-448.2000.
- [57] I. Konieczna, P. Arnowiec, M. Kwinkowski, B. Kolesiska, J. Frczyk, Z. Kamiski et W. Kaca, "Bacterial Urease and its Role in Long-Lasting Human Diseases," *Current Protein and Peptide Science.*, vol. 13, pp. 789–806, 2012,
- [58] P. Kafarski et M. Talma, "Recent advances in design of new urease inhibitors: A review," *J. Adv. Res.*, vol. 13, pp. 101–112, 2018, doi: 10.1016/j.jare.2018.01.007.
- [59] A. Balasubramanian et K. Ponnuraj, "Crystal Structure of the First Plant Urease from Jack Bean: 83 Years of Journey from Its First Crystal to Molecular Structure," *J. Mol.*

- Biol.*, vol. 400, no. 3, pp. 274–283, 2010, doi: 10.1016/j.jmb.2010.05.009.
- [60] M. Hirai, R. kawai-Hirat, T. Hirai et T. Ukei, “Structural change of jack bean urease induced by addition surfactants studied with synchrotron-radiation small-angle X-ray scattering,” *Eur. J. Biochem.*, vol. 215, no. 1, pp. 55–61, 1993, doi: 10.1111/j.1432-1033.1993.tb18006.x.
- [61] C. Follmer, “Insights into the role and structure of plant ureases,” *Phytochemistry*, vol. 69, no. 1, pp. 18–28, 2008, doi: 10.1016/j.phytochem.2007.06.034.
- [62] K. Kappaun, A. R. Piovesan, C. R. Carlini et R. Ligabue-Braun, “Ureases: Historical aspects, catalytic, and non-catalytic properties – A review,” *J. Adv. Res.*, vol. 13, pp. 3–17, 2018, doi: 10.1016/j.jare.2018.05.010.
- [63] L. Mazzei, M. Cianci, S. Benini et S. Ciurli, “The Structure of the Elusive Urease–Urea Complex Unveils the Mechanism of a Paradigmatic Nickel-Dependent Enzyme,” *Angew. Chemie - Int. Ed.*, vol. 58, no. 22, pp. 7415–7419, 2019, doi: 10.1002/anie.201903565.
- [64] R. S. Dejarmakeerthi et M. W. Thenabadw, “Review Urease Actmty in Soils: a Review,” *J. Natn. Sci. Coun. Sri Lanka*, pp. 159–195, 1996.
- [65] B. Koçak, “Importance of Urease Activity in Soil,” *Int. Sci. Vocat. Stud. Congr. – Sci. Heal.*, vol. 12, no. December, pp. 12–15, 2020.
- [66] A. K. Patra et J. R. Aschenbach, “Ureases in the gastrointestinal tracts of ruminant and monogastric animals and their implication in urea-N/ammonia metabolism: A review,” *J. Adv. Res.*, vol. 13, pp. 39–50, 2018, doi: 10.1016/j.jare.2018.02.005.
- [67] J. C. Rutherford, “The Emerging Role of Urease as a General Microbial Virulence Factor,” *PLoS Pathog.*, vol. 10, no. 5, pp. 1–3, 2014, doi: 10.1371/journal.ppat.1004062.
- [68] W. R. Bishai et G. S. Timmins, “Potential for breath test diagnosis of urease positive pathogens in lung infections,” *J. Breath Res.*, vol. 13, no. 3, 2019, doi: 10.1088/1752-7163/ab2225.
- [69] M. Taha, H. Ullah, L. Al Muqarrabun, M. Khan, F. Rahim, N. Ahmat, M. Javid, M. Ali et K. Khan, “Bisindolylmethane thiosemicarbazides as potential inhibitors of urease: Synthesis and molecular modeling studies,” *Bioorganic Med. Chem.*, vol. 26, no. 1, pp. 152–160, 2018, doi: 10.1016/j.bmc.2017.11.028.
- [70] X. Dong, T. Guo, Y. Li, Y. Cui et Q. Wang, “Synthesis, structure and urease inhibition studies of Schiff base copper(II) complexes with planar four-coordinate copper(II) centers,” *J. Inorg. Biochem.*, vol. 127, pp. 82–89, 2013, doi: 10.1016/j.jinorgbio.2013.07.036.
- [71] M. Ikram, S.F. Rehman, R. Baker, H.U. Rehman, A. Khan, M.I. Choudhary et S.U. Rehman “Synthesis and distinct urease enzyme inhibitory activities of metal complexes of Schiff-base ligands: Kinetic and thermodynamic parameters evaluation from TG-DTA analysis,” *Thermochim. Acta*, vol. 555, pp. 72–80, 2013, doi: 10.1016/j.tca.2012.12.023.
- [72] S. Sangeeta, K. Ahmad, N. Noorussabah, S. Bharti, M.K. Mishra, S.R. Sharma et M. Choudhary, “Synthesis, crystal structures, molecular docking and urease inhibition studies of Ni(II) and Cu(II) Schiff base complexes,” *J. Mol. Struct.*, vol. 1156, pp. 1–11,

- 2018, doi: 10.1016/j.molstruc.2017.11.062.
- [73] T. Gomez-isla et M. P. Frosch, “Alzheimer disease neuropathological changes,” vol. 18, no. 6, pp. 323–332, 2023, doi: 10.1038/s41582-022-00642-9.
- [74] T. Kihara et S. Shimohama, “Alzheimer’s disease and acetylcholine receptors,” *Acta Neurobiol. Exp. (Wars)*, vol. 64, no. 1, pp. 99–105, 2004, doi: 10.55782/ane-2004-1495.
- [75] H. Gilmour et P. Ramage-morin, “La maladie d ’ Alzheimer et les autres forms de démence au Canada Rapports sur la santé La maladie d ’ Alzheimer et les autres formes de démence au Canada,” no. May, 2016.
- [76] H. Dvir, I. Silman, M. Harel, T. L. Rosenberry et J. L. Sussman, “Acetylcholinesterase: From 3D structure to function,” *Chem. Biol. Interact.*, vol. 187, no. 1–3, pp. 10–22, 2010, doi: 10.1016/j.cbi.2010.01.042.
- [77] K.M. Boyko, T.N. Baymukhametov, Y.M. Chesnokov, M. Hons, S.V. Lushchekina, P.V. Konarev, A.V. Lipkin, A.L. Vasiliev, P. Masson, V.O. Popov et M.V. Kovalchuk, “3D structure of the natural tetrameric form of human butyrylcholinesterase as revealed by cryoEM, SAXS and MD,” *Biochimie*, vol. 156, pp. 196–205, 2019, doi: 10.1016/j.biochi.2018.10.017.
- [78] G. Koellner, G. Kryger, C. B. Millard, I. Silman, J. L. Sussman et T. Steiner, “Active-site gorge and buried water molecules in crystal structures of acetylcholinesterase from *Torpedo californica*,” *J. Mol. Biol.*, vol. 296, no. 2, pp. 713–735, 2000, doi: 10.1006/jmbi.1999.3468.
- [79] Y. Bourne, P. Taylor, Z. Radic et P. Marchot, “Bourne et al 2003 Structural insights into ligand interactions at the,” vol. 22, no. 1, pp. 1–12, 2003.
- [80] A. Ordentlich, D. Barak, C. Kronman, Y. Flashner, M. Leitner, Y. Segall, N. Ariel, S. Cohen et B. Velan, A. Shafferman, “Dissection of the human acetylcholinesterase active center determinants of substrate specificity: Identification of residues constituting the anionic site, the hydrophobic site, and the acyl pocket,” *J. Biol. Chem.*, vol. 268, no. 23, pp. 17083–17095, 1993, doi: 10.1016/s0021-9258(19)85305-x.
- [81] I. R. MacDonald, E. Martin, T. L. Rosenberry et S. Darvesh, “Probing the peripheral site of human butyrylcholinesterase,” *Biochemistry*, vol. 51, no. 36, pp. 7046–7053, 2012, doi: 10.1021/bi300955k.
- [82] Y. Nicolet, O. Lockridge, P. Masson, J. C. Fontecilla-Camps et F. Nachon, “Crystal Structure of Human Butyrylcholinesterase and of Its Complexes with Substrate and Products,” *J. Biol. Chem.*, vol. 278, no. 42, pp. 41141–41147, 2003, doi: 10.1074/jbc.M210241200.
- [83] E. A. Wu, Y. Jeffrey, Neuwelt, Alexander J Muldoon et Leslie L; Catalytic Reaction Mechanism of Acetylcholinesterase Determined by Born-Oppenheimer ab initio QM/MM Molecular Dynamics Simulations Yanzi,” *J Phys Chem B.*, vol. 114, no. 26, pp. 8817–8825, 2011, doi: 10.1021/jp104258d.
- [84] M. Mesulam, A. Guillozet, P. Shaw et B. Quinn, “Widely spread butyrylcholinesterase can hydrolyze acetylcholine in the normal and Alzheimer brain,” *Neurobiol. Dis.*, vol. 9, no. 1, pp. 88–93, 2002, doi: 10.1006/nbdi.2001.0462.
- [85] N. H. Greig, D. K. Lahiri et K. Sambamurti, “Butyrylcholinesterase: An important new

- target in Alzheimer's disease therapy," *Int. Psychogeriatrics*, vol. 14, no. 1, pp. 77–91, 2002, doi: 10.1017/S1041610203008676.
- [86] I. Silman et J. L. Sussman, "Acetylcholinesterase: How is structure related to function?," *Chem. Biol. Interact.*, vol. 175, no. 1–3, pp. 3–10, 2008, doi: 10.1016/j.cbi.2008.05.035.
- [87] L. Bartosová, G. Kunesová, K. Kuca et J. Vachek, "Therapeutic efficacy of different antidotal mixtures against poisoning with GF-agent in mice.," *Acta Medica (Hradec Kralove)*, vol. 47, no. 4, pp. 249–251, 2004, doi: 10.14712/18059694.2018.99.
- [88] M. Pohanka, M. Hrabínová, K. Kuca et J. P. Simonato, "Assessment of acetylcholinesterase activity using indoxylacetate and comparison with the standard Ellman's method," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 12, no. 4, pp. 2631–2640, 2011, doi: 10.3390/ijms12042631.
- [89] V.S. Zanon, J.A. Lima, T. Cuya, F.R.S. Lima, A. da Fonseca, J.G. Gomez, R.R. Ribeiro, T. França et M.D. Vargas, "In-vitro evaluation studies of 7-chloro-4-aminoquinoline Schiff bases and their copper complexes as cholinesterase inhibitors," *J. Inorg. Biochem.*, vol. 191, no. November 2018, pp. 183–193, 2019, doi: 10.1016/j.jinorgbio.2018.11.019.
- [90] K. Buldurun, N. Turan, A. Aras, A. Mantarcı, F. Turkan et E. Bursal, "Spectroscopic and Structural Characterization, Enzyme Inhibitions, and Antioxidant Effects of New Ru(II) and Ni(II) Complexes of Schiff Base," *Chem. Biodivers.*, vol. 16, no. 8, 2019, doi: 10.1002/cbdv.201900243.
- [91] Z. Chorfi, Z. Messasma, D. Aggoun, S. Houchi, C. Bensouici, M. Fernández-García, D. López, M.S. Abd El-Maksoud, F. Setifi, A. Ourari et Y. Ouennoughi, "Design, structural and theoretical characterizations of novel Schiff base compounds: Enzymes inhibitory potential using in vitro and in silico methods," *Indian J. Chem. Technol.*, vol. 31, no. 1, pp. 105–124, 2024, doi: 10.56042/ijct.v31i1.7607.

Chapitre II

INTRODUCTION

La chimie de coordination représente un terrain important dans la conception des molécules à intérêt pharmaceutique, dont les composés à base des métaux de transition sont une famille principale de ces composés, grâce à leur fort pouvoir dans plusieurs domaines notamment la biologie, la pharmacie et la médecine. Le pouvoir de réactivité chimique et biologique des complexes métalliques est lié directement à la nature de centre métallique et le types des ligands coordonnés, ou ces derniers modifie la capacité des complexes selon leur substitutions.

Les ligands et les complexes base de Schiff sont actuellement d'une importance croissante, due à leur facilité de synthèse et capacité de cibler différents sites biologiques, montrant un potentiel comparable aux molécules références utilisés comme des médicaments de traitement.

Le ligand base de Schiff HL qui a été étudié dans ce travail fait partie des composés dérivés du 2-hydroxybenzaldéhyde ou également appelé salicylaldéhyde, condensé avec une amine primaire dérivé de benzylamine avec un rapport de (1 : 1) selon la **Figure II.1**, les substituants R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 et R_9 sont des hydrogènes.

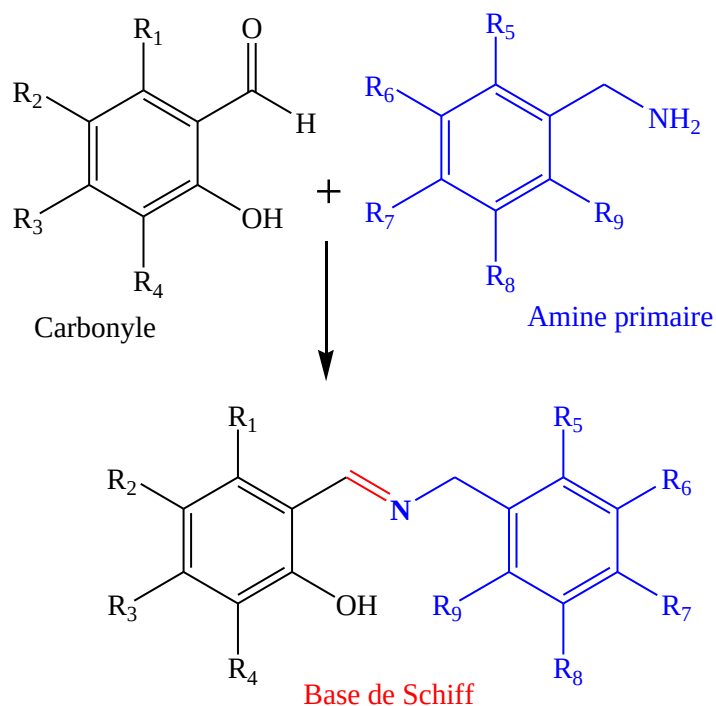


Figure II.1. Schéma de formation du ligand HL étudié.

Ces ligands représentent une classe intéressante des composés, pour leurs propriétés de coordination avec les métaux de transition. Ils possèdent une fonction imine et atome d'oxygène du groupement hydroxyle, créant des sites donneurs de coordination de type (N, O). La présence du noyau benzène donne une grande stabilité à la molécule et la présence du noyau benzyle donne une flexibilité structurale, en modifiant les propriétés électroniques et stériques du ligand.

Les complexes métalliques issus de ce type de ligand représentent une diversité géométrique selon le type de métal de transition présent, ou les métaux bivalents comme le nickel et le cuivre favorisent une géométrie plan-carré ou tétraédrique.

Ce chapitre présente les protocoles de synthèse de trois nouveaux composés, un ligand de type base de Schiff, et ses deux complexes métalliques de nickel et de cuivre. Pour l'identification des produits synthétisés, diverses techniques physico-chimiques et structurales à l'aide des différentes techniques spectroscopiques ont été utilisées.

II.1. SYNTHÈSE DES DERIVES BASES DE SCHIFF

La synthèse des bases de Schiff a été décrite la première fois en 1864 par Hugo Schiff [1], ou la préparation des ligands est basée sur la réaction de condensation entre un carbonyle et une amine primaire, commençant par l'étape d'addition nucléophile d'amine sur le site électrophile de carbonyle, suivie par une réaction d'élimination d'une molécule d'eau, afin d'obtenir un groupement imine ($C=N$). Cette dernière est visée par la coordination avec les métaux de transition par le doublet libre d'azote et d'autre groupement chélate adjacent d'imine.

II.1.1. Synthèse du ligand HL

La voie réactionnelle utilisée souvent pour la préparation des ligand base de Schiff est basée généralement sur la condensation entre une amine primaire sur un carbonyle sous agitation thermique. De même, un nombre de facteurs peuvent modifier le rendement de la réaction, notamment la basicité de l'amine et son pouvoir nucléophile qui détermine la force de l'attaque sur le carbonyle, ainsi que le type de carbonyle et l'électrophilie de son carbone, finalement l'encombrement stérique de carbonyle.

Notre travail est visé sur l'étude d'un ligand bidenté à base de 2-hydroxybenzaldéhyde substitué par le brome en position 5, avec le benzylamine substitué en position 2 par le méthoxyle, obtenant ainsi un ligand bidenté de type N, O.

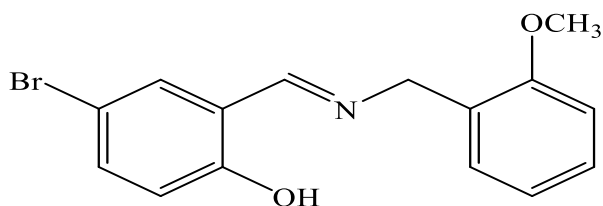


Figure II.2. La structure du ligand HL synthétisé.

➤ Mode opératoire

Dans un ballon de 50 ml, équipé d'un réfrigérant, on dissout 200 mg (1 mmole) de 5-bromosalicylaldéhyde dans un 8 ml de méthanol et agité à température ambiante, la solution obtenue a ensuite été ajoutée goutte à goutte à 130 mg (1 mmole) de 2-méthoxybenzylamine, préalablement dissoute dans 10 ml de méthanol. Ce mélange a été agité à 50 °C jusqu'à l'apparition d'une couleur jaune. Le produit brut de la réaction a été filtré, lavé avec de petites quantités d'éthanol froid, puis avec de l'éther diéthylique. La pureté du ligand a été vérifiée par chromatographie sur couche mince (CCM) en utilisant un éluant de CH₂Cl₂ et MeOH (9.5:0.5).

II.1.2. Mécanisme réactionnel

Le mécanisme réactionnel de la synthèse de ligand est basé sur la réaction de condensation entre l'amine et l'aldéhyde, le groupement α -hydroxylamine formé après la protonation de molécule, est suivie par la déshydratation de la molécule qui perd une molécule d'eau facilement sous l'effet de la chaleur. Le groupement imine sous forme d'une double liaison liante de carbone et l'azote est le résultat de la synthèse représentant le ligand base de Schiff. Le schéma réactionnel global de la réaction de synthèse de la base de Schiff **HL** est représenté dans la (**Figure II.3**).

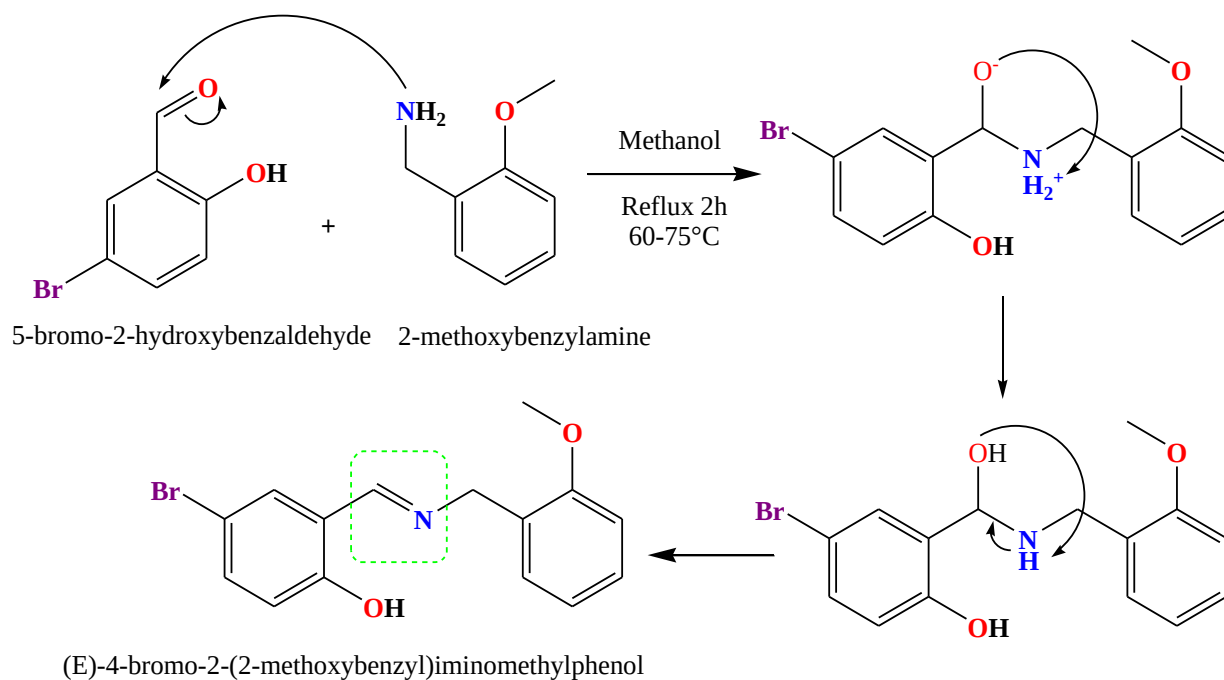


Figure II.3. Mécanisme de formation du ligand HL.

II.1.3. Synthèse des complexes métalliques

Pour ce qui concerne les complexes, ils ont été synthétisés selon les méthodes décrites dans la littérature [2-4]. Les métaux de transition avec le pouvoir de coordination le plus élevés comme le cuivre (II) et nickel (II) peuvent facilement se lier avec les centres de coordination des ligands caractérisés par les groupements électroniquement donneurs qui représentent des atomes de nature nucléophile due à ses grandes densités électroniques. Les centres donneurs des ligands peuvent être considérés comme des chélates grâce à ses pouvoirs de former des interactions avec les cases vides des métaux de transition connu par la présence d'orbital « d » en utilisant ses doublets non liants, ces atomes sont principalement l'oxygène et l'azote dans notre ligand HL.

II.1.3.1. Synthèse du complexe $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$

Plusieurs méthodes de complexation ont été utilisées pour la formation des complexes métalliques dans la littérature à savoir la méthode de mélange direct, la diffusion lente, montage à reflux et solvothermale. Nous, on s'est basé sur la synthèse dans un montage à reflux, en contrôlant la température de la réaction et assurant le barbotage dans le montage. Les deux complexes sont obtenus avec un très bon rendement de 73 et 71 %. Les deux complexes ont

été récupéré à l'état pur avec une couleur verte pour le complexe de nickel et une poudre verte pale pour le complexe de cuivre.

➤ Mode opératoire

La synthèse du complexe de nickel nécessite la dissolution d'une 1 mmol d'acétate de nickel ($\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) dans 5 ml de méthanol. Cette solution a été directement ajoutée goutte à goutte au mélange réactionnel utiliser pour la synthèse du ligand. En utilisant un mélange (2 : 1) du ligand et le sel acétate de nickel, les mêmes étapes ont été suivies pour la synthèse du complexe de cuivre. D'où la solution d'acétate de cuivre ($\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) préparée par la dissolution de ~100 mg dans 5 ml de méthanol, est ajoutée goutte à goutte au mélange du ligand synthétisé, la réaction qui se poursuit pendant trois heures sous chauffage et agitation magnétique, donne un précipité montrant le produit de synthèse. Une fois le solvant évaporé et le produit solide récupéré, le résidu est lavé avec de l'éther diéthylique avant d'être filtré, ce qui permet d'obtenir une poudre verte. La réaction est schématisée sur la (Figure II.4) suivante :

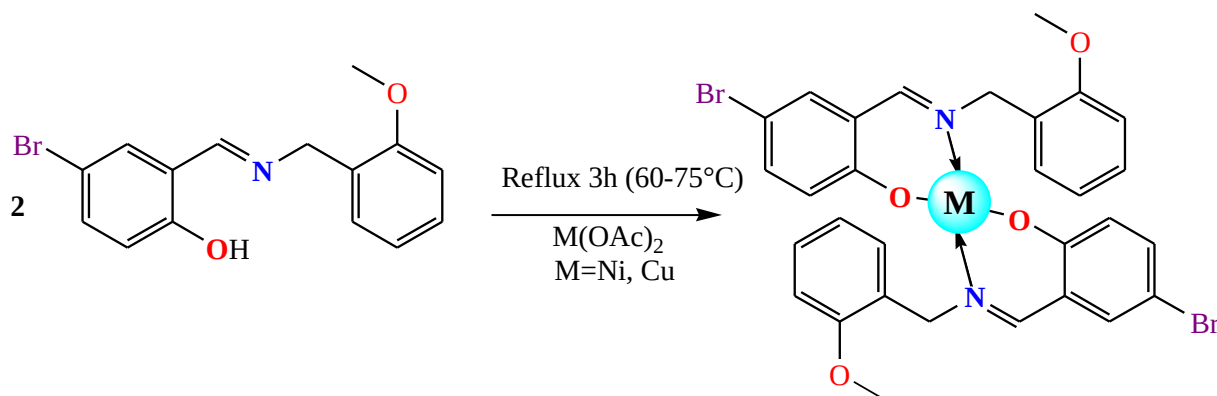


Figure II.4. Synthèse des deux complexes de $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$.

II.2. ÉTUDE STRUCTURALE DES COMPOSES SYNTHÉTISÉS

II.2.1. Propriétés physicochimiques

L'étude des propriétés physicochimiques du ligand HL et ses deux complexes métalliques $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$ par la mesure de la conductivité molaire, le point de fusion et le rapport frontale ainsi que l'analyse élémentaire des éléments (C, N, H) est représenté dans le (Tableau II.1).

Tableau II.1. Propriétés physicochimiques de ligand HL, NiII(L)₂ et CuII(L)₂.

Composé	Couleur	Rendement (%)	Point de fusion (°)	Conductivité ($\Omega^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{Mole}^{-1}$)	R _f	
HL	Jaune pale	85	198	11.13	0.61	
Ni ^{II} (L) ₂	Vert	73	256	5.54	0.42	
Cu ^{II} (L) ₂	Vert pale	71	240	6.47	0.38	
Éléments	%C		%H		%N	
	Calculé	Trouvé	Calculé	Trouvé	Calculé	Trouvé
HL	56.26	56.270	4.37	4.356	4.37	4.580
Ni ^{II} (L) ₂	51.33	51.250	3.70	3.701	3.99	4.273
Cu ^{II} (L) ₂	51.68	51.54	3.73	3.709	4.02	4.234

D'après les résultats du **Tableau II.1** nous distinguons les points suivants :

- Le rendement du ligand HL est obtenu comme 85%, ce rendement est considéré modérable, et le rendement obtenu pour les complexes de nickel comme 73% et 71% montrant que la complexation est quantitative sous le chauffage à reflux convenable. Ces résultats représentent la différence de vitesse de formation de ligand HL avec les ions métalliques, montrant une synthèse plus rapide avec le cuivre.
- La couleur jaune du ligand est considérée caractéristique des ligands base de Schiff, montrant la réussite de la condensation entre l'amine et l'aldéhyde, les complexes sont obtenus avec les dégradations de la couleur verte.
- Le point de fusion du ligand est déterminé à 198 ° et les complexes Ni^{II}(L)₂ et Cu^{II}(L)₂ sont caractérisés par les points de fusion 236 ° et 245 °, cela prouve la réussite de complexation, où l'augmentation de température de fusion est due à les fortes liaisons de coordination formés entre l'ion métallique et les sites donneurs du ligand HL, le cuivre tant qu'un élément plus polarisant, il forme des liaisons plus fortes avec le ligand donnant une température de fusion plus élevée comparant à celle trouvée par le complexe du nickel.
- La mesure de la conductivité molaire du ligand HL et ses complexes Ni^{II}(L)₂ et Cu^{II}(L)₂ a été effectuée sur les solutions préparés comme des avec une concentration de 10⁻³ M dans le DMF à température ambiante. La littérature a montré qu'une conductivité est significative pour une structure quelconque en solution liquide si sa valeur serait supérieure à 75 $\Omega^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mole}^{-1}$ [5]. Les résultats montrent des valeurs 11.13 ; 5.54 et 6.47 $\Omega^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{Mole}^{-1}$ pour HL, Ni^{II}(L)₂ et Cu^{II}(L)₂, respectivement. Ces valeurs considérés comme faibles

montrent que les solutions du ligand HL et ses complexes ne sont pas des électrolytes confirmant leurs nature non ionique [6].

Les résultats d'analyse élémentaire CHN du ligand HL et ses complexes métalliques sous forme des pourcentages massiques des différents éléments présents dans le composé sont représentés également dans le **Tableau II.1** En comparant avec les valeurs calculées, les valeurs expérimentales sont en bon accords avec les valeurs calculés.

Les valeurs des pourcentages massiques obtenus ont permis la détermination des formules brutes des composés étudiés comme suivant : le ligand HL $C_{15}H_{14}BrNO_2$, le complexe $Ni^{II}(L)_2$ comme $C_{30}H_{26}Br_2NiN_2O_4$ et le complexe $Cu^{II}(L)_2$ comme $C_{30}H_{26}Br_2CuN_2O_4$.

II.2.2. Les propriétés spectroscopiques

La structure du ligand bidenté de type (N, O) et ses complexes métalliques est attribuée par différents techniques spectroscopiques, en utilisant UV-visible, FT-IR, EDX, RMN¹H et RMN¹³C, spectroscopie de masse et DRX. La compréhension des propriétés structurales des molécules obtenus, nous permet d'expliquer la relation entre la structure et les propriétés biologiques de cette série.

II.2.3. Spectroscopie ultraviolets visibles (UV-Vis.)

Les transitions électroniques provoqués par la spectroscopie UV-visible des composés synthétisés sont décrites par les longueurs d'ondes (nm), est collectés dans le (**Tableau II.2**).

Tableau II.2. Résultats d'UV-visible de ligand HL, $Ni^{II}(L)_2$ et $Cu^{II}(L)_2$.

Composé	λ_{max} (nm)	Absorbance	Transition	Chromophore
HL	255	0.82	$(\pi \rightarrow \pi^*)$	C=C _{aromatique}
	280	0.31	$(\pi \rightarrow \pi^*)$	C=C _{aromatique}
	330	0.34	$(n \rightarrow \pi^*)$	C=N
$Ni^{II}(L)_2$	252	2.11	$(\pi \rightarrow \pi^*)$	C=C _{aromatique}
	280	1.35	$(\pi \rightarrow \pi^*)$	C=C _{aromatique}
	335	0.35	$(n \rightarrow \pi^*)$	C=N
	430	0.13	(T.C)	Ni-O _{phenolique}
$Cu^{II}(L)_2$	240	1.77	$(\pi \rightarrow \pi^*)$	C=C _{aromatique}
	275	0.70	$(\pi \rightarrow \pi^*)$	C=C _{aromatique}
	382	0.30	$(n \rightarrow \pi^*)$	C=N

Les spectres UV-visible de ligand et complexes étudiés sont enregistrés dans le DMF à température ambiante en utilisant le spectrophotomètre Unicam UV-300 sous un balayage de 200-800 nm, où la solution de chaque composé a été analysée avec une cuve en quartz. Les bandes d'absorption attribuées des différentes transition électronique sont représentés dans (Figure II.3) et les spectres obtenus sont illustrés dans la (Figure II.5).

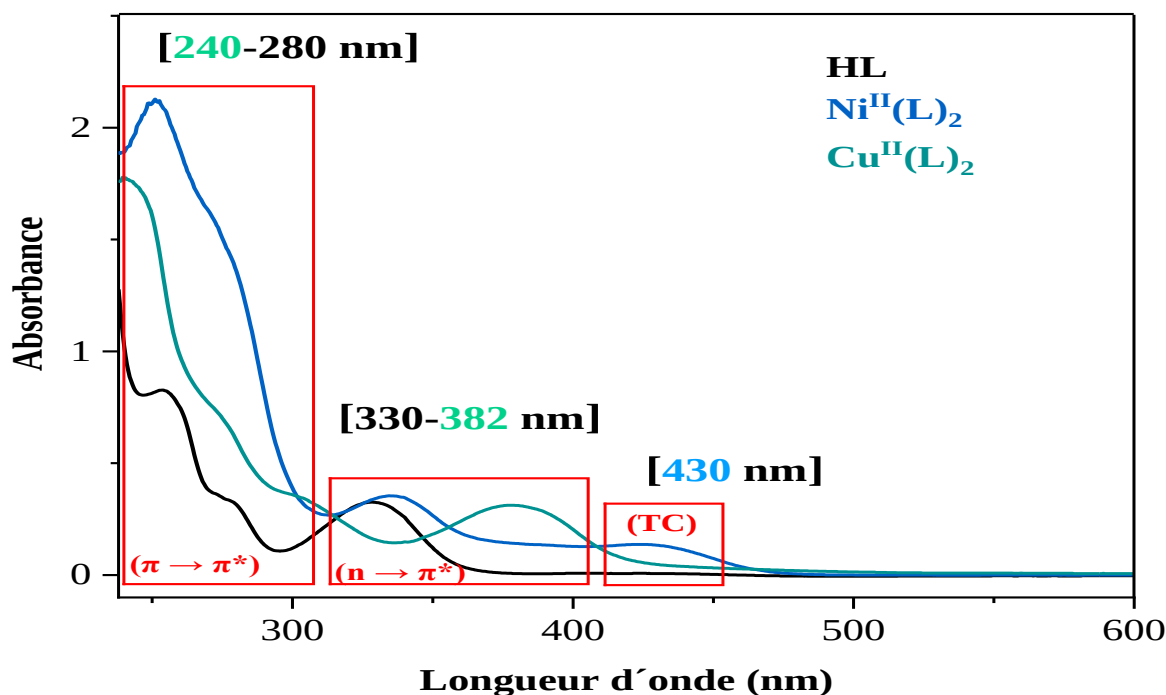


Figure II.5. Spectres d'absorbance UV-visible du ligand HL, $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$.

L'étude du spectre de ligand HL permet d'observer trois bandes dans la zone 200-350 nm, les deux bandes intenses observés à 255 et 280 nm correspondantes aux transitions $(\pi \rightarrow \pi^*)$ des cycles aromatique [7]. La bande avec moins d'intensité située à 330 nm est attribuée à la transition de type $(n \rightarrow \pi^*)$ du groupement azométhine [8].

Le spectre enregistré pour le complexe de nickel a montré trois bandes d'absorbance, dont deux sont observés à $\lambda=255$ nm et $\lambda=280$ nm due à la transition électronique du type $(\pi \rightarrow \pi^*)$ des systèmes aromatiques. La bande apparaît à $\lambda=335$ nm est caractéristique de la transition $(n \rightarrow \pi^*)$ des groupements azométhine [9] et la bande observée à $\lambda=430$ nm est correspondante au transfert de charge du métal [10], due au transition des électrons du groupement O-phényle au métal. Cette dernière qui confirme la formation des liaisons de coordination entre le métal de transition et le ligand.

En ce qui concerne le complexe de cuivre, son spectre donne trois bandes d'absorbance situées respectivement à $\lambda=240$, $\lambda=275$ et à 382 nm. Les deux premières bandes sont due aux transitions ($\pi \rightarrow \pi^*$) des cycles aromatiques présents dans la structure, tandis que la troisième bande attribuée à des transitions ($n \rightarrow \pi^*$) des groupements azométhine.

La comparaison entre les spectres des complexes métalliques et le spectre du ligand libre HL, permet de constater les déplacements hypsochrome au niveau de la transition ($\pi \rightarrow \pi^*$) des cycles aromatiques (255 nm dans le ligand HL), cela montre la coordination avec le métal ou la densité des cycles aromatiques dans la structure du ligand HL se diminue, par le transfert de densité électronique vers le métal. Le déplacement bathochrome observé au niveau de la bande correspondante au transition ($n \rightarrow \pi^*$) de groupement azométhine (330 nm dans le ligand), est expliqué par la participation partielle de doublet électronique d'azote dans la liaison avec le métal, cela stabilise le niveau excité du groupement et diminue son énergie. Ces résultats nous ont permis de conclure que la complexation a eu lieu.

II.2.4. Spectroscopie Infra-rouge (FT-IR)

Les principales vibrations observées au niveau des composés préparés sont représentées dans le (**Tableau II.3**), identifiées par leurs nombres d'ondes (cm^{-1}).

Tableau II.3. Fréquences des bandes infra-rouge caractéristiques du ligand HL, $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$.

Composé	$\nu_{\text{O-H}}$	$\nu_{\text{C-H arom}}$	$\nu_{\text{C-H aliph}}$	$\nu_{\text{C=N}}$	$\nu_{\text{C-O}}$	$\nu_{\text{C-Br}}$	$\nu_{\text{M-N}}$	$\nu_{\text{M-O}}$
HL	3447	3016	2836-2905	1636	1248	763	-	-
$\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$	-	2966	2837-2914	1614	1241	753	440-582	613-677
$\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$	-	3006	2929-2958	1623	1245	757	461-593	650-692

Les bandes caractéristiques des spectres Infra-rouge sont correspondantes aux vibrations d'élongation des liaisons dans le domaine $400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$, les spectres sont attribués par les pastilles du ligand HL et ses complexes métalliques préparés par le KBr à température ambiante. Les spectres obtenus sont illustrés dans la (**Figure II.6**), et les données spectroscopiques sont collectes dans le **Tableau II.3**, tous les résultats sont comparés à ceux de la littérature.

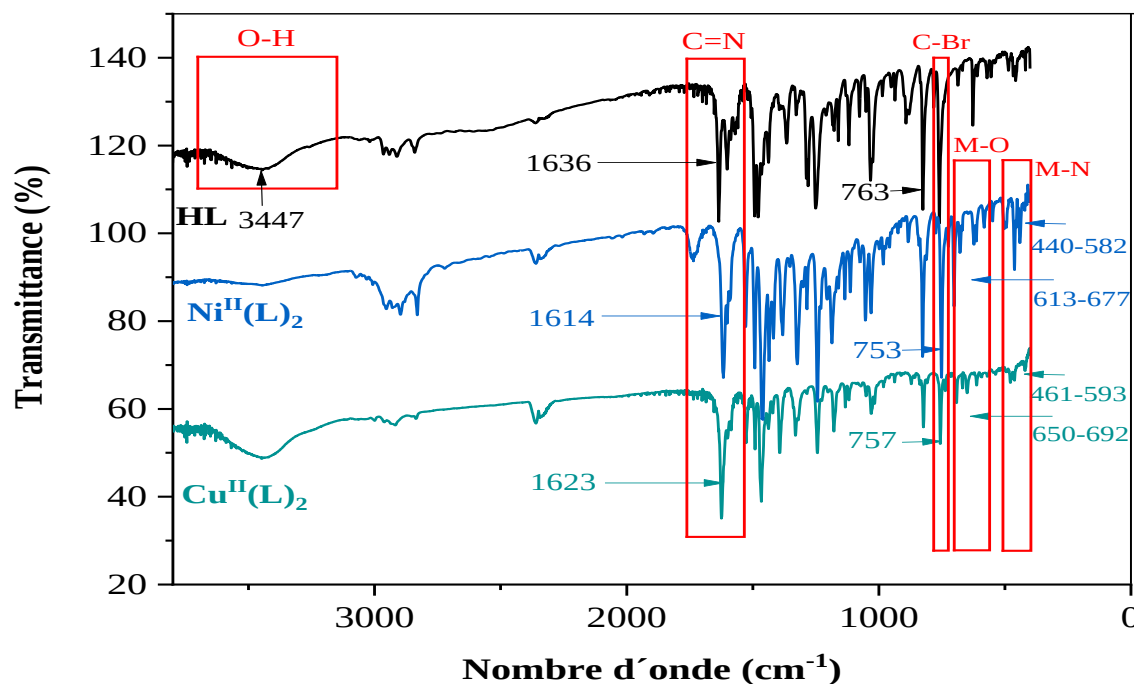


Figure II.6. Spectres FT- IR du ligand HL et les complexe $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$.

L'étude du spectre infrarouge du ligand HL, révèle une large bande à $\nu=3447\text{ cm}^{-1}$ caractéristique du vibration de valence de groupement hydroxyle (O-H) [11], une bande à $\nu=3016\text{ cm}^{-1}$, correspondante aux vibrations de valence des liaisons (C-H) aromatiques [12], les bandes à $\nu=2836\text{-}2905\text{ cm}^{-1}$ attribués au vibrations d'élongation des C-H aliphatiques. Une bande intense et fine a été observée à $\nu=1636\text{ cm}^{-1}$ [13] correspondante au groupement le plus caractéristique du notre ligand HL, qui est la fonction imine (C=N), cette bande confirme la réussite de formation du ligand HL, avec l'absence du bande caractéristique du vibration de la liaison (C=O) du réactif (5-bromo-2-hydroxybenzaldehyde). On observe également la bande de vibration résultante d'élongation du groupement (C-O) apparaît à $\nu=1248\text{ cm}^{-1}$ la bande située à et $\nu=763\text{ cm}^{-1}$ résultante du vibration du de groupement (C-Br). D'après les résultats obtenus on peut confirmer la réussite de la condensation entre l'aldéhyde et l'amine.

L'étude des spectres infrarouge du $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$, $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$ permet la détermination des groupement fonctionnels principales dans leurs structures, ainsi que la comparaison avec le spectre du ligand HL, où les modifications observées au niveau des fréquences des bandes caractéristiques montre la réussite de complexation. Les modifications peuvent êtres sous forme des déplacements des bandes vers des valeurs de fréquences plus hautes ou plus basse, ou l'apparition, disparition des bandes caractéristiques. Une des modifications claires observées est la disparition de la bande caractéristique de vibration du (O-H) qui prouve la

réaction de complexation [14], où cette liaison disparaître quand l'oxygène est engagé dans la coordination avec le métal, d'où la vibration situé à 3349 cm^{-1} observée dans le spectre du complexe de cuivre peut être résultante d'une molécule d'eau liée au complexe.

Les spectres Infrarouge des complexes $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$ ont montré une bande de vibration de groupement ($\text{C}=\text{N}$) à 1614 cm^{-1} et 1623 cm^{-1} [15], montrant son déplacement vers des fréquences plus petites comparant au ligand libre HL, cela peut prouver aussi la réussite de coordination du ligand avec les métaux à travers l'azote du groupement azométhine, ce déplacement peuvent être expliqué par le changement de la densité électronique à cause du charge supplémentaire du métal, cette dernière est distribué au niveau des liaison ($\text{C}=\text{N}$) et ($\text{C}-\text{O}$), conduisant au fragilisation de ces liaisons. Les bandes situées à 1241 et 1245 cm^{-1} sont liées au groupement ($\text{C}-\text{O}$), et celles obtenues à 753 et 757 cm^{-1} sont attribuables à la liaison ($\text{C}-\text{Br}$). L'apparition des nouvelles bandes de vibration dans le domaine $613-677\text{ cm}^{-1}$ et $650-692\text{ cm}^{-1}$ obtenues par la vibration de liaison ($\text{Métal}-\text{O}$) [16], et dans le domaine $440-582\text{ cm}^{-1}$ et $461-593\text{ cm}^{-1}$ attribuées par la liaison ($\text{Métal}-\text{N}$) [17], est aussi un indice de complexation du ligand HL avec les ions métalliques.

II.2.5. Spectroscopie résonance magnétique nucléaire (RMN^1H) et (RMN^{13}C)

L'étude spectrale par RMN^1H et RMN^{13}C du ligand a élaborés les déplacements chimiques des protons et carbones présents dans la molécule en ppm, identifiants sa structure. Les résultats sont portés dans les deux Tableaux II.4 et II.5.

Tableau II.4. Les déplacements chimiques des spectre RMN^1H du ligand HL.

	$\delta(\text{ppm})$	13.8	8.6	7.7	7.4	7.2	7.0	6.9	6.8	4.8	3.8
HL	Intégration	1H	1H	1H	1H	2H	1H	1H	1H	2H	3H
	Type	O-H	CH=N	H _{arom}	H _{arom}	H _{arom}	H _{arom}	H _{arom}	H _{arom}	CH ₂ -Ph	CH ₃ -O

Tableau II.5. Les déplacements chimiques des spectre RMN^{13}C du ligand HL.

	$\delta(\text{ppm})$	56	57	109-161	165
HL	nC	1C	1C	10 C	1C
	Groupe ment	CH ₂ -Ph	CH ₃ -O	C _{aromatiques}	CH=N

L'analyse spectral par RMN¹H servie à la confirmation de la structure du ligand. Le spectre RMN¹H qui représente les déplacements chimiques des protons du ligand a été enregistré dans le DMSO deutéré en 500 MHz L'allure du spectre est illustrée dans les (Figures II.7-II.9), les valeurs observées des déplacements chimiques des protons sont rassemblées dans le (Tableau II.4).

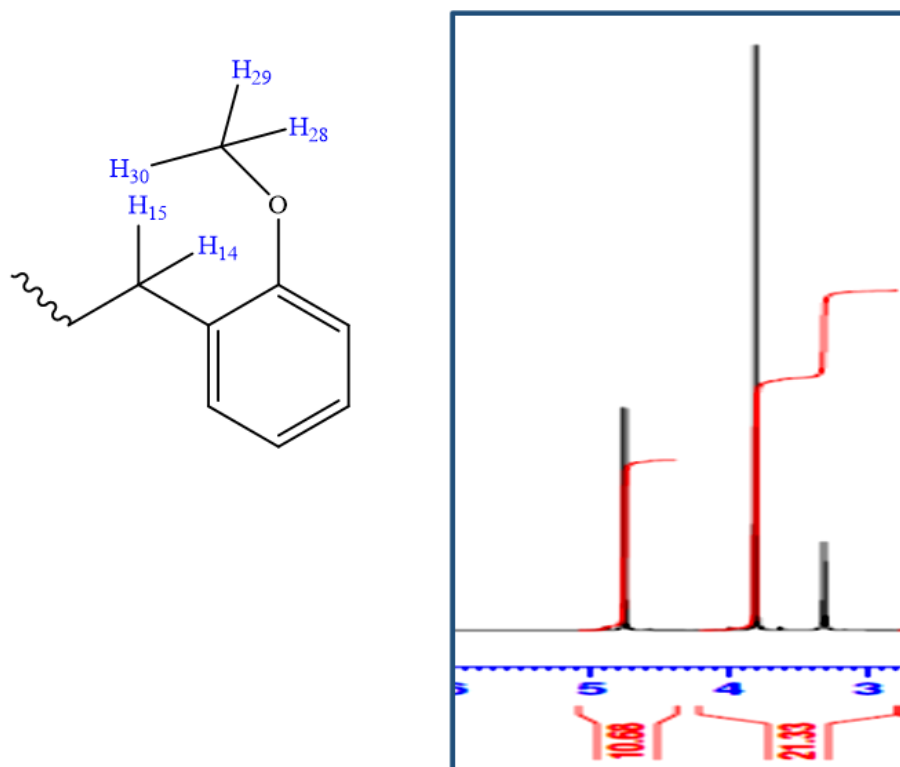


Figure II.7. Spectre RMN ¹H des protons aliphatiques de ligand HL.

Le spectre RMN¹H du ligand représente trois types des protons, les pics situés dans la zone 0 et 5 ppm représentent les protons aliphatiques. Le singulet blindé apparaît à 3.8 ppm avec une intégration de 3H est attribué au proton de groupement méthoxyle (O-CH₃), et le pic attribué à 4.8 ppm avec une intégration de 2H est caractéristique des protons de groupement méthylène (CH₂), ces protons sont déblindés par l'effet attracteur de groupement azométhine [18].

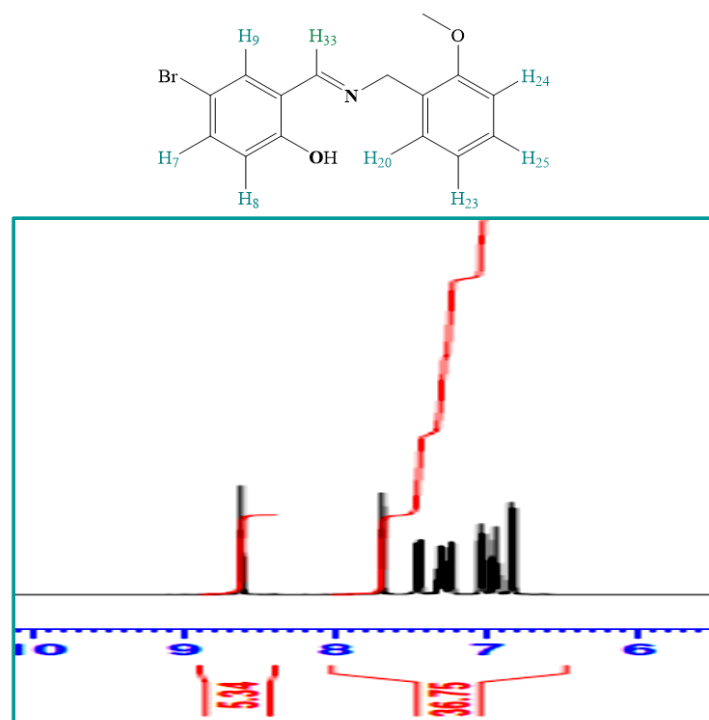


Figure II.8. Spectre RMN ^1H des protons aromatiques de ligand HL.

Les signaux attribués dans la zone 6-8 ppm sont correspondants aux protons aromatiques, Les pics observés dans la zone 6.8-7.2 ppm sont attribué aux protons aromatiques du noyau du benzaldéhyde.

Ainsi que les protons attribués dans l'intervalle 6.9-7.7 ppm [19], montrant les protons aromatiques du noyau benzylamine. Le pic sous forme d'un singulet avec l'intégration de 1'H situé à 8.6 ppm est caractéristique du proton de groupement azométhine [20].

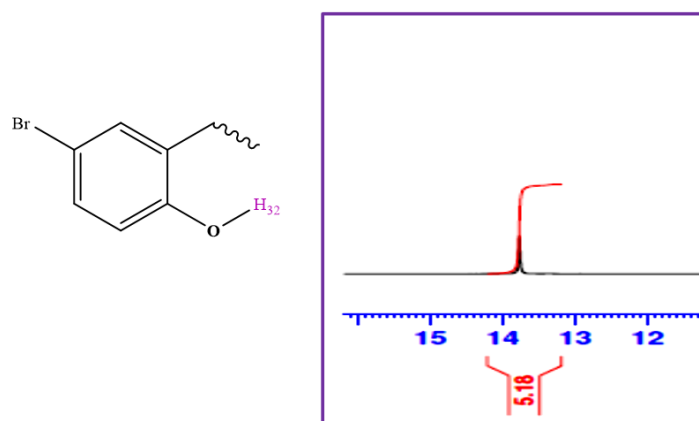


Figure II.9. Spectre RMN ^1H de proton hydroxyle du ligand.

Le pic singulet très déblindé avec une intégration de 1H, attribué à 13,8 ppm représente le signal de proton hydroxyle (O-H) du ligand [21].

L'étude structurale par RMN¹³C a été effectuée dans le DMSO deutéré, les spectres obtenus dans le domaine de 0-200 ppm sont illustrés dans les (Figures II.10-II.11).

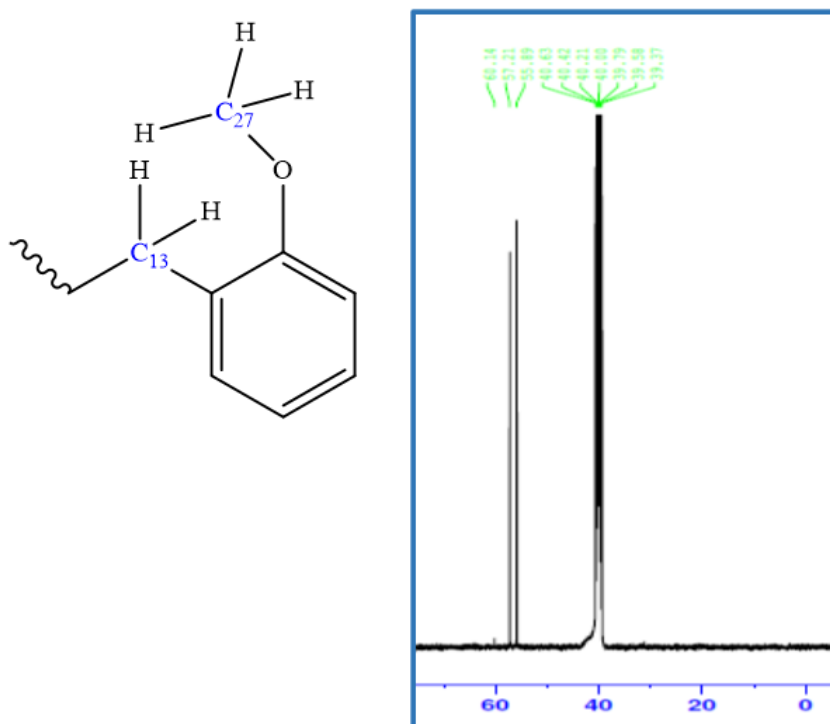


Figure II.10. Spectre RMN ¹³C des carbones aliphatiques de ligand HL.

Les pics attribués dans la zone aliphatique entre 0 et 60 ppm décrit les carbones aliphatiques sp³ dans la structure. Le pic observé à 56 ppm est correspondant au carbone de groupement méthylène (CH₂), le pic partiellement déblindé observé à 57 ppm est attribué au carbone de groupement méthoxyle (O-CH₃) [22].

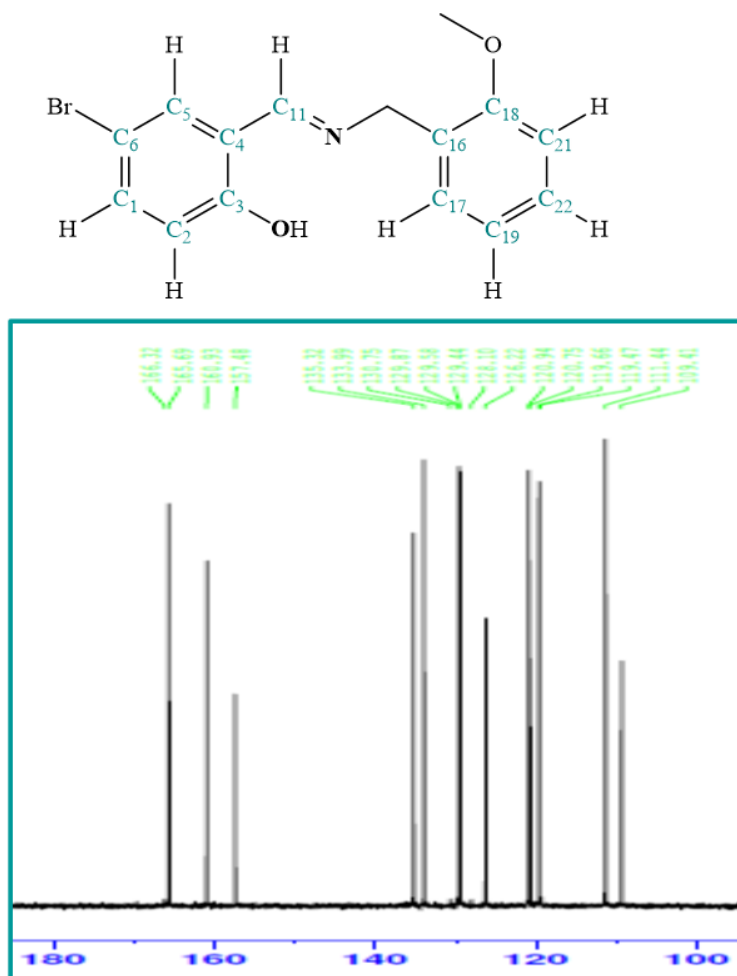


Figure II.11. Spectre RMN ^{13}C des carbones aromatiques de ligand HL.

Les pics situés dans l'intervalle 100-160 ppm, représentent les carbones aromatiques du ligand, Les pics observés dans l'intervalle 109-134 ppm est attribués au carbones aromatiques ($=\text{CH}$) du noyau benzaldéhyde et benzylamine. Les signaux déblindés observés entre 134-165 ppm sont attribués au carbones aromatiques porteur des groupements fonctionnels, le pic observé à 143 ppm est correspondant au carbone aromatique lié à l'atome de brome ($=\text{C}-\text{Br}$). Le signal observé à 157 ppm est celui de carbone aromatique lié au groupement hydroxyle ($=\text{C}-\text{OH}$), et celui obtenu à 161 ppm est caractéristique au carbone porteur du groupement méthoxyle ($=\text{C}-\text{OCH}_3$). Le signal extrêmement déblindé observé à 165 ppm, décrire un carbone affecté par une attraction importante d'un hétéroatome, attribué au carbone du groupement azométhine [22].

II.2.6. Spectroscopie de masse (SM)

L'élucidation structurale du ligand et les deux complexes métalliques a été élaborés en utilisant la spectroscopie de masse, au but d'identification des masse moléculaires des

composés et ces fragments par le bombardement électronique du ligand HL et les complexes $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$.

Tableau II.6. Les fragments principaux du ligand HL, $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$.

Composé	m/z (u.m.a)	Fragments
HL	322.01965	$[\text{M}+2\text{H}]^+$
$\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$	696.9897	$[\text{M}+\text{H}]^+$
	320.01693	$[\text{HL}]^+$
$\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$	701.9590	$[\text{M}+\text{H}]^+$
	320.0189	$[\text{HL}]^+$

L'analyse spectrale des fragments obtenus par le ligand HL et les complexes $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$ permet d'étudier les structures des composés préparés, les spectres enregistrés en mode positif est illustré dans la (Figure II.12- II.13).

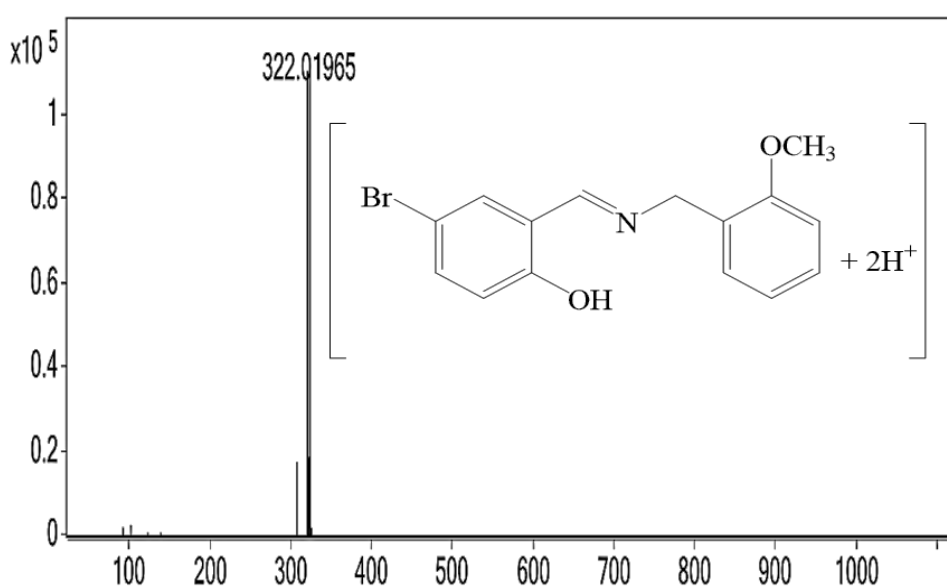


Figure II.12. Le spectre de masse du ligand HL.

Le spectre de masse ESI-MS du ligand HL enregistré en mode positif montre la présence d'un seul pic d'ion moléculaire déprotoné stable $[\text{M}+2\text{H}]^+$ à $m/z=322.01965$. Ceci correspond à une masse moléculaire de 320 u.m.a, indiquant une formule brute $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2$ de ligand qui confirme la structure proposée de ligand HL.

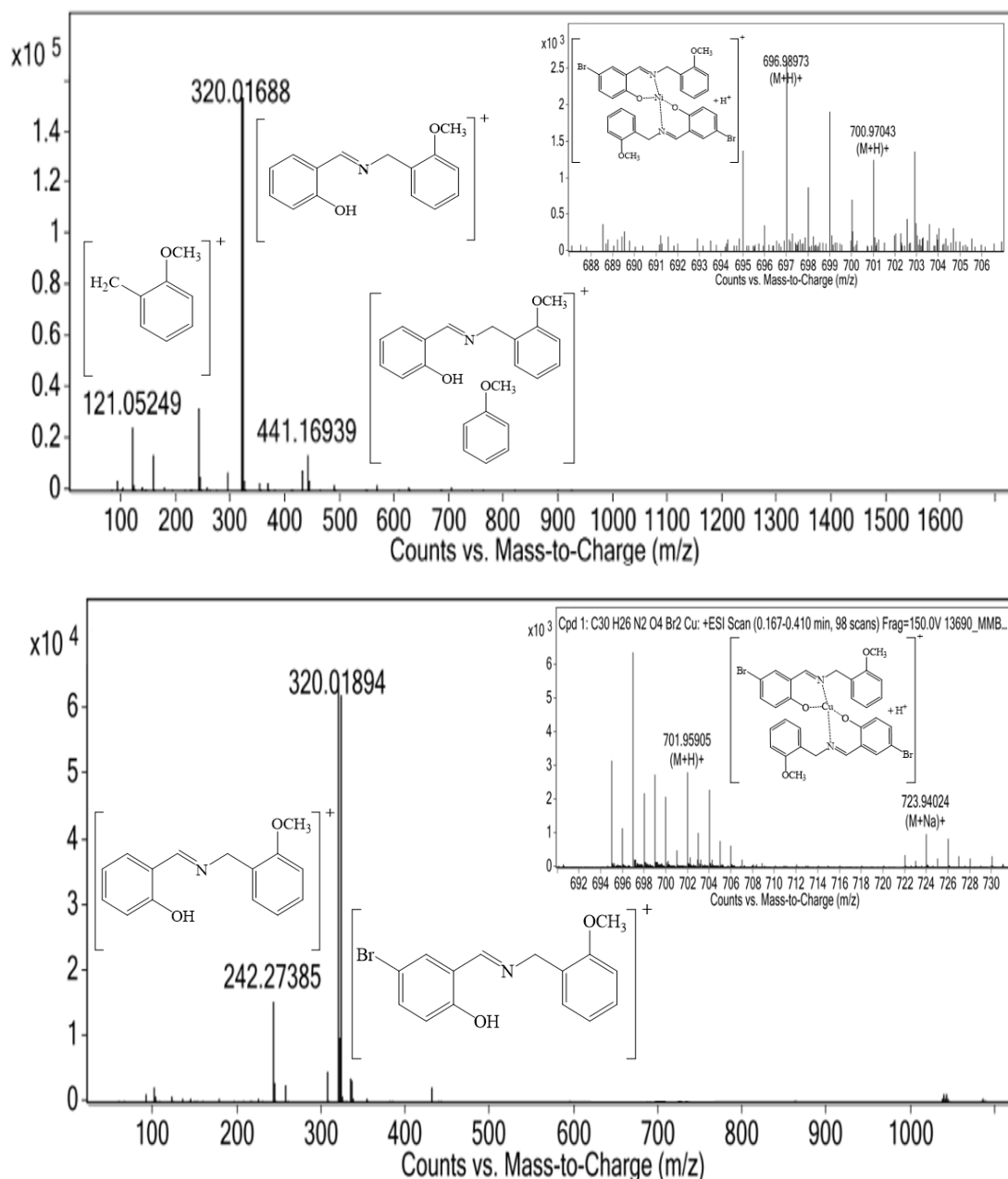


Figure II.13. Spectres de masse des complexes $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$.

Le spectre de complexe de nickel montre la présence d'un pic d'ion moléculaire $[\text{M}+\text{H}]^+$ à $m/z=696.9897$ correspondants à la masse moléculaire du complexe $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ contenant l'isotope ^{60}Ni , et le pic $m/z=700.9704$ correspondants à la structure du complexe contenant l'isotope ^{64}Ni . Le pic de base caractérisé par l'abondance maximale à $m/z=320.01693$ est attribué au fragment $[\text{HL}]^+$, les pics observés à $m/z=121.0524$ et $m/z=441.1693$ peuvent être attribués au fragment de $[\text{2-methoxybenzyle}]^+$ et le fragment de

[HL-methoxybenzyle]⁺. Cela confirme la structure proposée du composé avec la formule brute suivante **C₃₀H₂₆Br₂NiN₂O₄**.

Le spectre MS de complexe de cuivre représente un pic d'ion moléculaire obtenu à $m/z=723.94$ attribué au fragment $[M+Na]^+$ $m/z=701.9590$ correspondants au fragment du $[M+H]^+$, un deuxième pic est localisé à $m/z=320.0189$ qui représente le pic de base attribué au fragment $[HL]^+$, le pic observé à $m/z=242.273$ correspondants au fragment du ligand après la fragmentation de brome. Ces résultats confirment la structure de composé avec une formule brute **C₃₀H₂₆Br₂CuN₂O₄**.

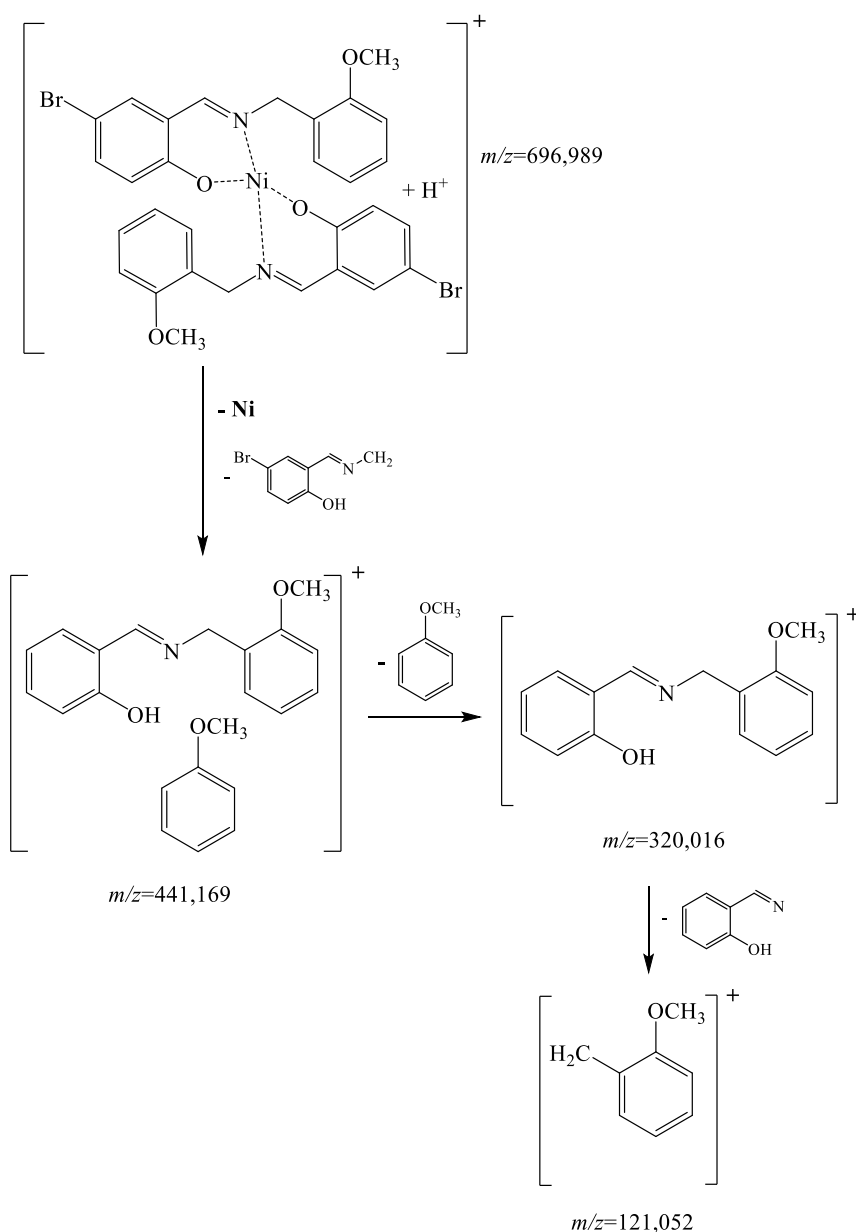


Figure II.14. Fragmentation du complexe $Ni^{III}(L)_2$.

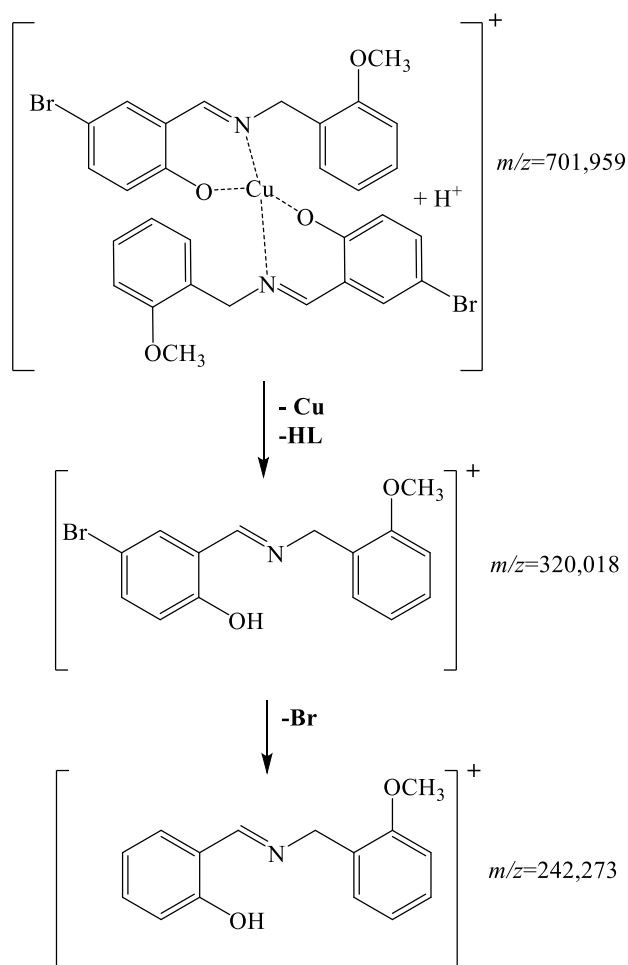


Figure II.15. Fragmentation du complexe $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$.

II.2.7. Spectroscopie de rayons X à dispersion d'énergie (EDX)

La quantification des éléments chimiques présents dans le ligand HL et les complexes métalliques $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$, est effectuée en mesurant l'énergie des rayons X émis. La spectroscopie EDX des composés étudiés est couplé par un microscope électronique à balayage MEB, les données obtenues sont représentées dans le (**Tableau II.7**).

Tableau II.7. Composition chimique du ligand HL, $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$.

Composé	C (%pM)	N (%pM)	O (%pM)	Br (%pM)	Ni (%pM)	Cu (%pM)
HL	58.90	5.98	10.32	24.64	-	-
$\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$	54.20	5.39	9.88	24.12	6.24	-
$\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$	52.83	5.49	9.68	23.22	-	8.64

La spectroscopie EDX (*Energy Dispersive X-ray Spectroscopy*) représente une méthode d'analyse microscopique élémentaire, généralement utilisée en couplage avec le microscope électronique à balayage (MEB). Cette technique est basée sur l'interaction entre les atomes de la molécule et le fuseau d'électrons, cette dernière stimule l'émission des rayons X avec des énergies spécifiques, caractéristiques de chaque élément chimique présent dans la structure. Donc, l'étude de spectre d'émission obtenu permet de distinguer les éléments chimiques dans le matériau analysé.

L'EDX représente une technique non destructive de détermination de la composition chimique qualitative et semi quantitative, montrant les éléments majeurs et mineurs dans la composition et leur répartition spatiale. Cette technique est aussi utilisée pour fournir des informations sur la pureté des matériaux et les réactions de surface.

Le microscope électronique à balayage (MEB) est utilisé pour l'observation tridimensionnel de la morphologie des surfaces des échantillons en haute résolution, par l'interaction entre le faisceau d'électrons et la surface d'échantillon.

Afin d'identifier la composition chimique des composés étudiés, nous avons fait appel à l'analyse EDX, les spectres obtenus de ligand HL et les complexes métalliques sont illustrés dans les (**Figures II.16- II.17**), avec les images reportées par le microscope électronique à balayage (MEB).

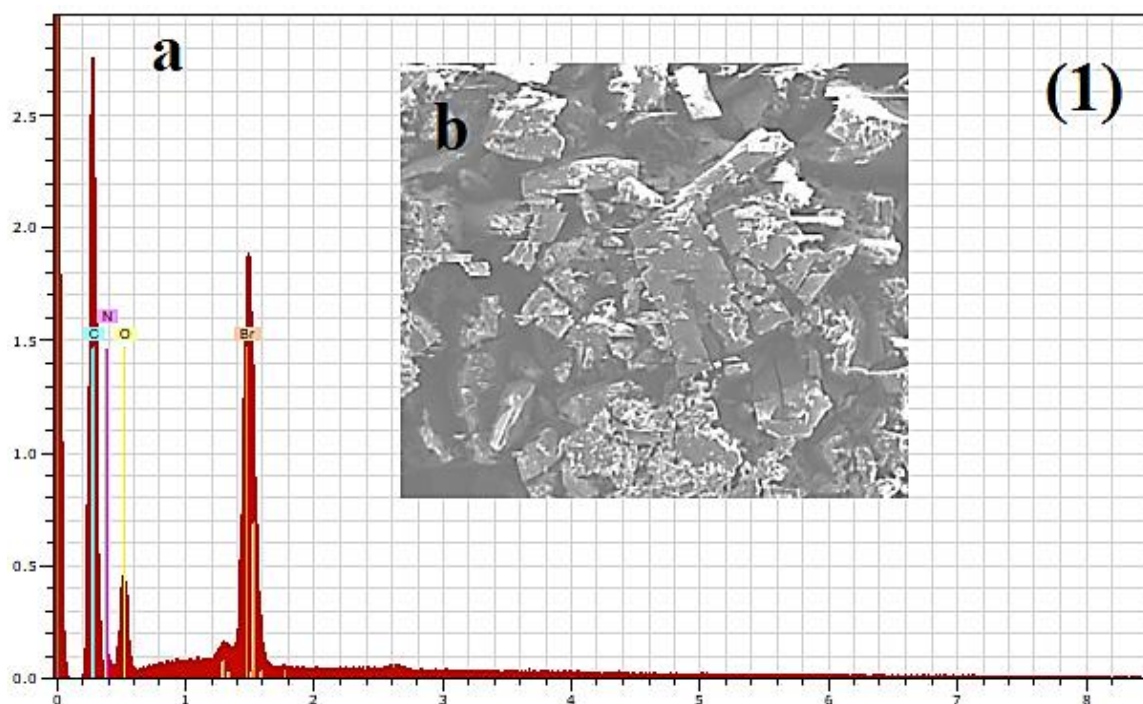


Figure II.16. Spectre EDX (1) et image de MEB (b) de ligand HL.

Les résultats obtenus du ligand HL montre que ce produit est majoritairement carboné avec une teneur en masse de (58,9%) à 0.28 KeV, le spectre montre que la composition chimique contient aussi le brome (24,64%) à 0.45 KeV, l'oxygène (10,32%) à 0.52 KeV et l'azote (8,98%) à 0.39 KeV, l'hydrogène n'était pas détectable par cette méthode.

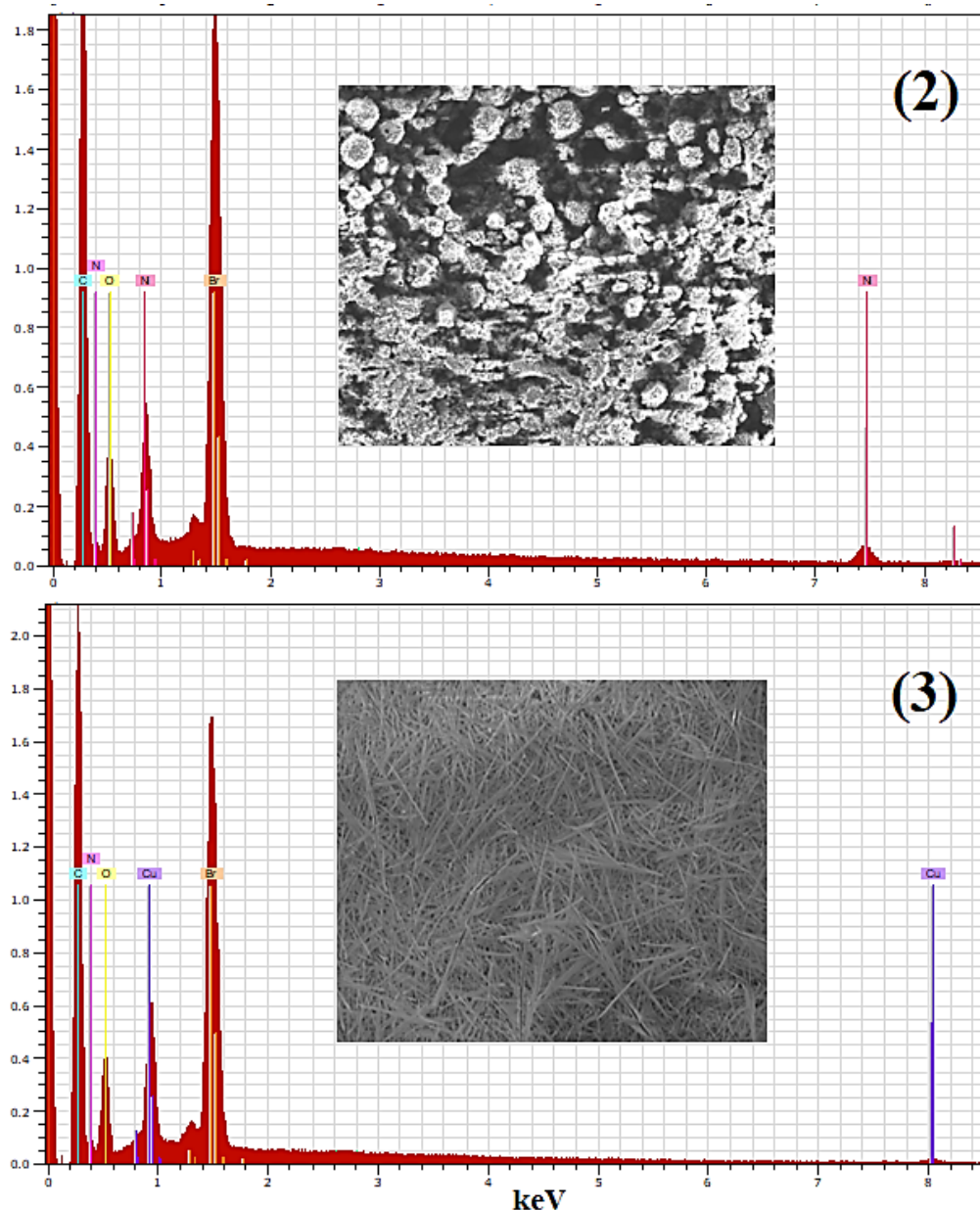


Figure II.17. Spectre EDX et images MEB des complexes $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ (2) et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$ (3).

Également pour le complexe $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$, les spectres montrent que leurs structures sont majoritairement carbonées selon les teneurs majeurs de carbone (54,2%) à 0.26 KeV et (52,83%) à 0.25 KeV pour les deux complexes, ainsi que la présence d'oxygène

(9,88%) à 0.52 KeV et (9,68) à 0.56 KeV, brome (24,12%) à 1.48 KeV et (23,22%) à 0.44 KeV et azote (5,39%) à 0.2 KeV et (54,9%) à 0.4 KeV. L'apparition de pic de nickel (6,24%) à 0.84 et 7.44 KeV dans le spectre de nickel montre la réussite de complexation entre le métal et le ligand, également l'apparition des pics de cuivre (8,64%) à 0.86 et 8.04 KeV dans le spectre de nickel.

Les images obtenues par le MEB du ligand et les complexes métalliques montrent clairement le changement effectué sur la surface des complexes, le ligand HL montre une morphologie hétérogène formé des plaquettes irrégulières, les particules sont agglomérées formant une surface rugueuse. En comparaison avec la surface des complexes, on observe que la surface de complexe de nickel a devenu granulaire avec des agrégats denses et des formes sphériques irrégulières, montrant un assemblage plus compact des atomes sous l'effet de nickel. Contrairement la surface du complexe de cuivre est devenue plus homogène et organisée, avec une morphologie fibrillaire, cette modification est le résultat de réorganisation structurale sous l'effet de cuivre.

II.2.8. Diffraction des rayons X (DRX)

Le monocrystal du ligand HL a été confirmé par diffraction des rayons X, afin de déterminer en précision la structure tridimensionnelle du composé. Décrite par les paramètres géométriques des liaisons et des angles, les résultats sont montrés dans le **(Tableau II.8)**.

Tableau II.8. Données cristallographiques et détails d'affinement de ligand HL.

Formule chimique	C ₁₅ H ₁₄ BrNO ₂
Masse moléculaire	230.18
Groupe d'espace	P2 ₁ /n
Température (K)	300
Système cristallin	Monoclinique
a (Å)	16.5282
b (Å)	5.6396
c (Å)	16.8467
α (°)	90
β (°)	116.376 (2)
γ (°)	90
Volume	1406.85
Z	4
Radiation	Mo K α ($\lambda=0,71073$)
Densité calculée (Mg/m ³)	1.512

μ (mm ⁻¹)	2.92
$F(000)$	648
Réflexions mesurées / indépendantes	41 054 / 2 670 [R(int) = 0,092]
Plage d'indices (h, k, l)	$h = -20 \rightarrow 20$; $k = -6 \rightarrow 6$; $l = -20 \rightarrow 20$
Intervalle angulaire (θ)	2.32–22.67°
Méthode de raffinement	Moindres carrés sur F^2
Données / contraintes / paramètres	2 670 / 0 / 176
Facteur de qualité sur F^2 (Goodness of fit)	1,04
Indices R finaux [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0302$; $wR_2 = 0.0658$
Indices R finaux	$R_1 = 0.0468$; $wR_2 = 0.0731$
Plus fort pic et creux de densité électronique	+0.24 et -0.21 e ⁻ Å ⁻³

Au but d'obtention des informations sur la structure tridimensionnelle et la disposition des atomes dans la molécule du ligand HL préparé, l'utilisation du DRX a été essentiel. Cette méthode qui assure la détermination de configuration spatiale du composé ainsi que les interactions présentes dans le système.

II.2.8.1. Élucidation structurale par DRX du ligand HL

Le ligand base de Schiff synthétisé a été transformé à une forme cristalline après la diminution de la température du milieu réactionnel jusqu'à la température ambiante, le monocristal obtenu est en couleur jaune sous formes des tiges, et la structure de son monocristal a été étudié par DRX.



Figure II.18. Les monocristaux obtenus pour le ligand HL.

II.2.8.1.1. Mode d'enregistrement des intensités

Les résultats de diffraction des rayons X sur le monocristal obtenu ont été attribués à 300 K, sur un diffractomètre Bruker D8 VENTURE, équipé d'un d'un monochromateur utilisant un rayonnement MoK α ($\lambda=0.71073$ Å).

II.2.8.1.2. Résolution et affinement de la structure

L'affinement de la structure du monocristal a été effectué par la méthode des moindres carrés sur F² (least-squares matrix on F²) par l'utilisation de la 2670 réflexion et 176 paramètres raffinés et sans contrainte. Le facteur de qualité a été obtenu comme S=1.04, indiquant la bonne adéquation entre les résultats obtenus et calculés, la densité résiduelle la plus élevée obtenue égale à 0.24 eÅ⁻³ et la plus basse égale à -0.21 eÅ⁻³, confirmant la précision des résultats attribués du modèle cristallographiques. Les indices de fiabilité finaux attribués comme R₁ = 0.0302, wR₂ = 0.0658 pour les réflexions ($I > 2\sigma(I)$) et R₁ = 0.0468, wR₂ = 0.0731 pour les résultats.

II.2.8.1.3. Les propriétés de la maille

La diffraction des rayons X sur le monocristal montre que le ligand est cristallisé dans un système monoclinique et le groupe d'espace P2₁/c, décrivant un centre d'inversion dans la maille, les paramètres de la maille sont représentés comme a = 16.5282(9) Å, b = 5.6396(3) Å, c = 16.8467(9) Å et l'angle de $\beta = 116.376^\circ$ (2). La densité cellulaire de quatre molécules (Z = 4) par unité, correspond à quatre molécules présentes dans la maille cristalline.

La maille est décrite par une densité de 1.512 mg·cm⁻³, due à la présence de brome contribuant à une densité considérée élevée. Cette valeur qui est en accord avec le coefficient d'absorption linéaire du rayonnement Mo K α évalué par $\mu = 2.92$ mm⁻¹ indiquant la grande capacité d'absorption du brome.

II.2.8.1.4. Description de la structure cristalline du ligand HL

La structure cristalline du ligand base de Schiff est illustré dans la (Figure II.19), et les résultats obtenus sont montrés dans le (Tableau II.8).

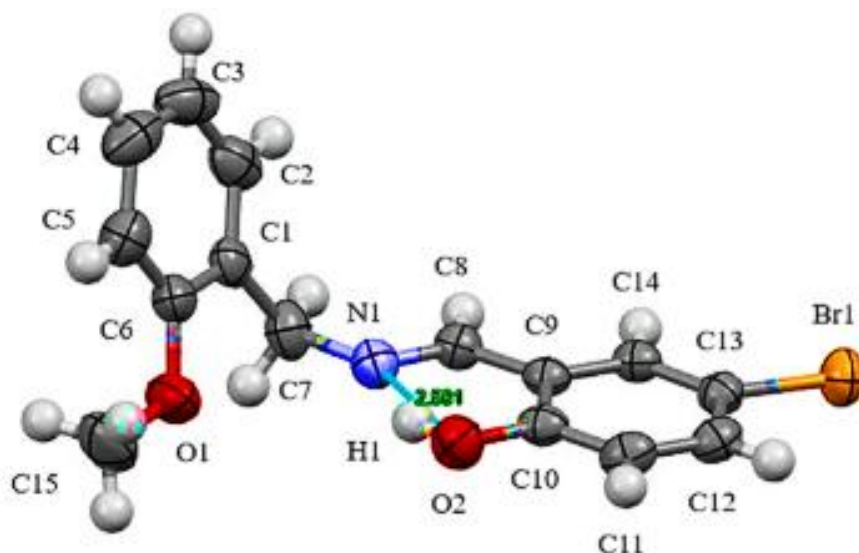


Figure II.19. Structure monocristal du ligand HL.

Le monocristal est obtenu avec un azométhine d'une géométrie E, où les deux cycles sont positionnés inversement avec un angle dièdre (C1, C7, N1, C8) égale à $-178.9(2)^\circ$. À l'absence du gêne stérique entre les substituants, la molécule se trouve dans la forme idéale la plus stable caractérisée par une énergie minimale. En étudiant les angles dièdres des deux axes (C6, C1, C7, N1) et (N1, C8, C9, C10) donnés par 1.1° et 0.1079° successivement, ces valeurs proches au 0 montrant une géométrie coplanaire. Le groupement méthoxyle représente une géométrie coplanaire avec le noyau aromatique selon l'angle dièdre (C2-C1-C6-O1) égale à -179.9° .

Les longueurs des liaisons caractéristiques du ligand HL sont en accord avec la littérature citant la liaison (C=N) décrite par la longueur $1.267 \text{ \AA}$ [23], la liaison (C-N) définit par la longueur $1.459 \text{ \AA}$, la liaison (C-O) mesurée comme par la longueur $1.403 \text{ \AA}$ [24], la liaison (O-H) d'une longueur égale à $0.87 \text{ \AA}$. Ainsi que les liaisons (C=C) aromatiques attribués dans le domaine $1.369\text{-}1.452 \text{ \AA}$ [25].

Les angles de torsion caractéristiques sont également en accord avec la littérature [26], l'angle formé au niveau de groupement azométhine (C7, N1, C8) attribué comme 119.1° , et les angles formés entre le groupement azométhine et les cycles aromatiques sont obtenus comme 109.7° d'angle (N1, C8, C9) et 121.5° d'angle (C6, C1, N7) [27].

II.2.8.1.5. Les liaisons intramoléculaires et intermoléculaires

Les interactions intramoléculaires formées à l'intérieur d'une molécule peuvent être des interactions électrostatiques ou électronique, comportent généralement des liaisons hydrogène intramoléculaires, des interactions π - π ou des liaisons de type halogène- π . Les interactions intermoléculaires telles que les liaisons hydrogène, les liaisons halogènes et les empilements aromatiques π - π . Ces interactions montrent un grand effet sur la rigidité et la stabilité des structures.

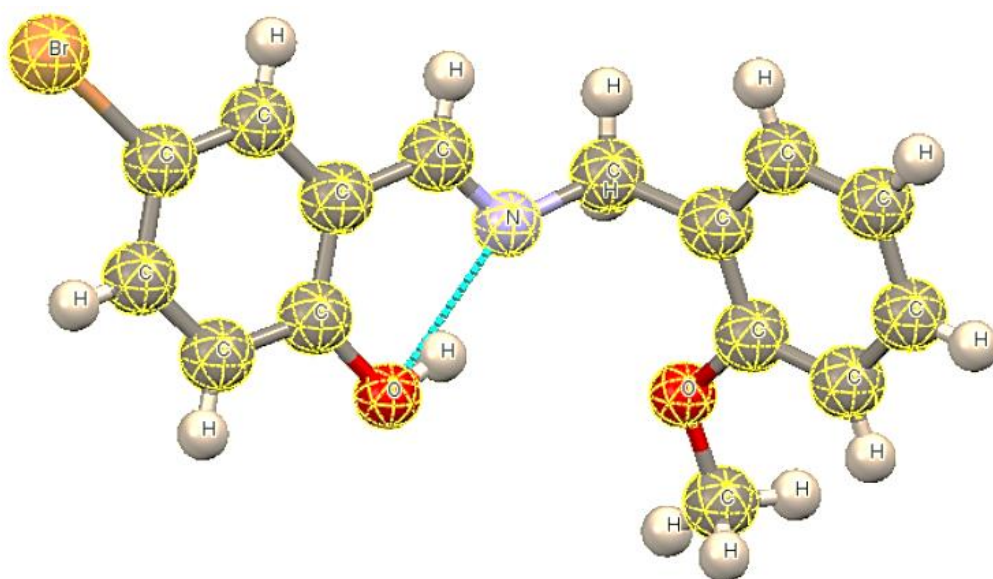


Figure II.20. L'interaction hydrogène intramoléculaire dans le ligand HL.

La structure élaborée du ligand représente des interactions intramoléculaires, citant l'interaction hydrogène entre le groupement hydroxyle (O2-H1) [28] et l'atome d'azote du groupement imine avec une distance de 1.78 Å (**Figure II.20**), formant un cycle à 6 chaînons augmentant la stabilité du ligand HL, la stabilité du ligand est également augmentée par la fixation conformationnel du molécule, en bloquant la libre rotation des liaisons, cela est assuré par l'interaction hydrogène formé. Cette dernière qui montre aussi un effet sur la mésomérie de système en renforçant la conjugaison électronique, permet la délocalisation des électrons de type π du groupement azométhine.

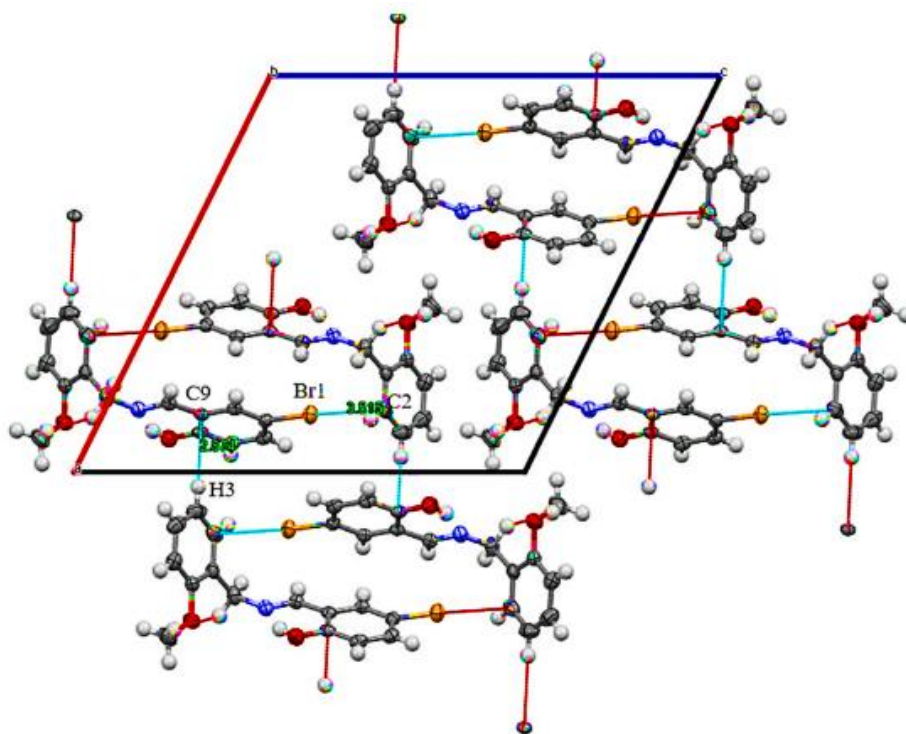


Figure II.21. Les interactions intramoléculaires dans le ligand HL.

On observe également une interaction intermoléculaire non covalente formée entre l'atome de Brome de la première unité cristalline avec le cycle aromatique (C1-C6) de 2^{ème} unité, où le brome bien qu'un élément électronégatif mais il représente une zone de liaison électropositif appelée σ -hole, qui peut interagir avec les sites riches en électrons comme les cycles aromatiques. Le cycle aromatique forme à son tour une interaction non covalente entre son atome de brome et le cycle aromatique de 3^{ème} unité (Br-C2 3,51 Å) (C13-Br-C2 169,0°), créant une forme hélicoïdale. Ce type des interactions joue un rôle directionnel, ou il contrôle la direction de croissance de cristal, cette interaction montre également la stabilisation de structure cristalline, en réduisant la flexibilité du système.

Une faible interaction intermoléculaire de type CH/ π est également trouvée entre d'une unité et le cycle aromatique d'une autre unité (C9-H3) séparés par une distance de 2.87 Å et un angle C3-H3-C9 de 168.4° [29], cette liaison est due à l'électropositivité partielle des hydrogènes qui montre une affinité au carbones aromatiques riches en électrons. Bien que cette interaction est considérée faible, mais représente un effet sur la cohésion et l'organisation des unités dans le réseau cristallin favorisant un empilement régulier de la structure.

CONCLUSION

L'ensemble des résultats obtenus par l'étude des propriétés physicochimiques du ligand HL et les complexes $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$, nous permet de déterminer la composition chimique des composés préparés, ainsi que leur caractère électrolytique et leurs points de fusion. Ces résultats ont montré l'obtention du ligand et ses complexes métalliques avec un bon rendement, nos composés sont des non électrolytes. Les données spectrales obtenus des techniques spectroscopiques de caractérisation citant UV-visible, FT-IR, RMN¹H, RMN¹³C, EDX et DRX, nous montrent les principaux groupements fonctionnels présents dans les composés synthétisés, ainsi que les transitions électroniques provoqués. Le squelette du ligand a été identifiée par la résonance des protons et carbones dans la molécule, la composition chimiques du ligand et ses complexes a été déterminé par l'étude EDX montrant aussi la morphologie des surfaces par le MEB. Finalement, l'analyse de monocristal du ligand a montré sa structure tridimensionnel confirmant sa pureté. Tous les résultats ont permis une étude précise et complémentaire de la série des composés étudiés, prouvant la formation du ligand et la coordination avec les métaux.

Références

- [1] H. Schiff, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, vol. 131, pp. 118 – 119, 1864
- [2] L. J. Boucher, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, vol. 36, pp. 531-541, 1974
- [3] S. Kashyap, S. Kumar, K. Ramasamy, S.M. Lim, S. Shah, H. Om et B. Narasimhan, "Synthesis, biological evaluation and corrosion inhibition studies of transition metal complexes of Schiff base," *Chem. Cent. J.*, vol. 12, no. 1, pp. 1–10, 2018, doi: 10.1186/s13065-018-0487-1.
- [4] R. Selwin Joseyphus, C. Shiju, J. Joseph, C. Justin Dhanaraj et K. C. Bright, "Synthesis and characterization of Schiff base metal complexes derived from imidazole-2-carboxaldehyde with L-phenylalanine," *Der Pharma Chem.*, vol. 7, no. 6, pp. 265–270, 2015.
- [5] A. A. Osowole, "Syntheses and characterization of some tetradentate Schiff-base complexes and their heteroleptic analogues," *E-Journal Chem.*, vol. 5, no. 1, pp. 130–135, 2008, doi: 10.1155/2008/654054.
- [6] N. Raman et N. Pravin, *Lasing the DNA fragments through β -diketimine framed Knoevenagel condensed Cu(II) and Zn(II) complexes - An in vitro and in vivo approach*, vol. 118, no. II., 2014. doi: 10.1016/j.saa.2013.09.109.
- [7] M. Sivasankaran Nair, D. Arish et J. Johnson, "Synthesis, characterization and biological studies on some metal complexes with Schiff base ligand containing pyrazolone moiety," *J. Saudi Chem. Soc.*, vol. 20, pp. S591–S598, 2016, doi: 10.1016/j.jscs.2013.04.007.
- [8] C. T. Prabhakara, S. A. Patil, S. S. Toragalmath, S. M. Kinnal et P. S. Badami, "Synthesis, characterization and biological approach of metal chelates of some first row transition metal ions with halogenated bidentate coumarin Schiff bases containing N and O donor atoms," *J. Photochem. Photobiol. B Biol.*, vol. 157, pp. 1–14, 2016, doi: 10.1016/j.jphotobiol.2016.02.004.
- [9] G. Venkatesh, P. Vennila, S. Kaya, S. Ahmed, P. Sumathi, V. Siva, P. Rajendran et C. Kamal, "Synthesis and Spectroscopic Characterization of Schiff Base Metal Complexes, Biological Activity, and Molecular Docking Studies," *ACS Omega*, 2023, doi: 10.1021/acsomega.3c08526.
- [10] M. Tümer, "Synthesis and spectral characterization of metal complexes containing tetra- and pentadentate Schiff base ligands," *Synth. React. Inorg. Met. Chem.*, vol. 30, no. 6, pp. 1139–1158, 2000, doi: 10.1080/00945710009351825.
- [11] M. Salehi, F. Faghani, M. Kubicki et M. Bayat, "New complexes of Ni(II) and Cu(II) with tridentate ONO Schiff base ligand: synthesis, crystal structures, electrochemical and theoretical investigation," *J. Iran. Chem. Soc.*, vol. 15, no. 10, pp. 2229–2240, 2018, doi: 10.1007/s13738-018-1412-1.
- [12] A. Tahmasbi, A. Jafari et A. Nikoo, "Synthesis, characterization, and nonlinear optical properties of copper (II) ligand Schiff base complexes derived from 3-Nitrobenzohydrazide and benzyl," *Sci. Rep.*, vol. 13, no. 1, pp. 1–23, 2023, doi: 10.1038/s41598-023-38086-w.
- [13] V. Reddy, N. Patil et S. D. Angadi, "Synthesis, characterization and antimicrobial

- activity of Cu(II), Co(II) and Ni(II) complexes with O, N, and S donor ligands,” *E-Journal Chem.*, vol. 5, no. 3, pp. 577–583, 2008, doi: 10.1155/2008/170631.
- [14] G. B. Bagihalli et S. A. Patil, “Synthesis, physico-chemical investigations, and in vitro microbial, studies of VO(IV) complexes with novel ONON donor Schiff bases,” *Main Gr. Chem.*, vol. 8, no. 2, pp. 71–88, 2009, doi: 10.1080/10241220902977604.
- [15] M. Pervaiz, I. Ahmad, M. Yousaf, S. Kirn, A. Munawar, Z. Saeed, A. Adnan, T. Gulzar, T. Kamal, A. Ahmad et A. Rashid, “Synthesis, spectral and antimicrobial studies of amino acid derivative Schiff base metal (Co, Mn, Cu, and Cd) complexes,” *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, vol. 206, pp. 642–649, 2019, doi: 10.1016/j.saa.2018.05.057.
- [16] S. Y. Uçan, M. Uçan, et B. Mercimek, “Synthesis and characterization of new Schiff bases and their cobalt(II), nickel(II), Copper(II), Zinc(II), cadmium(II) and mercury (II) complexes,” *Synth. React. Inorganic, Met. Nano-Metal Chem.*, vol. 35, no. 5, pp. 417–421, 2005, doi: 10.1081/SIM-200059233.
- [17] A. Akramullazi, M. S. Sultana, M. Kudrat-E-Zahan, M. A. Asraf, C. M. Zakaria et M. F. Hossen, “Synthesis and Characterization of Novel Schiff Base Complexes of Cu (II), Cd (II), Ni (II), and Co (II) Ions with N’-(4-Nitrobenzylidene) Isonicotinohydrazide,” *Int. Res. J. Pure Appl. Chem.*, vol. 25, no. 3, pp. 55–67, 2024, doi: 10.9734/irjpac/2024/v25i3856.
- [18] Anita, P. Ghanghas et K. Poonia, “Synthesis, characterization and biological activities of novel Schiff base ligand and its Co(II) and Mn(II) complexes,” *Results Chem.*, vol. 7, no. May 2023, p. 101221, 2024, doi: 10.1016/j.rechem.2023.101221.
- [19] R. B. Ibrahim et S. T. Saad, “Cobalt (II) and Nickel (II) complexes with Schiff base derived from 9,10- phenanthrenquinone and 2-mercaptoaniline, synthesis and characterization,” *Eurasian Chem. Commun.*, vol. 5, no. 8, pp. 739–747, 2023, doi: 10.22034/ecc.2023.390880.1612.
- [20] G. K. Karaoğlu, U. Avciata et A. Gül, “Synthesis and characterisation of a new Schiff base and its metal complexes,” *Indian J. Chem. - Sect. A Inorganic, Phys. Theor. Anal. Chem.*, vol. 46, no. 8, pp. 1273–1276, 2007.
- [21] O. Diouf, D. G. Sall, M. L. Gaye et A. S. Sall, “Synthèse et étude des propriétés spectroscopiques, magnétiques et électrochimiques des complexes de cuivre(II) et de nickel(II),” *Comptes Rendus Chim.*, vol. 10, no. 6, pp. 473–481, 2007, doi: 10.1016/j.crci.2006.03.005.
- [22] F. Hoque, N. Nahar, F. Sajida Annie, A. Rahim, M. Kamrul Hossain, M. Nasrin Abdul Rahman, K. Abdullah Ali Alkadi, R. Binti Shardin, N. Akmalyati Sulong et A. Kalam Azad, “Synthesis, characterization and complexation of Schiff base ligand p-anisalcefuroxime with Cu 2+ and Fe 2+ ions; antimicrobial and docking analysis with PBP2xt to study pharmacokinetic parameters,” *Mediterr J Pharm Pharm Sci*, vol. 5, no. 1, pp. 48–64, 2025.
- [23] W. Clegg, R. Snaith, M.M. Shearer, K. Wade et G. Whitehead ; “Azomethine Derivatives. Part 20.' Crystal and Molecular Structures of the Lithioketimine [$\{Li(N=CBu_2)\}_6$] and Lithioguanidine [$\{Li[N=C(NMe_2)_2]\}_6$] ; t Electron-deficient Bridging of Lig Triangles by Methyleneamino-nitrogen Atoms,” *J.Chem.*, no. 2, pp. 1310-1316, 1983.

- [24] Ç. Albayrak, B. Koşar, S. Demir, M. Odabaşoğlu et O. Büyükgüngör, "Synthesis, spectroscopic, molecular and computational structure characterizations of (E)-2-ethoxy-6-[(phenylimino)methyl]phenol," *J. Mol. Struct.*, vol. 963, no. 2–3, pp. 211–218, 2010, doi: 10.1016/j.molstruc.2009.10.037.
- [25] T. Dziembowska, M. Szafran, A. Katrusiak et Z. Rozwadowski, "Crystal structure of and solvent effect on tautomeric equilibrium in Schiff base derived from 2-hydroxy-1-naphthaldehyde and methylamine studied by X-ray diffraction, DFT, NMR and IR methods," *J. Mol. Struct.*, vol. 929, no. 1–3, pp. 32–42, 2009, doi: 10.1016/j.molstruc.2009.04.001.
- [26] M. Salehi, G. Dutkiewicz, A. Rezaei, A. Amoozadeh, S. Rahmani, G.H. Grivani et M. Kubicki, "Synthesis, antibacterial studies and crystal structures of tridentate schiff base ligand and its cobalt(III) complex," *J. Chem. Crystallogr.*, vol. 42, no. 8, pp. 871–878, 2012, doi: 10.1007/s10870-012-0329-2.
- [27] M. Kalita, T. Bhattacharjee, P. Gogoi, P. Barman et R. D. Kalita, "Synthesis, characterization, crystal structure and bioactivities of a new potential tridentate (ONS) Schiff base ligand N-[2-(benzylthio) phenyl] salicylaldimine and its Ni(II), Cu(II) and Co(II) complexes," *Polyhedron.*, vol. 60, pp. 47–53, 2013, doi.org/10.1016/j.poly.2013.04.062
- [28] T. Akitsu, D. Nakane et B. Mirosław, "Viewpoints Concerning Crystal Structure from Recent Reports on Schiff Base Compounds and Their Metal Complexes," *Symmetry (Basel).*, vol. 16, no. 11, pp. 1–27, 2024, doi: 10.3390/sym16111525.
- [29] Y. Umezawa, S. Tsuboyama, K. Honda, J. Uzawa et M. Nishio, "CH/ π Interaction in the Crystal Structure of Organic Compounds. A Database Study," *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, vol. 71, no. 5, pp. 1207–1213, 1998. doi: 10.1246/bcsj.71.1207.

Chapitre III

INTRODUCTION

La recherche moderne nécessite aujourd'hui la des outils computationnels, comme une complémentarité des travaux expérimentaux [1], où ces outils sont considérés comme une étape importante dans le domaine pharmaceutique pour le développement des nouveaux composés bioactifs [2]. La chimie computationnelle qui regroupe un ensemble des méthodes numérique permet la simulation et la modélisation des molécules afin de prédire les paramètres et les propriétés structurales et biologiques des molécules [3], cette dernière qui peut être un défi économique au niveau expérimentale, ces méthodes théoriques sont maintenant une solution qui réduit les coûts et les délais des approches expérimentales.

Le grand avancement au niveau des méthodes computationnelles, conduit à la naissance de plusieurs programmes et méthodes de calcul dont la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) fait partie [4], cette fonctionnelle qui permet l'étude d'un nombre des paramètres sur les systèmes notamment les paramètres de réactivité [5], les propriétés électroniques [6] et les caractéristiques structurales des molécules [7]. Ainsi que, l'optimisation géométriques des système en se basant sur leurs paramètres énergétiques [8]. Cette théorie est considérée fiable pour la prédiction de comportement chimique des molécules au cours des réactions [9], par l'étude des différents mécanismes impliqués au cours des transformations chimiques [10].

Afin d'obtenir le profil physico-chimique, optique et géométrique des composés étudiés, on réalise dans ce chapitre l'approche théorique par DFT. Cette analyse comprend la compréhension des paramètres structurales, électroniques et les descripteurs de réactivité des géométries optimisées.

III.1. MODELISATION MOLECULAIRE

La chimie computationnelle est aujourd'hui un outil essentiel pour l'exploration des propriétés structurales des composés, en utilisant la modélisation moléculaire. Le développement de cette dernière permet maintenant la prédiction de comportement moléculaire et également la compréhension des propriétés électroniques et les paramètres de réactivité, sans passer par des expériences coûteuses.

Grâce aux théories de la chimie quantique, il est possible d'obtenir des données précises et profondes sur la géométrie des molécules, leur stabilité thermodynamique, les propriétés électroniques et les données spectroscopiques. La chimie quantique qui est considérée comme une branche principale de la chimie théorique, permet la description du comportement des électrons dans les atomes, ainsi que les paramètres énergétiques des molécules.

Les méthodes de chimie quantique étudient le comportement électronique au but de résoudre l'équation de Schrödinger, cette équation liée directement à la fonction d'onde d'électron qui collecte toutes les informations qui décrivent la distribution électronique dans les atomes et les molécules.

III.2. LA THEORIE DE LA FONCTIONNELLE DE LA DENSITE (DFT)

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) est une des approches les plus efficace pour l'étude théorique des systèmes, cette méthode est basée sur la description de l'énergie totale d'une molécule par sa densité électronique [11]. La densité électronique $\rho(r)$ qui est définie par la probabilité de trouver un électron dans un espace autour du noyau, donnée par l'équation (1) qui montre que la densité à un point r est en fonction des coordonnées de tous les électrons. Contrairement la densité électronique selon la théorie DFT est un paramètre lié aux coordonnées spatiales seulement, ceci rend les calculs plus accessibles pour les molécules de grande taille. La densité électronique n'est pas seulement une valeur mathématique, mais elle représente également une grandeur observable indiquant les régions riches et pauvres en électrons dans une molécules, ainsi que les sites réactifs lors des réactions. Ce paramètre est lié aux autres propriétés chimiques notamment la polarisation, la distribution des charges et la stabilité chimique.

$$\rho(r) = N \int |\Psi(r, r_2, \dots, r_N)|^2 dr_2 dr_3 \dots dr_N \quad (1)$$

III.2.1. Les fonctionnelles hybrides

La principale difficulté de l'étude de densité électronique est basée sur le principe d'échange-corrélation, ce dernier regroupe deux définitions : la première est celle décrite l'énergie d'échange liée au principe d'exclusion de Pauli, et la deuxième qui décrit l'énergie de corrélation traduisant des interactions dynamiques de électrons. Ces deux notions sont essentielles pour la détermination de la structure électronique, mais sa formule exacte est inconnue, c'est la cause d'utilisation des approximations de fonctionnelles d'échange-corrélation comme l'approximation de la densité locale (LDA), l'approximation du gradient généralisé (GGA) et les fonctionnelles méta-GGA. Ces améliorations n'étaient pas suffisantes pour l'étude, pour cela des nouvelles fonctionnelles ont été développées citant les fonctionnelles hybrides.

Les fonctionnelles hybrides montrant un développement majeur dans la DFT, ou elle combinent la rigueur de la méthode Hartree-Fock (HF) qui détermine l'énergie d'échange

exacte, et la flexibilité de la DFT qui détermine les termes d'échange et de la corrélation. Cette hybridation donne un meilleur équilibre entre la précision des résultats et le temps de calcul.

III.2.2. La B3LYP

Une des fonctionnelles hybrides les plus utilisés est la B3LYP (*Becke, 3-parameter, Lee–Yang–Parr*), cette méthode combine trois paramètres comme montré dans la formule (2).

$$E_{xc}^{B3LYP} = E_x^{LDA} + a_0(E_x^{HF} - E_x^{LDA}) + a_x \Delta E_x^{Becke} + a_c E_c^{LYP} \quad (2)$$

Le choix de cette fonctionnelle repose sur l'excellent équilibre entre la rapidité de calcul et la précision des résultats d'étude des molécules organiques, où elle détermine l'énergie de système ainsi que l'énergie des liaisons, et décrit la géométrie exacte des molécules et ces propriétés spectroscopiques citant les transitions électroniques par UV-visible, les fréquences des vibrations par IR et les déplacements chimiques par RMN. Cette efficacité rend la B3LYP une des méthodes les plus utilisés dans la modélisation moléculaire.

III.2.3. Base de calcul 6-31G (d,p)

Le choix de base de calcul modifie directement la qualité des résultats obtenus, où la base de calcul représente l'ensemble des fonctions mathématiques décrivant la fonction d'onde moléculaire à base des fonctions des orbitales atomiques. La base 6-31G (d,p) décrit une combinaison entre six fonctions gaussiennes, les orbitales atomiques de valence sont définies par deux fonctions gaussiennes. Le signe (d,p) montre les fonctions d'onde des orbitales p et d, la fonction d'onde d est utilisée pour les atomes différents de l'hydrogène décrivant la modification au niveau du nuage électronique durant la formation des liaisons. La fonction caractéristique de l'orbital p décrit généralement les faibles interactions notamment les liaisons hydrogènes.

III.2.4. Le logiciel Gaussian

Le programme Gaussian est l'un des logiciels largement utilisés en modélisation moléculaire, impliquant la majorité des méthodes DFT utilisés. On a utilisé la version Gaussian 09 pour obtenir les résultats de ce travail, ce dernier est basé sur la résolution numérique de l'équation de Schrödinger en utilisant différentes approximations citant Hartree-Fock (HF) et la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) est ces extensions hybrides, permettant l'obtention des différentes données sur la géométrie optimisée du système, les énergies électroniques et les données spectroscopiques. La simulation des données obtenues est réalisée par le logiciel GaussView 6.0, cet outil graphique permet la visualisation des résultats obtenus par le Gaussian 09.

III.3. PARAMETRES QUANTIQUES ET ELECTRONIQUES

L'analyse des propriétés quantiques et électroniques permet une étude approfondie du comportement des systèmes lors des réactions et de déterminer leurs descripteurs de réactivité chimique à l'échelle microscopique. Par l'étude de la distribution des électrons au niveau de la structure on peut déterminer la corrélation entre la forme électronique et les propriétés chimique [12]. Les paramètres quantiques liés à la réactivité chimique sont représentés comme l'énergie de la plus haute orbitale moléculaire occupée (E_{HOMO}), l'énergie de la plus basse orbitale moléculaire inoccupée (E_{LUMO}), l'écart énergétique (ΔE), le moment dipolaire (μ), l'affinité électronique (A), la dureté globale (η), la mollesse (σ), l'électronégativité (χ), l'électrophile globale (ω) et le potentiel chimique (μ) [13].

III.3.1. Energie totale

Les molécules obtenues en conformation optimisée sont décrites par la géométrie la plus stable thermodynamiquement, la stabilité de la géométrie est caractérisée par une énergie minimale. L'énergie totale de la molécule (E_t) est obtenue en a.u, permet d'évaluer la réactivité chimique et faire la liaison avec la distribution électronique des structures.

III.3.2. Le potentiel d'ionisation

Le potentiel d'ionisation est un paramètre quantique représentant l'énergie nécessaire pour l'arrachement d'un électron d'une molécule neutre pour la transformer à un cation. Ce paramètre décrit alors la résistance d'une molécule à la réaction d'oxydation [14].

$$I = -E_{\text{HOMO}} \quad (3)$$

III.3.3. Affinité électronique (A)

L'affinité électronique est une propriété énergétique qui exprime la capacité d'un système à capter un électron pour former une espèce anionique, ou elle représente la mesure de l'énergie libérée quand cet électron est attaché au système.

$$A = -E_{\text{LUMO}} \quad (4)$$

III.3.4. Potentiel chimique (μ)

Le potentiel chimique représente une grandeur thermodynamique qui décrit la capacité d'une molécule à perdre ou gagner des électrons avec son environnement [15].

$$\mu = (E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}}) / 2 \quad (5)$$

III.3.5. Électronégativité (χ)

L'électronégativité obtenue en a.u est un paramètre qui mesure la capacité d'un atome ou d'une molécule à attirer les électrons d'un autre système, et considérée comme la cause de polarisation des liaisons chimiques créant des sites réactives dans la molécule.

$$\chi = -(E_{\text{LUMO}} + E_{\text{HOMO}}) / 2 \quad (6)$$

III.3.6. Dureté globale (η)

La dureté globale est un paramètre fondamental qui décrit la résistance d'un système à la modification de sa densité électronique lors d'un changement des facteurs externes, notamment le champ électrique ou les attaques chimiques. Ce paramètre décrit par conséquence la stabilité et la réactivité chimique [16].

$$\eta = (E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}) / 2 \quad (7)$$

III.3.7. Mollesse (σ)

La mollesse est une grandeur qui décrit la facilité de la modification de la densité électronique de la molécule, elle démontre alors la souplesse électronique du système par l'acceptation et la donation des électrons lors d'une transformation chimique [17].

$$\sigma = 1/\eta \quad (8)$$

III.3.8. Électrophilie globale (ω)

L'indice d'électrophilie est un paramètre utilisé pour la quantification du pouvoir accepteur d'électrons d'une molécule, il combine deux paramètres quantiques à la fois le potentiel chimique et la dureté globale [18].

$$\omega = \mu^2 / 2\eta \quad (9)$$

III.3.9. Energies des Orbitales Moléculaires Frontières (HOMO et LUMO)

L'une des paramètres les plus importants dans une molécule est sa stabilité thermodynamique, cette propriété qui est liée directement à sa réactivité chimique au cours des réactions chimiques et les métabolismes biologiques [19]. La réactivité chimique d'un système est donc basée sur l'énergie de leurs orbitales frontières [20]. Ces derniers qui se représentent en deux types : HOMO qui est l'orbital la plus haute orbitale moléculaire occupée), qui traduit la propriété d'orbitale donneur des électrons. LUMO qui décrit l'orbital la plus basse non occupée, responsable de la propriété d'orbitale accepteur les électrons [21].

La différence d'énergie entre HOMO et LUMO exprimés par le gap énergétique, représente un descripteur de la réactivité de système étudié, diminuant la valeur du gap, augmentant la réactivité de la molécule [22].

III.3.10. Le gap énergétique (ΔE)

L'écart énergétique entre LUMO et HOMO exprimé par la relation (10), est un indicateur de stabilité et réactivité chimique. Il représente la quantité énergétique nécessaire pour déplacer un électron du niveau HOMO vers le niveau LUMO, où un grand écart montre une molécule stable caractérisée par des électrons fortement liés, un faible écart énergétique exprime une facilité de transfert des électrons due à une faible stabilité et grande réactivité.

$$\Delta E = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}} \quad (10)$$

III.4. LES PARAMETRES GEOMETRIQUES

En complément d'étude électronique du système, l'étude géométrique donne des informations approfondie sur la conformation stable du système caractérisé par le minimum d'énergie avec le minimum des interactions répulsives dans la molécule [23], pour obtenir une structure stable énergétiquement [24]. Cette analyse permet d'évaluer la structure tridimensionnelle et les interactions intermoléculaire forme à son niveau, qui représente une relation directe avec le potentiel chimique et biologique.

III.4.1. Le volume moléculaire (V)

Le volume moléculaire en cm^3 représente la taille de l'espace occupé par le système, ceci dépend de la disposition spatiale des atomes et les liaisons formés entre eux, ainsi que les angles internes.

$$MV = MW/d \quad (11)$$

III.4.2. La surface de Van Der Waals

La surface de Van Der Waals correspondante à la surface entoure le système, est caractérisé par la distance minimale ou le contact peut se forme entre les atomes.

III.5. LES PARAMETRES PHYSICO-CHIMIQUES

Les propriétés physico-chimiques donnent une description de la composition chimique du système étudié comme la nature des éléments chimiques présents, le caractère donneur et accepteur des hydrogènes, ainsi que la propriété hydrophile et lipophile de la molécule.

III.5.1. Potentiel électrostatique moléculaire (MEP)

Le potentiel électrostatique moléculaire (MEP) est une technique visuelle permettant de connaître la forme des molécules présentées avec des nuages de couleurs graduées [25]. Le rouge décrit les régions où le potentiel électrostatique est le plus négatif (densité la plus élevée) [26], le bleu représente les régions où le potentiel électrostatique est le plus positif (densité la plus faible) [27].

III.5.2. La charge Mulliken

La charge atomique de Mulliken tend à produire au mieux des résultats qualitatifs, elle est très utile pour estimer les charges atomiques partielles des systèmes moléculaires [27], qui modifie à son tour le moment dipolaire du système, ainsi que la polarisabilité moléculaire. La distribution des charges électroniques explique également la formations des sites donneurs et accepteurs dans la molécules [28].

III.5.3. La polarisabilité (α)

La polarisabilité moléculaire est une grandeur essentielle pour la description de pouvoir d'un système de se déformer sous un champs électrique externe, formant un déséquilibre au niveau de la distribution du nuage électronique, par conséquence un moment dipolaire induit est formé.

$$\langle \alpha \rangle = 1/3 (\alpha_{xx} + \alpha_{yy} + \alpha_{zz}) \quad (12)$$

III.5.4. L'anisotropie de polarisabilité ($\Delta\alpha$) et l'hyperpolarisabilité (β_{tot})

En complétant l'estimation de polarisabilité moyenne, il est important d'étudier deux paramètres qui exprime plus précisément la réponse électronique du système sous un champs électrique externe, en quantifiant l'anisotropie de la polarisabilité ($\Delta\alpha$) et l'hyperpolarisabilité totale (β_{tot}). L'anisotropie de la polarisabilité ($\Delta\alpha$) mesure la déformabilité du nuage électronique qui dépend du champ appliqué, ce paramètre permet la compréhension du comportement optique et diélectrique des molécules, où une grande valeur indique une forte anisotropie électronique. L'hyperpolarisabilité totale (β_{tot}) est utilisée pour la quantification de la réponse non linéaire du nuage électronique à un champs électrique, une valeur élevée d'hyperpolarisabilité exprime une forte réponse traduisant la capacité de la molécule à interagir avec la lumière.

$$\Delta\alpha = 1/\sqrt{2} [(\alpha_{xx} - \alpha_{yy})^2 + (\alpha_{xx} - \alpha_{zz})^2 + (\alpha_{yy} - \alpha_{zz})^2 + 6\alpha_{xy}^2 + 6\alpha_{xz}^2 + 6\alpha_{yz}^2]^{1/2} \quad (13)$$

$$\beta_{tot} = [(\beta_{xxx} + \beta_{xyy} + \beta_{xzz})^2 + (\beta_{yyy} + \beta_{yzz} + \beta_{yxx})^2 + (\beta_{zzz} + \beta_{zxx} + \beta_{zyy})^2]^{1/2} \quad (14)$$

III.5.5. La densité (d)

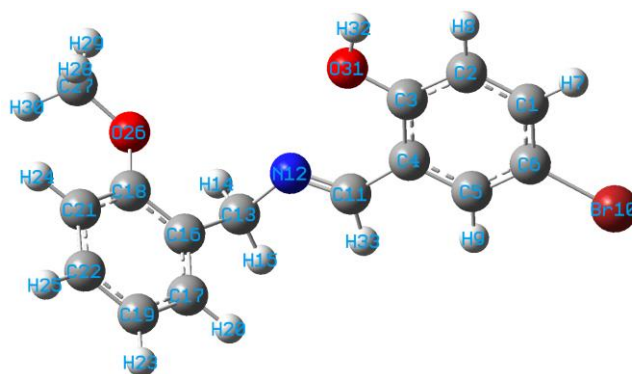
La densité exprimée en kg/m^3 décrit le rapport entre la masse d'une molécule et le volume, elle exprime la compacité de la structure moléculaire.

III.6. RESULTATS ET DISCUSSION

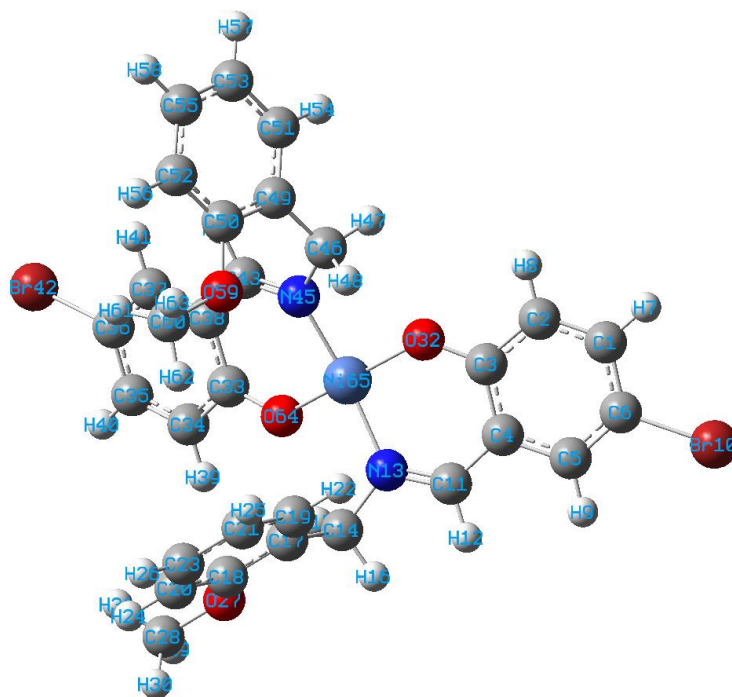
III.6.1. Structures géométriques optimisés du HL, $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$

Les structures optimisées et ses numérotations sont illustrées dans la (**Figure.III.1.**), Les paramètres géométriques comportant les distances des liaisons, les angles et les angles dièdres obtenus par le calcul DFT basé sur la méthode B3LYP/6-31G(d,p) sont collectés dans le **Tableau.III.1.**

(a)



(b)



(c)

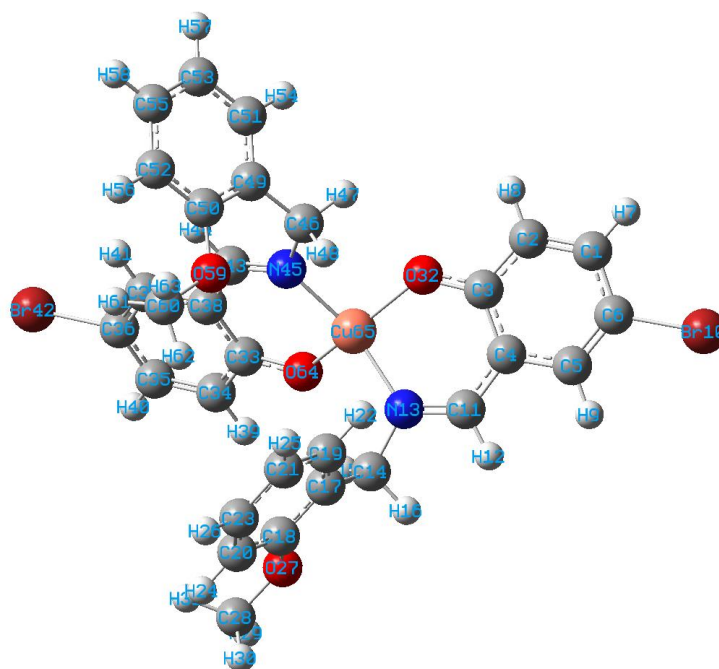


Figure. III.1. La géométrie optimisée de ligand (a)HL, (b) $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et (c) $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$.

Les liaisons caractéristiques du ligand HL sont décrites par leurs longueurs en (Å) et angle en ($^\circ$), la liaison caractéristique du groupement hydroxyle (O-H) [33] est obtenue comme 0.963 Å, la liaison (C=N) de la fonction imine est égale 1.268 Å [34], le groupement hydroxyle est lié au noyau aromatique par une liaison (Ar-O) estimée par 1.353 Å [35], et le groupement azomethine (Ar-C=N) par une distance égale à 1.473 Å. Le brome est lié au cycle aromatique (Ar-Br) par une distance de 1.919 Å, et le groupement méthoxyle est lié au deuxième cycle aromatique (Ar-OCH₃) par une distance estimée 1.363 Å. Les liaisons (C=C) aromatique sont attribués dans la plage 1.389-1.413 Å [36], les liaisons (C-H) aromatique dans le domaine 1.081-1.086 Å et les liaisons (C-H) aliphatiques dans l'intervalle 1.093-1.101 Å.

Le groupement hydroxyle forme un angle (C-O-H) de 108.757 $^\circ$, et le groupement azomethine forme un angle similaire (C-C-N) estimé comme 117.252 $^\circ$ [37]. L'angle formé entre le groupement hydroxyle et le noyau aromatique (O-C-C) est estimé par 120.32 $^\circ$, et celui formé entre le groupement azomethine et le noyau aromatique (C-C-N) est calculé comme 120.73 $^\circ$. Les angles dièdres varient entre -179.8 et -0.04 $^\circ$ (Annexe).

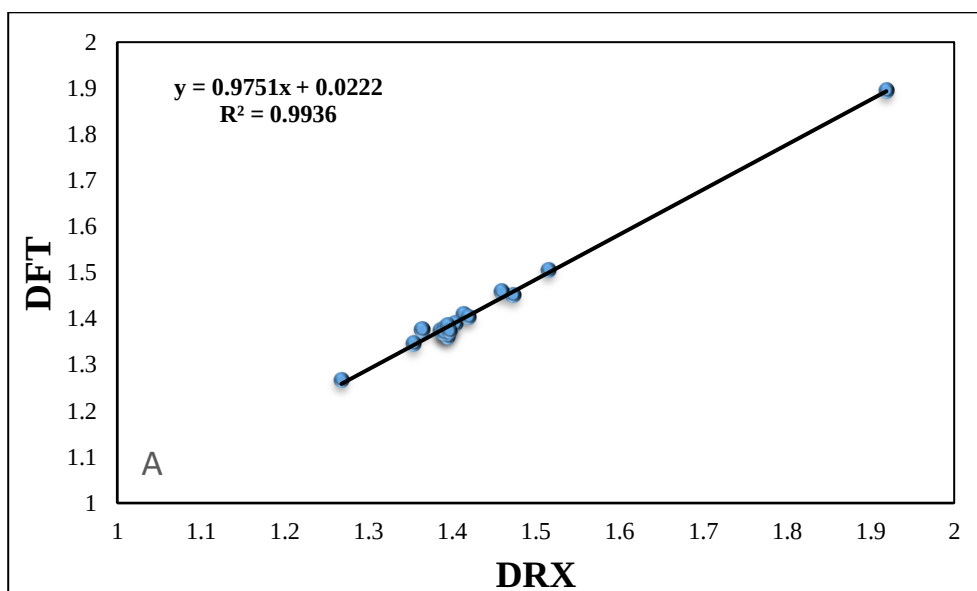
Les résultats obtenus par le calcul DFT du ligand HL ont été comparés aux ceux obtenus par le DRX, afin de mettre en valeur l'étude théorique réalisée pour l'analyse géométrique. La comparaison a été faite par les graphes de corrélations illustrés dans la, et les valeurs obtenues pour l'étude théorique et expérimentales sont présentées dans le **Tableau.III.1**.

Tableau.III.1. Les paramètres géométriques calculés et expérimentales de quelques liaisons de ligand HL par DFT et DRX.

Longueurs des liaisons (Å)				Les angles (°)				Les angles dièdre (°)			
Liaison	DFT	DRX	Er(%)	Liaison	DFT	DRX	Er(%)	Liaison	DFT	DRX	Δ
O31-H32	0.963	0.87 (3)	10.69	C3-O31-H32	108.757	105 (2)	3.58	O31-C3-C4-C11	-0.04	1.7	1.71
C11-N12	1.268	1.267 (3)	0.08	C4-C11-N12	120.73	121.5 (2)	0.63	N12-C11-C4-C3	0.11	1.1	0.99
C3-O31	1.353	1.346 (3)	0.52	O31-C3-C4	120.32	121.4 (2)	0.89	C4-C11-N12-C13	179.944	-178.9 (2)	1.16
C4-C11	1.473	1.152 (3)	0.03								
C6-Br10	1.919	1.895 (2)	1.27								
C18-O26	1.363	1.376 (3)	0.94								

$$Er (\%) = \text{Valeur expérimentale} - \text{Valeur théorique} \times 100$$

La majorité des données géométriques théoriques et expérimentaux du ligand HL sont en accord, la corrélation des longueurs des liaisons et les angles formés est évaluée par les coefficients de corrélations R^2 qui sont trouvés égales à 0.9936 et 0.9332 montrant un excellent accord entre la simulation par DFT et les données expérimentales. Les graphes de corrélation sont illustrés dans la (Figure. III.2).



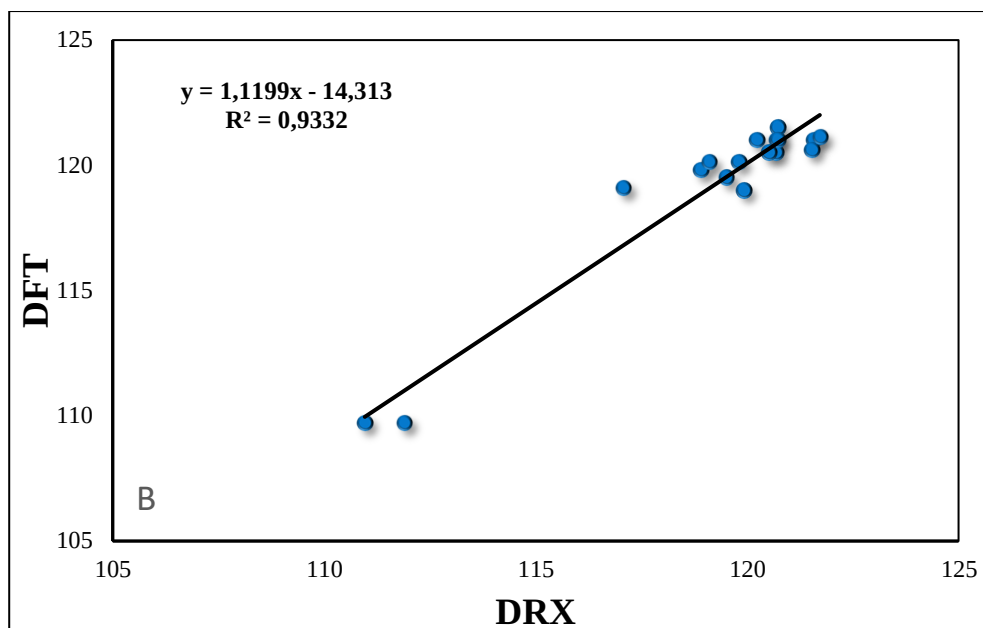


Figure. III.2. La corrélation des longueurs (A) des liaisons et angles (B) par DFT et DRX du HL.

On ce qui concerne les complexes $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$, les liaisons des groupements azomethine ($\text{C}=\text{N}$) sont estimés autour de 1.310 et 1.307 Å. Les distances entre les noyaux aromatiques et l'oxygène phénolique ($\text{Ar}-\text{O}$) obtenus sont 1.326 et 1.325 Å, les groupements azomethine ($\text{Ar}-\text{C}=\text{N}$) sont évalués par 1.431 et 1.437 Å, et avec les bromes ($\text{Ar}-\text{Br}$) sont attribués égaux aux 1.949 Å pour les deux complexes. Les liaisons ($\text{C}=\text{C}$) aromatiques se situent dans le domaine de 1.384-1.434 Å, et les liaisons ($\text{C}-\text{H}$) aromatiques dans l'intervalle 1.083-1.087 Å. Les distances ($\text{C}-\text{H}$) aliphatiques sont décrits dans l'intervalle 1.087 à 1.100 Å.

On observe que la complexation du ligand libre montre une modification au niveau de contact entre le noyau aromatique et le groupement hydroxyle dans les complexes ou cette dernière est devenu plus courte, au contraire la liaison entre le noyau aromatique et l'azomethine ou elle devienne plus longue, ainsi que le changement au niveau du liaison ($\text{C}=\text{N}$). Ces modifications sont expliquées par la formation des liaisons de coordination entre les groupements hydroxyle et azomethine avec les ions métalliques. Ces liaisons sont trouvées dans l'intervalle de 1.841 à 1.970 Å pour ($\text{Métal}-\text{O}$), et dans l'intervalle 1.915-1.970 pour ($\text{Métal}-\text{N}$) [38].

L'angle formé par le groupement hydroxyle dans les deux complexes a montré une augmentation comparant avec le ligand libre, le même comportement a été observé au niveau de l'angle formé par le groupement azomethine. Ces modifications sont des conséquences de

coordination avec les métaux qui modifie les angles trouvés au niveau des atomes donneurs, ce qui modifie également le reste des angles dans la structure. Les liaisons formées dans la zone de coordination avec les métaux, de type (O-Métal-N) sont trouvées dans la plage 87.96-94.42 °, les liaisons de type (N-Métal-N) dans l'intervalle 167.65 et 150.81 °, et les liaisons de type (O-Métal-O) dans l'intervalle 166.55 et 148.49 ° [39]. Les paramètres géométriques discutés ont montré que le complexe $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et le complexe $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$ sont formés avec une géométrie carré plane. Les principaux descripteurs géométriques des deux complexes sont représentés dans le **Tableau.III.2.**

Tableau.III.2. Les paramètres géométriques des complexes métalliques $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$.

$\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$					
Liaison (Å)	Valeur	Angles (°)	Valeur	Angles dièdre (°)	Valeur
(C3-O32)	1.326	(C4-C11-N13)	126.53	(C4-C11-N13-C14)	-177.2247
(C4-C11)	1.431	(O32-C3-C4)	122.64	(O32-C3-C4-C11)	-1,9291
(N13-C11)	1.310	(C3-C4-C11)	120.85	(N13-C11-C4-C3)	5,7650
(C6-Br10)	1.949	(C11-N13-C14)	116.11	(C3-O32-Ni65-N45)	-177.6071
(Ni65-O32)	1.841	(O32-Ni65-N45)	89.03	(C3-O32-Ni65-O64)	-79,2863
(Ni65-N13)	1.915	(O32-Ni65-O64)	166.55	(C4-C3-O32-Ni65)	-10.8830
		(O32-Ni65-N13)	92.72	(C11-N13-Ni65-O64)	156.0332
		(N45-Ni65-O64)	93.16	(C11-N13-Ni65-N45)	-107.0441
		(N45-Ni65-N13)	167.65		
		(O64-Ni65-N13)	87.96		
$\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$					
Liaison (Å)	Valeur	Angles (°)	Valeur	Angles dièdre (°)	Valeur
(C3-O32)	1.325	(C4-C11-N13)	126.98	(C4-C11-N13-C14)	179.7149
(C4-C11)	1.437	(O32-C3-C4)	123.13	(O32-C3-C4-C11)	-0,4800
(N13-C11)	1.307	(C3-C4-C11)	122.83	(N13-C11-C4-C3)	0,4378
(C6-Br10)	1.949	(C11-N13-C14)	118.33	(C3-O32-Cu65-N45)	158.6446
(O32-Cu65)	1.907	(O32-Cu65-N45)	94.42	(C3-O32-Cu65-O64)	-96,3566
(Cu65-N13)	1.970	(O32-Cu65-O64)	148.49	(C4-C3-O32-Cu65)	-4.5301
		(O32-Cu65-N13)	93.21	(C11-N13-Cu65-O64)	142.8627
		(N45-Cu65-O64)	93.96	(C11-N13-Cu65-N45)	-111.4710
		(N45-Cu65-N13)	150.81		
		(O64-Cu65-N13)	94.08		

III.6.2. Etude par Spectroscopie Infrarouge

Les fréquences vibrationnelles du ligand HL et les complexes $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$ sont calculés par DFT avec la base de calcul B3LYP 6-31G (d, p), les spectres IR sont illustrés dans la (Figure.III.3), et les résultats calculés sont montrés dans le **Tableau.III.3**.

Tableau.III.3. Les vibrations principales de ligand HL et les complexes $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$.

Composés	HL		$\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$		$\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$	
Vibrations	Exp	Théo	Exp	Théo	Exp	Théo
$\nu(\text{O-H}_{\text{Phénolique}})$	3451	3757	3441	3228	3461	3236
$\nu(\text{C-H}_{\text{Arom}})$	3016	3019	3002	3108	3006	3108
$\nu(\text{C-H}_{\text{Aliph}})$	2905	2974	2914	3036	2958	3036
$\nu(\text{C=N})$	1636	1714	1614	1676	1623	1668
$\nu(\text{C-N})$	1313	1372	1353	1364	1352	1364
$\nu(\text{C-O})$	1238	1291	1249	1268	1245	1268
$\nu(\text{C-Br})$	763	751	753	788	757	788
$\nu(\text{M-N})$	-	-	511	516	527	516
$\nu(\text{M-O})$	-	-	645	668	671	668

Le spectre IR du ligand HL montre une bande d'absorption à 3575 cm^{-1} /Théo et 3451 cm^{-1} /Exp peut être attribuée à la vibration de valence de liaison (O-H), une bande forte attribuée à 1714 cm^{-1} /Théo et 1636 cm^{-1} /Exp liée à la vibration du liaison (C=N) du groupement azomethine [40]. La vibration située à 1291 cm^{-1} /Théo et 1238 cm^{-1} /Exp est correspondante à la liaison (C-O), la bande située à 751 cm^{-1} /Théo et 763 cm^{-1} /Exp est attribuée à la vibration du liaison (C-Br) [41].

Les spectres IR des complexes $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$ montrent des vibrations à 1676 cm^{-1} /Théo et 1614 cm^{-1} /Exp et 1668 cm^{-1} /Théo et 1623 cm^{-1} /Exp, respectivement, peuvent être attribués à la liaison (C=N) du groupement azomethine, la fréquence de ce dernier a montré une diminution comparant à celle du ligand libre marquant la coordination avec le métal. Les bandes obtenues à 1268 cm^{-1} /Théo- 1249 cm^{-1} /Exp et 1268 cm^{-1} /Théo- 1245 cm^{-1} /Exp, pour les deux complexes $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$ respectivement, pourrait être attribué à la vibration de liaison (C-O), les bandes situées à 788 cm^{-1} /Théo- 753 cm^{-1} /Exp et 788 cm^{-1} /Théo- 757 cm^{-1} /Exp pour les deux complexes $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$ respectivement, sont attribuées à la vibration du liaison (C-Br). Les bandes obtenues à 668 cm^{-1} /Théo- 645 cm^{-1} /Exp pour le complexe $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et à 668 /Théo- 671 /Exp cm^{-1} pour le complexe $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$, sont liées à la vibration de liaison

(Métal-O), pour les bandes attribués à 516 cm^{-1} /Théo- 511 cm^{-1} /Exp pour le complexe $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et à 516 cm^{-1} /Théo- 527 cm^{-1} /Exp cm^{-1} pour le complexe $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$, sont attribués à la vibration de liaison (Métal-N) [38], ces nouvelles bandes sont caractéristiques de la coordination du ligand avec les ions métalliques par l'atome d'oxygène et d'azote.

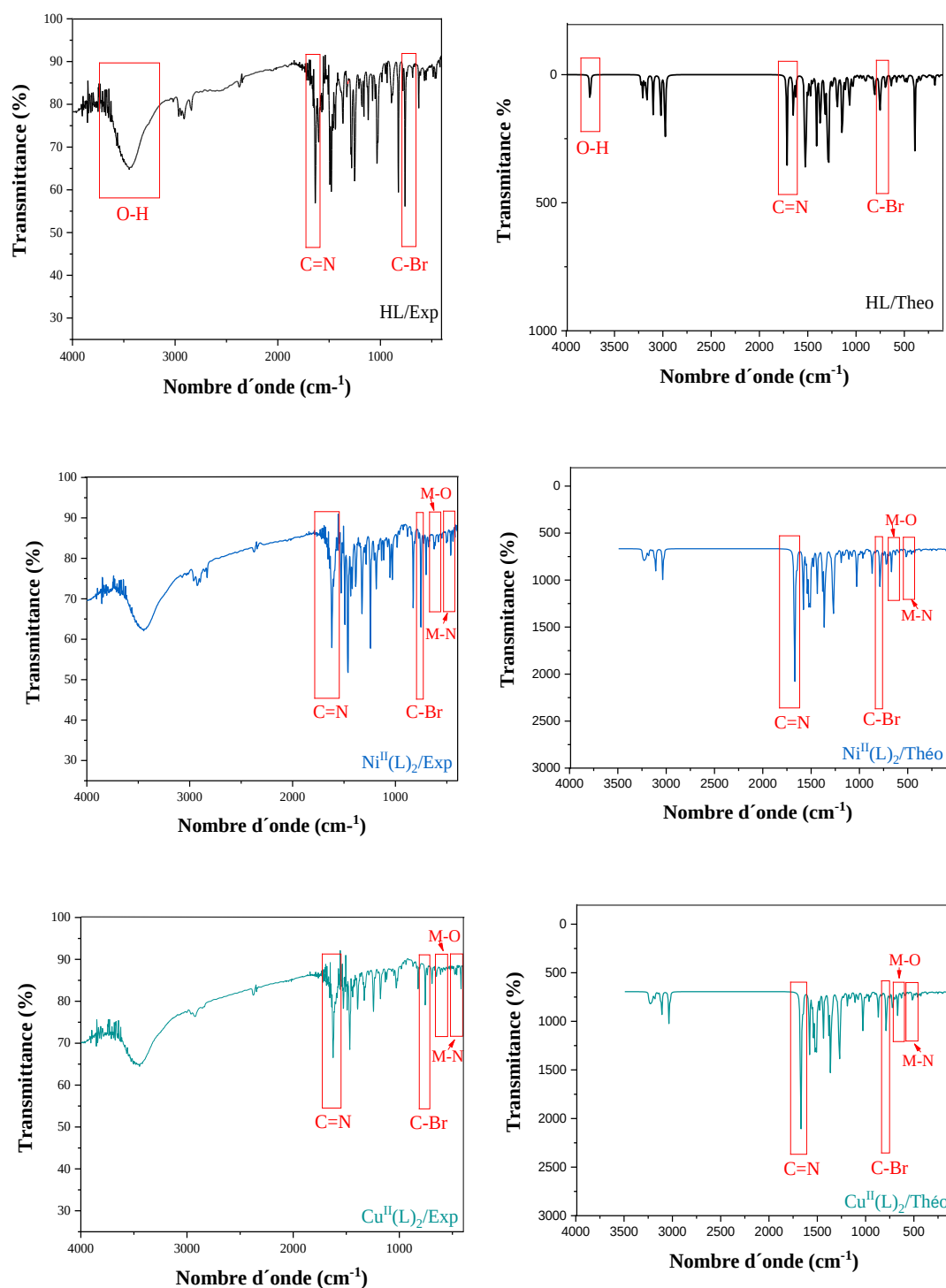


Figure.III.3. Les spectres IR théoriques et expérimentales de HL, $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$.

III.6.3. Etude par spectroscopie d'absorption UV-Visible

Les calculs TD-DFT des composés étudiés est réalisés pour les 3 premiers spins par la méthode B3LYP 6-31 G (d,p), déterminant les différentes excitations dans le ligand HL et les complexes $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$, et les résultats compris les longueurs d'onde, force de l'oscillateur (f_{os}), et leur énergie d'excitation sont collectés dans le **Tableau.III.4** et les spectres théoriques et expérimentales sont illustrés dans la (**Figure.III.4**).

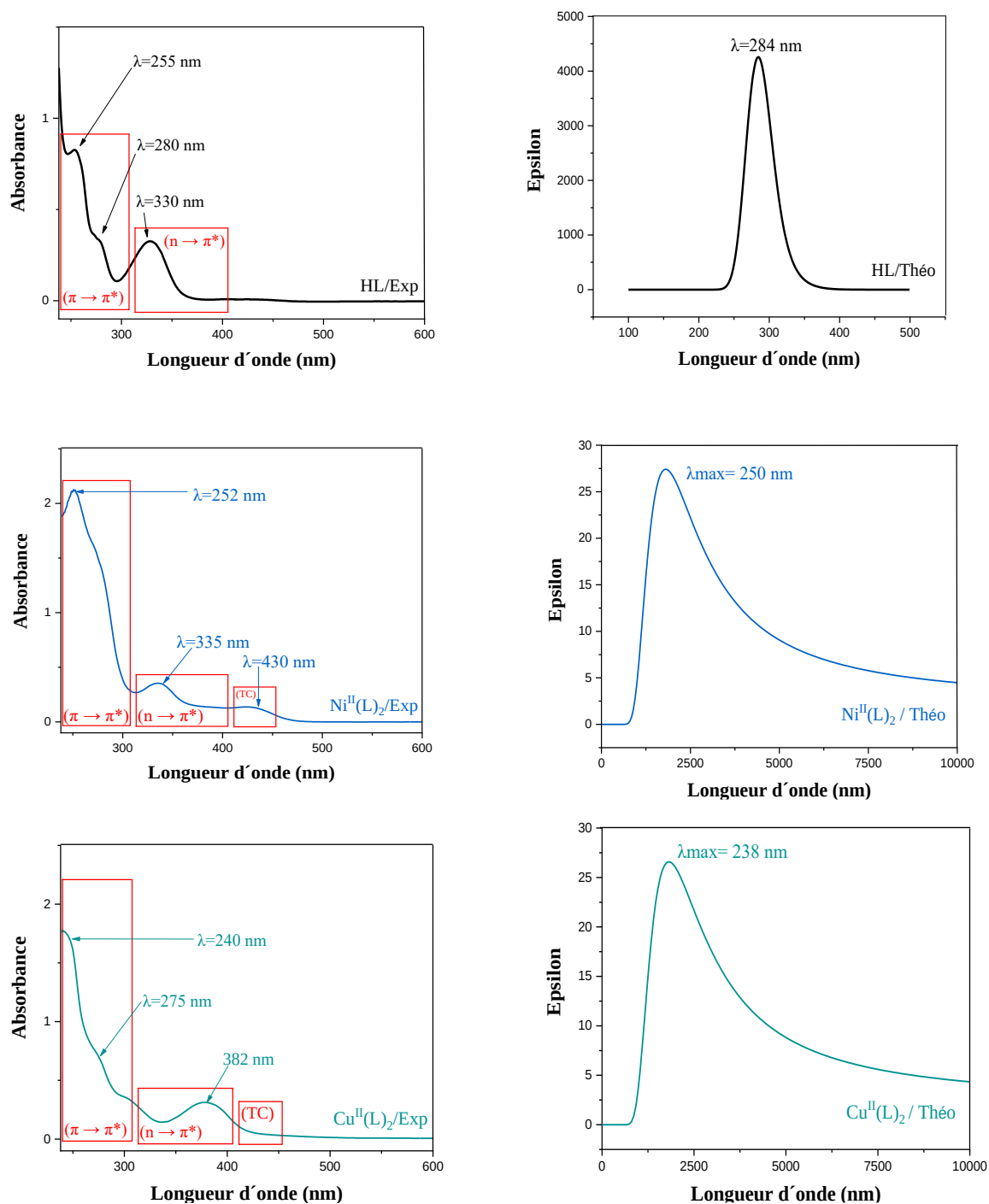


Figure.III.4. Spectres électroniques théoriques et expérimentales de HL, $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$.

Tableau.III.4. Transitions électroniques expérimentales et calculées de ligand HL et les complexes $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$.

λ Exp (nm)	λ Théo (nm)	f_{os}	Etat	Orbitales de transition correspondantes	Énergie d'excitation (eV/nm)
HL					
330	321	0.0054	1	-0.30181 (81 -> 82) 0.29972 (80 -> 82) 0.54835 (79 -> 82)	3.8594
280	284	0.0660	2	0.15405 (80 -> 82) 0.25507 (79 -> 82) 0.62123 (81 -> 82)	4.3491
255	282	0.0383	3	-0.31450 (79 -> 82) 0.11479 (77 -> 83) 0.59686 (80 -> 82)	4.3923
$\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$					
430	435	0.0000	1	-0.52472 (174 -> 176) -0.31483 (173 <- 176) -0.11403 (171 -> 176) -0.10249 (158 -> 176) 0.15768 (170 -> 176) 0.28349 (174 <- 176) 0.58819 (173 -> 176)	0.3798
335	330	0.0005	2	-0.66780 (175 -> 176) -0.13352 (170 -> 176) -0.10698 (175 -> 177) 0.10325 (175 -> 178)	0.6490
280	282	0.0002	3	-0.18076 (173 <- 176) -0.17160 (174 <- 176) -0.14512 (171 <- 176) -0.11124 (164 -> 176) 0.35578 (171 -> 176) 0.43897 (174 -> 176) 0.46285 (173 -> 176)	0.7850
$\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$					
382	380	0.0000	1	-0.54159 (173 -> 176) -0.34777 (172 <- 176) -0.10739 (158 -> 176) -0.10300 (170 <- 176) -0.10293 (171 -> 176) 0.16706 (170 -> 176) 0.31127 (173 <- 176) 0.60951 (172 -> 176)	0.3351
275	279	0.0004	2	-0.60820 (174 -> 176) -0.13380 (170 -> 176) 0.28434 (175 -> 176)	0.6483
240	238	0.0002	3	-0.18415 (172 <- 176) -0.17247 (173 <- 176) -0.15502 (171 <- 176) -0.11986 (164 -> 176) 0.37463 (171 -> 176) 0.43391 (173 -> 176) 0.46038 (172 -> 176)	0.7620

$\mathcal{E}$ = Coefficient d'absorption molaire ($\times 10^6$, $\text{dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), f_{os} = Force de l'oscillateur

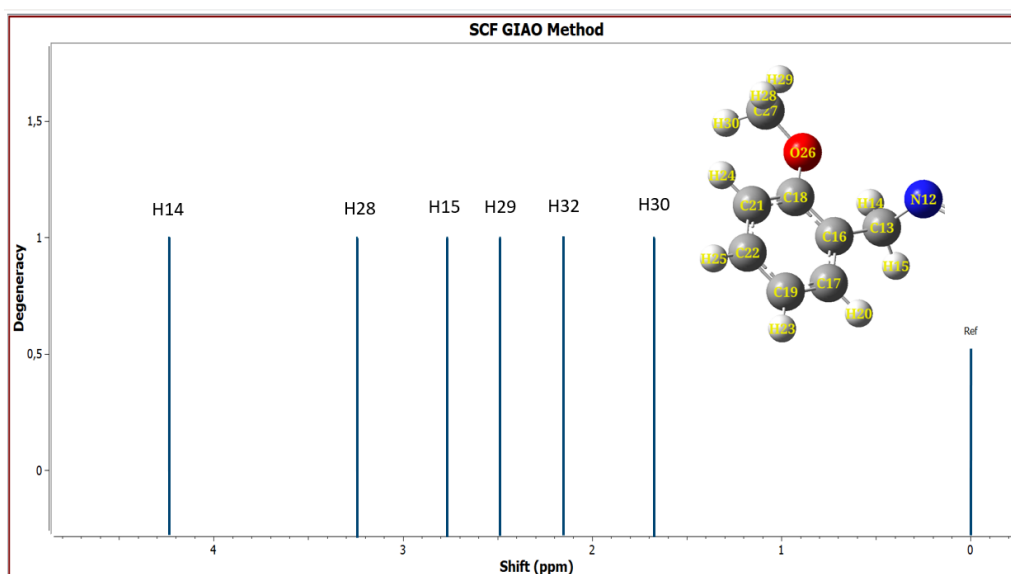
Le spectre obtenu pour le ligand HL montre les bandes d'absorption à 321 nm /Théo-330 nm/Exp avec une force de l'oscillateur 0.0054 qui est attribué à la transition ($n \rightarrow \pi^*$), cette transition est attribuée à 330 nm/Théo-335 nm/Exp avec une force de l'oscillateur 0.0005 et à 380 nm/Théo-382 nm/Exp avec la force d'oscillateur 0.0000 pour les complexes $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$ respectivement.

Les bandes attribuées à 284 nm/Théo-280 nm/Exp et à 282 nm/Théo-255 nm/Exp nm avec les forces de l'oscillateur 0.0660 et 0.0383 respectivement, sont liées à la transition électronique du type ($\pi \rightarrow \pi^*$) du ligand HL, où la dernière transition est localisée pour (HOMO

→ LUMO). La transition ($\pi \rightarrow \pi^*$) est localisée à 282 nm/Théo-280 nm/Exp nm pour le complexe de nickel avec la force d'oscillateur 0.0002 et à 279 nm/Théo-275 nm/Exp avec la force d'oscillateur 0.0004 également à 238 nm/Théo-240 nm/Exp nm avec la force d'oscillateur 0.0002 pour le complexe de cuivre. La bande obtenue à 435 nm/Théo-430 nm/Exp nm avec force de l'oscillateur 0.0000 est due au transfert de charge du métal (TC) du complexe $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$.

III.6.4. Etude par spectroscopie RMN^1H et RMN^{13}C

Les calculs DFT effectués pour l'étude RMN^1H et RMN^{13}C sont basés sur la méthode B3LYP/6-31G(d,p), les spectres obtenus sont illustrés dans la (Figure.III.5, III.7), les déplacements chimiques calculés sont collectés dans le Tableau.III.5.



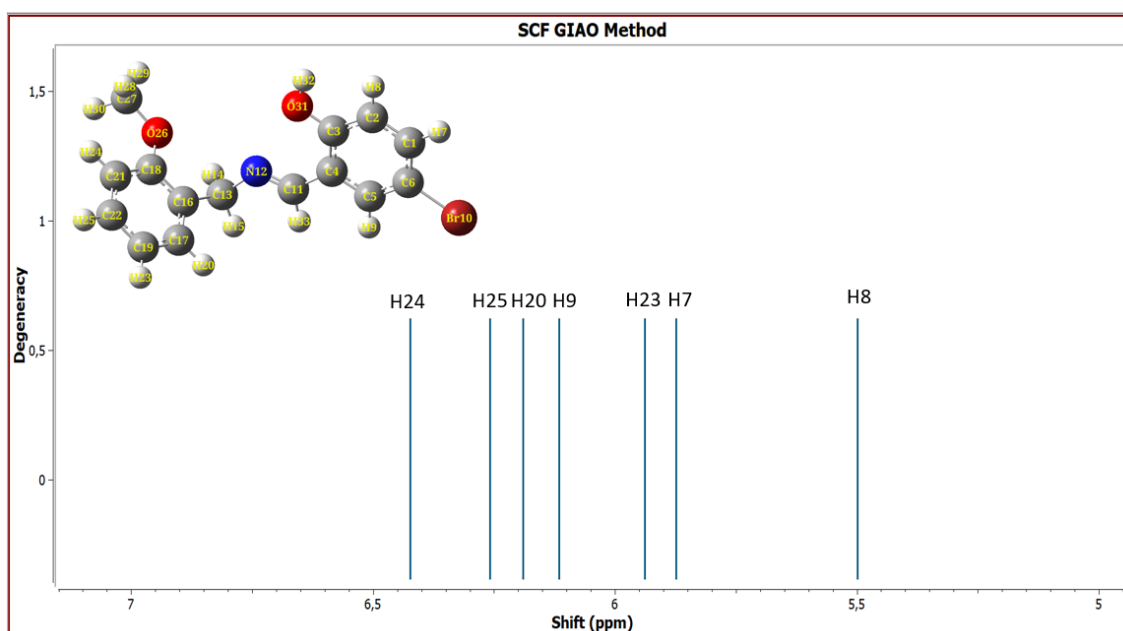


Figure.III.6. La zone aromatique du spectre RMN^1H du HL.

Les signaux obtenus dans la zone 5.80-6.22 ppm correspondents aux protons aromatiques ($\text{C}=\text{C}-\text{H}$), les protons aromatiques du noyau aromatique ($\text{C1}-\text{C6}$) sont obtenus dans la zone blindée entre 5.19 et 5.98 ppm. Les protons aromatiques du noyau ($\text{C16}-\text{C22}$) sont attribués dans l'intervalle 5.8-6.22 ppm.

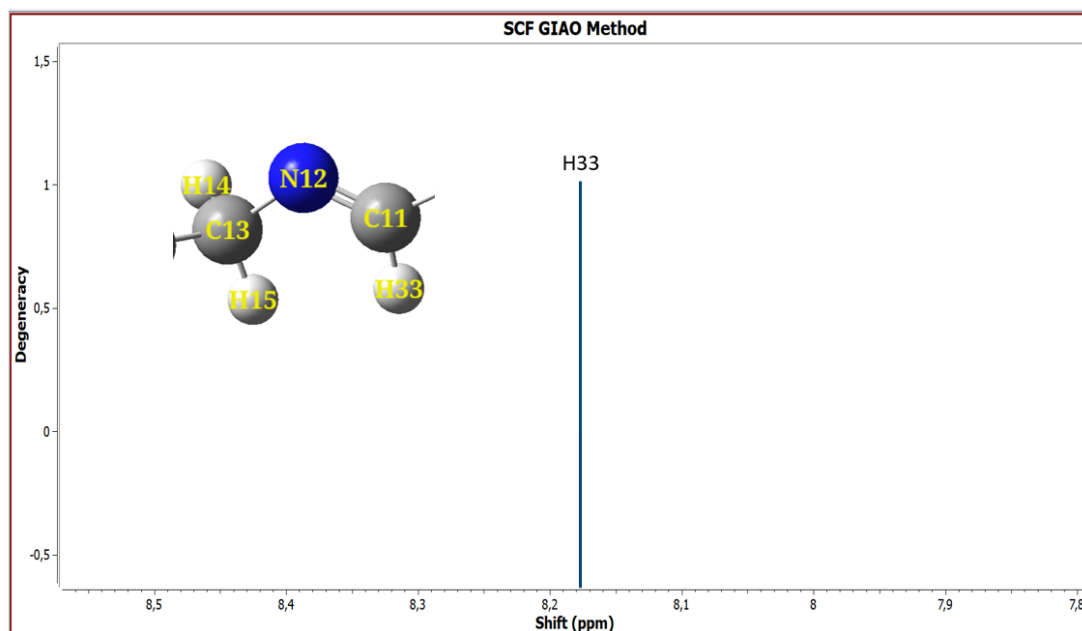


Figure.III.7. Le signal du proton azomethine du HL.

Le signal déblindé enregistré à 8.11 ppm peut être attribué au proton du groupement azomethine ($\text{N}=\text{C}-\text{H33}$). La comparaison entre les déplacements théoriques obtenus par le

calcul DFT et les résultats expérimentaux montre une bonne corrélation, sauf pour le proton du groupement hydroxyle.

Tableau.III.5. Déplacements chimiques expérimentales et théoriques de HL, $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$.

Proton	$\delta/\text{Théo}$ (ppm)	δ/Exp (ppm)
H7	5.71	7.0
H8	5.19	6.8
H9	5.98	7.2
H14	4.32	4.8
H15	2.60	4.8
H20	6.07	7.2
H23	5.80	6.9
H24	6.22	7.7
H25	6.10	7.4
H28	3.10	3.8
H29	2.38	3.8
H30	1.54	3.8
H32	1.66	13.8
H33	8.11	8.6

Le spectre RMN^{13}C du ligand HL est obtenu par le calcul DFT avec la méthode B3LYP/6-31G(d,p), le spectre attribué dans la (Figure.III.8-III.9) et les déplacements chimiques sont regroupés dans le **Tableau.III.6**.

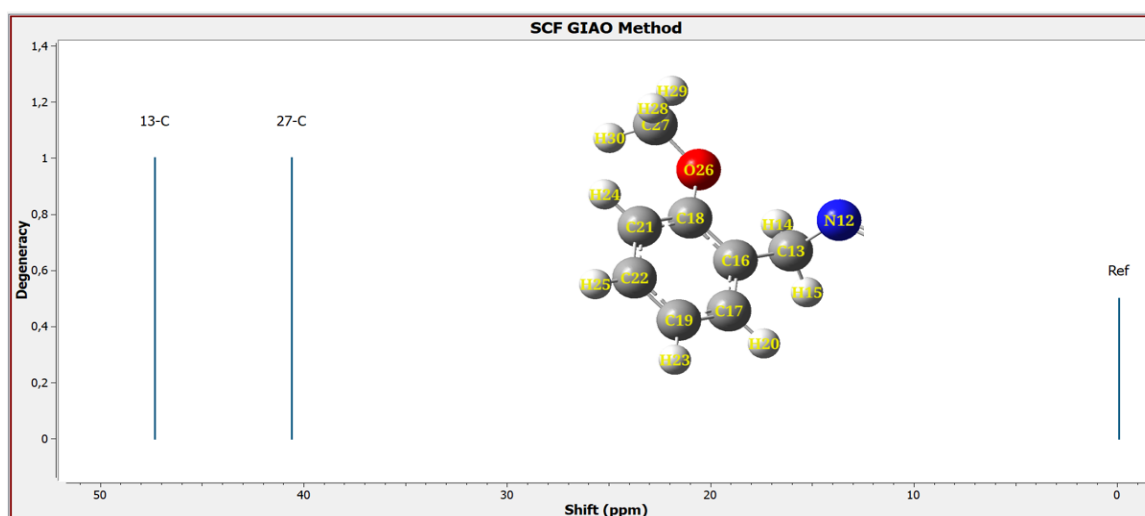


Figure.III.8. La zone aliphatique du spectre RMN^{13}C du HL.

Le spectre théorique obtenu de ligand HL montre deux pics situés dans le domaine 40.43-47.11 ppm attribués aux carbones aliphatiques du groupement méthoxyle (-OCH₃) et le groupement méthylène (-CH₂).

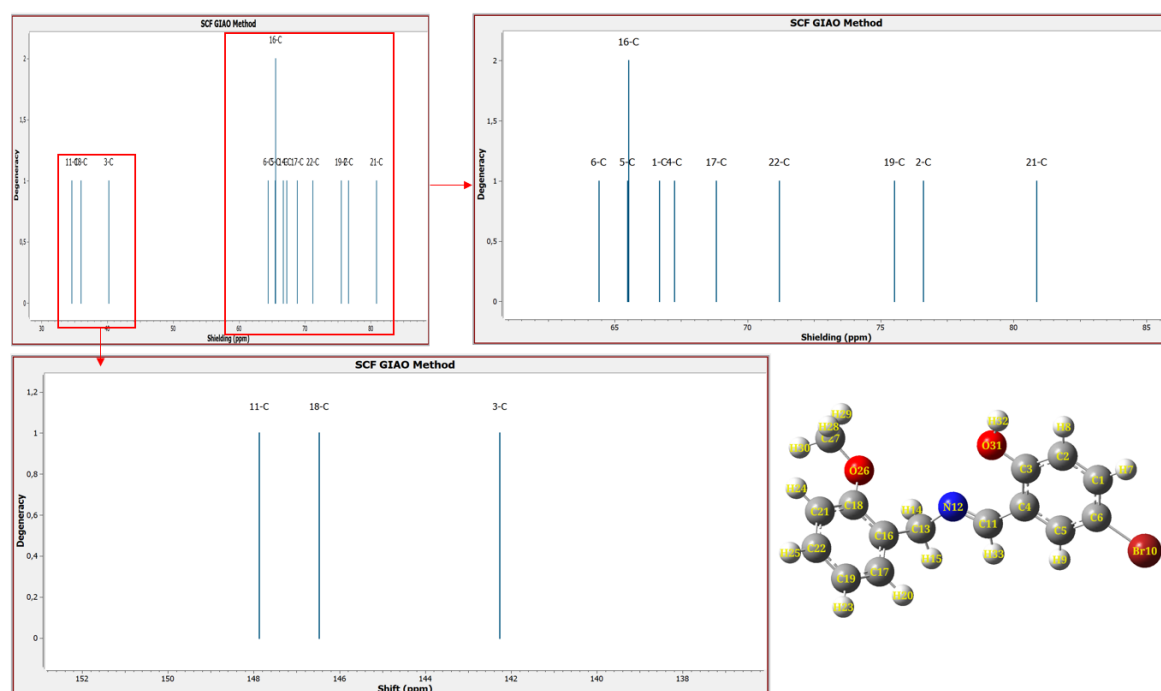


Figure.III.9. La zone aromatique du spectre RMN¹³C du HL.

Tableau.III.6. Déplacements chimiques expérimentales et théoriques de ligand HL.

Carbone	δ/Théo (ppm)	δ/Exp (ppm)
C-27	40.43	56
C-13	47.11	57
C-21	101.59	109
C-2	105.86	109
C-19	106.95	109
C-22	111.28	112
C-17	113.64	120
C-4	115.22	121
C-1	115.77	126
C-16	116.94	130
C-5	116.98	134
C-6	118.06	134
C-3	142.26	157
C-18	146.47	161
C-11	147.87	165

Les signaux obtenus dans l'intervalle 101.59-116.98 ppm sont attribués aux carbones aromatiques. Le carbone aromatique porteur de brome peut être celui donnant le signal à 118.06 ppm, et celui lié au groupement hydroxyle est responsable de signal observé à 142.26 ppm, et celui porteur de groupement méthoxyle est responsable de pic à 146.47 ppm. Finalement, le signal situé à 147.87 ppm est correspondant au carbone de la fonction imine. Les résultats théoriques obtenus sont proches aux résultats expérimentaux.

III.6.5. Etude des orbitales frontières (FMO)

Grâce à l'énergie estimée d'HOMO et LUMO par la méthode B3LYP/6-311G (d, p), nous pouvons déterminer les valeurs de gap énergétique qui représente un descripteur principal de réactivité chimiques des composés étudiés. En addition, le calcul permet d'attribuer la valeur de potentiel Le potentiel d'ionisation (I), Affinité électronique (A), Potentiel chimique (μ), Électronégativité (χ), Dureté globale (η), Mollesse (σ) et Electrophilie globale (ω). Les résultats sont regroupés dans le **Tableau.III.7**.

L'évaluation du gap énergétique entre LUMO et HOMO du HL, $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$ a permet la comparaison entre les composés étudiés, ou en trouve le gap le plus faible est celui décrit au complexe $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ par une valeur égale à **0.12 eV**, ensuite le complexe $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$ caractérisé par un gap de **0.13 eV** et finalement le ligand HL avec le gap de **0.16 eV**. Cette comparaison montre la grande réactivité des complexes par rapport au ligand, où le complexe $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ est plus réactif que le complexe $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$. La représentation des orbitales frontières est représentée dans la **(Figure.III.10)**.

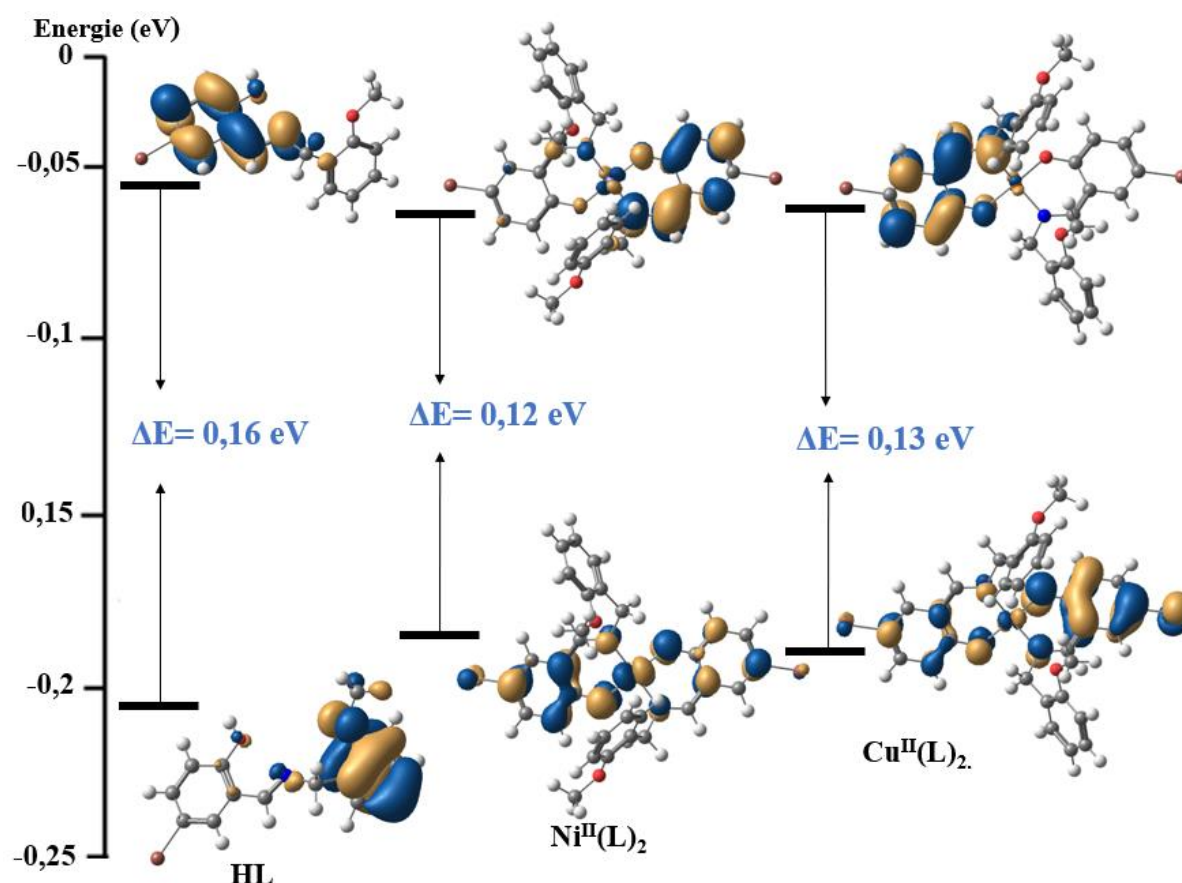


Figure.III.10. Les orbitales frontières HOMO et LUMO de HL, $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$.

Les résultats expriment une dureté (η) élevée du ligand par rapport aux complexes, montrent que le ligand HL est plus rigide et résistant que les complexes. Contrairement l'affinité électronique (A) des complexes est légèrement supérieure au celle du ligand, due aux nombres supérieurs des hétéroatomes (oxygène et azote) présents dans leurs structures, qu'ils sont décrits par ces électronégativités élevées. Les valeurs électronégativité (χ) des composés cibles, montrent que le ligand HL inclus la plus grande électronégativité par rapport aux complexes.

Le potentiel d'ionisation (IP) du ligand calculé est 0.22 a.u. , est trouvé supérieur au potentiel des complexes métalliques $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$ trouvés égales à 0.18 et 0.19 a.u. , respectivement, montrant que le ligand à une capacité supérieur de donner les électrons que les deux complexes. Ce qui également prouvé par les valeurs d'électrophile globale (ω), qui exprime le grand potentiel des complexes à accepter les électrons par rapport au ligand montrant qu'ils sont des nucléophile plus forts. Les composés caractérisés par des valeurs

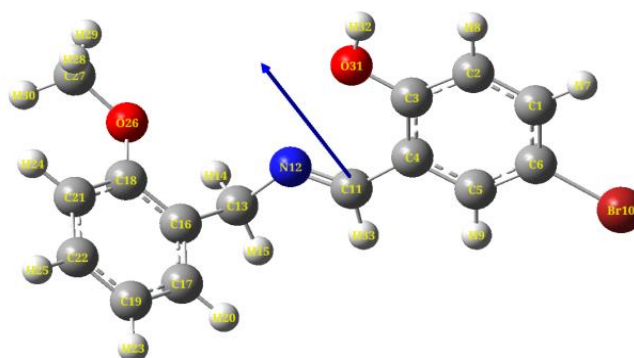
importantes de potentiel chimique (μ) sont ceux les plus réactives et le moins stables, qui est dans notre cas les complexes métalliques où le complexe $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ est celui avec le plus grand potentiel chimique.

Tableau.III.7. Les résultats des descripteurs de réactivité en (a.u) du HL, $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$.

Énergie moléculaire	HL	$\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$	$\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$
Energie totale (E_t)	-3259.534	-8220.225	-8352.352
Potentiel d'Ionisation (IP)	0.22089	0.18435	0.19687
Affinité Electronique (EA)	0.05262	0.06083	0.06085
Potentiel Chimique Electronique (μ)	-0.13675	-0.12259	-0.12886
Electronégativité (χ)	0.13675	0.12259	0.12886
Dureté Chimique (η)	0.084135	0.06176	0.06801
Indice d'Electrophilicité (ω)	0.11113	0.12166	0.12207
HOMO	-0.22089	-0.18435	-0.19687
LUMO	-0.05262	-0.06083	-0.06085
Egap	0.16827	0.12352	0,13602

Le moment dipolaire calculé pour les composés étudiés montre que le complexe $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$ représente le moment dipolaire le plus élevé évalué par 6.1303 Debye, ensuite le complexe $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ estimé comme 5.1906 Debye et finalement le ligand HL décrit par le moment dipolaire de 3.0633 Debye. Cette différence peut être expliquée par la modification de la répartition électronique après la coordination avec métal, cette coordination entraine la polarisation des liaisons et renforcent la séparation des charges positives et négatives créant alors un moment dipolaire plus important.

(a)



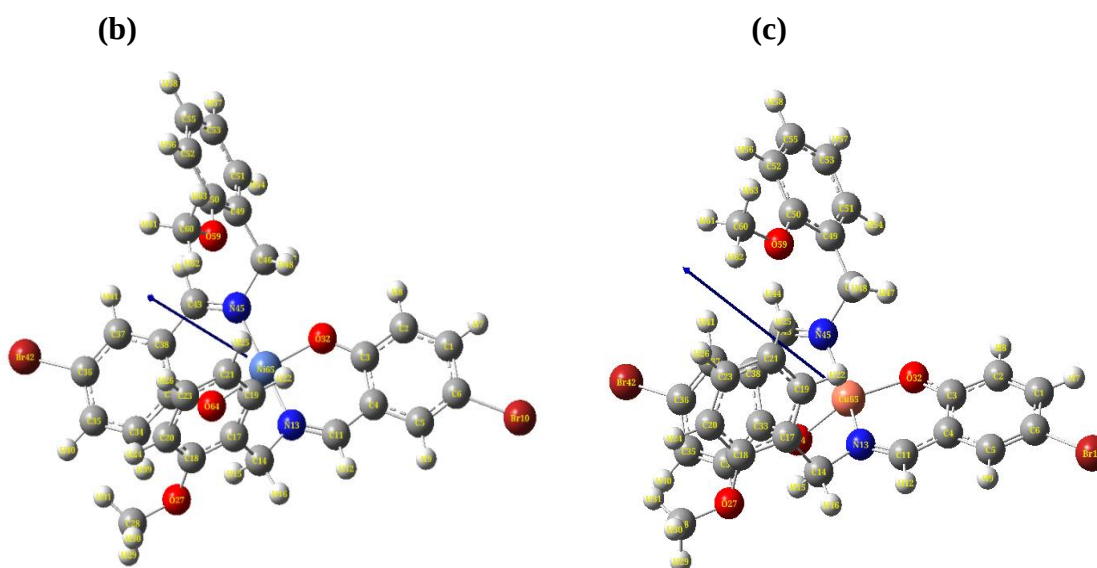


Figure.III.11. Le vecteur du moment dipolaire du ligand (a) HL, (b) $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$ (c).

Les valeurs décrivant les polarisabilités, l'anisotropie des polarisabilités et les hyperpolarisabilités des composés étudiés sont obtenus par le calcul DFT en utilisant la méthode B3LYP/6-31G(d,p). Les résultats sont représentés dans le **Tableau.III.8**.

Les valeurs de polarisabilité $\langle\alpha\rangle$ du HL, $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$ sont estimés par -115.813533 , -250.908433 et -250.975333 (a.u). L'anisotropie de la polarisabilité $\Delta\alpha$ est obtenu comme 7.399483 , 35.013914 et 35.609645 (a.u) et les valeurs d'hyperpolarisabilité $\langle\beta_{\text{tot}}\rangle$ sont évalués par 45.8748 , -23.8280 et 33.7632 (a.u).

Ces résultats montrent que les complexes métalliques sont plus polarisables que le ligand avec des amplitudes de polarisabilité deux fois plus élevées, où la coordination de métal augmente le déplacement électronique et par conséquent la réponse électronique de la molécule. L'augmentation de l'anisotropie de la polarisabilité avec la complexation exprime que les métaux provoquent une distribution électronique anisotrope, montrant une meilleure interaction avec la lumière polarisée. La valeur importante d'hyperpolarisabilité représente une activité optique non linéaire importante [42], ainsi que pour le complexe $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$. Contrairement le complexe de nickel montre une diminution d'hyperpolarisabilité qui peut être due à la symétrisation du champ de charge exprimant l'effet de nature de métal.

Tableau.III.8. Les moments dipolaires électriques (Debye), la polarisabilité (en a.u), les composants β et la valeur β_{tot} du HL, $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$.

Paramètres	HL	$\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$	$\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$
μ_x	-1.6666	-2.4325	2.5454
μ_y	2.3502	-0.4898	-0.5620
μ_z	1.0402	4.5590	-5.5484
μ_{tot}	3.0632	5.1905	6.1302
α_{xx}	-117.2145	-284.6085	-286.2100
α_{yy}	-108.3419	-218.8611	-218.5365
α_{zz}	-121.8842	-247.2557	-246.1795
α_{xy}	-1.9211	-0.1947	2.5884
α_{xz}	0.5844	-13.0576	-14.9298
α_{yz}	6.0481	-1.1864	2.0692
$\langle \alpha \rangle$	-115.813533	-250.908433	-250.975333
$\Delta \alpha^\circ$	7.399483	35.013914	35.609645
β_{xxx}	18.0923	-18.0011	17.3244
β_{xxy}	62.4806	-20.7366	-5.1531
β_{xyy}	40.7475	-70.5585	66.5465
β_{yyy}	30.4395	-65.5883	-83.3509
β_{xxz}	26.5189	50.1139	52.7222
β_{xyz}	25.4634	-10.4906	-21.4899
β_{yyz}	20.7932	-29.6804	15.5027
β_{xzz}	45.8748	-23.8280	33.7632
β_{yzz}	4.2812	10.8354	-0.0852
β_{zzz}	-7.6455	-6.4039	6.5964
β_{tot}	85.467053	124.320287	141.603079

III.6.6. Étude de la charge de Mulliken

La distribution des charges Mulliken sur le HL, $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$, est étudiée par le calcul DFT basé sur la méthode B3LYP 6-31G (d,p), les charges obtenues sont représentées dans le **Tableau.III.9**.

Tableau.III.9. La charge Mullikan des atomes de ligand HL, Ni^{II}(L)₂ et Cu^{II}(L)₂.

HL									
Atome	Valeur	Atome	Valeur	Atome	Valeur	Atome	Valeur	Atome	Valeur
1 C	-0.005844	8 H	0.093205	15 H	0.079538	22 C	-0.091160	29 H	0.128693
2 C	-0.120923	9 H	0.106514	16 C	-0.106746	23 H	0.087773	30 H	0.107684
3 C	0.178709	10 Br	-0.035264	17 C	-0.063184	24 H	0.102083	31 O	-0.307350
4 C	-0.108264	11 C	0.133712	18 C	0.211949	25 H	0.090678	32 H	0.240266
5 C	0.005479	12 N	-0.249056	19 C	-0.095551	26 O	-0.354458	33 H	0.049303
6 C	-0.203351	13 C	-0.051080	20 H	0.080691	27 C	-0.130004		
7 H	0.112353	14 H	0.128779	21 C	-0.126127	28 H	0.110956		
Ni ^{II} (L) ₂									
Atome	Valeur	Atome	Valeur	Atome	Valeur	Atome	Valeur	Atome	Valeur
1 C	-0.079795	14 C	-0.174286	27 O	-0.569750	40 H	0.145623	53 C	-0.117898
2 C	-0.133547	15 H	0.230935	28 C	-0.169080	41 H	0.151726	54 H	0.133068
3 C	0.343585	16 H	0.143134	29 H	0.169185	42 Br	0.100553	55 C	-0.135034
4 C	0.081487	17 C	0.106719	30 H	0.149897	43 C	0.089804	56 H	0.133761
5 C	-0.117139	18 C	0.251600	31 H	0.155456	44 H	0.167529	57 H	0.128411
6 C	-0.314206	19 C	-0.162010	32 O	-0.685250	45 N	-0.563489	58 H	0.131293
7 H	0.150728	20 C	-0.129150	33 C	0.346341	46 C	-0.129914	59 O	-0.554325
8 H	0.137152	21 C	-0.124653	34 C	-0.139210	47 H	0.176289	60 C	-0.174686
9 H	0.151664	22 H	0.150944	35 C	-0.083667	48 H	0.203279	61 H	0.152010
10 Br	0.108425	23 C	-0.139078	36 C	-0.311810	49 C	0.028205	62 H	0.182472
11 C	0.064048	24 H	0.129557	37 C	-0.122039	50 C	0.271830	63 H	0.148726
12 H	0.155431	25 H	0.121804	38 C	0.085075	51 C	-0.162387	64 O	-0.688246
13 N	-0.539130	26 H	0.123873	39 H	0.143910	52 C	-0.128590	65 Ni	0.802840
Cu ^{II} (L) ₂									
Atome	Valeur	Atome	Valeur	Atome	Valeur	Atome	Valeur	Atome	Valeur
1 C	-0.078143	14 C	-0.183898	27 O	-0.566863	40 H	0.147235	53 C	-0.118257
2 C	-0.137212	15 H	0.231912	28 C	-0.168584	41 H	0.150292	54 H	0.136979
3 C	0.340429	16 H	0.147885	29 H	0.171842	42 Br	0.099929	55 C	-0.134920
4 C	0.085562	17 C	0.089259	30 H	0.149747	43 C	0.099186	56 H	0.134146
5 C	-0.124555	18 C	0.253954	31 H	0.155154	44 H	0.163473	57 H	0.129905
6 C	-0.313398	19 C	-0.157223	32 O	-0.689276	45 N	-0.580576	58 H	0.132312
7 H	0.151104	20 C	-0.128527	33 C	0.340795	46 C	-0.149182	59 O	-0.559077
8 H	0.138518	21 C	-0.123192	34 C	-0.138316	47 H	0.197787	60 C	-0.175030
9 H	0.151219	22 H	0.149350	35 C	-0.081577	48 H	0.189879	61 H	0.152218
10 Br	0.108310	23 C	-0.140010	36 C	-0.310906	49 C	0.031246	62 H	0.180099
11 C	0.072431	24 H	0.131008	37 C	-0.130630	50 C	0.266221	63 H	0.149700
12 H	0.151940	25 H	0.123507	38 C	0.090831	51 C	-0.157318	64 O	-0.692388
13 N	-0.557455	26 H	0.124519	39 H	0.139243	52 C	-0.129159	65 Cu	0.866543

Les charges distribuées au niveau de ligand et les complexes sont moins localisés sur les carbones et les hydrogènes, où les carbones les plus électrophiles sont ceux liés au groupement hydroxyle, méthoxyle et azométhine, due aux effets attracteurs des hétéroatomes. Les hydrogènes caractérisés par les charges positives les plus forts sont les quels attachés au groupements méthoxyles et hydroxyle, montrant sa capacité de former des ponts hydrogène avec d'autre hétéroéléments.

Les sites riches en électrons représentant des sites nucléophiles, sont caractérisés par des électronégativités élevées décrites par des charges négatives incluant les atomes d'oxygène de groupement hydroxyle et méthoxyle, et aussi l'atome d'azote de groupement azométhine. L'atome la plus électronégatif dans le ligand est l'atome d'oxygène du groupement méthoxyle.

Les atomes donneurs portent des charges moins négatives au niveau des complexes métalliques comparant au ligand, cela est due à la distribution de la densité électronique des atomes donneurs vers métaux après la complexation. La charge initiale positive de chaque métal Nickel (+2) et Cuivre (+2) est devenue également moins positive.

III.6.6. Potentiels électrostatiques moléculaires (MEP)

Les potentiels électrostatiques moléculaires (MEP) de HL, $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$ ont été calculés par la méthode B3LYP/6-31G(d,p). La surface de potentiel électrostatique des composés étudiés est illustrée dans la **(Figure.III.12)**.

Le potentiel électrostatique moléculaire (MEP) représente la distribution électrostatique autour des atomes, en décrivant les zones riche, pauvre et neutre électriquement par une surface colorée. Les régions rouges de MEP montrent les atomes riches en électrons qui jouent le rôle des nucléophiles, cette région est distribuée principalement autour de groupement azométhine et le fragment méthoxyle dans le ligand HL et sur le groupement azométhine les noyaux aromatiques et les atomes de brome dans les complexes $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$. La surface MEP montre la distribution des sites de potentiel positifs avec une surface bleue, qui est illustrée au niveau d'hydrogène du groupement hydroxyle du ligand et sur les groupements méthyle et les hydrogènes aromatiques dans les complexes $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$, représentant des sites électrophiles.

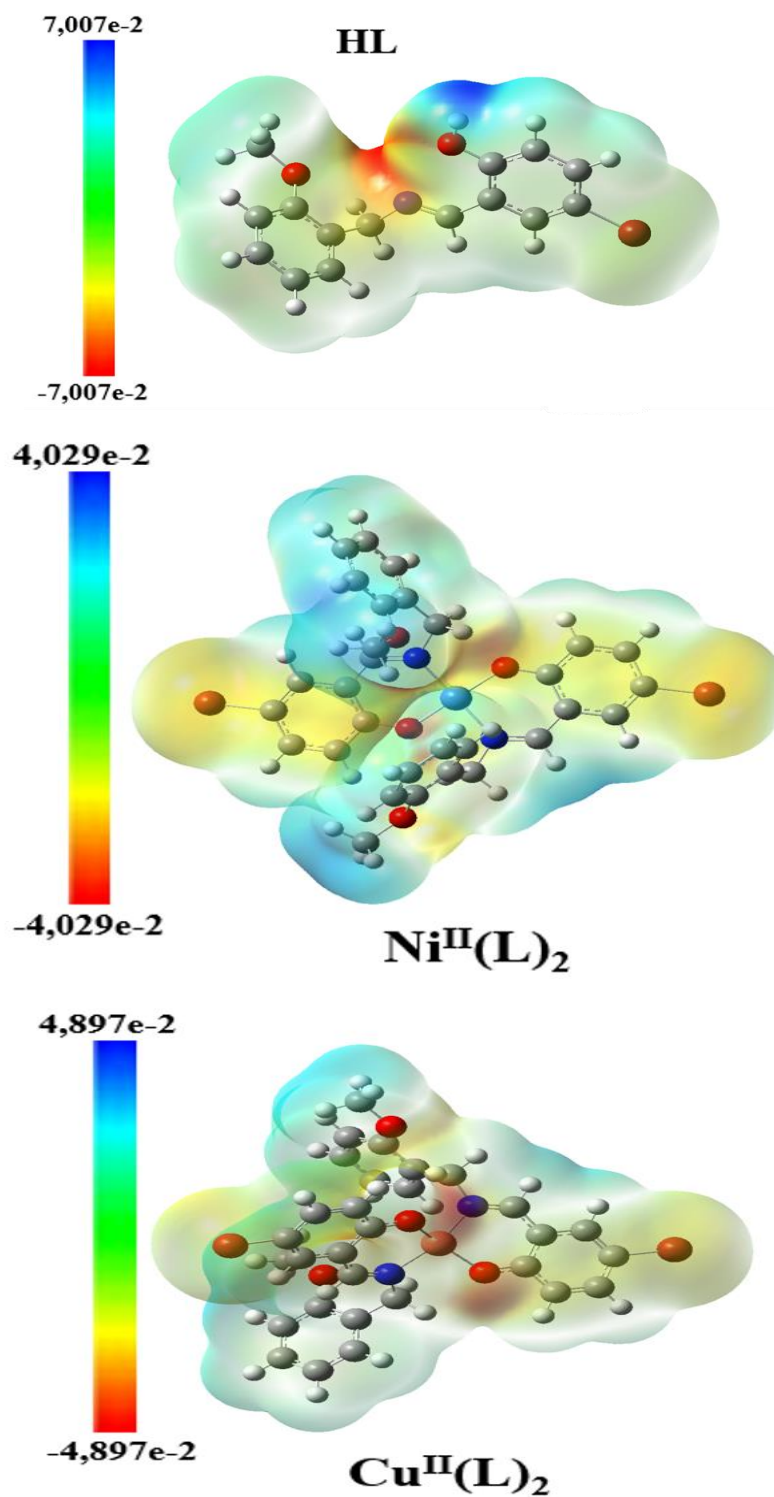


Figure.III.12. La surface MEP de ligand HL, Ni^{II}(L)₂ et Cu^{II}(L)₂.

III.6.7. Propriétés thermodynamiques

Les propriétés thermodynamiques calculés du ligand HL et les complexes métalliques ont été obtenus par la méthode DFT et la base B3LYP/6-31G(d,p), donnant les valeurs d'énergies thermiques, les capacités calorifiques et l'entropie de ces systèmes. Les valeurs attribuées sont collectées dans le **Tableau.III.10**.

Tableau.III.10. Paramètres thermodynamiques obtenus du HL, $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$.

	Énergie thermique (E) KCal/Mol	Capacité calorifique (CV) Cal/MolKelvin	Entropie (S) Cal/MolKelvin
HL			
Totale	172.322	66.349	142.355
Électronique	0.000	0.000	0.000
Translationnele	0.889	2.981	43.176
Rotationnel	0.889	2.981	35.206
Vibrationnelle	170.544	60.387	63.973
$\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$			
Totale	339.422	134.799	234.180
Électronique	0.000	0.000	0.000
Translationnele	0.889	2.981	45.493
Rotationnel	0.889	2.981	39.370
Vibrationnelle	337.644	128.838	149.318
$\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$			
Totale	338.693	135.887	238.328
Électronique	0.000	0.000	1.377
Translationnele	0.889	2.981	45.514
Rotationnel	0.889	2.981	39.429
Vibrationnelle	336.916	129.925	152.00

L'énergie thermique (E) exprimé en Kcal/mol est calculé à 298 K, exprime la somme des mouvements des atomes dans le système de type translation, rotation et vibration, les valeurs obtenues montrent que les complexes métalliques sont thermodynamiquement plus stables que le ligand. L'entropie décrit le désordre de système, qui montre avec des grandes

valeurs un grand degré de liberté, on conclure d'après les résultats que l'entropie augmente avec la complexation, ce qui expliqué par la formation des systèmes avec une taille et flexibilité supérieure.

CONCLUSION

L'étude théorique par DFT du ligand et les deux complexes métalliques donne une analyse des propriétés physico-chimiques, thermodynamique et géométriques. Les complexes métalliques montrent un écart énergétique faible, exprimant une réactivité chimique importante comparant au ligand, ainsi que les paramètres de réactivité chimiques importants. Les données spectroscopiques IR et UV-visible sont également déterminés par le calcul DFT, et comparés aux valeurs expérimentales, montrant des résultats très proches.

L'analyse des propriétés de polarisabilité montrent des propriétés optiques non linéaire intéressantes, l'ensemble des résultats obtenus exprime une relation directe avec le potentiel biologique des composés. Cette approche met en valeur le rôle des études computationnels et la simulation moléculaire dans le domaine pharmaceutique, et la conception des nouveaux agents à effet biologiques, mais ces méthodes représentent également des limites qui nécessite une confirmation expérimentale.

Références

- [1] X. Ma, "Development of Computational Chemistry and Application of Computational Methods," *J. Phys. Conf. Ser.*, vol. 2386, no. 1, 2022, doi: 10.1088/1742-6596/2386/1/012005.
- [2] Y. Zhuo, "Computational chemistry review article," *Appl. Comput. Eng.*, vol. 61, no. 1, pp. 262–273, 2024, doi: 10.54254/2755-2721/61/20240980.
- [3] N. Choudhury, "Importance of Theoretical and Computational Chemistry in State-of-the-art Chemistry Research," *Theoretical and computational chemistry*, pp. 15–19, 2024.
- [4] S.A. Rizk, I.M. Awheda et F.A. Smida, "Synthesis and DFT study of newly Schiff Base and fused heterocyclic compounds as antibacterial agent," *Journal Of Advances in Chemistry.*, vol. 16, pp. 5395-5403, 2019. <https://doi.org/10.24297/jac.v16i0.8499>,"
- [5] H. K. Dhaif, E. Q. Jasim, H. A. A. Rafid, et K. M. Mohammed, "Synthesis, Corrosion inhibition study and DFT calculation of two New Azo Compounds," *Egypt. J. Chem.*, vol. 65, no. 12, pp. 481–492, 2022, doi: 10.21608/EJCHEM.2022.113018.5142.
- [6] A. V. Makarenkov, S.S. Kiselev, E.G. Kononova, F.M. Dolgushin, A.S. Peregudov, et Y.A. Borisov, "Synthesis, Characterization and DFT Study of a New Family of High-Energy Compounds Based on s-Triazine, Carborane and Tetrazoles," *Molecules*, vol. 27, no. 21, 2022, doi: 10.3390/molecules27217484.
- [7] J. Frau et D. Glossman-Mitnik, "A conceptual DFT study of the molecular properties of glycating carbonyl compounds," *Chem. Cent. J.*, vol. 11, no. 1, pp. 1–8, 2017, doi: 10.1186/s13065-017-0239-7.
- [8] A. Esvet, R. Adem, A. Cagla, et S. Ertan, "Synthesis, Characterization, and DFT Calculation of Some New Pyrimidine Derivatives and Theoretical Studies on the Corrosion Inhibition Performance," *Iran. J. Chem. Chem. Eng.*, vol. 41, no. 5, pp. 1643–1656, 2022, doi: 10.30492/IJCCE.2021.521495.4479.
- [9] M. M. Dehkordi, M. H. Asgarshamsi, A. Fassihi, et K. K. Zborowski, "A Comparative DFT Study on the Antioxidant Activity of Some Novel 3-Hydroxypyridine-4-One Derivatives," *Chem. Biodivers.*, vol. 19, no. 3, 2022, doi: 10.1002/cbdv.202100703.
- [10] M. Farrokhnia, "Density functional theory studies on the antioxidant mechanism and

- electronic properties of some bioactive marine meroterpenoids: Sargahydroquionic acid and sargachromanol,” *ACS Omega*, vol. 5, no. 32, pp. 20382–20390, 2020, doi: 10.1021/acsomega.0c02354.
- [11] N. D. Chavan et V. Vijayakumar, “Synthesis, DFT studies on a series of tunable quinoline derivatives,” *RSC Adv.*, vol. 14, no. 29, pp. 21089–21101, 2024, doi: 10.1039/d4ra03961k.
- [12] H. A. M. Bennour, A.V. Makarenkov, S.S. Kiselev, E.G. Kononova, F.M. Dolgushin, A.S. Peregudov, Y.A. Borisov, et V.A. Ol’shevskaya, “Synthesis, characterisation and density functional theory (DFT) studies of a triazine ring with a mixed ligand Schiff base complexes,” *Results Chem.*, vol. 5, no. January, p. 100775, 2023, doi: 10.1016/j.rechem.2023.100775.
- [13] A. Işık, U. Acar Çevik, A. Karayel, I. Ahmad, H. Patel, I. Çelik, U.D. Gül, G. Bayazıt, H.E. Bostancı, A. Koçak, Y. Özkay, et Z.A. Kaplancıklı, “Synthesis, DFT Calculations, In Silico Studies, and Antimicrobial Evaluation of Benzimidazole-Thiadiazole Derivatives,” *ACS Omega*, vol. 9, no. 16, pp. 18469–18479, 2024, doi: 10.1021/acsomega.4c00543.
- [14] A.M. Hassan, B.H. Heakal, H. Khamis, G.A. El-Naeem, E. Marzouk, M.A. Abdelmoaz, et A. Younis, “Design, synthesis, DFT studies and anticancer activity of novel metal complexes containing 1,3,5-triazino[1,2-a]benzimidazole moiety using microwave as an approach for green chemistry,” *Egypt. J. Chem.*, vol. 64, no. 1, pp. 323–340, 2021, doi: 10.21608/ejchem.2020.29618.2639.
- [15] K. E. Anwer, Z. K. Hamza, et R. M. Ramadan, “Synthesis, spectroscopic, DFT calculations, biological activity, SAR, and molecular docking studies of novel bioactive pyridine derivatives,” *Sci. Rep.*, vol. 13, no. 1, pp. 1–19, 2023, doi: 10.1038/s41598-023-42714-w.
- [16] M. Nassiri, J. Salehzadeh, et Z. Dehghani, “Catalyst-free synthesis, antimicrobial evaluation, DFT, and molecular docking studies of novel spiro benzo(d)pyrrolo(2,1-b)thiazole-1,2’-indene hybrids,” *sci.rep.*, vol. 13, no.1, pp. 1-19, 2023.
- [17] H. Alhosseini Almodarresiyeh, S. Shahab, S. Kaviani, M. Sheikhi, D.V. Lopatik, Z. Kuvaeva, et H.G. Karankevich, “Synthesis, DFT study and bioactivity evaluation of new butanoic acid derivatives as antiviral agents,” *Biointerface Res. Appl. Chem.*, vol. 12,

- no. 3, pp. 3522–3539, 2022, doi: 10.33263/BRIAC123.35223539.
- [18] D. Tzankova, H. Kuteva, E. Mateev, D. Stefanova, A. Dzhemadan, Y. Yordanov, A. Mateeva, V. Tzankova, M. Kondeva-Burdina, A. Zlatkov, et M. Georgieva, “Synthesis, DFT Study, and In Vitro Evaluation of Antioxidant Properties and Cytotoxic and Cytoprotective Effects of New Hydrazones on SH-SY5Y Neuroblastoma Cell Lines,” *Pharmaceuticals*, vol. 16, no. 9, 2023, doi: 10.3390/ph16091198.
- [19] S. Khan, H. Ullah, M. Taha, F. Rahim, M. Sarfraz, R. Iqbal, N. Iqbal, R. Hussain, S.A. Ali Shah, K. Ayub, M.A. Albalawi, M.A. Abdelaziz, F.S. Alatawi, et K.M. Khan, “Synthesis, DFT Studies, Molecular Docking and Biological Activity Evaluation of Thiazole-Sulfonamide Derivatives as Potent Alzheimer’s Inhibitors,” *Molecules*, vol. 28, no. 2, 2023, doi: 10.3390/molecules28020559.
- [20] N. N. Elewa et A. F. Mabied, “Crystallographic and DFT study of novel dimethoxybenzene derivatives,” *BMC Chem.*, vol. 19, no. 1, 2025, doi: 10.1186/s13065-025-01496-0.
- [21] M. Ameer, R. Omrani, S. Taktouk, M. A. Ben Abdallah, A. R. El Ouederni, et R. Gatri, “A Convenient Synthesis of Glutarates Derivatives: Application, Theoretical DFT Calculations and Molecular Docking Study,” *Indian J. Pharm. Educ. Res.*, vol. 59, no. 3, pp. s1083–s1089, 2025, doi: 10.5530/ijper.20255204.
- [22] S. Devar, S. More, O. Patil, S. M. Basavarajaiah, G. Y. Nagesh, et S. M. Hanagodimath, “Synthesis, Spectroscopic, DFT Calculation and Molecular Docking Studies of Indole Derivative,” *J. Fluoresc.*, no. April, 2025, doi: 10.1007/s10895-025-04301-2.
- [23] H. Louis, O. Enudi, J. Odey, I. Onyebuenyi, A. Igbalagh, T. Unimuke, et T. Ntui, “Synthesis, characterization, DFT, and TD-DFT studies of (E)-5-((4,6-dichloro-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-4-hydroxy-3-(phenyldiazenyl)naphthalene-2,7-diylbis(hydrogen sulfite),” *SN Appl. Sci.*, vol. 3, no. 7, 2021, doi: 10.1007/s42452-021-04688-0.
- [24] E. Ramakrishnan, K. Balakrishnan, S. Subramanian, K. Kuppusamy et K. Senthamarai Kannan, “Synthesis, crystal structure, DFT and Hirshfeld surface analysis of 4-fluoro-N-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)benzamide,” *European Journal Of Chemistry*, vol. 1, no. 14, pp. 2-6, 2023.
- [25] S. Tighadouini, R. Benabbes, M. Tillard, D. Eddike, K. Haboubi, K. Karrouchi, et S.

- Radi, "Synthesis, crystal structure, DFT studies and biological activity of (Z)-3-(3-bromophenyl)-1-(1,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-hydroxyprop-2-en-1-one," *Chem. Cent. J.*, vol. 12, no. 1, pp. 1–11, 2018, doi: 10.1186/s13065-018-0492-4.
- [26] R. Singh, P. Shrivastava, et M. S. Bhadauriya, "Synthesis, Characterization and Density Functional Theory (DFT) Studies of S-benzyl β -N-(4-NN bischloroaminophenylmethylene) dithiocarbazate," *Orient. J. Chem.*, vol. 41, no. 2, pp. 482–489, 2025, doi: 10.13005/ojc/410217.
- [27] V. Preethi, V. G. Vijukumar, S. AnilaRaj, et V. G. Vidya, "Synthesis, characterization, DFT studies and evaluation of the potential anti-tumour activity of nicotinic hydrazide based Schiff base using in vitro and molecular docking techniques," *Heliyon*, vol. 10, no. 9, p. e29689, 2024, doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e29689.
- [28] S. El-Kalyoubi, S. A. El-Sebaey, A. M. Rashad, H. A. AL-Ghulikah, M. M. Ghorab, et S. M. Elfeky, "Synthesis, DFT calculations, and anti-proliferative evaluation of pyrimidine and selenadiazolopyrimidine derivatives as dual Topoisomerase II and HSP90 inhibitors," *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, vol. 38, no. 1, p., 2023, doi: 10.1080/14756366.2023.2198163.
- [29] T. X. Nguyen Phan, "a Density Functional Theory Study of Antioxidant Activity of Isothiocyanates in Broccoli Sprouts (*Brassica Oleracea* L.)," *Vietnam J. Sci. Technol.*, vol. 54, no. 2C, p. 306, 2018, doi: 10.15625/2525-2518/54/2c/11851.
- [30] E. Kamel, A. Bin-Ammar, A. El-Bassuony, M. Alanazi, A. Altharawi, A. Ahmeda, A. Alanazi, A. Lamsabhi, et A. Mahmoud, "Molecular modeling and DFT studies on the antioxidant activity of *Centaurea scoparia* flavonoids and molecular dynamics simulation of their interaction with β -lactoglobulin," *RSC Adv.*, vol. 13, no. 18, pp. 12361–12374, 2023, doi: 10.1039/d3ra01661g.
- [31] P. Alov, I. Tsakovska, et I. Pajeva, "Computational Studies of Free Radical-Scavenging Properties of Phenolic Compounds," *Curr. Top. Med. Chem.*, vol. 15, no. ii, pp. 85–104, 2015.
- [32] Y. Hou, Y. Wang, X. Tan, Y. Wang, W. Li, et X. Li, "Investigating the Antioxidant Efficiency of Tea Flavonoid Derivatives: A Density Functional Theory Study," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 26, no. 6, pp. 1–14, 2025, doi: 10.3390/ijms26062587.

- [33] A. H. Kianfar, H. Farrokhpour, P. Dehghani, et H. R. Khavasi, "Experimental and theoretical spectroscopic study and structural determination of nickel(II) tridentate Schiff base complexes," *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, vol. 150, no. October 2018, pp. 220–229, 2015, doi: 10.1016/j.saa.2015.05.084.
- [34] A. Akbari et Z. Alinia, "Synthesis, characterization, and DFT calculation of a Pd(II) schiff base complex," *Turkish J. Chem.*, vol. 37, no. 6, pp. 867–878, 2013, doi: 10.3906/kim-1207-74.
- [35] R. Zia-urA. Shah, K.S. Munawar, A.A. Khan, R. Abbasi, M.A. Yameen, A.M. Khan, A.R. Khan, I.Z. Qureshi, et H.B. Kraatz, "Synthesis, spectroscopic characterization, DFT optimization and biological activities of Schiff bases and their metal (II) complexes," *J. Mol. Struct.*, vol. 1145, pp. 132–140, 2017, doi: 10.1016/j.molstruc.2017.05.098.
- [36] P. Tyagi, S.Chandra, B.S. Saraswat et D. Yadav, "Design, spectral characterization, thermal, DFT studies and anticancer cell line activities of Co(II), Ni(II) and Cu(II) complexes of Schiff bases derived from 4- amino-5-(pyridin-4-yl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol," *Molecular and Biomolecular Spectroscopie.*, vol. 145, pp. 155-164 , 2015.
- [37] M. Yahyaoui, A. Bouchama, B. Anak, C. Chiter, A. Djedouani, et F. Rabilloud, "Synthesis, molecular structure analyses and DFT studies on new asymmetrical azines based Schiff bases," *J. Mol. Struct.*, vol. 1177, pp. 69–77, 2019, doi: 10.1016/j.molstruc.2018.09.039.
- [38] L. H. Abdel-Rahman, A. M. Abu-Dief, H. Moustafa, et S. K. Hamdan, "Ni(II) and Cu(II) complexes with ONNO asymmetric tetradentate Schiff base ligand: synthesis, spectroscopic characterization, theoretical calculations, DNA interaction and antimicrobial studies," *Appl. Organomet. Chem.*, vol. 31, no. 2, 2017, doi: 10.1002/aoc.3555.
- [39] P. R. Helft, J. E. Slaven, A. H. Cottingham, M. A. R. Ma, et A. M. Torke, "A novel copper (II) complex containing a tetradentate Schiff base: Synthesis, spectroscopy, crystal structure, DFT study, biological activity and preparation of its nano-sized metal oxide," *Molecular structure.*, vol. 1134, pp. 706-714, 2018, doi: 10.1016/j.molstruc.2017.01.026.This.
- [40] S. A. Beyramabad, M. Javan-Khoshkholgh, N.J. Ostad, A. Gharib, M. Ramezanzadeh,

- M. Sadeghi, A. Bazian, et A. Morsali, "Spectroscopic (Ft-Ir, Nmr, Uv-Vis, Fluorescence) and Dft Studies (Molecular Structure, Ir and Nmr Spectral Assignments, Nbo and Fukui Function) of Schiff Bases Derived from 2-Chloro-3-Quinolinecarboxaldehyde," *J. Struct. Chem.*, vol. 59, no. 6, pp. 1342–1352, 2018, doi: 10.1134/S0022476618060136.
- [41] P. T. Taslı, A. Bayrakdar, O. O. Karakus, H. H. Kart, et Y. Koc, "Synthesis and Characterization of Three Novel Schiff Base Compounds: Experimental and Theoretical Study," *Оптика И Спектроскопия*, vol. 119, no. 3, pp. 476–476, 2015, doi: 10.7868/s0030403415090263.
- [42] G. A. Mirdan, M.A. Hassan, M.Y. Kadhum, C.A. Emshary, K.A. Hussein, H.A. Sultan, S.M.H. Ismael, et H.A. Abdullmajed, "Study of DFT, Synthesis, and Nonlinear Optical Properties of a Schiff Base Compound," *J. Fluoresc.*, 2025, doi: 10.1007/s10895-025-04235-9.
- [43] H. Muğlu, F. Sönmez, M. S. Çavuş, B. Z. Kurt, et H. Yakan, "New Schiff bases based on isatin and (thio)/carbohydrazone: preparation, experimental–theoretical spectroscopic characterization, and DFT approach to antioxidant characteristics," *Res. Chem. Intermed.*, vol. 49, no. 4, pp. 1463–1484, 2023, doi: 10.1007/s11164-022-04908-1.
- [44] V. E. Atalay, I. S. Atish, K. F. Shahin, E. S. Kashikchi, et M. Karahan, "A DFT study: ranking of antioxidant activity of various candidate molecules," *UNEC J. Eng. Appl. Sci.*, vol. 2, no. 1, pp. 33–40, 2022.
- [45] S. Hamadouche, A. Ounissi, K. Baira, N. Ouddai, M. Balsamo, A. Erto, et Y. Benguerba, "Theoretical evaluation of the antioxidant activity of some stilbenes using the Density Functional Theory," *J. Mol. Struct.*, vol. 1229, p. 129496, 2021, doi: 10.1016/j.molstruc.2020.129496.

Chapitre IV

INTRODUCTION

Au but de la minimisation des travaux expérimentaux qui étudient la relation structurale entre les molécules et les macromolécules biologiques [1], et contrôler le choix d'analyses des molécules avant sa conception, le Docking moléculaire est une des techniques *in silico* les plus fiables utilisées dans le domaine de bio-informatique [2] qui montre une alternative des tests expérimentaux. Le Docking moléculaire est souvent impliqué dans la recherche des nouveaux agents thérapeutiques, par l'analyse des différentes réactions biologiques entre les molécules et les cibles biologiques dans l'organisme et plus précisément au niveau des protéines et des enzymes [3].

Le processus du développement des médicaments ne compte complet qu'après l'étude des propriétés pharmacocinétiques et toxicologiques, appelée l'étude ADMET (Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion et Toxicité) [4]. Cette évaluation permet la prédiction de la biodisponibilité du candidat et ces risques potentiels pour l'organisme [5]. Cette étape est essentielle due au grand nombre des candidats échoués en phase préclinique ou clinique [6] en raison de ces propriétés pharmacocinétiques défavorables malgré son potentiel thérapeutique fort [7].

Ce chapitre donne une simulation de ligand HL et des complexes $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$, cette étude est réalisée en deux étapes principales ; la première étape consiste à l'analyse par Docking moléculaire du ligand et ses complexes métalliques avec nombres des cibles biologiques testant ses pouvoir inhibiteurs, et les différentes interactions entre nos candidats et les sites actifs de ces cibles, afin d'évaluer le potentiel inhibiteur d'uréase, acétylcholinestérase et butyrylcholinestérase. La deuxième partie consiste à l'étude ADMET de ces composés en utilisant des serveurs de prédiction et des modèles d'illustrations des paramètres pharmacocinétiques.

IV.1. SIMULATION PAR DOCKING MOLECULAIRE

Le Docking moléculaire est un des outils de modélisation les plus utilisés pour l'analyse des interactions formées à l'échelle atomique, cette étude réalise une simulation, conformation et l'orientation des ligands dans la poche biologique cible [8]. En estimant l'affinité du ligand avec la protéine par l'étude des interactions présentes entre les acides aminés du site actif [9] et la molécule testée en différentes conformations [10], dont la meilleure conformation prédite est celle décrite par l'énergie la plus basse [11], cette étude peut donner une prédiction sur la puissance thérapeutique d'un composé candidat avec les cibles biologiques [12].

IV.1.1. Préparation du récepteur

Les protéines ciblées pour l'étude Docking sont disponibles dans la base des données internationale (PDB), qui représente une source des macro molécules biologiques. C'est possible de télécharger le fichier (.pdb) de la protéine par l'introduction de son code PDB, obtenant la structure 3D ainsi que ses caractéristiques comprenant ces co-ligands et ces propriétés cristallines.

IV.1.2. Préparation du ligand

Les structures organiques utilisés comme des ligands pour cette étude doit être représentées en forme tridimensionnelle et en format (. Pdbqt), ils peuvent être obtenus par les logiciels de conversion comme le Open Babel. Après son optimisation géométrique par Gaussian09, obtenant le fichier utilisé pour la conversion en format (.log). Le ligand et le récepteur préparés en format convenable sont ensuite introduits pour l'analyse Docking moléculaire comme un complexe, afin d'examiner les interactions attribuées.

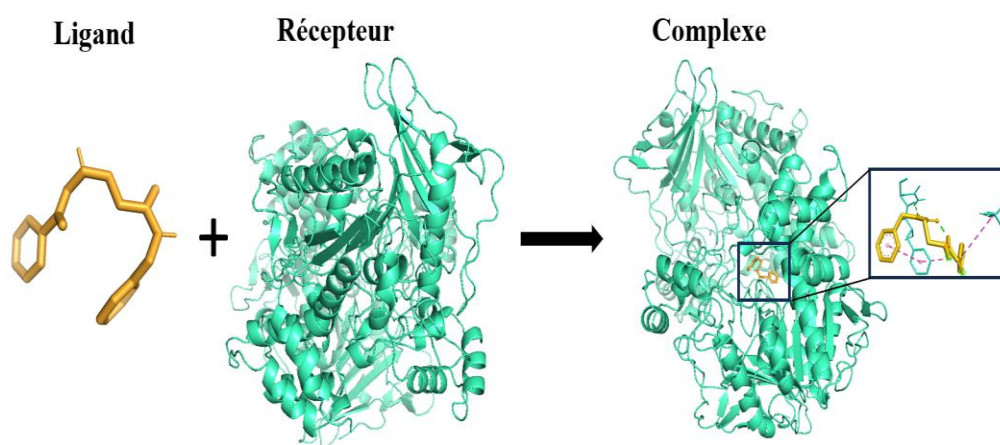


Figure. IV.1. Le complexe ligand-récepteur.

IV.2. LES OUTILS COMPUTATIONNELS

L'analyse théorique par Docking moléculaire fait intervenir plusieurs logiciels et serveurs de bio-informatique en parallèle avec les bases des données, afin d'attribuer des résultats bien fiables et précis. Ce processus est élaboré en plusieurs étapes qui commencent par la préparation de ligand et du récepteur en format lisible par logiciel, la détermination de site actif et les coordonnées de la boîte de grille, le choix des algorithmes de calcul, et finalement l'obtention et la visualisation des résultats [13].

IV.2.1. Auto Dock

L'auto Dock représente un logiciel qui est largement utilisé pour le Docking moléculaire [14], il permet d'étudier l'affinité entre ligand et récepteur qu'ils sont utilisés en format de fichier (.pdbqt), par le calculs énergétique des conformations possibles du ligand dans la poche de site actif de la protéine, ainsi que la détermination de type des interactions formées et ces distances.

IV.2.2. Auto dock Tools

Une interface graphique utilisée en parallèle avec logiciel Auto Dock, afin de préparer les fichiers input. Son rôle principal est la conversion des fichiers en format (.pdbqt), l'ajout des charges du ligand, l'élimination des molécules d'eau et la fixation des coordonnées et de volume de la boîte de grille. Cette interface représente également un outil de visualisation des résultats obtenus [15].

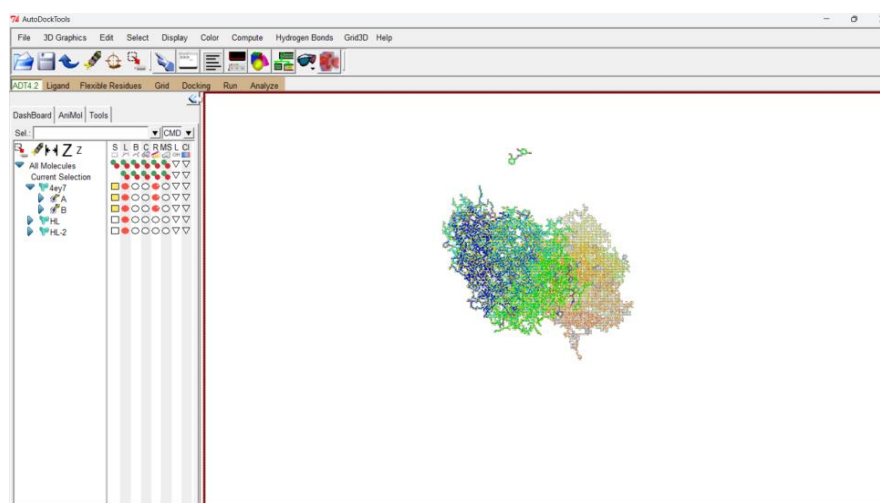


Figure. IV.2. Interface d'Auto Dock tools.

IV.2.3. BIOVIA Discovery Studio Visualiser

Un logiciel spécialisé dans la visualisation graphique des molécules et des biomolécules, généralement dans le domaine de développement des médicaments, permettant la simulation, la visualisation et l'analyse des résultats de Docking en 2D et en 3D. Il est aussi utilisé pour préparer les protéines et prédire les coordonnées de leurs sites actifs [16].



Figure. IV.3. Interface de BIOVIA Discovery Studio Visualiser.

IV.2.4. PyMol

PyMol est un des programmes de visualisation avancé les plus puissants utilisés en bio-informatique, permettant d'effectuer la simulation des interactions entre le ligand et la protéine en 3D. Ce programme permet également l'attribution des différents modèles de modélisation des complexes et leur environnement voyant les différents détails comme le nom et le nombre d'acide aminé inclus dans l'interaction ligand-récepteur [17].

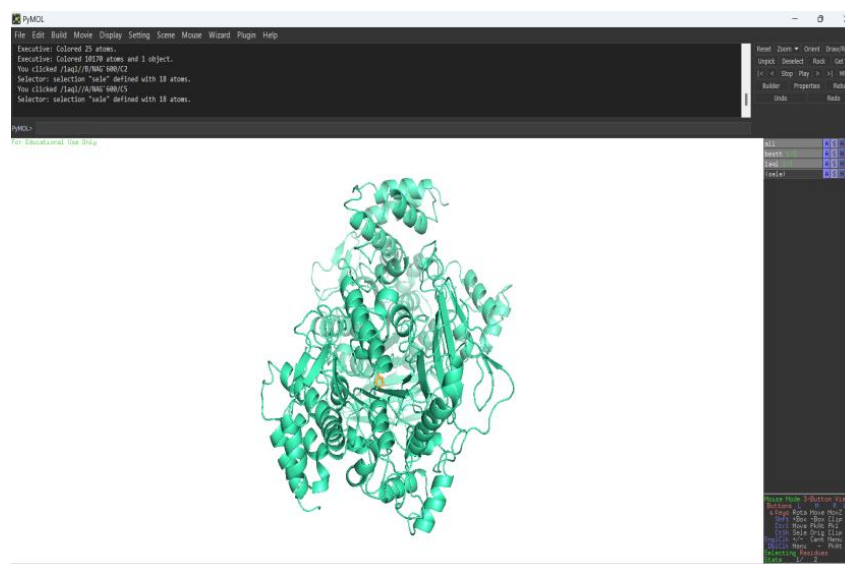


Figure. IV.4. Interface de PyMol.

IV.3. COMPLEMENTARITE STRUCTURALE PROTEINE-LIGAND

La complémentarité structurale est exprimée par l'ajustement spatial et chimiques entre le ligand et la poche de site actif, en deux formes principales notamment la complémentarité géométrique et la complémentarité physico-chimiques. La complémentarité physico-chimique peut être étudiée par la simulation des interactions ligand-protéine, qui est basée sur l'étude des énergies requises par ces liaisons entre le site actif et la molécule étudiée. Les interactions formées peut être des liaisons covalentes ou non covalentes [18].

Les liaisons hydrogènes

Les ponts hydrogènes sont des interactions formées entre un hydrogène liée à un hétéroatome électronégatif, avec un hétéroatome de la même nature. Ces liaisons peut se former à partir d'une distance de 0.8 et 2.8 Å, ces contacts jouent un rôle très important pour la stabilité, flexibilité et potentiel biologique des molécules [19].

Les interactions de Van der Waals

Ce type des interactions est créés entre deux dipôles (deux molécules), qui représentent des nuages électroniques interagissent entre eux d'une façon permanente, à distance de l'ordre de 3 à 4 Å. Bien que très faibles, ce type des liaisons devient aussi fort quand il est formes par plusieurs atomes dans le complexe, assurant sa stabilité et spécificité.

Les interactions hydrophobes

Les interactions hydrophobes sont formées entre deux espèces non polaires, où le site actif de la protéine peut contenir des acides aminés hydrophobes citant la leucine, la valine et la phénylalanine. Les liaisons présentes entre ces dernier et le ligand renforce la stabilité du complexe des deux.

Les interactions électrostatiques

Ce type d'interaction résultent des forces d'attraction entre les charges opposées, et donne une grande stabilité au complexe formé à travers les liaisons ioniques entre les acides aminés chargées et les groupements fonctionnels du ligand. Ce type des interactions sont lies au pH du milieu qui contrôle la protonation des groupements et leur pouvoir de formes des liaisons à longue distance.

IV.4. ETUDE ADMET (ABSORPTION, DISTRIBUTION, METABOLISME, EXCRETION ET TOXICITE)

La pharmacocinétique est une méthode d'explorer l'aptitude médicamenteuse d'un composé avec un potentiel thérapeutique [20], pour analyser sa facilité d'introduction et d'absorption et sa relation avec certains paramètres structurels. Pour évaluer cette dernière, il faut mettre en considération les critères de différentes étapes impliquées dans le processus, citant l'Absorption (A), la Distribution (D), le Métabolisme (M) et l'Excrétion (E). En plus, un candidat thérapeutique doit présenter un profil de sécurité acceptable dans toutes les études toxicologiques (T) requises [21].

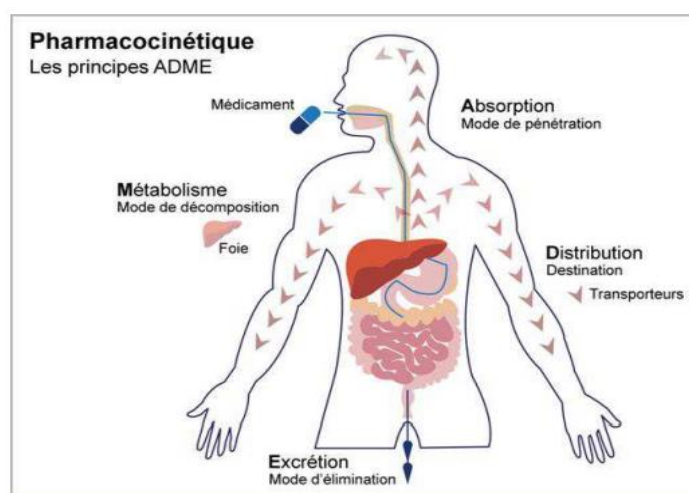


Figure. IV.5. Les paramètres ADME.

IV.4.2. Les étapes ADMET

Absorption

L'introduction d'une molécule thérapeutique dans l'organisme plus précisément à la circulation sanguine, est contrôlée par les propriétés pharmacocinétiques du composé qui influence sa biodisponibilité. Cette dernière qui exprime la dose administrée pour atteindre la circulation générale, aussi la voie et la vitesse d'administration dans le corps [22].

Distribution

La deuxième étape après l'entrée du médicament dans le corps par différentes voies comme la voie orale ou la voie intraveineuse, est la phase de distribution dans différents liquides physiologiques de l'organisme (plasma, liquide intracellulaire...) [23]. La répartition de médicament dans le système sanguin et la diffusion tissulaire, est influencée par les propriétés structurales et les propriétés physico-chimiques de la molécule [24], notamment le poids

moléculaire, le degré d'ionisation, la lipophilie ainsi que la perméabilité membranaire de la molécule. La distribution peut être également influencée par des éléments physiologiques comme les barrières physiologiques sélectives, citant la barrière hémato-encéphalique.

Métabolisme

Le métabolisme représente la troisième étape de processus ADMET, il exprime la transformation biochimique du médicament par le système enzymatique de l'organisme qui implique sa conversion en métabolite médicamenteux sous forme d'un produit actif au but de faciliter son élimination. Cette étape est généralement finalisée au niveau de foie, les reins et la muqueuse intestinale [25], la compréhension de cette étape permet la prédiction du comportement des médicaments et les interactions médicamenteuses.

Excrétion

L'excrétion décrit la dernière étapes du processus qui consiste sortie du médicament et ces métabolites du corps, c'est le processus physiologique d'élimination de la circulation systémique, soit sous forme inchangée, soit sous forme de produits de dégradation qui peuvent être des espèces inactivées ou même toxiques [26] par les reins, le foie ou par des voies secondaires comme l'excrétion pulmonaire, la sudation ou la salivation. L'élimination est influencée par un nombre des paramètres, comme la lipophilie de médicaments, son poids moléculaire et les liaisons formées avec les protéines plasmatiques.

Toxicité

La toxicité décrit le degré auquel une substance représente un risque sur les organes, ou peut endommager une sous-structure de l'organisme, elle représente un des principaux facteurs de retrait des médicaments [27]. Le test de toxicité représente un stage très important de développement des médicaments ou il faut étudier leur risque de causer une hépatotoxicité, cardiotoxicité ou endommager le système nerveux. Pour examiner la toxicité on vise les marges de sécurité entre la dose thérapeutique et la dose qui peut être toxique, par des notions comme l'index thérapeutique DL_{50} .

IV.4.3. Descripteurs physico-chimiques

Les paramètres décrivant les étapes ADMET peut-être regroupés comme suit :

Absorption gastro-intestinale

L'absorption du médicament est le premier pas du traitement, par l'accès au sang et atteindre la cellule cible, pour cela le médicament il doit être capable de traverser le tube digestif vers la circulation systémique, par les barrières du tractus gastro-intestinal. La facilité de ce

trajet dépend des propriétés physicochimiques de médicament ainsi que le pH gastrique et la mobilité intestinale [28].

La perméabilité hémato-encéphalique (PHE)

La barrière hémato-encéphalique (BHE) est une barrière physiologique présente dans le cerveau qui balance le milieu homéostatique dans le cerveau, en le séparant du sang et joue le rôle de protection de cerveau. Cette barrière joue le rôle d'un filtre pour les molécules qui pénètrent le cerveau, spécialement celles qui sont destinées à agir sur le système nerveux central. Une molécule qui peut pénétrer la membrane hémato-encéphalique doit représenter des paramètres spécifiques de poids moléculaire et flexibilité structurale [29].

L'inhibition des Cytochromes P450

Les cytochromes P450 (CYP) sont des protéines localisées dans le foie et l'intestin, ils jouent le rôle de biotransformation de nombreuses molécules dans le corps, l'activité élevée de ces enzymes donne une biotransformation plus rapide des médicaments et par conséquent un métabolisme plus rapide. La désactivation ou l'inhibition de cette protéine modifie la biodisponibilité du médicament par la formation des interactions médicamenteuses plus fortes dans le corps [30].

IV.4.4. Descripteurs de toxicité

La toxicité décrit un facteur essentiel dans l'investigation thérapeutique, l'évaluation de la sécurité représente une obligation dans les phases des essais précliniques et cliniques. La toxicité peut être évaluée *in silico* basant sur les paramètres de toxicité [31].

Le test du mutagénicité d'AMES

Un des plus graves risques sur la santé qui peut exister sont les risques de mutagénicité, qui peut conduire aux mutations au niveau de l'ADN, et causer le cancer. Le test AMES est justement utilisé pour la prédiction du risque chimique des molécules sur le corps [32].

Le test d'inhibition de human Ether-a-go-go-Related Gene (hERG)

Le blocage des canaux des ions de potassium des membranes cellulaires human Ether-a-go-go-Related Gene (hERG) provoque des maladies cardiaques comme le Syndrome du QT long (SQTL) qui conduit aux troubles de rythme et par conséquent à une fonction cardiaque endommagée et parfois à la mort, le test de toxicité cardiaque peut être prédit par l'inhibition de hERG1 et hERG2 [33].

Sensibilité cutanée

L'irritation de la peau représente une réaction immunologique défavorable, Un médicament peut provoquer une allergie ou une inflammation comme un résultats immunitaire médiée par les lymphocytes T en deux étapes notamment la sensibilisation et le déclenchement. ce phénomène peut être évalué *in vivo* ou *in silico* permettant la prédiction la sécurité de médicament [34].

Hépatotoxicité

Les dommages provoqués aux foie sous forme d'inflammation ou la nécros, représente un grand danger sur la santé et facteur majeur de retrait de marché, cela nous a obligé à prédire les descripteurs d'hépatotoxicité au but de minimiser les effets secondaires du médicament sur le foie [35].

IV.4.5. Règle de Lipinski

La règle de Lipinski également appelée « règle de 5 » proposé en 1997 montre les conditions de biodisponibilité d'un composé candidat quand il est pris par voie orale [36]. En basant sur des critères structuraux, comme le poids moléculaire et la flexibilité du médicament. Un composé disponible oralement est celui qui ne viole pas plus d'une des critères suivants.

- Le poids moléculaire (PM) ≤ 500 daltons (Da).
- Le nombre d'accepteurs de liaison hydrogène (O et N) ≤ 10 .
- Le nombre de donneurs de liaison hydrogène (OH et NH) $H \leq 5$.
- Une lipophilie ($\log P$) ≤ 5 .

IV.5. MODELISATION MOLECULAIRE DU LIGAND HL ET DES COMPLEXES $Ni^{II}(L)_2$ ET $Cu^{II}(L)_2$

IV.5.1. Préparation des protéines

Les structures cristallisées des enzymes uréase, acétylcholinestérase et butyrylcholinestérase sont téléchargées de la banque des données (PDB) en format (.pdb) avec les identifiants 3LA4, 4EY7 et 4BDS représentées dans la (**Figure. IV.12**). Les enzymes ciblées sont traitées par l'auto Dock Tools. Ce dernier nous permet de préparer le cite actif de chaque protéine avant lancer l'étude Docking, par l'élimination des molécules d'eau, ensuite l'élimination des ligands complexés avec le récepteur. Les hydrogènes polaires sont ensuite ajoutés et les charges kollman sont distribués, et les coordonnées de boite de grille sont ensuite fixés comme représentés dans **Tableau.IV.1**.

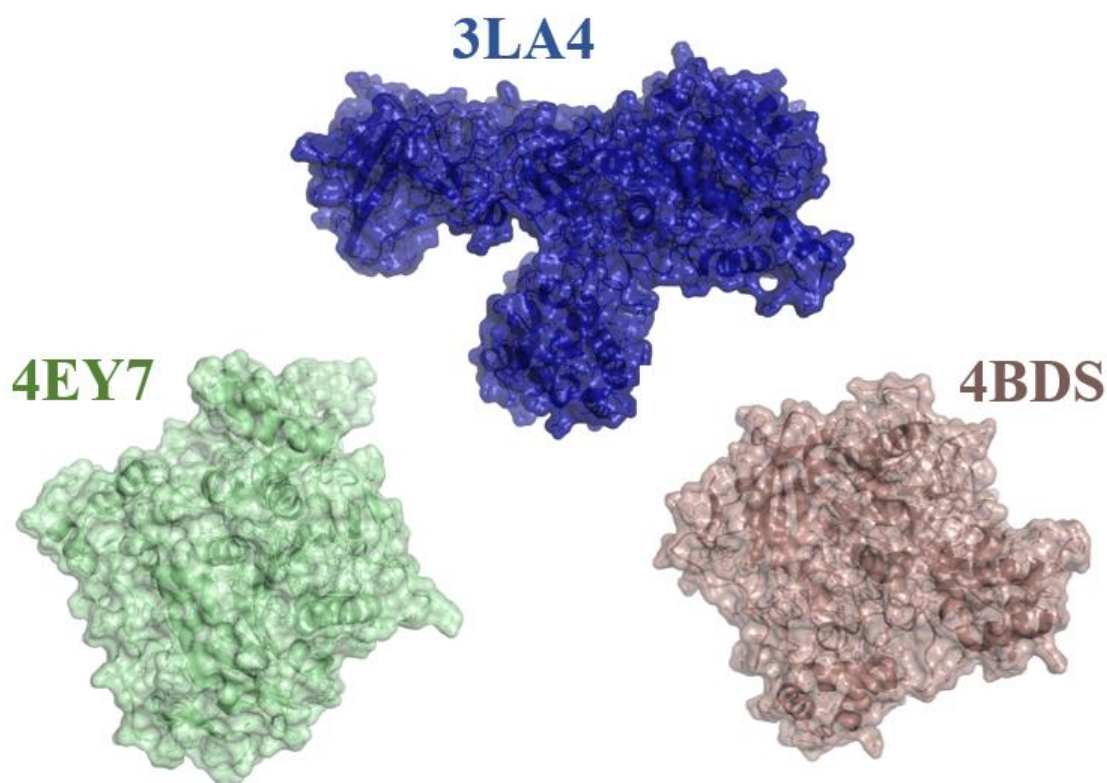


Figure. IV.6. Les protéines cibles uréase (3LA4), acétylcholinestérase (4EY7) et butyrylcholinestérase (4BDS).

La définition du site actif des protéines est passé par certaines étapes pour préciser les paramètres de boîte de grille comme le volume, la distance et les coordonnées du centre actif qui vont établir l'étude conformationnelle des ligands. Pour chaque protéine ciblée la boîte de grille est décrite par un volume $40 \times 40 \times 40 \text{ \AA}^3$, afin de garantir l'étude complète de la zone active. La distance séparant entre la boîte de grille et son centre précisée par $0.375 \text{ \AA}$ pour chaque enzyme, pour une analyse précise des différentes conformations.

Tableau.IV.1. Les coordonnées de boîte de grille des protéines 3LA4, 4EY7 et 4BDS.

PDB ID	Urease			Acetylcholinesterase			Butyrylcholinesterase		
	3LA4			4EY7			4BDS		
Valeurs	X	Y	Z	X	Y	Z	X	Y	Z
	-55.119	-22.607	86.045	8.480	-58.640	136.614	-12.933	-21.723	-40.601

IV.5.2. Préparation des ligands

Les structures tridimensionnelles du HL, $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$ ont été initialement dessinés par l'interface graphique Gauss View 6.0 (Figure. IV.13).

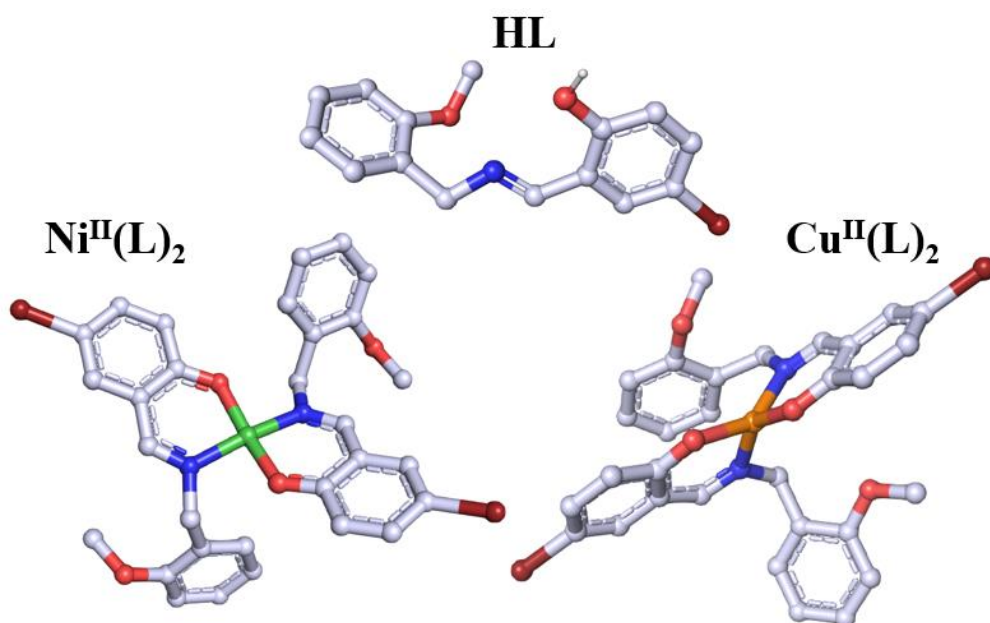


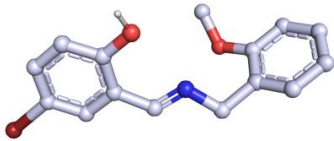
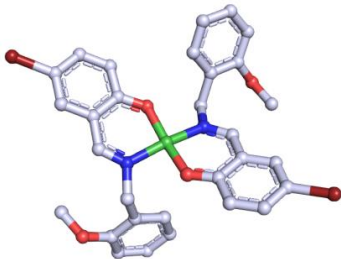
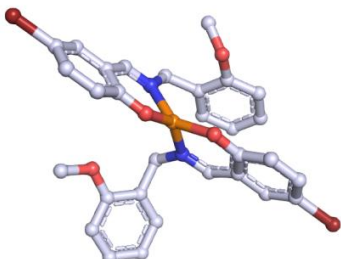
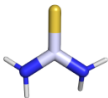
Figure. IV.7. Structures optimisées des composés étudiés.

IV.6. DISCUSSION DES RESULTATS

IV.6.1. Simulation d'inhibition d'uréase

L'évaluation du pouvoir inhibiteur de récepteur d'uréase identifié sous (ID :3LA4) en interaction avec HL, $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$, est basée sur la détermination d'énergie de liaison exprimée en Kcal/mol, reflétant l'affinité du ligand avec la protéine. La fiabilité de cette analyse est vérifiée par la valeur de RMSD (Root Mean Square Deviation). L'efficacité des composés étudiés est évaluée par la comparaison avec le standard thio-urée. Les résultats sont représentés dans le **Tableau.IV.2**.

Tableau.IV.2. Les énergies de liaisons et les valeurs RMSD pour l'inhibition d'uréase.

	Composé	Energie de liaison	RMSD
HL		-5.88	1.73
Ni ^{II} (L) ₂		-8.32	2.59
Cu ^{II} (L) ₂		-8.59	2.64
Thio-urée		-3.07	0.85

Les énergies de liaison obtenue par la prédiction de Docking molécules a montré un pouvoir inhibiteur très important de ligand et ses complexes, spécialement celui observée au niveau des complexes métalliques.

Ligand HL : Forme des interaction hydrogène conventionnels avec **ASP 730** (1.803 Å) et **LYS 716** (2.127 Å), des interactions hydrophobiques avec **PRO 717** (5.744 Å), **MET 746** (4.459 Å) de type Pi-alkyle.

Complexe Ni^{II}(L)₂ : Forme deux interactions carbone-hydrogène avec **ASP 730** (3.454 Å) et **TYR 32** (3.610 Å), une interaction électrostatique avec **ALA 37** (3.834 Å), et des interactions hydrophobiques de type Pi-alkyle avec **LEU 13** (4.892 Å), **LYS 716** (4.128 Å) et **VAL 36** (5.002 Å).

Complexe Cu^{II}(L)₂ : Forme une interaction carbone-hydrogène avec **MET 746** (2.687 Å) et **SER 422** (2.320 Å), et des interactions hydrophobiques avec **TYR 32** (5.196 Å), **LYS 745** (4.922 Å), **VAL 36** (4.286 Å) et **VAL 744** (4.260 Å).

Le complexe de cuivre Cu^{II}(L)₂ a représenté une affinité aussi importante évaluée par l'énergie **-8.56 Kcal/mol**, le complexe Ni^{II}(L)₂ montre une énergie évaluée par **-8.32 Kcal/mol** légèrement plus faible à celle attribuée par le complexe Cu^{II}(L)₂. Le fort pouvoir inhibiteur des complexes métalliques peut être expliqué par la présence des atomes donneurs (oxygène et azotes) dans la structure, ainsi que la présence des métaux qui modifie la densité électronique de la molécule et la polarisation du fonction imine augmentée, cela favorise la capacité de formation des liaisons avec l'enzyme. Les complexes métalliques ont montré une meilleure inhibition par rapport au ligand libre HL, qui a donné une affinité quantifiée par **-5.88 Kcal/mol**.

Tous les composés étudiés forment des interactions plus fortes a ceux de thio-urée comme standard, ou il a donné une affinité évaluée par **-3.07 Kcal/mol**. Cela nous permet de conclure que nos composés sont des excellents choix pour la protection d'estomac, basant sur l'inhibition d'uréase. Les valeurs RMSD sont estimés comme **1.73**, **2.59** et **2.64** montrant des valeurs inférieures à 3Å, cela exprime la fiabilité des calculs attribués.

Tableau.IV.3. Les types des interactions formées entre les composes étudiés et l'uréase.

	Interactions hydrogène		Interactions électrostatiques	Interactions hydrophobiques	
	Conventionnelle	Carbon-hydrogen		Pi-sigma	Pi-Alkyle
HL	ASP 730				PRO 717
	LYS 716	-	-	-	MET 746
					LEU 13
Ni^{II}(L)₂	-	ASP 730	ALA 37	-	LYS 716
		TYR 32			VAL 36
					TYR 32
					LYS 745
Cu^{II}(L)₂	-	MET 746	-	-	VAL 36
		SER 422			VAL744
Thio-urée	GLY 641				
	ILE 644				
	SER 422	-	-	-	-
	THR 715				

La visualisation des interactions 2D et 3D des composés avec le recepteur sont illustrés dans la **(Figure. IV.14)**.

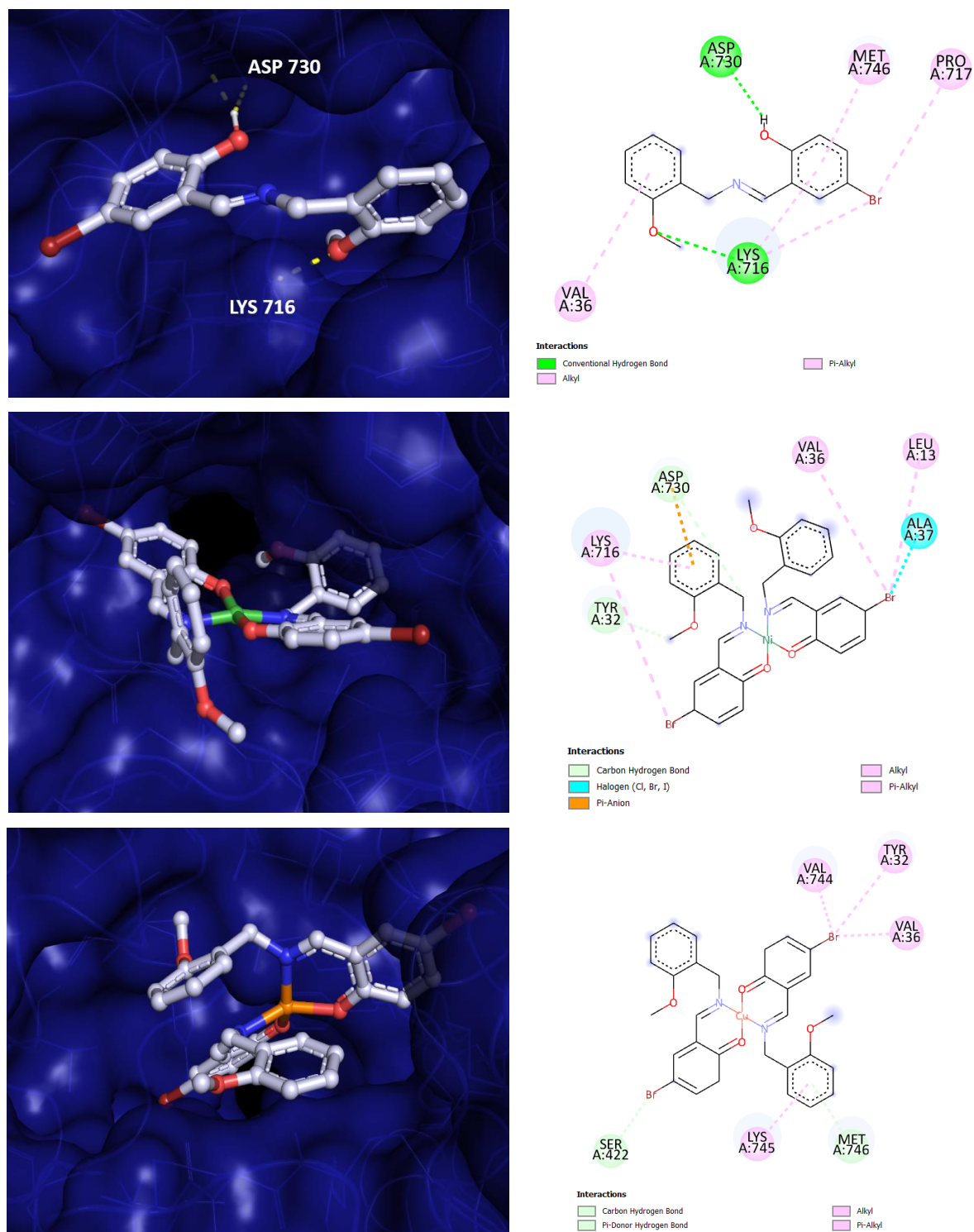


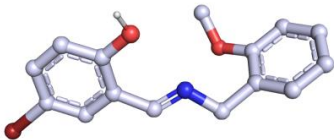
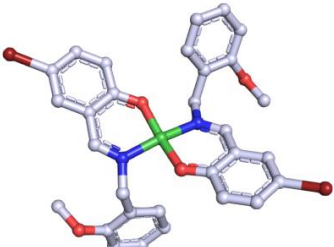
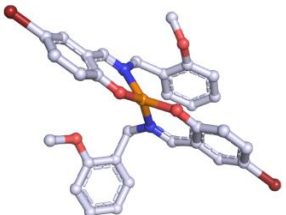
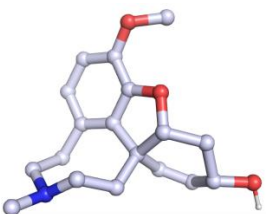
Figure. IV.8. La visualisation des interactions 2D et 3D entre HL, $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$ avec le récepteur 3LA4.

IV.6.2. Simulation d'inhibition d'acétylcholinestérase (AChE)

La prédiction de potentiel thérapeutique contre la maladie d'Alzheimer est évaluée par la capacité inhibitrice des composés étudiés des enzymes clés Acétylcholinestérase (AChE) et

Butyrylcholinestérase (BChE). L'étude de potentiel inhibiteur est basée sur l'estimation des énergies d'affinité exprimés en Kcal/mol. L'inhibition des enzymes a été traitée en analysant les interactions structure-protéine, les résultats sont affichés dans le **Tableau.IV.4** et **Tableau.IV.5**.

Tableau.IV.4. Les résultats d'inhibition d'acétylcholinestérase par HL, Ni^{II}(L)₂ et Cu^{II}(L)₂.

	Composé	Energie de liaison	RMSD
HL		-6.93	1.56
Ni ^{II} (L) ₂		-12.44	3.15
Cu ^{II} (L) ₂		-12.77	1.66
Galantamine		-6.93	1.56

Un pouvoir inhibiteur significative a été attribué par les complexes métalliques formant des complexes ligand-récepteur idéale avec site actif d'AChE. Due à la présence de cuivre et ses propriétés électroniques, le complexe Cu^{II}(L)₂ représente toujours la meilleure inhibition de l'enzyme donnant une affinité estimée par **-12.77 Kcal/mol**. Le complexe Ni^{II}(L)₂ montre également une énergie remarquable notée par **-12.44 Kcal/mol**, et le ligand HL indique une affinité plus faible à celle des complexes métalliques, estimée par **-6.93 Kcal/mol**.

Ligand HL : Montre deux interactions de type hydrogène conventionnelle avec **GLY 121** (2.648 Å) et **SER 203** (1.853 Å), multiples liaisons Pi-Pi avec **HIS 447** (4.959 Å), **PHE**

338 (4.163 Å) et **TYR 341** (4.257 Å), et des interactions Pi-Alkyle avec **PHE 297** (4.795 Å) et **TRP 286** (4.709 Å).

Complexe Ni^{II}(L)₂ : montre des interactions type carbone-hydrogène avec **GLU 202** (3.360 Å), **GLY 126** (3.003 Å) et **TYR 341** (3.241 Å), des interactions électrostatiques avec **ASP 74** (4.827 Å) et **HIS 447** (3.661 Å), un contact de type Pi-Pi avec **TRP 236** (5.576 Å), et un contact de type Pi-Alkyle avec **LEU 130** (4.774 Å), **TYR 133** (5.250 Å) et **VAL 294** (4.550 Å).

Complexe Cu^{II}(L)₂ : Montre des interactions carbone-hydrogène avec le **TYR 124** (2.845 Å), des interactions de type Pi-sigma avec **ASP 74** (2.158 Å), **PHE 338** (3.036 Å) et **TYR 337** (3.521 Å), également une interaction Pi-Pi avec **TRP 86** (5.832 Å) et une interaction Pi-alkyl avec **VAL 294** (4.605 Å) et **TYR 341** (3.211 Å).

Les molécules étudiées ont montré une inhibition plus forte que celle de galantamine comme référence, qui a montré une énergie d'inhibition quantifié par **-6.93 Kcal/mol** égale à celle de ligand. Les valeurs de RMSD de ligand et des complexes Ni^{II}(L)₂ et Cu^{II}(L)₂ obtenus sont : 1.56, 3.15 et 1.66 respectivement.

Tableau.IV.5. Les interactions formées entre les composés étudiés et le récepteur d'AChE.

Interactions	Interactions hydrogène		Interactions électrostatiques	Interactions hydrophobiques			Autres
	Conventionnelle	Carbon-hydrogen		Pi-sigma	Pi-Pi	Pi-Alkyle	
HL	GLY 121 SER 203				HIS 447 PHE 338 TYR 341	PHE 297 TRP 286	
Ni^{II}(L)₂		GLU 202 GLY 126 TYR 341	ASP 74 HIS 447		TRP 236	ALA 204 LEU 130 TYR 133 VAL 294	
Cu^{II}(L)₂		TYR 124		ASP 74 PHE 338 TYR 337	TRP 86	VAL 294	TYR 341
Galantamine	ARG 296 PHE 295	SER 293		TRP 286		TRP 286	

Les interactions 2D des différents types, et les interactions 3D des liaisons hydrogène conventionnelles sont illustrés dans la (Figure. IV.15).

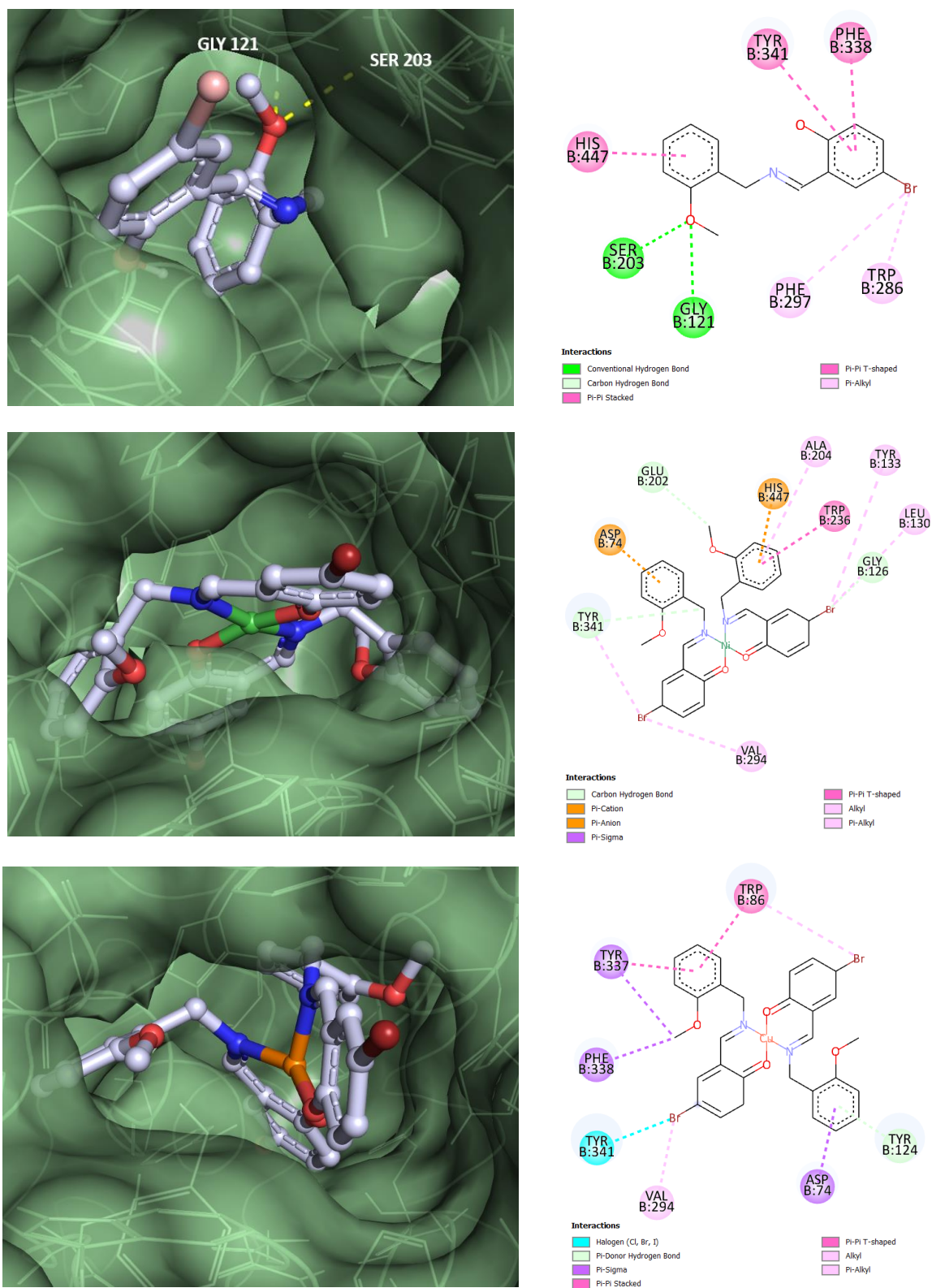
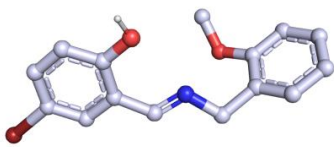
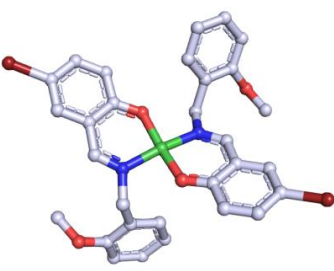
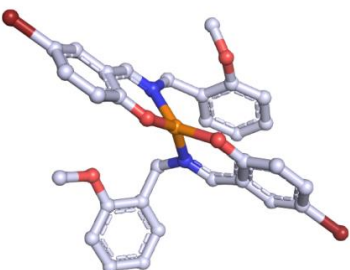
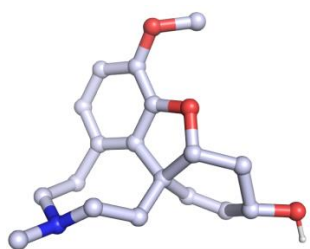


Figure. IV.9. La visualisation des interactions 2D et 3D entre HL, $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et le recepteur 4EY7.

IV.6.3. Inhibition du butyrylcholinestérase

L'inhibition de butyrylcholinestérase (BChE) est parfois une approche plus sélective pour l'évaluation de pouvoir thérapeutique contre la maladie d'Alzheimer, la prédiction de potentiel inhibiteur de BChE par HL, $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$ est effectuée par l'estimation de l'énergie de liaison en (Kcal/mol). L'étude de ligand et ses complexes métalliques est représentée par les résultats répertorié dans le **Tableau.IV.6**.

Tableau.IV.6. Les énergies de liaisons et les valeurs RMSD obtenues pour l'inhibition de butyrylcholinestérase par HL et $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$.

	Composé	Energie de liaison	RMSD
HL		-7.63	2.23
$\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$		-11.42	2.11
$\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$		-11.52	2.10
Galantamine		-6.46	0.21

L'analyse des interactions formées entre les composés et le récepteur a révélé que le potentiel majeur est celui de complexe $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$ donnant une meilleure affinité vis-à-vis du récepteur de la BChE, suivie par l'affinité de complexe $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$. Le ligand montre également

une inhibition considérable d'enzyme, moins marquée que celle obtenue avec les complexes. Tous nos molécules affichent une activité inhibitrice plus fortes que la galantamine choisie comme une référence pour cette étude.

Ligand HL : Représente des interactions hydrogène conventionnelles avec **GLU 197** (2.103 Å), **SER 198** (2.900 Å), une interaction carbone-hydrogène avec **PRO 285** (3.084 Å), une autre liaison électrostatique avec le **HIS 438** (4.075 Å), un contact de type Pi-Pi avec **TRP 231** (4.661 Å), multiples interactions Pi-alkyle avec **ALA 328** (4.436 Å), **TRP 82** (4.104 Å), **TYR 440** (5.169 Å), **PHE 329** (5.204 Å) et **HIS 438** (4.381 Å).

Complexe Ni^{II}(L)₂ : Représente une interaction de type hydrogène conventionnelle avec **ASN 68** (1.967 Å), des contacts de type carbone-hydrogène avec **GLN 119** (2.987 Å) et **GLU 276** (2.819 Å). Une interaction électrostatique avec **ASP 70** (4.928 Å), et deux interactions hydrophobiques avec **VAL 288** (4.916 Å) et **TRP 231** (4.388 Å).

Complexe Cu^{II}(L)₂ : Représente multiples de type carbone-hydrogène avec **HIS 438** (3.042 Å) et **PRO 285** (3.380 Å), des interactions hydrophobiques de type Pi-sigma avec **ALA 328** (3.817 Å), **GLY 117** (1.979 Å) et **TRP 82** (3.788 Å), autres liaisons de type Pi-alkyle avec **LEU 125** (4.292 Å), **LEU 286** (4.697 Å), **PRO 285** (4.259 Å), **VAL 288** (5.474 Å), **TYR 440** (5.198 Å), **TYR 332** (4.729 Å), **TYR 231** (4.474 Å) et **TYR 128** (5.154 Å) et une interaction Pi-Pi avec **PHE 329** (4.814 Å).

Les résultats ont montré l'inhibition significative de complexe Cu^{II}(L)₂ estimée par -11.52 Kcal/mol, suivie par l'inhibition remarquable de complexe Ni^{II}(L)₂ évaluée par -11.42 Kcal/mol, supérieure à celle du ligand HL évalué par -7.63 Kcal/mol.

La galantamine utilisée comme référence est caractérisée par -6.46 Kcal/mol, montre une inhibition inférieure des composés étudiés. Les valeurs RMSD sont obtenus égale à 2.23 ; 2.11 et 2.10 montrant la fiabilité du calcul.

Tableau.IV.7. Les types des interactions formées entre les composés étudiés et le récepteur de BChE.

Interactions	Interactions hydrogène		Interactions électrostatiques	Interactions hydrophobiques		
	Conventionnelle	Carbon-hydrogen		Pi-sigma	Pi-Pi	Pi-Alkyle
HL	GLU 197 SER 198	PRO 285	HIS 438		TRP 231	ALA 328
						TRP 82
						TYR 440
						PHE 329
						HIS 438
Ni ^{II} (L) ₂	ASN 68	GLN 119	ASP 70			VAL 288
		GLU 276				TRP 231
						LEU 125
						LEU 286
						PRO 285
Cu ^{II} (L) ₂		HIS 438		ALA 328	PHE 329	VAL 288
		PRO 285		GLY 117		TYR 440
				TRP 82		TYR 332
						TYR 231
						TYR 128
Galantamine	ASN 68	ASP 70	-	-	-	-
		ASN 83				
		GLY 116				
		THR 120				
		PRO 84				

Les interactions 2D des différents types, et les interactions 3D des liaisons hydrogène conventionnelles sont illustrés dans la (Figure. IV.16).

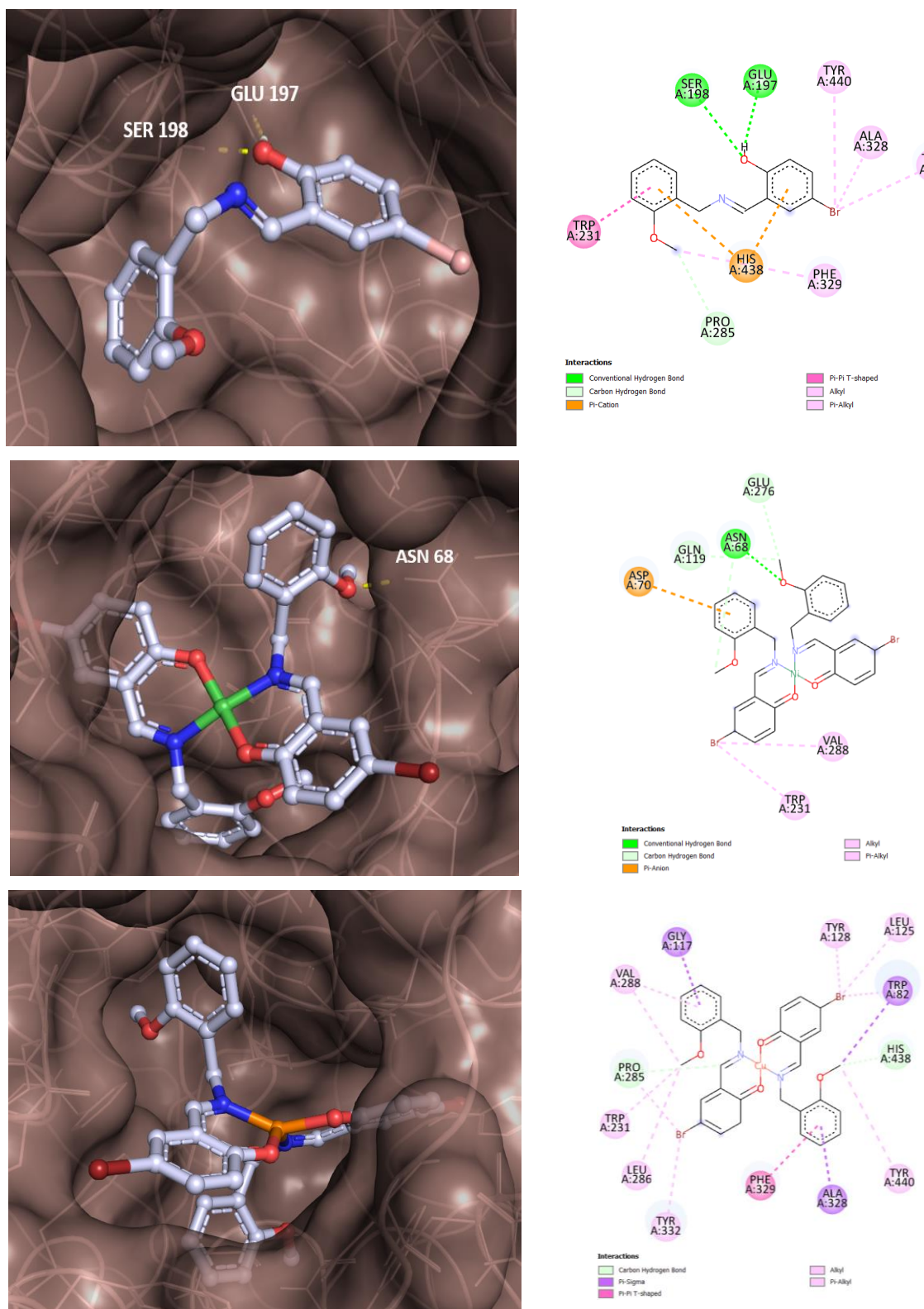


Figure. IV.10. Les interactions 2D et 3D entre HL, $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$ avec 4BDS.

IV.7. DISCUSSION DES PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES ADMET

IV.7.1. Les paramètres physico-chimiques et lipophilie

La prédiction des paramètres pharmacocinétiques de HL, Ni^{II}(L)₂ et Cu^{II}(L)₂ est réalisée par l'étude des différents paramètres des propriétés physico-chimiques, lipophilie, les paramètres d'absorption et les paramètres de toxicité. Les résultats obtenus sont représentés dans les **Tableaux.IV.8** et **IV.9**.

Tableau.IV.8. Les paramètres pharmacocinétiques de HL.

HL				
Propriétés Physico-chimiques	MW (≤ 500)	320.18	GIA	Élevé
	TPSA ($<140 \text{ \AA}^2$)	41.82	BBB	Oui
	HBA (≤ 10)	3	Pgp	Non
	HBD (≤ 5)	1	CYP1A2	Oui
	nRB (≤ 10)	4	CYP2C19	Oui
	Fraction Csp3	0.13	CYP2C9	Oui
Lipophilie	cLogP (≤ 5)	3.46	CYP2D6	Oui
	MLog P (≤ 4.15)	2.88	CYP3A4	Oui
			Log Kp	-5.79
Violation des règles de Lipinski				0
Propriétés pharmacochimiques			Ghose	Yes
			Veber	Yes
			Egan	Yes
			Muegge	Yes
			B.S	0.55

L'évaluation de la biodisponibilité des composés étudiés obéit aux 5 lois de Lipinski, cette étude montre que le ligand HL respecte toutes les lois énoncées, où il représente un poids moléculaire moins de 500 g/mol, et une valeur de Surface Polaire de Topologie (TPSA) moins de 140 $\text{\AA}^2$, cette dernière qui décrit la surface des atomes polaire de composé étudié capable d'interagir avec l'organisme.

Le nombre des donneurs des liaisons hydrogènes (HBA) est trouvés moins de 10, et le nombre des accepteurs des liaisons hydrogènes est décrit par une valeur inférieur a 5, ces deux paramètres jouent un rôle clé pour décrire la solubilité de composés dans les milieux *in vivo*, la

facilite d'absorption des molécules et ses stabilités. Le nombre des liaisons rotatives (nRB) est trouvé inférieur à 10, ce paramètre décrit la flexibilité de la molécule qui influe toutes les étapes ADME de la molécule dans le corps.

La fraction des atomes de carbone hybridés SP^3 est obtenus par 0.20 décrivant sa flexibilité, l'évaluation de lipophilie de ligand est prédite par les valeurs de logarithme de la partition de la molécule entre un solvant hydrophobe et un autre hydrophile : cLogP et MlogP. Ces derniers sont obtenus par les valeurs 4.51 et 3.88.

Tableau.IV.9. Les paramètres pharmacocinétiques de $Ni^{II}(L)_2$ et $Cu^{II}(L)_2$.

Ni ^{II} (L) ₂					
Propriétés physico-chimiques	MW (≤ 500)	697.04	Absorption	GIA	Élevé
	TPSA (<140 Å ²)	43.40		BBB	Oui
	HBA (≤ 10)	6		Pgp	Oui
	HBD (≤ 5)	0		CYP1A2	Oui
	nRB (≤ 10)	6		CYP2C19	Oui
	Fraction Csp3	0.20		CYP2C9	Oui
Lipophilie	cLogP (≤ 5)	4.50		CYP2D6	Oui
	MLog P (≤ 4.15)	3.88		CYP3A4	Oui
				Log Kp	-5.08
			Violation des règles de Lipinski		1
Propriétés pharmacochimiques			Ghose	Non	
			Veber	Oui	
			Egan	Non	
			Muegge	Non	
			B.S	0.55	
Cu ^{II} (L) ₂					
Propriétés physico-chimiques	MW (≤ 500)	701.89	Absorption	GIA	Élevé
	TPSA (<140 Å ²)	43.40		BBB	Oui
	HBA (≤ 10)	6		Pgp	Oui
	HBD (≤ 5)	0		CYP1A2	Oui
	nRB (≤ 10)	6		CYP2C19	Oui
	Fraction Csp3	0.20		CYP2C9	Oui
Lipophilie	cLogP (≤ 5)	4.51		CYP2D6	Oui
	Mlog P (≤ 4.15)	3.88		CYP3A4	Oui

	Log Kp	-5.11
	Violation des regles de Lipinski	1
Propriétés pharmacochimiques	Ghose	Non
	Veber	Oui
	Egan	Non
	Muegge	Non
	B.S	0.55

Les complexes $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$ respectent 4/5 lois de Lipinski, où la masse moléculaire des complexes est trouvée avec des valeurs supérieures à 500 g/mol. Le reste des paramètres pharmacocinétiques sont trouvés dans l'énorme, citant la valeur de TPSA calculé par 43.40 Å² pour les deux complexes. Le nombre des accepteurs des liaisons hydrogène des complexes métalliques est prédit par 6, et des donneurs des liaisons hydrogène par 0. Le nombre des liaisons rotatives des composés 2 et 3 est décrit par 6 liaisons, la fraction Csp3 pour les deux molécules est évalué par 0.20. Les valeurs cLogP et MLogP du ligand HL et les complexes $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$ sont évalués par 4.50 et 4.51 et 3.88 respectivement.

Les résultats obtenus sont représentés dans les radars de biodisponibilité de HL, $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$, les paramètres sont illustrés dans la (**Figure. IV.17**).

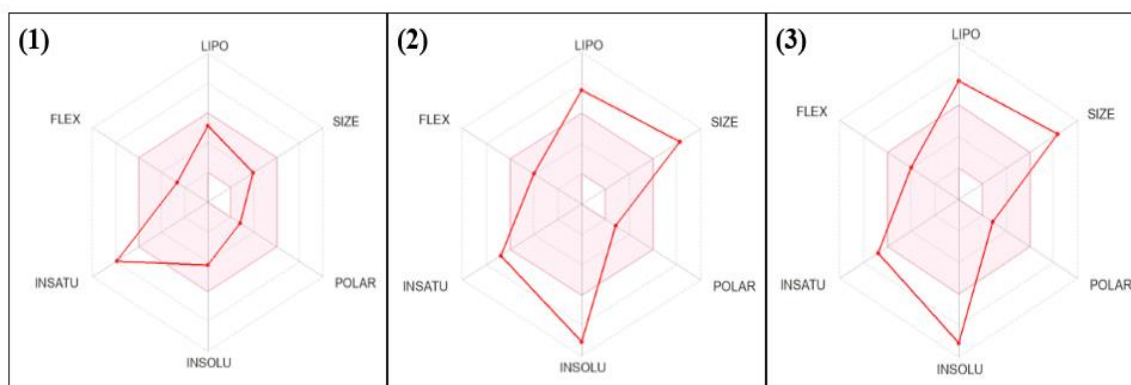


Figure. IV.11. Radar de biodisponibilité des composés entre HL (1), $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ (2) et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$ (3).

IV.7.1.1. Les paramètres d'absorption

Le modèle BOILED EGG est utilisé pour la description d'absorption de ligand HL et ses complexes $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$, composé par LogP (lipophilicite) en fonction de TPSA (Surface

Polaire de Topologie), les paramètres d'absorption des composés étudiés sont illustrés la (Figure. IV.18).

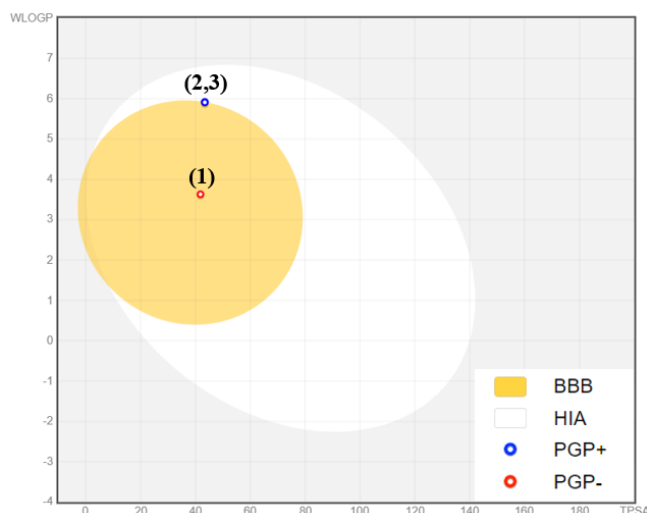


Figure. IV.12. Le modèle BOILED EGG de HL (1), $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ (2) et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$ (3).

Le modèle BOILED EGG est utilisé pour décrire l'absorption des molécules, il est constitué de trois zones colorées, la zone grise décrit les molécules qui sont difficiles d'être absorbés à cause des paramètres structuraux défavorables comme la lipophilie excessive ou la polarité très élevée. La zone blanche exprime les molécules caractérisées par une absorption intestinale humaine (HIA), indique que le composé comporte une grande possibilité d'être absorbé par l'organisme avec des formulations qui assure sa bonne pénétration aux cellules. La zone jaune décrit les candidats avec des propriétés d'absorption excellentes à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE), qui représente la barrière protectrice du cerveau et le sépare de sang. Les molécules capables d'être absorbés à travers cette membrane sont caractérisés par d'une lipophilie convenable et une petite taille moléculaire.

Le ligand HL et ses complexes métalliques sont localisés dans la zone jaune indiquant sa facilité d'être absorbés à travers la barrière hémato-encéphalique, dont le ligand montre des propriétés d'absorption supérieure à celle des complexes due à son poids moléculaire inférieur. Le ligand est indiqué par un point rouge caractérise que cette molécule peut être un non-substrat de la P-glycoprotéine (PGP⁻), et les complexes sont indiqués par des points bleus caractérisant leur capacité d'être des substrats de la P-glycoprotéine (PGP⁺).

IV.7.1.2. Les descripteurs de toxicité

Le développement des médicaments nécessite la prédiction de toxicité, afin d'assurer la sécurité chimique. En étudiant les paramètres relatifs aux risques de santé citant le risque de

cancer, problèmes de cœur, maladies de foie et irritation de peau. Les résultats sont répertoriés dans le **Tableau.IV.10**.

Tableau.IV.10. Les paramètres de toxicité de HL et $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$.

Propriétés	HL	$\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$	$\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$
AMES	Non	Non	Non
MRTD	0.840	0.215	0.215
Inhibiteur hERG I	Non	Non	Non
Inhibiteur hERG II	Non	Oui	Oui
ORAT	2.187	3.463	3.463
ORCT	1.224	0.199	0.198
Hépatotoxicité	Non	Non	Non
Sensibilité cutanée	Non	Non	Non
T. Pyriformis	2.121	0.286	0.286

Pour la prédiction du potentiel mutagène de notre molécules on a utilisé le test AMES, qui indique le risque à causer des mutations au niveau de l'ADN. Ces modifications peuvent induit l'augmentation des bactéries mutantes dans le corps humain, qui conduit au cancer. Le test AMES de ligand et ces complexes obtenus sont trouvés négatifs, montrant la sécurité chimique de ces composés. La valeur de MRTD (Maximum Recommended Therapeutic Dose) qui montre la dose maximale qui peut être introduit au corps sans effets indésirables, donne une valeur pour le ligand estimée par (0.840 mg/kg) qui est supérieure à celle prédite pour les complexes $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$ (0.215 mg/kg), cela explique que le ligand est plus toléré que ses complexes.

Les canaux ioniques hERG (human Ether-à-go-go Related Gene) qui'ils sont responsables de la repolarisation des cellules cardiaques, le test d'inhibition de hERG I et hERGII est utilisé pour la détection de la toxicité cardiaque, qui conduit a des arythmies cardiaques. Aucune activité inhibitrice sur le canau hERG I ou le canau hERG II est observé par le ligand étudié, les complexes $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$ ne représente pas de risque d'inhibition de hERG I, mais peuvent être des inhibiteurs de hERG II.

Les études de toxicologie sont souvent attribuées sur les rats, cela peut être évalué par les valeurs de l'ORAT (Oral Rat Acute Toxicity) et l'ORCT (Oral Rat Chronic Toxicity). La valeur de l'ORAT exprime la dose qui peut causer des effets indésirables, et la valeur d'ORCT

montre la dose qui provoque des effets chronique dans le corps. Ces résultats sont trouvés comme $ORAT=2.187$ mg/kg pour le ligand, $ORAT=3.463$ mg/kg pour les deux complexes, et obtenus comme $ORCT=1.224$ mg/kg pour le ligand et $ORCT=0.199$ et 0.198 mg/kg pour les complexes métalliques.

Le test d'hépatotoxicité est réalisé pour étudier le risque de causer un dommage cellulaire sur le foie, ce test à été trouvé négatif pour tous les composés. Le test de l'irritation de la peau est aussi important pour l'étude de sécurité chimique des médicaments, qui a été établi comme un test négatif pour toute la série.

Afin d'examiner le risque de nos composés sur les organismes aquatiques on utilise le test T.Pyriformis, l'analyse de la toxicité aquatique est quantifié par la valeur 2.121 pour le ligand et la valeur 0.286 pour les complexes métalliques. On peut observer que le ligand est moins toxique que les complexes, cela peut être expliqué par la stabilité supérieur de ligand et sa faible réactivité, qui décrit aussi ses interactions limitées avec les biomolécules comme l'ADN, qui diminue automatiquement le risque de toxicité. Les complexes métalliques peuvent être des espèces qui libèrent des ions métalliques dans l'organisme, ce que donne une certaine cytotoxicité.

CONCLUSION

La combinaison entre l'étude par Docking et l'étude ADMET a donné une image détaillée sur le pouvoir biologique des composés étudiés et une meilleure compréhension de la relation structurale ligand-protéine, ces derniers ont représentés une grande affinité avec les sites actifs des cibles biologiques sélectionnées par des interactions des différents types notamment les liaisons hydrogènes, les interactions hydrophobes et les interactions de type Van der Waals. Ce qui nous permet de considérer ces composés comme des candidats pour le développement de médicaments anti-Alzheimer et anti-uréase, montrant que les complexes métalliques représentent une capacité inhibitrice des enzymes supérieure à celle du ligand.

L'étude *in silico* des propriétés ADMET a révélé la biodisponibilité satisfaisante des composés étudiés avec une toxicité modérable, respectant les règles de drug-likeness on se basant sur les descripteurs des paramètres pharmacocinétiques. L'ensemble des résultats computationnels obtenus renforcent la considération de ces composés comme candidats au développement des médicaments, mais cette étude reste une prédiction qui nécessite une étude expérimentale pour confirmer ces résultats.

Références

- [1] M. T. Muhammed et E. Aki-Yalcin, "Molecular Docking: Principles, Advances, and Its Applications in Drug Discovery," *Lett. Drug Des. Discov.*, vol. 21, no. 3, pp. 480–495, 2022, doi: 10.2174/1570180819666220922103109.
- [2] P. C. Agu, C.A. Afiukwa, O.U. Orji, E.M. Ezech, I.H. Ofoke, C.O. Ogbu, E.I. Ugwuja, et P.M. Aja, "Molecular docking as a tool for the discovery of molecular targets of nutraceuticals in diseases management," *Sci. Rep.*, vol. 13, no. 1, pp. 1–18, 2023, doi: 10.1038/s41598-023-40160-2.
- [3] M. Chaudhary et K. Tyagi, "a Review on Molecular Docking and Its Application," *Int. J. Adv. Res.*, vol. 12, no. 03, pp. 1141–1153, 2024, doi: 10.21474/ijar01/18505.
- [4] A. Khaldan, S. Soukaina, R. El-Mernissi, H. Maghat, A. Sbai, M. Bouachrine, et T. Lakhlifi, "Molecular Docking, ADMET Prediction, and Quantum Computational on 2-Methoxy Benzoyl Hydrazone Compounds as Potential Antileishmanial Inhibitors," *Biointerface Res. Appl. Chem.*, vol. 13, no. 4, pp. 1–18, 2023, doi: 10.33263/BRIAC134.302.
- [5] T. S. Maliehe, P. H. Tsilo, et J. S. Shandu, "Computational evaluation of ADMET properties and bioactive score of compounds from *encephalartos ferox*," *Pharmacogn. J.*, vol. 12, no. 6, pp. 1357–1362, 2020, doi: 10.5530/PJ.2020.12.187.
- [6] H. van de Waterbeemd et E. Gifford, "ADMET in silico modelling: Towards prediction paradise?," *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 2, no. 3, pp. 192–204, 2003, doi: 10.1038/nrd1032.
- [7] P. Sagar Patil, "International Journal of Advanced Research in Biological Sciences Drug Discovery and ADMET process: A Review," *Int. J. Adv. Res. Biol. Sci.*, vol. 3, no. 7, pp. 181–192, 2016.
- [8] K. Raval et T. Ganatra, "Basics, types and applications of molecular docking: A review," *IP Int. J. Compr. Adv. Pharmacol.*, vol. 7, no. 1, pp. 12–16, 2022, doi: 10.18231/j.ijcaap.2022.003.
- [9] N. More, D. Wagh, C. Chavan, R. L. Navasare, et D. H. Rajput, "A Review on Molecular Docking," *Int. J. Pharm. Sci.*, vol. 2, no. 12, pp. 433–440, 2024.

- [10] N. Arya et D. A. Kaur, “Molecular Docking: A Review Paper,” *Int. J. Innov. Res. Eng. Manag.*, no. 1, pp. 140–146, 2022, doi: 10.55524/ijirem.2022.9.1.25.
- [11] R. N. Sahoo, S. Pattanaik, G. Pattnaik, S. Mallick, et R. Mohapatra, “Review on the use of Molecular Docking as the First Line Tool in Drug Discovery and Development,” *Indian J. Pharm. Sci.*, vol. 84, no. 5, pp. 1334–1337, 2022, doi: 10.36468/pharmaceutical-sciences.1031.
- [12] K. M. Dnyandev, G. V. Babasaheb, K. V. Chandrashekhar, M. A. Chandrakant, et O. K. Vasant, “A Review on Molecular Docking,” *Int. Res. J. Pure Appl. Chem.*, vol. 22, no. 3, pp. 60–68, 2021, doi: 10.9734/irjpac/2021/v22i330396.
- [13] L. G. Ferreira, R. N. Dos Santos, G. Oliva, et A. D. Andricopulo, *Molecular docking and structure-based drug design strategies*, vol. 20, no. 7. 2015. doi: 10.3390/molecules200713384.
- [14] A. Allouche, “Software News and Updates Gabedit — A Graphical User Interface for Computational Chemistry Softwares,” *J. Comput. Chem.*, vol. 32, pp. 174–182, 2012, doi: 10.1002/jcc.
- [15] J. Kim, J. Kwon, M. Kim, J. Do, D. Lee, et H. Han, “Low-dielectric-constant polyimide aerogel composite films with low water uptake,” *Polym. J.*, vol. 48, no. 7, pp. 829–834, 2016, doi: 10.1038/pj.2016.37.
- [16] U. Baroroh, S. Si., M. Biotek., Z. S. Muscifa, W. Destiarani, F. G. Rohmatullah, et M. Yusuf, “Molecular interaction analysis and visualization of protein-ligand docking using Biovia Discovery Studio Visualizer,” *Indones. J. Comput. Biol.*, vol. 2, no. 1, p. 22, 2023, doi: 10.24198/ijcb.v2i1.46322.
- [17] S. Yuan, H. C. S. Chan, et Z. Hu, “Using PyMOL as a platform for computational drug design,” *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.*, vol. 7, no. 2, 2017, doi: 10.1002/wcms.1298.
- [18] M. Jagtap, G. Girnar, et V. Ahuja, “Computational Approaches to Molecular Docking and Protein Modeling in Drug Discovery,” *J. Drug Deliv. Ther.*, vol. 15, no. 6, pp. 278–287, 2025, doi: 10.22270/jddt.v15i6.7212.
- [19] E. Frédéric, “Liaison hydrogène et autres liaisons chimiques,” 2004.

- [20] P. Ambalika, D. Dikshita, S. Srutidhree, A. Najima et C.D. Ramedh “Targeting SARS-CoV-2 Spike Protein with Regional Ethnomedicinal Plant-derived Phytocompounds: A Comprehensive Molecular Docking, ADMET and MD Simulation Study,” vol. 3, no. 1, 2025.
- [21] R. Gupta, A. Raza, S. K. Singh, J. Kaur, et P. Wadhwa, “Computational Evaluation of ADMET Properties and Molecular Docking Studies on Cryptolepine Analogs as Inhibitors of HIV Integrase,” *Curr. Signal Transduct. Ther.*, vol. 20, no. 1, 2025, doi: 10.2174/0115743624305290240829035242.
- [22] G. L. Amidon, H. Lennernäs, V. P. Shah, et J. R. Crison, “A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability,” *Pharmaceutical Research: An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists*, vol. 12, no. 3. pp. 413–420, 1995. doi: 10.1023/A:1016212804288.
- [23] A. Grover, “Drug design: Principles and applications,” *Drug Des. Princ. Appl.*, no. June 2017, pp. 1–168, 2017, doi: 10.1007/978-981-10-5187-6.
- [24] D. Ssemanda, “Pharmacokinetics: An Overview of Drug Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion,” *J Pharmacokinet Exp Ther, Vol*, vol. 8 (6), no. 6, 2024, doi: 10.4172/jpet.1000271.
- [25] N. Cremades et C. M. Dobson, “The contribution of biophysical and structural studies of protein self-assembly to the design of therapeutic strategies for amyloid diseases,” *Neurobiol. Dis.*, vol. 109, pp. 178–190, 2018, doi: 10.1016/j.nbd.2017.07.009.
- [26] M. Zaman, A. N. Khan, Wahiduzzaman, S. M. Zakariya, et R. H. Khan, “Protein misfolding, aggregation and mechanism of amyloid cytotoxicity: An overview and therapeutic strategies to inhibit aggregation,” *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 134, pp. 1022–1037, 2019, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.05.109.
- [27] Y. Cong, X. Han, Y. Wang, Z. Chen, Y. Lu, T. Liu, Z. Wu, Y. Jin, Y. Luo, et X. Zhang, “Drug toxicity evaluation based on organ-on-a-chip technology: A review,” *Micromachines*, vol. 11, no. 4, pp. 1–24, 2020, doi: 10.3390/MI11040381.
- [28] T. T. L. Nguyen, V. A. Duong, et H. J. Maeng, “Pharmaceutical formulations with p-glycoprotein inhibitory effect as promising approaches for enhancing oral drug

- absorption and bioavailability,” *Pharmaceutics*, vol. 13, no. 7, pp. 1–48, 2021, doi: 10.3390/pharmaceutics13071103.
- [29] H. Kadry, B. Noorani, et L. Cucullo, “A blood–brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity,” *Fluids Barriers CNS*, vol. 17, no. 1, pp. 1–24, 2020, doi: 10.1186/s12987-020-00230-3.
- [30] F. P. Guengerich, “Inhibition of Cytochrome P450 Enzymes by Drugs—Molecular Basis and Practical Applications,” *Biomol. Ther.*, vol. 30, no. 1, pp. 1–18, 2022, doi: 10.4062/biomolther.2021.102.
- [31] K. Swanson, P. Walther, J. Leitz, S. Mukherjee, J.C. Wu, R.V. Shivnaraine et J. Zou, “ADMET-AI: a machine learning ADMET platform for evaluation of large-scale chemical libraries,” *Bioinformatics*, vol. 40, no. 7, 2024, doi: 10.1093/bioinformatics/btae416.
- [32] L. D. Claxton, G. A. De Umbuzeiro, et D. M. DeMarini, “The salmonella mutagenicity assay: The stethoscope of genetic toxicology for the 21st century,” *Environ. Health Perspect.*, vol. 118, no. 11, pp. 1515–1522, 2010, doi: 10.1289/ehp.1002336.
- [33] K. Furutani, “Facilitation of hERG Activation by Its Blocker: A Mechanism to Reduce Drug-Induced Proarrhythmic Risk,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 24, no. 22, 2023, doi: 10.3390/ijms242216261.
- [34] Z. Wei, T. Xu, J. Strickland, L. Zhang, Y. Fang, D. Tao, A. Simeonov, R. Huang, N.C. Kleinstreuer, et M. Xia, “Use of in vitro methods combined with in silico analysis to identify potential skin sensitizers in the Tox21 10K compound library,” *Front. Toxicol.*, vol. 6, no. February, pp. 1–18, 2024, doi: 10.3389/ftox.2024.1321857.
- [35] S. Fu, D. Wu, W. Jiang, J. Li, J. Long, C. Jia, et T. Zhou, “Molecular biomarkers in drug-induced liver injury: Challenges and future perspectives,” *Front. Pharmacol.*, vol. 10, no. January, pp. 1–15, 2020, doi: 10.3389/fphar.2019.01667.
- [36] A. Ibeyaima, R. Loying, et P. Manna, “Prediction of the toxicity, bioavailability, pharmacokinetics, and Lipinski rule of 5 in the antidiabetic compounds: A computer based investigation,” *Silico Res. Biomed.*, vol. 1, no. April, p. 100026, 2025.

Chapitre V

INTRODUCTION

Les composés base de Schiff connus par leur stabilité et leur capacité de coordination avec les ions métalliques, sont également connus par leur impacte dans le domaine pharmaceutique et thérapeutique, grâce à la présence des groupements fonctionnels réactifs dans leurs structure notamment le groupement azomethine marqueurs de cette famille des composés, les ligands base de Schiff ainsi que leurs complexes métalliques représentent un large spectre d'activités biologiques [1], incluant des propriétés antioxydantes [2], anti-inflammatoires [3], anti-Alzheimer [4], antibactériennes [5] et anticancéreuses [6].

Les composés base de Schiff ont gagné un grand intérêt dans la recherche des médicaments pour les maladies liées au stress oxydatif, comme les troubles neurodégénératifs ou les maladies infectieuses, due à la présence des groupements donneurs d'électrons et leur capacité de coordination avec les métaux [7], qui améliore leur pouvoir biologique, biodisponibilité, et modifie leur toxicité [8]. L'activité antioxydante qui représente un examen biologique essentiel dans l'évaluation des composés à intérêt pharmaceutique, due aux effets négatifs des radicaux libres présents dans l'organisme [9], qui conduit au stress oxydatif responsable d'un nombre des maladies chroniques telle que les maladies cardiovasculaires [10], les cancers et les maladies neurodégénératives [11].

L'inhibition des enzymes cholinestérases citant l'acétylcholinestérase (AChE) et le butyrylcholinestérase (BChE) [12], montre également un potentiel thérapeutique important pour le traitement de la maladie d'Alzheimer. Ces enzymes qui sont responsables de cette maladie, par la dégradation des neurotransmetteurs citant l'acétylcholine et le butyrylcholine au niveau de cerveau [13].

L'étude de l'activité inhibitrice d'uréase est également intéressante pour les composés base de Schiff [14], car cette enzyme est responsable à la dégradation d'urée en ammoniac, où son augmentation dans l'estomac augmente son pH qui aident la survie de certains bactéries provoquant les ulcères et le cancer gastrique [15]. Donc, l'inhibition de cette cible est considérée comme solution pour éviter ce type des pathogènes [16].

Ce chapitre consiste à l'évaluation *in vitro* des potentiels biologiques de ligand HL et les complexes $Ni^{II}(L)_2$ et $Cu^{II}(L)_2$, notamment le pouvoir antioxydant évalué par les tests ABTS, FRAP et SNP, qui examinent la capacité de stabiliser des radicaux libres par les différents mécanismes de neutralisation. Également le pouvoir anticholinestérasique des composés synthétiques contre les enzymes AChE et BChE, et son pouvoir inhibiteur d'uréase.

V.1. ACTIVITÉ ANTI-OXYDANTE

V.1.1. Le stress oxydatif

Les radicaux libres est la forme dans laquelle une molécule comporte des atomes portant des électrons célibataires, avec une très forte réactivité chimique qui accompagne la vie cellulaire [17]. Les radicaux peuvent être bloqués par des composés capables de libérer des protons ou électrons afin de transformer les formes radicalaires a des formes réduites pour la protection des cellules [18], ces derniers sont des antioxydants qui jouent le rôle de protection du corps.

Le déséquilibre entre la quantité des radicaux libres par des facteurs endogènes ou exogènes par rapport à la quantité des antioxydants disponibles dans l'organisme, est ce qu'on appelle le stress oxydatif [19]. Il s'agirait d'une des causes des variétés de maladies chroniques comme les types de cancer citant le cancer de peau et d'estomac, le stress oxydatif est également la principale cause de vieillissement et des maladies cardiovasculaires [20].

V.2. MÉCANISME D'ÉVALUATION DU POUVOIR ANTIOXYDANT

V.2.1. Mécanisme du piégeage du radical ABTS^{•+}

L'ABTS ou (acide 2,2-azino-bis-(3-éthylebenzothiazoline-6-sulfonique) est un réactif qui peut être transformé en forme radicalaire par le persulfate de potassium ($K_2S_2O_8$), formant un radical cation $ABTS^{•+}$ avec une coloration bleue. La réduction du ce radical est fait en présence des antioxydants, ce dernier se transforme en forme réduite avec un changement de couleur. Cette réaction est suivie par la spectrophotométrie à une longueur d'onde égale à 734 nm [21].

La préparation des radicaux $ABTS^{•+}$ est réalisée par le mélange de 19.2 mg d'ABTS et 3.3 mg de $K_2S_2O_8$ dans le méthanol, ce mélange est conservé à l'abri de lumière pour 16 heures et dilué avec le méthanol jusqu'à l'obtention d'une solution avec une absorbance de 0,7 à 734 nm.

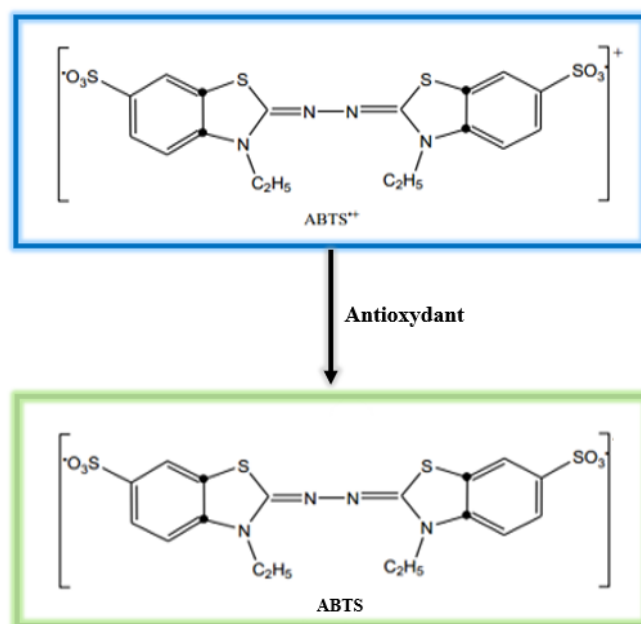


Figure.V.1. Neutralisation des radicaux ABTS^{•+} par un antioxydant.

V.2.2. Mécanisme de la réduction de l'ion ferrique (FRAP)

Le test de type FRAP ou également appelé (Ferric Reducing Power), est pratiquement utilisé pour tester le pouvoir réducteur des ions ferriques (Fe^{3+}) présents dans le complexe Fe^{3+} /ferricyanure [22] basant sur la capacité de donner un électron, obtenant les ions en forme ferreuse (Fe^{2+}). Ces derniers sont quantifiés par la mesure de l'absorbance de son couleur vert foncé à 700 nm [23].

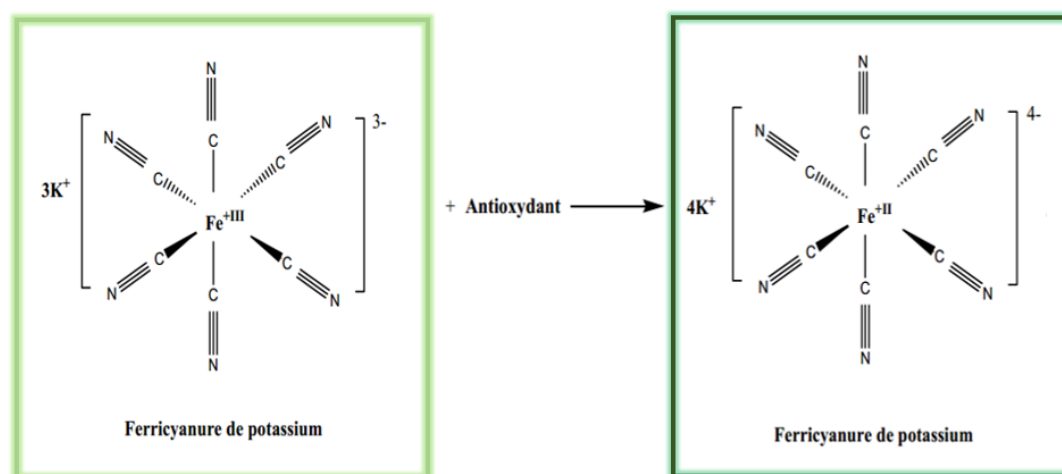


Figure.V.2. Neutralisation des ions Fe^{3+} dans le complexe ferricyanure de potassium.

V.2.3. Mécanisme du piégeage des nanoparticules d'argent sphériques (SNP)

L'évaluation de l'activité antiradicalaire en utilisant les nanoparticules d'argent sphériques (SNP) est une technique basée sur la réduction des ions d'argent Ag^+ en présence des composés antioxydants par un mécanisme de donation d'électron. Les nanoparticules se réduisent et donnent des bandes d'absorption à 423 nm avec un changement colorimétrique du noir vers le transparent [24].

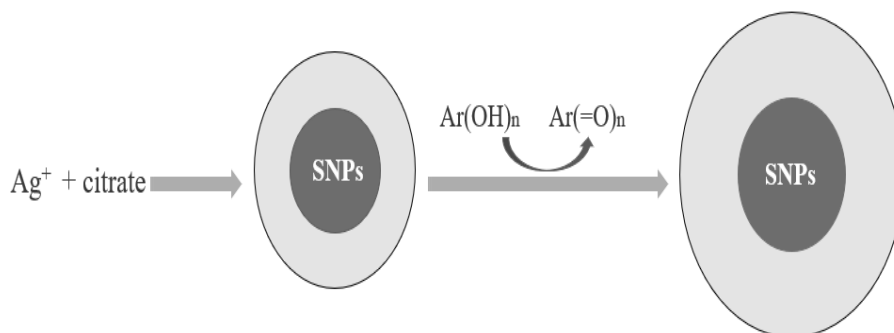


Figure.V.3. Réduction d' Ag^+ en nanoparticules (SNP).

V.3. ACTIVITÉ ENZYMATIQUE

V.3.1. Activité inhibitrice d'uréase

La dégradation de l'urée (CH_4NO) en ammoniac (NH_3) se fait par la réaction d'hydrolyse en présence d'uréase comme enzyme catalyseur [25], l'ammoniac comme une espèce basique résulte l'augmentation du pH dans l'estomac ce qui provoque la culture et le développement de nombre des bactéries gastriques comme *Helicobacter pylori* [26]. Cette culture est considérée une cause majeure des ulcères gastriques [27], la protection d'estomac nécessite forcément la diminution de pH jusqu'à un pH neutre par l'inhibition d'uréase [28].

-Mécanisme enzymatique

L'uréase est un enzyme d'anabolisme responsable de l'hydrolyse de l'urée (CH_4NO) dans l'estomac. L'inhibition de cette enzyme donne une diminution au niveau de la concentration d'ammoniac (NH_3). La mesure de l'activité uréase est basée sur la quantification de l'ammoniac libéré. En milieu basique et en présence de phénol l'espèce phénolate de sodium est formée, qui ensuite réagit avec l'hypochlorite de sodium (NaOCl) et l'ammoniac, un intermédiaire aminé est obtenu. La condensation des intermédiaires donne à la fin l'indophénol bleu.

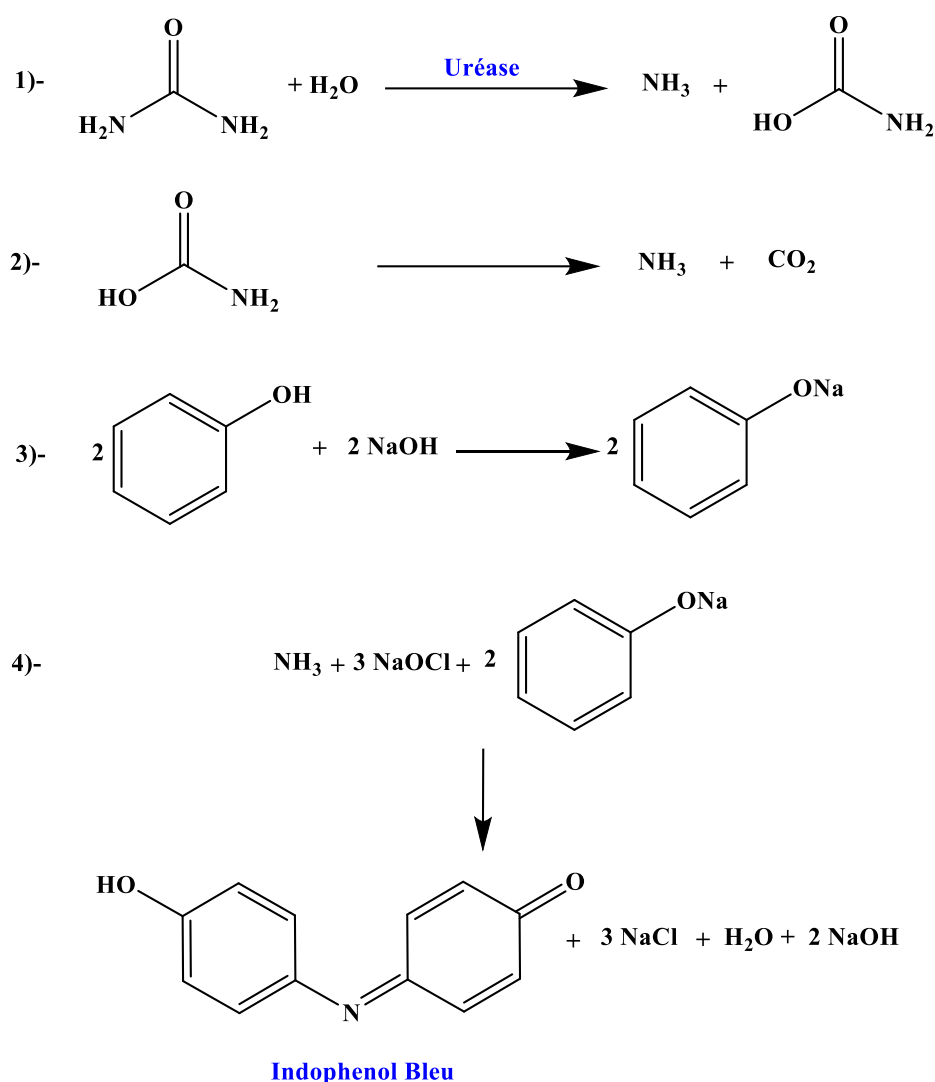


Figure.V.4. Mécanisme impliqué dans l'évaluation de l'inhibition d'uréease.

V.3.2. Activité anticholinestérasique

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative chronique qui affecte principalement la mémoire et diminue la capacité d'une personne généralement âgée de vaquer à ses occupations quotidiennes [29]. La maladie est caractérisée par des lésions du cerveau qui sont accompagnées d'une diminution de l'acétylcholine ou le butyrylcholine, des neurotransmetteurs qui permettent aux neurones de la mémoire de communiquer.

A l'absence d'un traitement curative de la maladie, la médecine essaie toujours de trouver des médicament ralentisseurs de la progression des symptômes de la maladie [30]. Ces derniers sont les anticholinestérasiques qui empêchent la diminution d'acétylcholine et de butyrylcholine [31], cette diminution qui résulte par l'hydrolyse de ces derniers par les enzymes

Acétylcholinestérase (AChE) et Butyrylcholinestérase (BChE), cette méthode qui est la solution la plus efficace de la maladie [32].

- Réaction enzymatique

L'inhibition des enzymes AChE et BChE résulte l'augmentation de concentration d'acétylcholine et de butyrylcholine, qui est pratiquement le traitement de la maladie d'Alzheimer. La méthode d'Ellman, une technique fiable utilisée pour l'évaluation *in vitro* d'inhibition de ces enzymes, en se basant sur la réaction entre le réactif d'Ellman qui est le composé appelé DTNB (acide 5,5'-dithio bis (2-nitrobenzoïque)). Le réactif d'Ellman qui cible les groupes thiol (-SH) présents dans les cystéines des protéines, pour former un produit qui donne une bande d'absorbance à 412 nm [33].

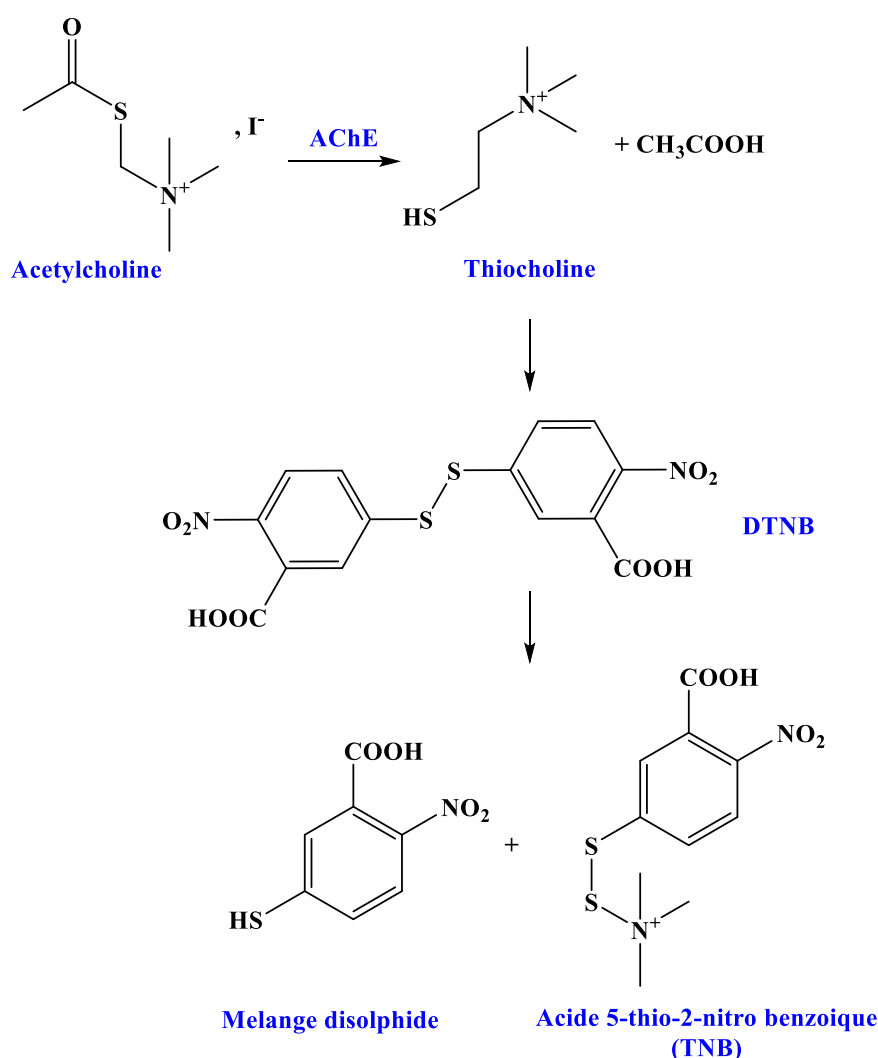


Figure.V.5. Mécanisme d'évaluation du potentiel inhibiteur d'AChE.

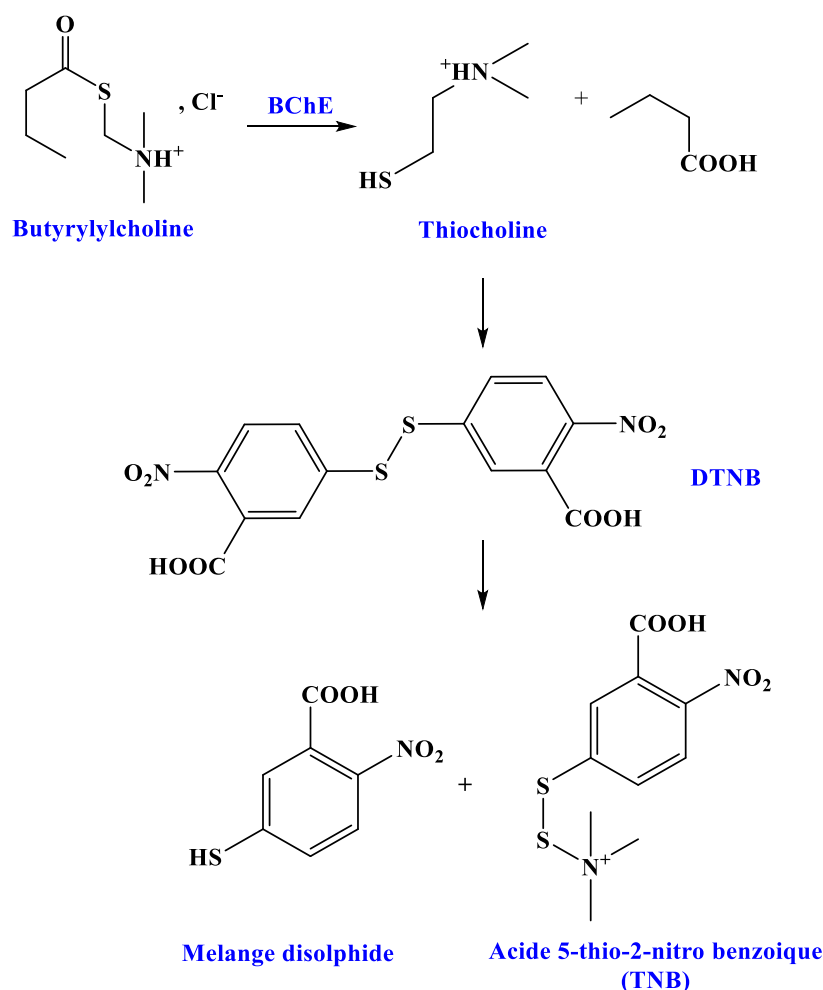


Figure.V.6. Mécanisme d'évaluation du potentiel inhibiteur de BChE.

V.4. PROTOCOL OPÉRATOIRE

V.4.1. Activité antioxydante

L'évaluation de l'activité antioxydante nécessite l'utilisation des différentes méthodes qui analysent les différents mécanismes impliqués dans la neutralisation des radicaux libres, afin d'obtenir une étude complémentaire sur les composés étudiés. Trois méthodes ont été utilisées, ABTS, FRAP et SNP. En présence de BHA, BHT, Quercétine, Acide ascorbique et Trolox comme standards:-

➤ Mode opératoire du test (ABTS)

L'activité antioxydante est évaluée selon la méthode de Re *et al.* [34]. On met en jeu un mélange réactionnel constitué de 160 μl du réactif et de 40 μl du composé synthétisé (HL ou $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$ ou $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$), en différentes concentrations (4, 2, 1, 0.5, 0.25, 0.125 et 0.0625 mM) sur la microplaque à 96 puits. Cette dernière est ensuite conservée à l'abri de la lumière pour une

incubation de 10 min à une température ambiante. Le contrôle négatif est constitué du même mélange en remplaçant le volume du composé par le même volume de méthanol, ensuite la lecture d'absorbance est réalisée à 734 nm. L'activité est évaluée par le pourcentage d'inhibition qui définit la concentration minimale du composé qui peut inhiber 50 % des radicaux ABTS^{•+}, selon l'équation suivante :

$$(\%) \text{ d'inhibition} = [(Abs \text{ contrôle} - Abs \text{ échantillon}) / Abs \text{ contrôle}] \times 100$$

➤ **Mode opératoire du test (FRAP)**

Le test de Reducing power (FRAP) est évaluée par la méthode de Oyaizu *et al.* (1986) [35] avec une légère modification, le mélange réactionnel est constitué d'un volume de 10 µl du composé synthétisé (HL ou Cu^{II}(L)₂ ou Ni^{II}(L)₂) à différentes concentrations (4, 2, 1, 0.5, 0.25, 0.125 et 0.0625 mM), 40 µl de la solution tampon (pH=6.6). 50 µl de ferricyanure de potassium (K₃Fe (CN)₆) sont ensuite ajoutés, la plaque est incubée pendant 20 min à 50°C, puis on ajoute 50 µl de TCA, 40 µl d'eau distillée et 10 µl de FeCl₃. La mesure d'absorbance se fait à 700 nm et le calcul de pourcentage d'inhibition est évalué par l'équation.

$$(\%) \text{ d'inhibition} = [(Abs \text{ contrôle} - Abs \text{ échantillon}) / Abs \text{ contrôle}] \times 100$$

➤ **Mode opératoire du test (SNP)**

L'évaluation du pouvoir antiradicalaire aux radicaux SNP est testée par le protocole proposé par Mustafa Özyürek *et al.* (2012) [36]. Un volume de 20 µl du composé synthétisé (HL ou Cu^{II}(L)₂ ou Ni^{II}(L)₂) en sept différentes concentrations est ajouté à un volume de 130 µl de la solution SNP et 50 µl d'eau ultrapure sur la microplaque à 96 puits qui est ensuite incubée à 25°C pendant 30 min, et l'absorbance est mesurée à 423 nm. L'activité est aussi évaluée par le pourcentage d'inhibition calculé par la formule suivante :

$$(\%) \text{ d'inhibition} = [(Abs \text{ contrôle} - Abs \text{ échantillon}) / Abs \text{ contrôle}] \times 100$$

L'activité antioxydante par les trois méthodes est comparé à un groupe des standards BHA, BHT, Acide ascorbique, Quercétine et TROLOX.

V.4.2. Activité inhibitrice d'uréase

Mode opératoire

L'évaluation de l'activité inhibitrice de l'uréase est réalisée se basant sur la méthode de Mohammad Taha *et al.* (2018) [37]. Le volume de 25 µl d'enzyme préparée est ajouté à 10 µl de la solution du composé synthétisé (HL ou Cu^{II}(L)₂ ou Ni^{II}(L)₂) en 7 différentes concentrations (0.5, 0.25, 0.125, 0.0625, 0.03125, 0.01562, 0.00781 mM). 50 µl du substrat, 45

μl du réactif phénolique et 70 μl du réactif basique est ensuite ajouté au mélange réactionnel, et la plaque est incubée à 37 °c pendant 50 min. L'absorbance est mesurée à 630 nm pour le calcul du pourcentage d'inhibition selon l'équation :

$$(\%) \text{ d'inhibition} = [100 - (\text{Abs échantillon} / \text{Abs contrôle})] \times 100$$

V.4.3. Activité inhibitrice d'AChE et de BChE

➤ Mode opératoire

L'activité inhibitrice de l'acétylcholinestérase et de la butyrylcholinestérase est établie selon la méthode d'Ellman et al (1961) [38]. Un mélange réactionnel qui comprend 150 μl de solution tampon (pH=8), 10 μl de solution du composé à tester (HL ou Cu^{II}(L)₂ ou Ni^{II}(L)₂) à différentes concentrations, et 20 μl d'enzyme (AChE ou BChE), est ensuite incubé pendant une durée de 15 minutes à une température de 37°C. On ajoute alors 10 μl de la solution DTNB à 10 μl de la solution préparée, soit l'ACI ou le BuCI. Après la première lecture à 412 nm pour conserver le T₀, suite à une seconde incubation de 15 minutes à la même température, on évalue l'absorbance à T₁₅. La formule utilisée pour calculer le pourcentage d'inhibition est la suivante :

$$(\%) \text{ d'inhibition} = [(E - S) / E] \times 100$$

E : l'activité de l'enzyme en absence du composé testé.

S : l'activité de l'enzyme en présence du composé testé.

V.5. RÉSULTATS ET DISCUSSIONS

V.5.1. Activité antioxydante

L'activité antioxydante des composés synthétisés a été évaluée à travers diverses méthodes, mettant en jeu différents mécanismes d'action.

Dans ce contexte, nous avons effectué les tests ABTS, FRAP et SNP *in vitro* suivants en utilisant une gamme de concentrations décroissantes pour analyser leur capacité à capturer les radicaux ABTS^{•+}, réduire les ions Fe³⁺ (FRAP) et les ions Ag⁺ (SNP).

V.5.1.1. Le test ABTS

L'étude du potentiel de capture des radicaux ABTS^{•+} par le ligand HL ainsi que les complexes Ni^{II}(L)₂ et Cu^{II}(L)₂, repose sur leur aptitude à effectuer un transfert de proton suivi d'un transfert d'électron vers les radicaux pour les convertir en leur état réduit.

La représentation graphique du pourcentage d'inhibition en fonction de la concentration (**Figure.V.6**) montre une tendance presque linéaire, où le pourcentage d'inhibition varie de

manière croissante. Cela permet de déterminer graphiquement les valeurs d'IC₅₀, qui correspondent aux concentrations minimales des composés réduisant 50% des radicaux ABTS^{•+}. La **figure V.7** et le **tableau V.1** illustrent les valeurs d'IC₅₀ pour les composés et les standards.

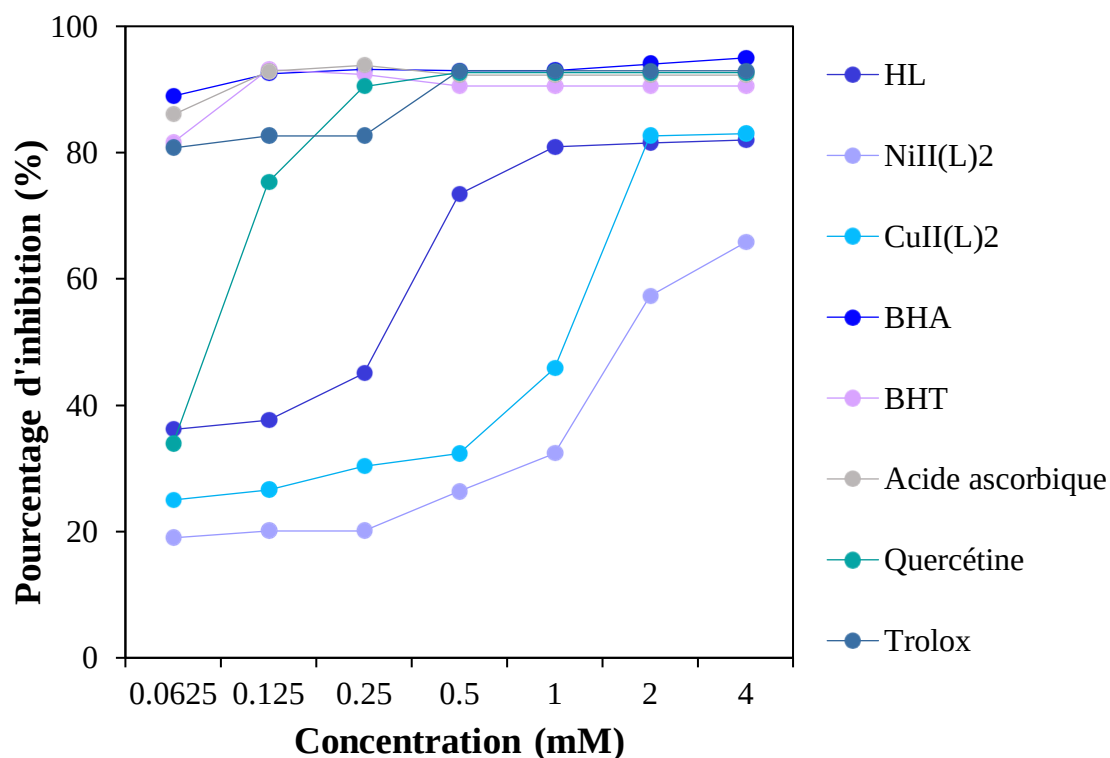


Figure.V.7. Variations des pourcentages d'inhibition des radicaux ABTS^{•+} avec les différentes concentrations.

Les résultats de cette étude sont exprimés par les valeurs d'IC₅₀ qui décrit avec des faibles valeurs un fort potentiel piégeur, cela permet de classer nos composés avec cet ordre de pouvoir antioxydant décroissant : $HL > Cu^{II}(L)_2 > Ni^{II}(L)_2$.

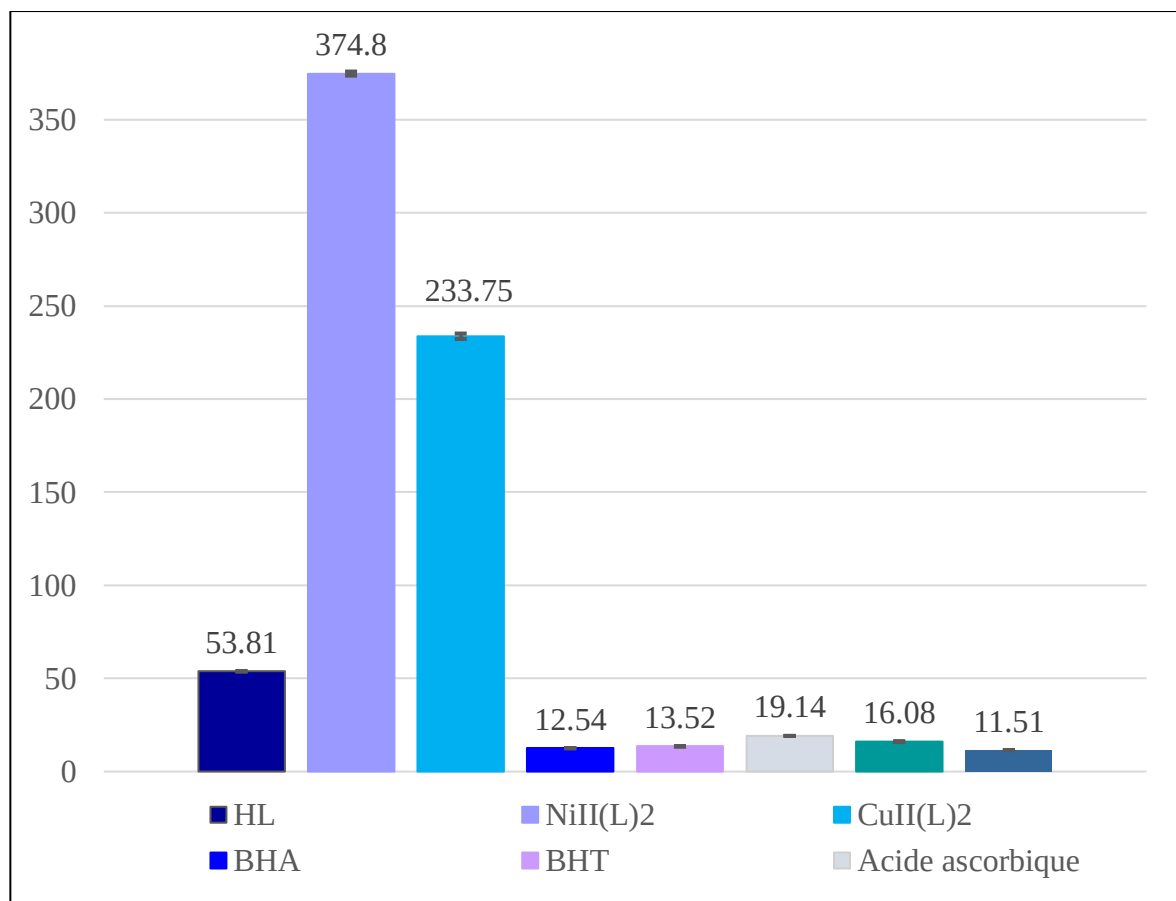


Figure.V.8. Les valeurs des IC₅₀ des composés étudiés par le test ABTS.

Le ligand HL montre une activité supérieure à celle des complexes métalliques grâce à la présence du groupement hydroxyle (OH), qui représente une capacité à donner un proton (H⁺) stabilisateur de radical ABTS^{•+} par le don de proton couplé au transfert d'électron, cela est un mécanisme typique des antioxydants de type phénolique. Le brome (Br), en tant qu'élément électro-négatif, peut avoir un effet électronique qui active le noyau aromatique, facilitant le transfert d'électrons à partir du ligand.

En utilisant les standards BHA, BHT, Acide ascorbique, Quercétine et Trolox pour effectuer la comparaison, on constate que le ligand se révèle être le plus puissant par rapport à ces références.

V.5.1.2. Le test FRAP

L'étude du potentiel antiradicalaire du ligand HL et de ses complexes Ni^{II}(L)₂ et Cu^{II}(L)₂ via le test FRAP se fonde sur leur capacité à réduire le fer ferrique Fe⁺³ en fer ferreux Fe⁺² par un transfert d'électron. Cette méthode a été employée pour tester les composés

synthétisés en utilisant une série de concentrations débutant à 4mM. Les résultats de ce test sont représentés dans les **Figures V.8, V.9** et le **Tableau.V.1**.

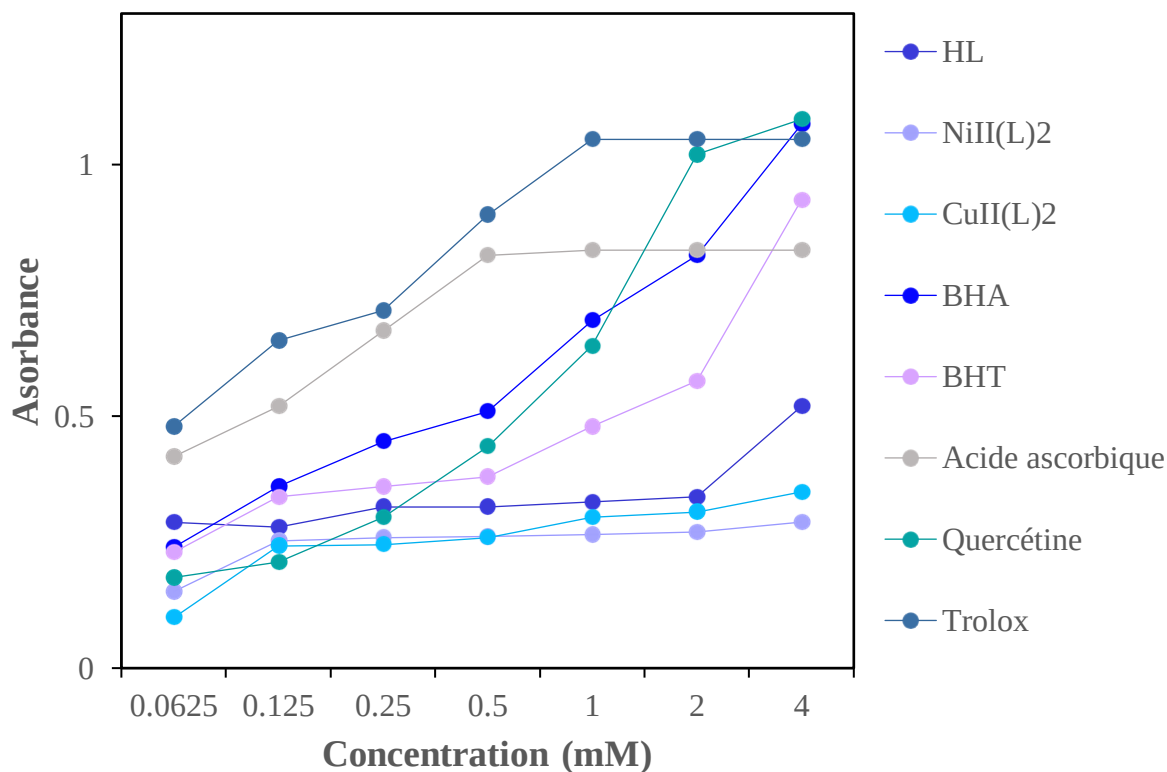


Figure.V.9. Variations de l'absorbance avec la variation de concentration des composés étudiés.

La variation croissante de l'absorbance de mélange réactionnel avec l'augmentation des concentrations et le changement de couleur de mélange réactionnel vers la couleur verte montre l'efficacité de ces composés sur la réduction des ions de fer, et permet l'obtention des valeurs $A_{0.5}$ qui décrivent la concentration qui donne une absorbance égale à 0.5.

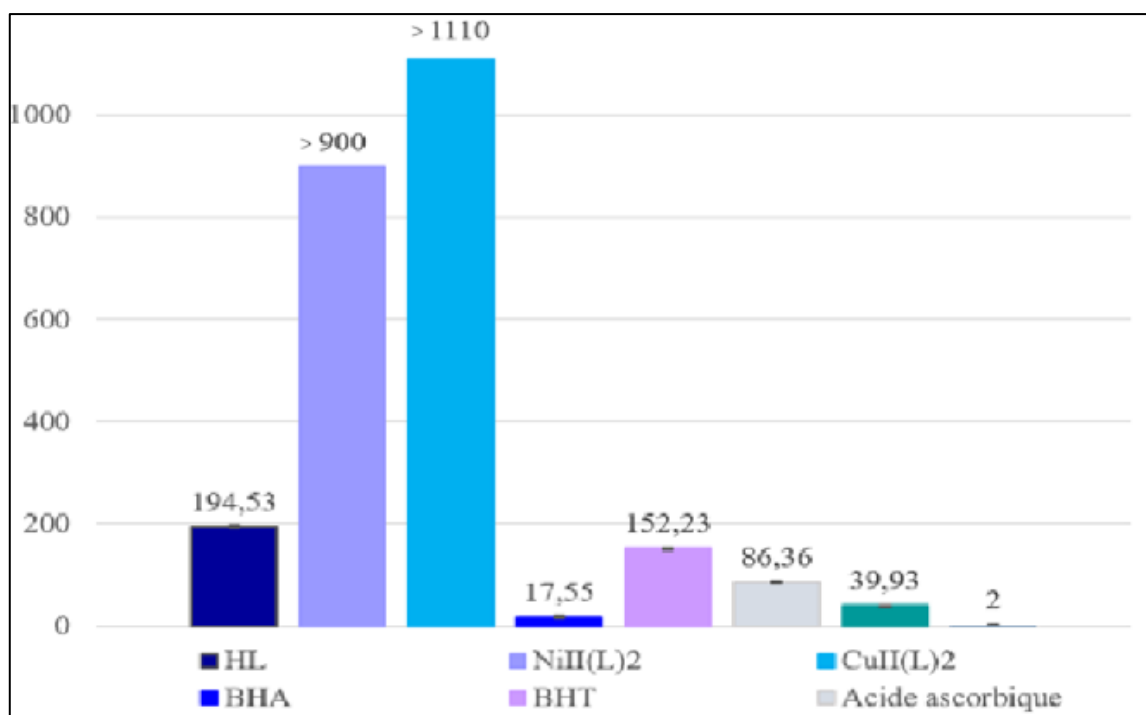


Figure.V.10. Valeurs des IC₅₀ des composés étudiés par le test FRAP.

L'étude de pouvoir réducteur du ligand HL et ses complexes métalliques est exprimée en IC₅₀, qui permet de distinguer le potentiel antioxydant important du ligand, évalué par $IC_{50}=194.53\pm0.64 \mu M$. Les concentrations maximales utilisés par les complexes Ni^{II}(L)₂ et Cu^{II}(L)₂ n'étaient pas suffisantes pour arriver au plateau d'inhibition de 50%, montrant le faible caractère réducteur de ces derniers, décrivant des produits avec une faible capacité réductrice.

Le potentiel réducteur du ligand HL peut être attribué à la présence de groupements fonctionnels fortement réducteurs, décrits par un caractère électronique donneur notamment le groupement hydroxyle (OH), en absence de complexation avec les métaux ce groupement est plus accessible et peut interagir librement avec les radicaux libres, ce qui favorise l'activité réductrice globale du ligand HL.

En revanche, la coordination du ligand avec les ions de nickel et de cuivre modifie la distribution électronique de la molécule, où il peut limiter le pouvoir donneur d'électrons des groupements fonctionnels, comme le groupement hydroxyle (OH) ou Le groupement azomethine (C=N).

V.5.1.3. Le test SNP

L'activité antioxydante des composés étudiés par le test SNP est basée sur le pouvoir réducteur des ions d'argent Ag^+ des nanoparticules, par un mécanisme de transfert d'un électron. Les résultats obtenus sont illustrés dans la (Figure.V.10), et les valeurs de $A_{0,5}$ mesurés sont illustrés dans la (Figure.V.11) et le Tableau.V.1.

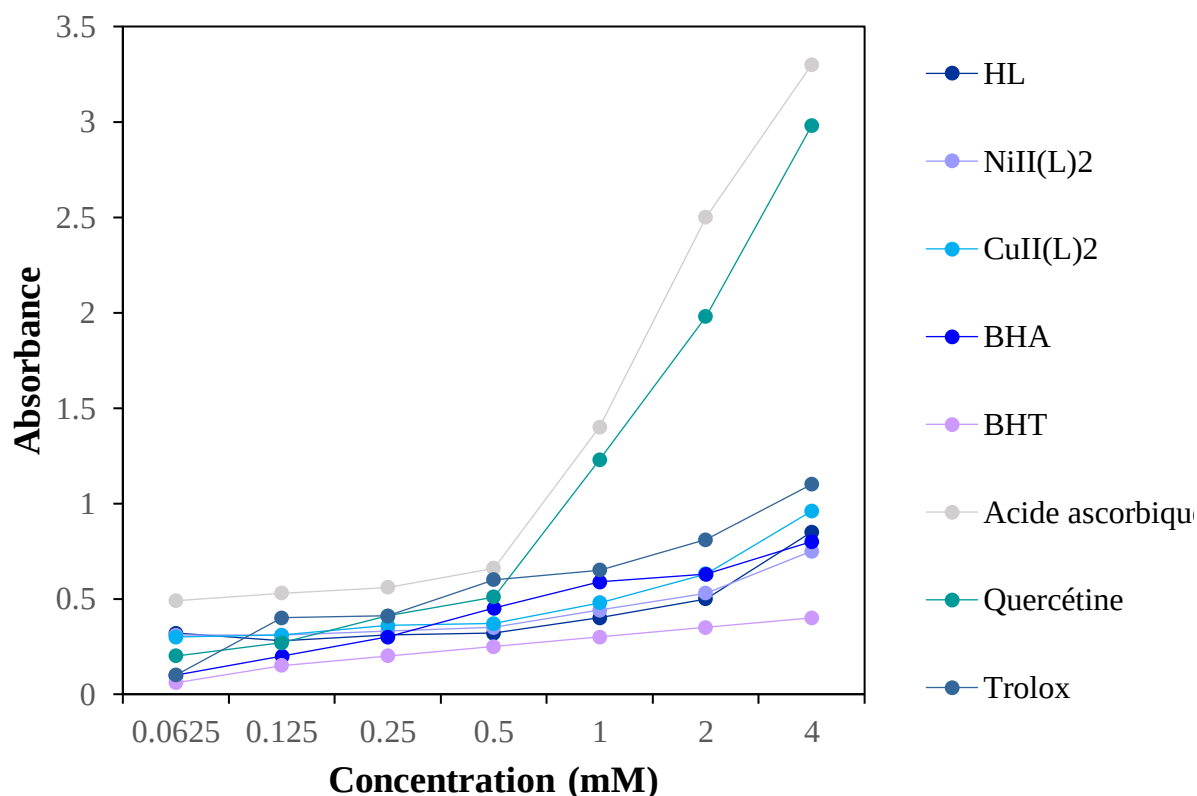


Figure.V.11. Variations d'absorbance avec les concentrations des composés testés.

Basant sur les valeurs d' IC_{50} obtenues par le ligand HL et ses complexes, on peut classer les composés testés selon l'activité antioxydante décroissante comme suivant : $\text{HL} > \text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2 > \text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$.

Le pouvoir réducteur supérieur du ligand peut être expliqué par la présence des groupements fonctionnels donneurs des électrons dans la structure, en particulier le groupement hydroxyle (OH), le groupement azomethine ($\text{C}=\text{N}$) et aussi le brome (Br). Ces derniers sont connus pour leur capacité à donner des électrons et réduire les ions Ag^+ en Ag facilitant la formation de nanoparticules d'argent.

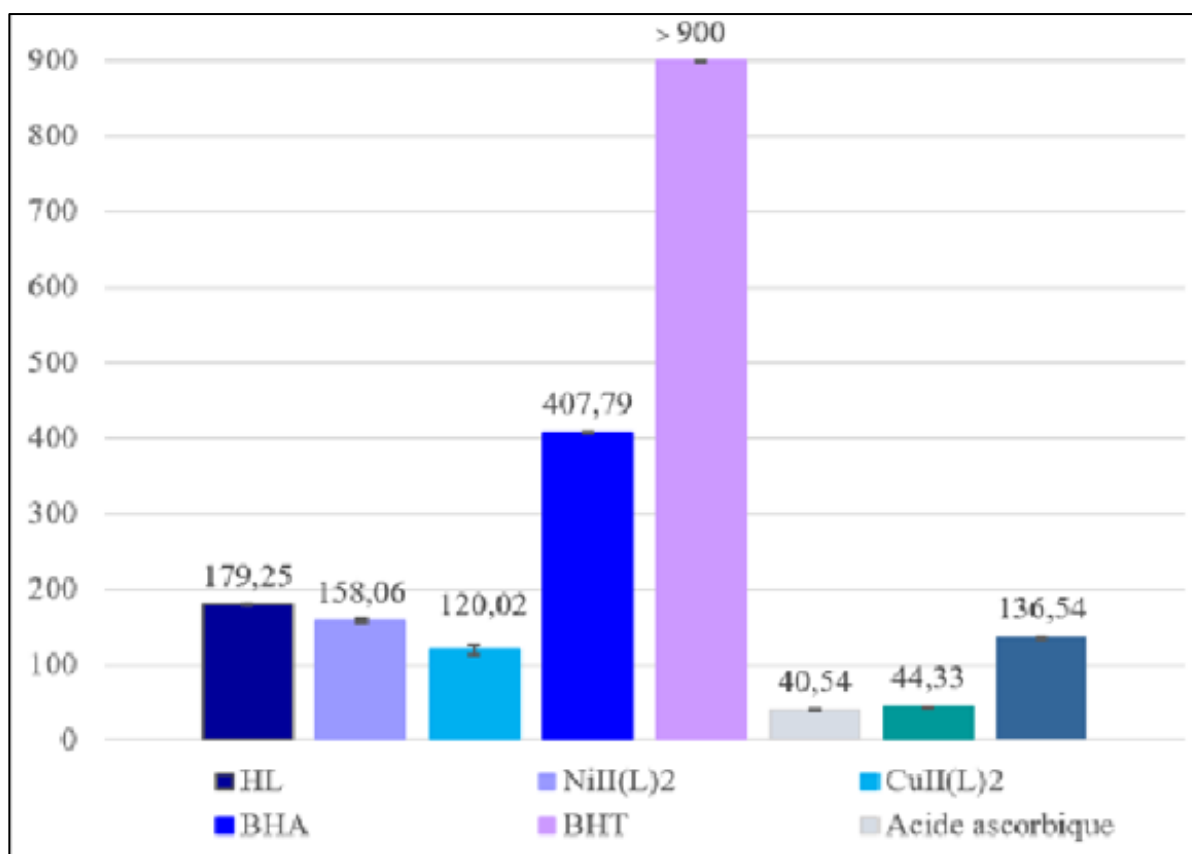


Figure.V.12. Les valeurs des IC₅₀ du test SNP pour les différents produits étudiés.

L'étude *in vitro* de l'activité antioxydante du ligand et de ses complexes métalliques en utilisant diverses techniques expérimentales telles que ABTS, FRAP et SNP. L'étude a démontré l'activité antiradicalaire du ligand HL par rapport à ses complexes, en s'appuyant sur divers mécanismes de réaction. Elle a mis en évidence la richesse du ligand en groupements donateurs d'électrons tels que l'hydroxyle, l'azométhine, les noyaux aromatiques et le brome, qui confèrent une capacité antioxydante supérieure à celle des complexes métalliques [39].

Tableau.V.1. Les résultats de l'activité antioxydante de HL, $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$.

Composés	IC ₅₀ (μM)			A _{0,5} (μM)		
	ABTS	R ²	FRAP	R ²	SNP	R ²
HL	53.81±0.03	0.98	194.53±0.64	0.89	179.25±0.42	0.98
$\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$	374.80±1.10	0.80	N.T	0.95	158.06±2.89	0.99
$\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$	233.75±1.47	0.85	N.T	0.96	120.02±6.74	0.91
BHA	12.54±0.01	0.99	17.55±0.24	0.99	407.79±0.01	0.95
BHT	13.52±0.01	0.98	152.23±0.31	0.97	N.T	0.96
Acide ascorbique	19.14±0.02	0.70	86.36±0.25	0.64	40.54±0.02	0.92
Quercétine	16.08±0.27	0.81	39.93±0.06	0.99	44.33±0.07	0.93
Trolox	11.51±0.01	0.99	2.00±0.04	0.80	136.54±0.01	0.91

V.5.2. L'activité inhibitrice d'uréase

L'inhibition d'uréase est basée sur les interactions entre les composés testés et le site actif de la protéine, l'activité inhibitrice des composés est comparée à la thio-urée comme référence. Les résultats obtenus des composés et de standard sont représentés dans la (Figure.V.12), la (Figure.V.13) et le Tableau.V.2.

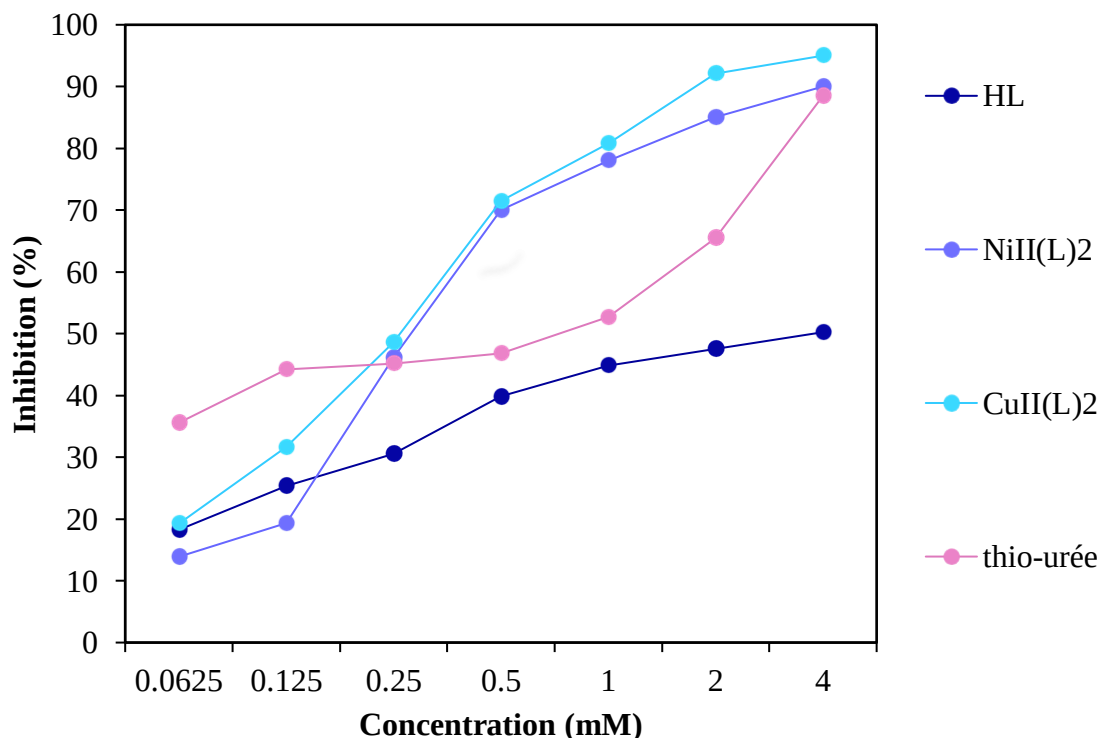


Figure.V.13. Variations des pourcentages d'inhibition d'uréase avec les différentes concentrations des composés étudiés.

Les résultats obtenus montrent un classement du pouvoir inhibiteur d'uréase des composés étudiés selon cet ordre : $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2 > \text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2 > \text{HL}$.

Les deux complexes métalliques donnent une meilleure inhibition d'enzyme comparant au ligand, le complexe $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$ donne la meilleure capacité inhibitrice de l'enzyme avec une valeur d' IC_{50} égale à $14.29 \pm 0.17 \mu\text{M}$, le complexe $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ donne une valeur d' IC_{50} égale à $16.64 \pm 0.12 \mu\text{M}$ et le ligand est évalué par un IC_{50} estimé par $87.94 \pm 0.07 \mu\text{M}$.

La meilleure capacité inhibitrice des complexes est principalement liée à la présence des ions de nickel et de cuivre qui amplifient leur affinité avec l'enzyme, par la stabilisation de leur structure, la création d'une géométrie rigide et un environnement électronique qui favorise une interaction forte et spécifique avec le site actif de l'uréase. Ces effets structuraux permettent aux complexes métalliques d'interagir plus efficacement avec la poche du site actif d'enzyme [28].

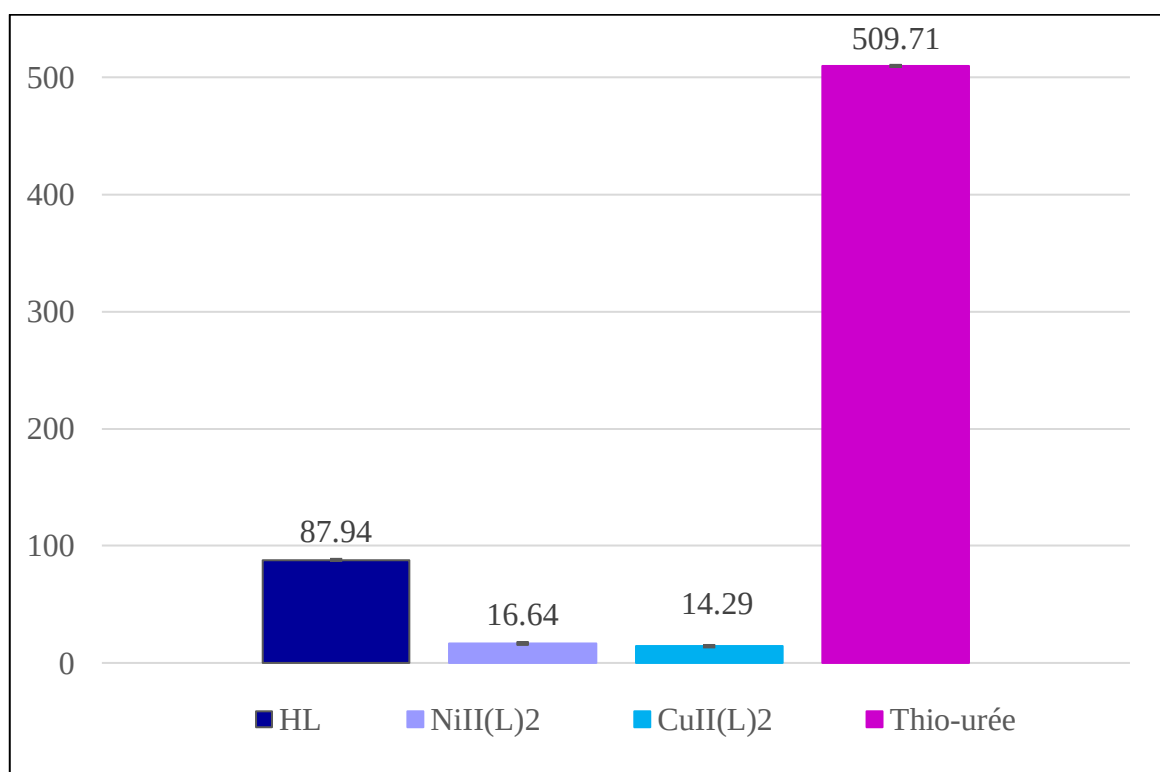


Figure.V.14. Valeurs des IC_{50} d'inhibition d'uréase pour les composés testés.

Le pouvoir inhibiteur d'uréase des composés étudiés est comparé à la galantamine comme une référence, où les composés testés montrent une inhibition supérieure à cette dernière qui donne une valeur d' IC_{50} égale à $509.71 \pm 0.02 \mu\text{g/ml}$. Ceci nous permet de dire que les composés étudiés sont des agents efficaces pour la protection du milieu gastrique.

Tableau.V.2. Les résultats de l'activité inhibitrice d'uréase de HL, $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$.

Composés	HL	$\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$	$\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$	Thio-urée
IC_{50} (μM)	87.94 $\pm$ 0.07	16.64 $\pm$ 0.12	14.29 $\pm$ 0.17	509.71 $\pm$ 0.02
R^2	0.96	0.93	0.96	0.82

V.5.3. L'activité anticholinestérase

Les résultats de l'activité anti-Alzheimer des composés sont représentés dans la (Figure.V.14), la (Figure. V.15) et le Tableau.V.3.

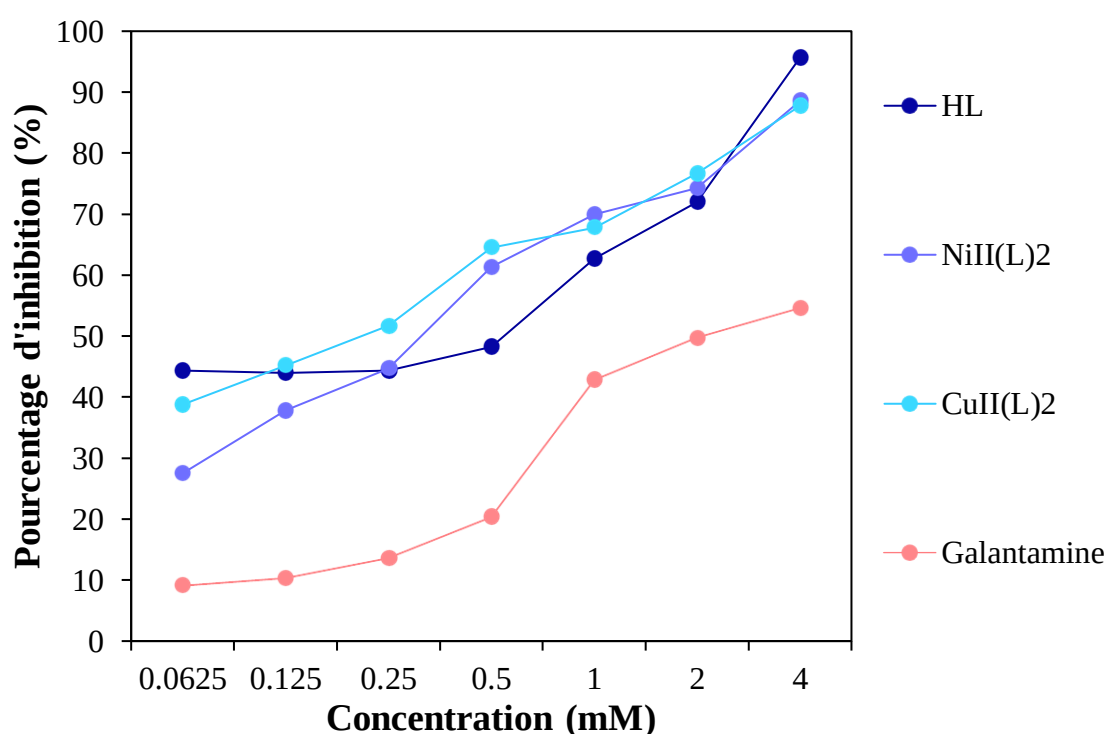


Figure.V.15. Variations des pourcentages d'inhibition en fonction des concentrations des composés étudiés.

Selon la variation proportionnelle de pourcentage d'inhibition d'enzyme et la concentration des composés, le ligand HL et ses complexes $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2$ ont donnés des valeurs d' IC_{50} comme suivant 79.38 $\pm$ 0.46, 15.83 $\pm$ 0.10 et 10.87 $\pm$ 0.05 μM , permettant le classement décroissant d'efficacité comme suivant : $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})_2 > \text{Ni}^{\text{II}}(\text{L})_2 > \text{HL}$.

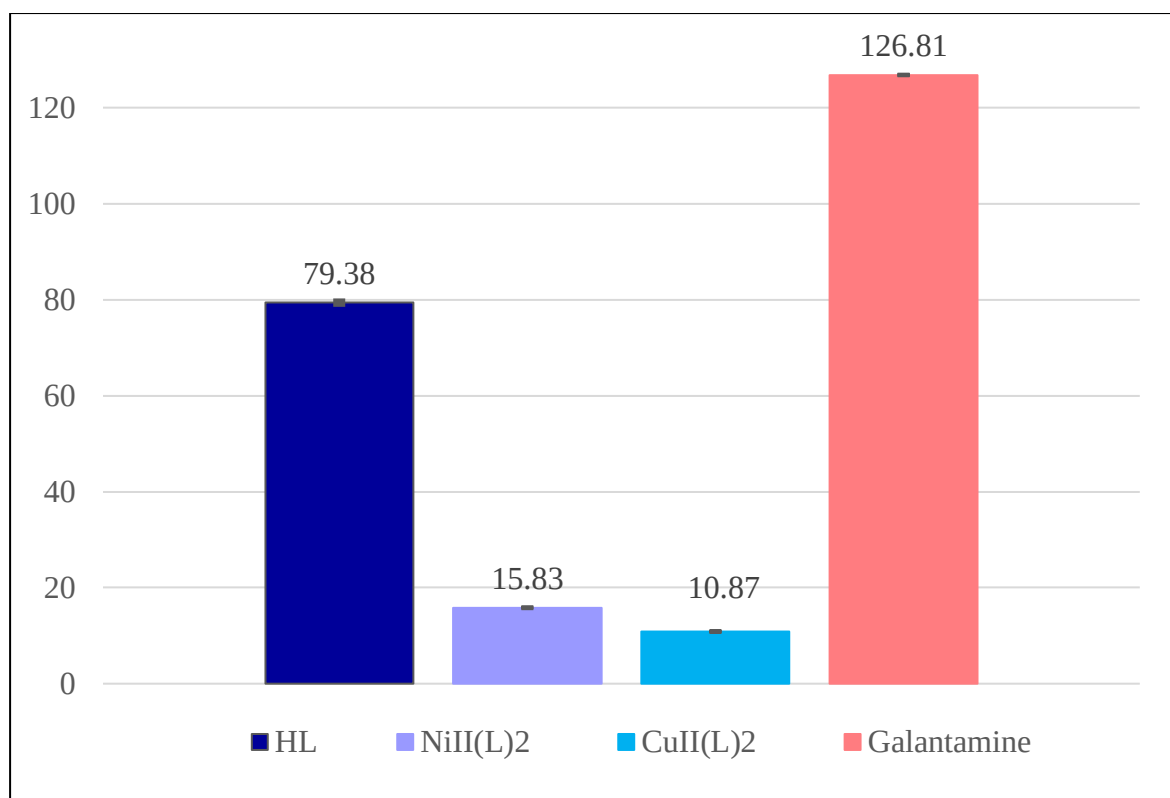


Figure.V.16. Valeurs des IC₅₀ des composés étudiés avec l'AChE.

Les complexes Ni^{II}(L)₂ et Cu^{II}(L)₂ représentent une meilleure activité que le ligand HL, Cette différence d'efficacité peut être expliquée par la présence des centres métalliques et leur capacité à interagir avec le site actif de l'acétylcholinestérase, le complexe de cuivre, en particulier, présente une forte affinité avec l'enzyme grâce à la capacité du cuivre à changer son état d'oxydation, cela favorise l'interaction avec les résidus du site actif, perturbant son mécanisme de dégradation de l'acétylcholine [40].

Le complexe de nickel, montre une activité inhibitrice légèrement inférieure à celle du complexe de cuivre. Cela peut être expliqué par la capacité de coordination du nickel qui est généralement moins puissante que le cuivre, cela diminue aussi son affinité avec l'AChE par rapport au complexe de cuivre, mais il reste toujours capable d'améliorer l'interaction avec l'enzyme.

En revanche, le ligand HL, qui présente des groupements fonctionnels réactifs citant l'hydroxyle (OH) et l'azomethine (C=N), mais ils ne sont pas aussi efficaces pour l'inhibition de l'enzyme en absence de centre métallique. Cela explique l'infériorité du ligand qui montre une interaction moins spécifique avec le site actif.

En utilisant la galantamine comme référence pour cette activité, il est évident que nos composés présentent une inhibition enzymatique supérieure par rapport au standard qui a montré une valeur d'IC₅₀ de $126.81 \pm 0.06 \mu\text{M}$.

L'évaluation de l'activité anti Alzheimer par l'inhibition de butyrylcholinestérase a donné les résultats montrés dans la (Figure.V.16), (Figure. V.17) et le Tableau.V.3.

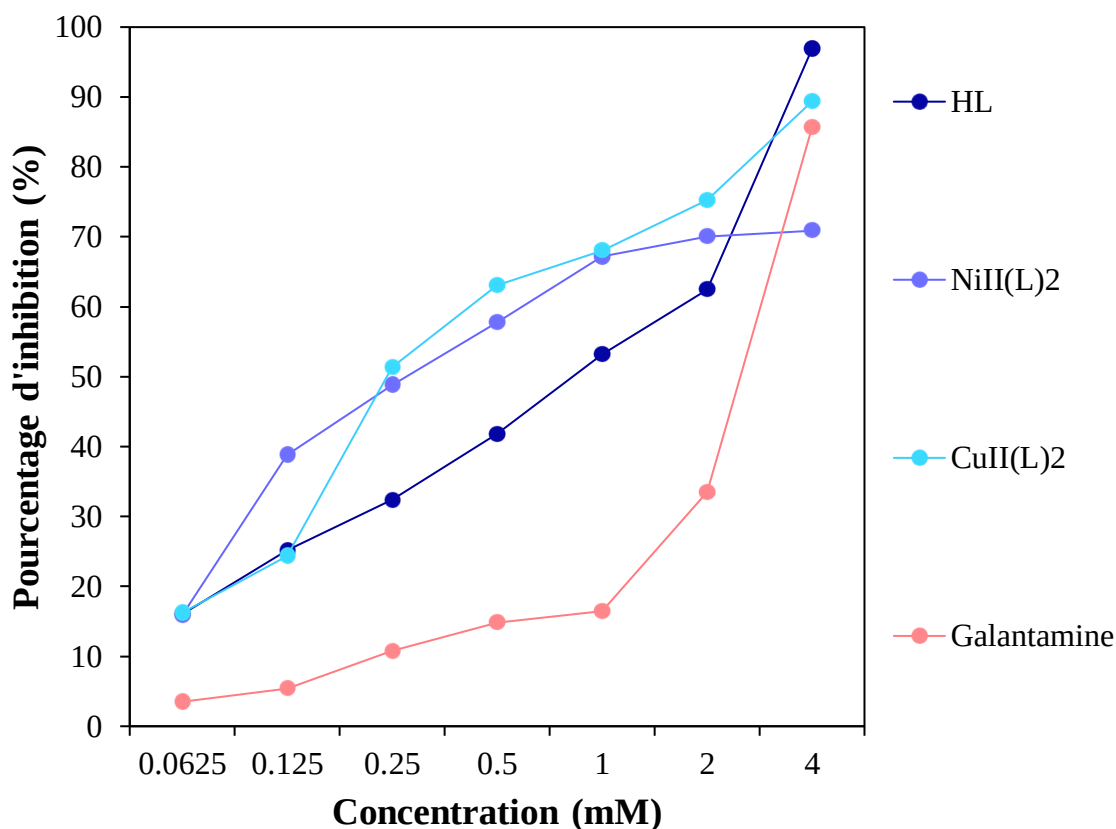


Figure.V.17. Variations des pourcentages d'inhibition de BChE en fonction des concentrations des composés testés.

Les données recueillies ont prouvé l'efficacité des trois composés testés en tant qu'inhibiteurs de la butyrylcholinestérase, et le classement basé sur les valeurs d'IC₅₀ est présenté ci-après : Cu^{II}(L)₂ est supérieur à Ni^{II}(L)₂, qui à son tour est supérieur à HL.

Avec une valeur d'IC₅₀ estimée à $45.75 \pm 0.35 \mu\text{M}$, le ligand HL démontre une sélectivité marquée envers l'enzyme BChE. Les complexes Ni^{II}(L)₂ et Cu^{II}(L)₂ ont présenté des valeurs d'IC₅₀ respectives de 16.14 ± 0.13 et $12.43 \pm 0.17 \text{ M}$, témoignant toujours d'un potentiel inhibiteur supérieur sur le récepteur étudié grâce aux centres métalliques [41].

Le ligand HL et les complexes métalliques ont été estimés par des valeurs d' IC_{50} inférieur à celle de la galantamine qui a été choisie comme référence ($IC_{50}=121.49\pm0.06\ \mu M$), représentant une meilleure inhibition que le standard.

D'après les données obtenues, on peut dire que les composés HL, $Ni^{II}(L)_2$ et $Cu^{II}(L)_2$ montrent un potentiel inhibiteur d'AChE et BChE exceptionnel, et on peut les proposer comme des candidats anticholinestérasiques efficaces pour le traitement de la maladie d'Alzheimer.

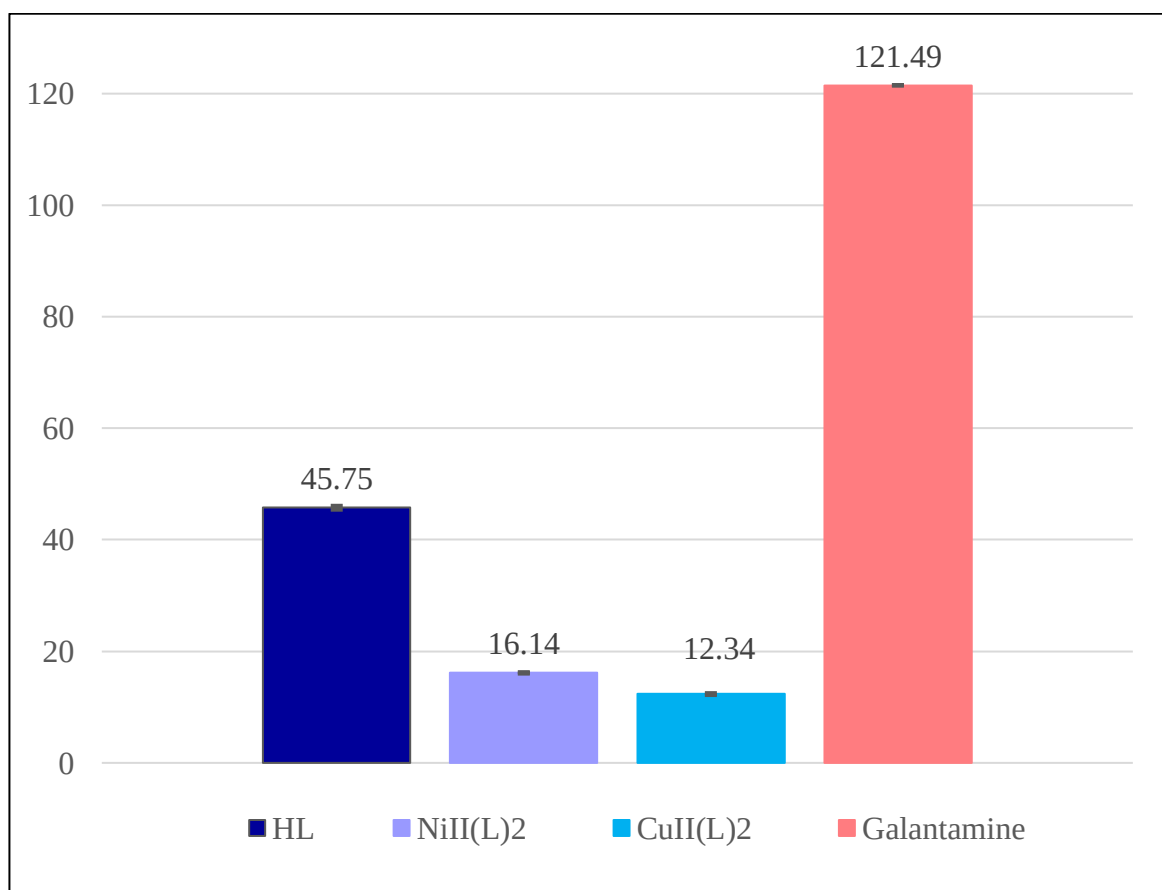


Figure.V.18. Valeurs des IC_{50} des composés inhibiteurs de BChE.

Tableau.V.3. Les résultats de l'activité anticholinestérasique de HL, $Ni^{II}(L)_2$ et $Cu^{II}(L)_2$.

Composés	IC_{50} (μM)			
	AChE	R^2	BChE	R^2
HL	79.38±0.46	0.81	45.75±0.35	0.91
$Ni^{II}(L)_2$	15.83±0.10	0.98	16.14±0.13	0.88
$Cu^{II}(L)_2$	10.87±0.05	0.98	12.34±0.17	0.95
Galantamine	126.81±0.06	0.91	121.49±0.06	0.68

Les données expérimentales, évaluées par les valeurs d'IC₅₀ (μM), ont démontré une corrélation significative avec l'analyse *in silico* des activités enzymatiques via la technique de Docking moléculaire de HL, Ni^{II}(L)₂ et Cu^{II}(L)₂. Cette analyse a été réalisée pour évaluer le potentiel inhibiteur de différentes protéines telles que l'uréase, l'acétylcholinestérase et la butyrylcholinestérase.

Les complexes métalliques montrent constamment une inhibition supérieure des récepteurs comparativement au ligand, mesurée par l'énergie de liaison (Kcal/mol). Le complexe de cuivre présente toujours une inhibition plus marquée des récepteurs des protéines étudiées que le complexe de nickel. Cela peut être attribué à l'affinité élevée du cuivre pour les groupes thiols dans les sites récepteurs des protéines, ce qui favorise leurs interactions avec les enzymes. Le complexe de nickel présente une réactivité légèrement inférieure à celle du complexe de cuivre, ce qui justifie une inhibition moins marquée. Quant au ligand, il montre une activité inhibitrice notable, bien que limitée. Les données indiquent que l'existence de métaux de transition au sein des complexes augmente significativement l'inhibition des enzymes [42].

CONCLUSION

L'évaluation *in vitro* des activités biologiques des composés étudiés par différentes méthodes, montres des propriétés biologiques intéressantes et prometteuses comparants avec les standards. En concentration très faibles les composés étudiés ont présenté un potentiel remarquable, où le ligand a été plus puissant comme un antioxydant, et les complexes métalliques été plus efficaces comme des inhibiteurs d'uréase, acétylcholinestérase et butyrylcholinestérase.

La différence au niveau d'efficacité biologique des composés étudiés, peut être expliquée par la présence des centres métalliques, où leur absence donne une meilleure capacité antioxydante grâce à la facilité de donner des électrons, et leur présence donne une affinité plus significative avec les sites actif des protéines.

La comparaison avec les standards permet d'évaluer cette série des composés comme des agents antioxydants comparables avec les standards antioxydantes, et des agents anti-uréase, anticholinestérasique plus puissants que les standards.

Références

- [1] V. Chauhan, V. Kumar, S. Kumar Tyagi, D. Kumar, et K. Kumar, “a Review: the Biological Activities of Schiff Bases,” *Int. J. Sci. Res. Eng. Manag*, p. 7, 2023, doi: 10.55041/IJSREM21313.
- [2] M.Aftab, N. Mazhar, M.T. Shah, M. Akhtar, M. Batool, T. Mhmud, M.A.R. Basra, G. Bratu et L.Mitu, “Synthesis, characterization and biological avaluation of three new Schiff bases derived from amino acids and their Ag(I) complexes,” *Kodifikasia J. Penelit. Islam.*, vol. 15, no. 01, pp. 133–158, 2021.
- [3] S. Murtaza, M. S. Akhtar, F. Kanwal, A. Abbas, S. Ashiq, et S. Shamim, “Synthesis and biological evaluation of schiff bases of 4-aminophenazone as an anti-inflammatory, analgesic and antipyretic agent,” *J. Saudi Chem. Soc.*, vol. 21, pp. 359–372, 2017, doi: 10.1016/j.jscs.2014.04.003.
- [4] N. S. S. Ambarwati, N. T. Sukma, A. A. Yesi Desmiaty, M. A. Setia Budi, et I. Ahmad, “peel extract : Secondary metabolite composition , antioxidant , and elastase inhibitory activity evaluation,” *J. Adv. Pharm. Technol. Res.*, vol. 15, no. 1, pp. 8–12, 2024, doi: 10.4103/japtr.japtr.
- [5] D. Gupta, D. P. Pathak, G. Kapoor, et R. Bhutani, “a Comprehensive Review on Synthesis and Biological Activity of Schiff Bases,” *Int. Res. J. Pharm.*, vol. 10, no. 5, pp. 1–8, 2019, doi: 10.7897/2230-8407.1005153.
- [6] P. E. Marinova et K. D. Tamahkyarova, “Synthesis, Investigation, Biological Evaluation, and Application of Coordination Compounds with Schiff Base—A Review,” *Compounds*, vol. 5, no. 2, p. 14, 2025, doi: 10.3390/compounds5020014.
- [7] S. El Gazar, A. T. Ibrahim, W. H. Mahmoud, et A. A. El-Sherif, “Comprehensive Analysis of Nitrogen-Oxygen Schiff Base Derived from Triazole and Its Metal Complex: Synthesis, Structural Characterization, and Biological Activities with Theoretical Insights for Anti-Helicobacter pylori, Antitumor, and Anti-COVID-19 Appli,” *Egypt. J. Chem.*, vol. 68, no. 3, pp. 169–191, 2025, doi: 10.21608/EJCHEM.2024.286517.9667.
- [8] S. Arulmurugan, H. P. Kavitha, et B. R. Venkatraman, “Biological activities of schiff base and its complexes: A review,” *Rasayan J. Chem.*, vol. 3, no. 3, pp. 385–410, 2010.

- [9] S. Losada-Barreiro, Z. Sezgin-Bayindir, F. Paiva-Martins, et C. Bravo-Díaz, “Biochemistry of Antioxidants: Mechanisms and Pharmaceutical Applications,” *Biomedicines*, vol. 10, no. 12, 2022, doi: 10.3390/biomedicines10123051.
- [10] N. F. Santos-sánchez, R. Salas-coronado, C.V. Canango et B.H. Carlos, “Antioxidant Compounds and Their Antioxidant Mechanism,” pp. 1-28, 2019.
- [11] P. Ghosh, S. K. Dey, M. H. Ara, K. Md. Rezaul Karim, et A. B. M. Nazmul Islam, “A review on synthesis and versatile applications of some selected schiff bases with their transition metal complexes,” *Egypt. J. Chem.*, vol. 63, no. Part 2, pp. 523–547, 2020, doi: 10.21608/ejchem.2019.13741.1852.
- [12] N. Francenia Santos-Sánchez, R. Salas-Coronado, C. Villanueva-Cañongo, et B. Hernández-Carlos, “Antioxidant Compounds and Their Antioxidant Mechanism,” *Antioxidants*, 2019, doi: 10.5772/intechopen.85270.
- [13] A. Saud, V. Krishnaraju, A. Taha, K. Kalpana, V. Malarkodi, S. Durgaramani, V.V. Prabhu, F.A. Saleh et S. Ezhilarasan, “Potential acetylcholinesterase inhibitors to treat Alzheimer’s disease,” *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, vol. 28, no. 6, pp. 2522–2537, 2024, doi: 10.26355/eurrev_202403_35759.
- [14] P. Kafarski et M. Talma, “Recent advances in design of new urease inhibitors: A review,” *J. Adv. Res.*, vol. 13, pp. 101–112, 2018, doi: 10.1016/j.jare.2018.01.007.
- [15] S. Calvet, B. Arrufat, I. Salaet, S. Atares, A. Sobreviela, C. Herrero, J. Romero et F. Estelles, “A urease inhibitor reduces ammonia emission in fattening pigs reared on slatted floor in summer conditions,” *Biosyst. Eng.*, vol. 221, pp. 43–53, 2022, doi: 10.1016/j.biosystemseng.2022.06.009.
- [16] D. T. Matse, D. J. Krol, K.G. Richards, M. Danaher, E. Cummins, X. Wang et P.J. Forrester, “Field efficacy of urease inhibitors for mitigation of ammonia emissions in agricultural field settings: a systematic review,” *Front. Environ. Sci.*, vol. 12, pp. 1–12, 2024, doi: 10.3389/fenvs.2024.1462098.
- [17] M. Sharifi-Rad, N.V.A. Kumar, P. Zucca, E.M. Varoni, L. Dini, E. Panzarini, J. Rajkovic, P.V. Fokou, E. Azzini, I. Peluso, A. Mishra, M. Nigam, Y. El rayess, M. Beyrouthy, L. Polito, M. Iriti N. Martins, M. Martoreli, A.O. Docea, W.N. Setzer, D. Calina, W.C. Cho et J.S. Rad, “Lifestyle, Oxidative Stress, and Antioxidants: Back and

- Forth in the Pathophysiology of Chronic Diseases,” *Front. Physiol.*, vol. 11, pp. 1–21, 2020, doi: 10.3389/fphys.2020.00694.
- [18] P. Chaudhary, P. Janmeda, A.O. Docea, B. Yeskaliyeva, A.F. A. Razis, B. Modu, D. Calina et J.S. Rad, “Oxidative stress, free radicals and antioxidants: potential crosstalk in the pathophysiology of human diseases,” *Front. Chem.*, vol. 11, pp. 1–24, 2023, doi: 10.3389/fchem.2023.1158198.
- [19] C. Migdal et M. Serres, “Espèces réactives de l’oxygène et stress oxydant,” *Médecine/Sciences*, vol. 27, no. 4, pp. 405–412, 2011, doi: 10.1051/medsci/2011274405.
- [20] X. Leverve, “Oxidative, stress and antioxidants?,” *Cah. Nutr. Diet.*, vol. 44, no. 5, pp. 219–224, 2009, doi: 10.1016/j.cnd.2009.09.001.
- [21] V. Wijaya, “Aktivitas Antioksidan Ekstrak Dan Fraksi Daun Kadamba (*Mitragyna Speciosa* Korth.) Dengan Metode Peredaman ABTS [(2,2-azinobis-(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid)],” *J. Sains dan Kesehat.*, vol. 6, no. 1, pp. 22–31, 2025, doi: 10.30872/jsk.v6i1.684.
- [22] S. S. Shah, D. Shah, I. Khan, S. Ahmad, U. Ali, et A. U. Rahman, “Synthesis and antioxidant activities of schiff bases and their complexes: An updated review,” *Biointerface Res. Appl. Chem.*, vol. 10, no. 6, pp. 6936–6963, 2020, doi: 10.33263/BRIAC106.69366963.
- [23] İ. Gulcin et S. H. Alwasel, “Fe³⁺ Reducing Power as the Most Common Assay for Understanding the Biological Functions of Antioxidants,” *Processes*, vol. 13, no. 5, pp. 1–20, 2025, doi: 10.3390/pr13051296.
- [24] Z. Bedlovicová, I. Strapác, M. Baláž, et A. Salayová, “A Brief Overview on Antioxidant Activity,” *Molecules*, pp. 1–24, 2020.
- [25] R. P. Hausinger et P. A. Karplus, “Urease Robert P Hausinger and P Andrew Karplus,” 2019, doi: 10.1002/0470028637.met162.
- [26] M. A. Rana, R. Mahmood, et S. Ali, “Soil urease inhibition by various plant extracts,” *PLoS One*, vol. 16, no. 10 October, pp. 1–11, 2021, doi: 10.1371/journal.pone.0258568.
- [27] N. Yadav, S. Chauhan, S. Sangwan, R. Kumar, et Deepak, “Recent Advances in Anti-

- Urease Activity of Schiff Bases and their Metal Complexes,” *Asian J. Chem.*, vol. 36, no. 4, pp. 779–794, 2024, doi: 10.14233/ajchem.2024.31333.
- [28] S. Bonne, M. Saleem, M. Hanif, J. Najjar, S. Khan, M. Zeeshan, T. Tahir, A. Ali, C. Lu, T. Chen, “Synthesis, Urease Inhibition, Molecular Docking, and Optical Analysis of a Symmetrical Schiff Base and Its Selected Metal Complexes,” *Molecules*, no. 29, pp. 4899, 2024.
- [29] A. A. Almhizia, A. M. Naglah, S. S. Aljafen, A. S. Hassan, et W. M. Aboulthana, “Assessment of the In Vitro Biological Activities of Schiff Base-Synthesized Copper Oxide Nanoparticles as an Anti-Diabetic, Anti-Alzheimer, and Anti-Cancer Agent,” *Pharmaceutics*, vol. 17, no. 2, pp. 1–18, 2025, doi: 10.3390/pharmaceutics17020180.
- [30] S. Khan, T. Iqbal, M. B. Khan, R. Hussain, Y. Khan, et H. W. Darwish, “Novel pyrrole based triazole moiety as therapeutic hybrid: synthesis, characterization and anti-Alzheimer potential with molecular mechanism of protein ligand profile,” *BMC Chem.*, vol. 18, no. 1, 2024, doi: 10.1186/s13065-024-01340-x.
- [31] E. Logesh, E. Sabarish, E. Nivetha, E. Ezhi7larash, T. Janagi et K. Girija, “Biological Importance of Schiff and Mannich Bases in Alzheimer- a Review,” *Int. J. Biol. Pharm. Allied Sci.*, vol. 14, no. 2, pp. 937–959, 2025, doi: 10.31032/ijbpas/2025/14.2.8709.
- [32] R. Hussain, S. Khan, H. Ulah, F. Ali, Y. Khan, A. Sardar, R. Ikbal, F. S. Ataya, N. M. El-Sabbagh et G. Batiha, “Benzimidazole-Based Schiff Base Hybrid Scaffolds: A Promising Approach to Develop Multi-Target Drugs for Alzheimer’s Disease,” *Pharmaceutics*, vol. 16, no. 9, 2023, doi: 10.3390/ph16091278.
- [33] A. B. Patel, “Simple and rapid colorimetric method for determination of erythrocyte and plasma cholinesterase activities and comparison with the standard Ellman’s method,” *Public Heal. Toxicol.*, vol. 3, no. 3, pp. 1–10, 2023, doi: 10.18332/pht/172229.
- [34] R. Re, N. Pellegrini, A. Proteggente, A. Pannala, M. Yang, C. Rice-Evans, “Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cationdecolorizationassay. Free Radical ”, *Bio. Med.* no. 26, pp. 1231–1237, 1999.
- [35] M. Oyaizu, “Studies on products of browning reaction. Antioxidative activities of products of browning reaction prepared from glucosamine,” *Japanese J. Nutr. Diet.*, vol. 44, no. 6, pp. 307–315, 1986, doi: 10.5264/eiyogakuzashi.44.307.

- [36] M. Özyürek, N. Güngör, S. Baki, K. Güçlü, et R. Apak, "Development of a silver nanoparticle-based method for the antioxidant capacity measurement of polyphenols," *Anal. Chem.*, vol. 84, no. 18, pp. 8052–8059, 2012, doi: 10.1021/ac301925b.
- [37] M. Taha, H. Ullah, L.M. R. Al muqarrabun, M. N. Khan, F. Rahim, N. Ahmat, M. T. Javid, M. Ali et K.M. Khan, "Bisindolylmethane thiosemicarbazides as potential inhibitors of urease: Synthesis and molecular modeling studies," *Bioorganic Med. Chem.*, vol. 26, no. 1, pp. 152–160, 2018, doi: 10.1016/j.bmc.2017.11.028.
- [38] G. L. Ellman, K. D. Courtney, V. Andres, et R. M. Featherstone, "A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity," *Biochem. Pharmacol.*, vol. 7, no. 2, pp. 88–95, 1961, doi: 10.1016/0006-2952(61)90145-9.
- [39] T. Bal-demirci, M. Şahin, E. Kondakçı, M. Özyürek, B. Ülküseven et R. Apak, "Synthesis and antioxidant activities of transition metal complexes based 3-hydroxysalicylaldehyde-S-methylthiosemicarbazone," *Spectrochim. ACTA PART A Mol. Biomol. Spectrosc.*, 2014, doi: 10.1016/j.saa.2014.10.088.
- [40] H. H. A. M. Hassan, H. M. Hussein et A. F. Elhusseiny, "Green synthesis of nanosized is (aph thy lid ene nod iphenylmethane and its metal (II) complexes and evaluation of their biological activity," *Sci. Rep.*, pp. 1–19, 2022, doi: 10.1038/s41598-022-25650-z.
- [41] E. Bursal, F. Turkan, K. Buldurun et N. Turan, "Transition metal complexes of a multidentate Schiff base ligand containing pyridine : synthesis , characterization , enzyme inhibitions , antioxidant properties , and molecular docking studies," vol. 0123456789, pp. 393–406, 2021, doi: 10.1007/s10534-021-00287-z.
- [42] R. A. Omer, "Biological activities of metal complexes with Schiff," *Rev. Inorg. Chem.*, vol. 45, no. 3, pp. 543–552, 2025, doi: 10.1515/revic-2024-0075.

Conclusion générale

Ce travail a montré clairement le processus de synthèse, caractérisation, étude théorique par DFT et étude in silico par Docking moléculaire, suivie par l'investigation biologique des nouveaux composés base de Schiff. Cette étude représente principalement la complémentarité entre les études théoriques et les travaux expérimentaux qui permet la compréhension des propriétés structurales, physico-chimiques et biologiques, pour mieux comprendre la relation structure-activité.

Dans cette étude la synthèse d'un nouveau ligand base de Schiff et ces complexes métalliques a été accomplie par la condensation entre un dérivé de salicylaldehyde et un dérivé de Benzyl-amine pour former le ligand, ensuite la réaction se continue avec les métaux pour former les complexes. Les composés obtenus ont été caractérisés par les méthodes spectroscopiques UV-visible, Infra-rouge et la spectroscopie de masse, le ligand a été caractérisé par des méthodes supplémentaires citant RMN¹H, RMN¹³C et le DRX. L'analyse élémentaire et l'EDX ont été également attribués pour tous les composés, pour comprendre la composition chimique et la morphologie de ces derniers, ainsi que leurs propriétés physico-chimiques. Les résultats ont montré la présence du fonction imine qui assure la coordination avec les métaux et donne des nouvelles molécules organométalliques.

Les composés obtenus ont été étudiés théoriquement par la théorie fonctionnelle de la densité (DFT) en utilisant la méthode B3LYP avec la base de calcul 6-31G (d,p), les données obtenues ont permis la détermination des descripteurs de géométrie qui ont été en accord avec les résultats du DRX pour le ligand, ainsi que les descripteurs de réactivité chimiques et thermodynamiques. Cette étude permet également l'investigation des paramètres optiques des composés étudiés.

Une autre partie de ce travail, a été concentré sur l'étude in silico par le Docking moléculaire qui a donné une compréhension approfondie des interactions formes entre les composés étudiés et les sites actifs des composés, suivie par l'étude ADMET qui a son tour donné une prédiction sur les paramètres pharmacocinétiques des composés et leur biodisponibilité.

L'étude théorique a été nécessairement suivie avec l'étude expérimentales in vitro des activités biologiques des composés base de Schiff, comme des agents antioxydants, anti-urée et anti-Alzheimer. Les résultats obtenus montrent l'efficacité supérieure du ligand comme un antioxydant, et l'efficacité supérieure des complexes métalliques comme des inhibiteurs des enzymes, montrant le potentiel remarquable de ces composés dans les milieux biologiques et

également l'efficacité de la prédiction par les méthodes théoriques qui montre une bonne corrélation avec les résultats expérimentaux.

Ces contributions nous ouvrent les portes vers des applications plus approfondies sur ces composés, ou la coordination de ce ligand avec d'autres métaux de transition avec différents états d'oxydation peut modifier les propriétés électroniques, géométrique et thérapeutiques des complexes. L'étude *in silico* de la stabilité de cette série de molécules dans les poches des enzymes cibles par la dynamique moléculaire peut fournir plus d'informations sur l'activité de ces composés, ainsi que l'évaluation *in vivo* de ces molécules comme des agents thérapeutiques.

Annexes

A. Synthèse et caractérisation

1. Réactifs et solvants utilisés

Les solvants et réactifs utilisés dans la synthèse et la caractérisation des ligands base de Schiff et de leurs complexes métalliques proviennent de Sigma-Aldrich et sont employés sans purification préalable. Parmi ces substances, on trouve la 2-methoxybenzylamine, 5-bromosalicylaldehyde, Acétate de Nickel ($\text{Ni}(\text{CH}_3\text{COO})_2$), Acétate de Cuivre ($\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$), Méthanol (MeOH), Ether Diéthylique (Et_2O), Diméthyle formamide (DMF), Dichloroéthane (CH_2Cl_2) et Diméthyle sulfoxyde (DMSO).

2. Techniques et appareillage

Différentes techniques d'analyse physico-chimique sont utilisées pour l'élucidation structurale des ligands base de Schiff et ses complexes de coordination. Les techniques chromatographiques utilisés au but de suivre l'évolution de synthèse et les techniques spectroscopiques sont utilisés pour la détermination de la structure des composés formés.

2.1. Chromatographie sur Couche Mince (CCM)

La chromatographie sur couche mince (CCM) repose principalement sur le phénomène d'adsorption, où la phase stationnaire est sous forme de silice greffée (Merck 60 F254) sur une plaque d'aluminium d'épaisseur (0,25 mm). La phase mobile utilisée sous forme de mélange des solvants $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ exprimés en 9,5 : 0,5 % : (V/V). Les taches sont révélées par lampe UV ($\lambda = 254$ ou 365 nm). Cette technique nous a permis de suivre l'avancement de synthèse et d'identifier la pureté des produits finaux.

Les résultats sont caractérisés par le rapport frontal (R_f) donné par : $R_f = d_{\text{substance}} / d_{\text{solvant}}$

$d_{\text{substance}}$: Distance parcourue par le composé.

d_{solvant} : Distance parcourue par le solvant.

2.2. Point de fusion

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide de la table chauffante de Köfler-779 qui présente un gradient de température, pour mesurer la température minimale pour la fusion de la matière.

2.3. Conductivité molaire

La conductivité molaire d'une solution dépend des ions chargés qu'elle contient, ainsi que de leur concentration et mobilité, qui déterminent leur capacité à conduire l'électricité. Elle est exprimée en Siemens par mètre par mole ($S.m^2/mol$) et peut être mesurée à l'aide de l'appareil Meterlab CDM210.

2.4.Spectroscopie Infra-rouge (IR)

Les spectres IR obtenus sur le domaine $4000-400\text{ cm}^{-1}$ en fonction de transmittance de la lumière, représentent les bandes de vibrations de valence et conformation des liaisons. Les données ont été exportés de l'appareil Perkin-Elmer 1000 en utilisant des pastilles KBr.

2.5.Spectroscopie UV-Visible (UV-Vis)

Les spectres des transitions électroniques dans la plage de 800 à 200 nm ont été obtenus en diluant les solutions des échantillons à une concentration de 10^{-4} M. Ces spectres ont été enregistrés à l'aide d'un appareil Unicam UV-300, en utilisant une cellule en quartz d'une épaisseur de 1 cm.

2.6.Spectroscopie RMN

Les spectres RMN 1H ont été tracés par un spectrophotomètre Bruker- Avance III NMR 500 MHz à 25°C, cette technique est basée sur les propriétés magnétiques de noyaux atomiques d'éléments hydrogène et carbone et les couplages spin-spin dans la molécule. Les spectres RMN 1H sont obtenus sur le domaine 0-14 ppm, et sur le domaine 0-300 ppm pour le spectre RMN ^{13}C .

2.7.Spectroscopie de masse

Les spectres de masse (SM) sont obtenus par un spectrophotomètre Bruker APEX-2, la technique est basée sur l'ionisation de la molécule par le bombardement d'électrons suivie par la fragmentation de la molécule. Obtenant des pics des fragments selon leur valeur de m/z en fonction de l'abondance relative des fragments.

2.8.Diffraction des rayons X

La technique DRX est parmi les méthodes fiables pour la détermination des structures précise des molécules obligatoirement cristalline, incluant les positions des atomes et leurs natures, les dimensions de la maille, le motif cristallin et les liaisons chimique de la structure. Les données cristallines sont exportées de diffractomètres on a Bruker D8 VENTURE à 300 K équipé avec un détecteur PHOTON III.

2.9. Analyse élémentaire

L'analyse élémentaire aussi appelée analyse élémentaire organique est une technique basée sur la combustion des molécules afin de déterminer les fractions massiques de chaque type d'élément (C, H, O, N, S, halogènes) présents dans les composés inconnus. On a utilisé l'appareil Carlo Erba EA1108 pour évaluer la pureté des substances.

B. Évaluation biologique

Tableau S4. Pourcentage d'inhibition et valeurs des IC_{50} des composés HL, $Ni^{II}(L)_2$ et $Cu^{II}(L)_2$ par le test ABTS.

Concentration mM	Pourcentage d'inhibition (%)							IC_{50} $\mu g/mL$
	0.0625	0.125	0.25	0.5	1	2	4	
HL	36.16	37.60	45.05	73.39	80.90	81.56	81.56	17,22 $\pm$ 0,03
$Ni^{II}(L)_2$	19.00	20.10	20.10	26.33	32.38	57.27	65.77	260,85 $\pm$ 1,10
$Cu^{II}(L)_2$	25.00	26.61	30.33	32.33	45.88	82.66	83.00	163,85 $\pm$ 1,47
BHA	88,95	92,49	93,19	92,96	93.00	94.01	95.20	2,26 $\pm$ 0,01
BHT	81,61	93,13	92,38	90,52	90.52	90.52	90.52	2,98 $\pm$ 0,01
Acide ascorbique	87,09	92,84	93,82	92,29	92,29	92,29	92,29	3,37 $\pm$ 0,02
Quercétine	33,96	75,33	90,46	92,67	92,67	92,67	92,67	4,86 $\pm$ 0,27
Trolox	80,74	82,66	82,66	92,96	92,96	92,96	92,96	2,88 $\pm$ 0,01

Tableau S5. Pourcentage d'inhibition et valeurs des IC_{50} des composés HL, $Ni^{II}(L)_2$ et $Cu^{II}(L)_2$ par le test FRAP.

Concentration mM	Absorbance ($A_{0.5}$)							$A_{0.5}$ $\mu g/mL$
	0.0625	0.125	0.25	0.5	1	2	4	
HL	0,29	0,28	0,32	0,32	0,33	0,34	0,52	62,25 $\pm$ 0,64
$Ni^{II}(L)_2$	0,15	0,25	0,25	0,26	0,26	0,27	0,29	>200
$Cu^{II}(L)_2$	0,10	0,24	0,24	0,25	0,30	0,31	0,35	>200

BHA	0,24	0,36	0,45	0,51	0,69	0,82	1,08	3,16±0,24
BHT	0,23	0,34	0,42	0,38	0,48	0,57	0,93	33,60±0,31
Acide ascorbique	0,42	0,52	0,67	0,82	0,83	0,83	0,83	15,21±0,25
Quercétine	0,18	0,21	0,30	0,44	0,64	1,02	1,09	12,06±0,06
Trolox	0,48	0,65	0,71	0,90	1,05	1,05	1,05	0,50±0,04

Tableau S6. Pourcentage d'inhibition et valeurs des IC₅₀ des composés HL, Ni^{II}(L)₂ et Cu^{II}(L)₂ par le test SNP.

Absorbance (A _{0.5})								
Concentration mM	0.0625	0.125	0.25	0.5	1	2	4	IC ₅₀ µg/mL
HL	0.27	0.28	0.31	0.32	0.4	0.5	0.85	57,36±0,42
Ni^{II}(L)₂	0.31	0.31	0.33	0.35	0.44	0.53	0.75	110,01±2,89
Cu^{II}(L)₂	0.30	0.31	0.36	0.37	0.48	0.63	0.96	84,09±6,74
BHA	0.1	0.2	0.3	0.45	0.59	0.63	0.8	73.47±0,01
BHT	0.06	0.15	0.19	0.25	0.3	0.35	0.4	>200
Acide ascorbique	0.4	0.53	0.56	0.66	1.4	2.5	3.3	7,14±0,02
Quercétine	0,24	0,27	0,41	0,51	1,23	1,98	2,98	13,40±0,07
Trolox	0.1	0.4	0.41	0.6	0.65	0.81	1.1	34,17±0,01

Tableau S7. Pourcentage d'inhibition et valeurs des IC₅₀ des composés HL, Ni^{II}(L)₂ et Cu^{II}(L)₂ pour l'inhibition d'uréase.

Pourcentage inhibition (%)								
Concentration mM	0,0625	0,125	0,25	0,5	1	2	4	IC ₅₀ µg/mL
HL	18,25	25,39	30,55	39,84	44,84	47,53	50,23	28,14±0,07
Ni^{II}(L)₂	13,88	19,31	46,09	70,00	78,00	85,00	90,00	11,59±0,12
Cu^{II}(L)₂	19,24	23,11	33,18	61,71	80,82	92,11	95,00	10,02±0,17

Thio-urée	35,57	44,22	45,17	46,82	52,70	65,47	88,48	38,81±0,00
------------------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	------------

Tableau S8. Pourcentage d'inhibition et valeurs des IC₅₀ des composés HL, Ni^{II}(L)₂ et Cu^{II}(L)₂ pour l'inhibition d'acétylcholinestérase.

Concentration mM	Pourcentage d'inhibition (%)							IC ₅₀ µg/mL
	0.0625	0.125	0.25	0.5	1	2	4	
HL	44,32	43,96	44,33	48,28	72,00	72,00	95,66	25,40±0,46
Ni^{II}(L)₂	27,50	37,81	44,68	61,33	69,92	74,22	88,56	11,02±0,10
Cu^{II}(L)₂	38,78	45,22	51,67	64,55	67,78	76,64	87,75	07,62±0,05
Galantamine	9,09	10,30	13,54	20,36	42,81	49,69	54,54	36,43±0,06

Tableau S9. Pourcentage d'inhibition et valeurs des IC₅₀ des composés HL, Ni^{II}(L)₂ et Cu^{II}(L)₂ pour l'inhibition de Butyrylcholinestérase.

Concentration mM	Pourcentage d'inhibition (%)							IC ₅₀ µg/mL
	0.0625	0.125	0.25	0.5	1	2	4	
HL	16,02	25,13	32,36	41,81	53,21	62,46	96,87	14,64±0,35
Ni^{II}(L)₂	15,88	38,82	48,83	57,80	67,18	70,03	70,87	11,23±0,13
Cu^{II}(L)₂	16,23	24,36	51,33	63,08	68,02	75,25	89,36	08,65±0,17
Galantamine	3,50	5,38	10,74	14,84	16,44	33,47	85,61	34,91±0,06

الملخص

من أجل تصميم مركبات علاجية جديدة، قمنا بصنع سلسلة من مركبات قاعدة شيف من خلال تفاعل التكاثف بين 5-هيدروكسي بنزالدهيد و2-ميثوكسي بنزيل أمين، مما أدى إلى تكوين الليغاند الذي تمت مفاعلاته لاحقاً مع أيونات النيكل والنحاس، لينتج مركبان جديداً من معقدات قاعدة شيف. تم تحديد البنية لهذه المركبات باستخدام تقنيات التحليل الطيفي مثل الأشعة فوق البنفسجية-المرئية والأشعة تحت الحمراء وقياس الطيف الكتلي. كما جرى توصيف الليغاند، الذي تم الحصول عليه على شكل بلورات أحادية، بواسطة حيود الأشعة السينية واطياف الرنين المغناطيسي النووي للبروتون والكربون. أجريت أيضاً دراسة نظرية باستخدام منهجية DFT وبطريقة الحساب B3LYP/6-31G(d,p)، والتي مكّنت من تحديد الخصائص البنيوية والديناميكية الحرارية والبصرية للمركبات الثلاثة المدروسة (HL، $Ni^{II}(L)_2$ و $Cu^{II}(L)_2$). كما نُفّذت دراسة حاسوبية على المواقع الفعالة للإنزيمات المستهدفة باستخدام الإرساء الجزيئي للتنبؤ بالتفاعلات المحتملة مع المركبات المُحضّرة، تلتها دراسة ADMET بهدف تحديد المعايير الحركية الدوائية والتوافر الحيوي لهذه المركبات وفي النهاية، تم إجراء دراسة بيولوجية مخبرية على المركبات المدروسة لتقييم نشاطها المضاد للأوكسدة، والمضاد لإنزيم اليورياز، والمضاد لمرض الزهايمر.

الكلمات المفتاحية: قاعدة شيف، حيود الأشعة السينية، DFT، الإرساء الجزيئي، ADMET، النشاط البيولوجي.

Résumé

Pour la conception des nouveaux agents thérapeutiques, nous avons synthétisé une série des composés base de Schiff, par la réaction de condensation entre le 5-hydroxybenzaldehyde et le 2-methoxybenzylamine qui permet l'attribution du ligand qui est ensuite coordonner avec les ions métalliques nickel et cuivre, donnant la naissance de deux nouveaux complexes base de Schiff. L'élucidation structurale de ces composés a été réalisée par les méthodes spectroscopiques telles que l'UV-vis, l'IR, la masse. Le ligand obtenu comme des monocristaux a été caractérisé avec le DRX et la spectroscopie RMN $^1H/^{13}C$. Une étude théorique par la méthode DFT a été élaborée par la méthode de calcul B3LYP/6-31G(d,p), donnant les propriétés structurales, thermodynamiques et optiques des trois composés étudiés (HL, $Ni^{II}(L)_2$ et $Cu^{II}(L)_2$). Une étude *in silico* est également effectuée sur les sites actifs des enzymes cibles par le Docking moléculaire pour la prédiction des interactions possiblement formé avec les composés synthétisés, suivie par une étude ADMET qui détermine les paramètres pharmacocinétiques et la biodisponibilité de ces composés. Finalement, une investigation biologique *in vitro* a été réalisée sur les composés étudiés, pour déterminer leur pouvoir antioxydants, anti-uréase et anti-Alzheimer.

Mots clés : Base de Schiff, DRX, DFT, Docking moléculaire, ADMET, Activité biologique.

Abstract

For the design of new therapeutic agents, we synthesized a series of Schiff-base compounds through a condensation reaction between 5-hydroxybenzaldehyde and 2-methoxybenzylamine, leading to the formation of the ligand, which was then coordinated with nickel and copper metal ions, giving rise to two new Schiff-base complexes. Structural elucidation of these compounds was carried out using spectroscopic techniques such as UV-Vis, IR, and mass spectrometry. The ligand, obtained as single crystals, was characterized by XRD and $^1H/^{13}C$ NMR spectroscopy. A theoretical study using DFT was conducted with the B3LYP/6-31G(d,p) computational method, providing structural, thermodynamic, and optical properties of the three studied compounds (HL, $Ni^{II}(L)_2$, and $Cu^{II}(L)_2$). An *in-silico* study was also performed on the active sites of target enzymes using molecular docking to predict possible interactions with the synthesized compounds, followed by an ADMET study to determine their pharmacokinetic parameters and bioavailability. Finally, an *in vitro* biological investigation was carried out on the studied compounds to determine their antioxidant, anti-urease, and anti-Alzheimer activity.

Keywords: Schiff base, XRD, DFT, Molecular docking, ADMET, Biological activity.