République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

UNIVERSITE FERHAT ABBAS - SETIF 1

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT : CHIMIE

MEMOIRE DE MASTER

DOMAINE : sciences de la matière
FILIERE : chimie fondamentale
SPECIALITE : chimie pharmaceutique

Thème

Synthèse de nouveaux complexes dérivés de l'acide déhydroacétique, calcul théorique, Docking moléculaire et prédiction in silico du potentiel d'inhibition du SARS-CoV-2

Présenté par :

BENYOUCEF Abderrahim

MERDJI Hadil

Dirigé par :

M^me^ DEKAR Souad

Devant le jury composé de :

KABOUB Lakhemici	Professeur UFAS	Président
ZIANI Nouara	MCA UFAS	Examinatrice

Promotion : 2023/2024

Sommaire

I.1. Introduction générale ..... **Erreur ! Signet non défini.**
Références ..... **Erreur ! Signet non défini.**
I. Approche bibliographique..... **Erreur ! Signet non défini.**
I.1. Introduction..... **Erreur ! Signet non défini.**
I.2. Généralités sur les complexes bases de Schiff..... **Erreur ! Signet non défini.**
I.2.1. Historique .....**Erreur ! Signet non défini.**
I.2.2. Définition.....**Erreur ! Signet non défini.**
I.2.3. Mécanisme et formation des bases de Schiff .....**Erreur ! Signet non défini.**
I.2.4. Classification des complexes bases de Schiff .....**Erreur ! Signet non défini.**
I.3. Généralités sur les complexes de coordination ..... **Erreur ! Signet non défini.**
I.4. L'Acide déhydroacétique..... **Erreur ! Signet non défini.**
I.4.1. Généralités sur l'acide déhydroacétique .....**Erreur ! Signet non défini.**
I.4.2. Formes tautomériques.....**Erreur ! Signet non défini.**
I.4.3. Importance de l'acide déhydroacétique.....**Erreur ! Signet non défini.**
I.5. Exemples d'application des Complexes de métaux de base Schiff Dérivés de DHA en biologie**Erreur ! Signet n**
I.5.1. Activité anti bactérienne .....**Erreur ! Signet non défini.**
I.5.2. Activité anti oxydante.....**Erreur ! Signet non défini.**
I.6. Activité antibactérienne ..... **Erreur ! Signet non défini.**
I.6.1. Les bactéries .....**Erreur ! Signet non défini.**
I.6.2. Les antibiotiques ..... **Erreur ! Signet non défini.**
I.6.2.1. Définition.....**Erreur ! Signet non défini.**
I.6.2.2. Classification .....**Erreur ! Signet non défini.**
I.6.2.3. Mode d'action des antibiotiques .....**Erreur ! Signet non défini.**
I.6.2.4. Résistances aux antibiotiques.....**Erreur ! Signet non défini.**
I.6.2.5. Paramètres d'activité d'un antibiotique.....**Erreur ! Signet non défini.**
I.7. Activité antioxydante ..... **Erreur ! Signet non défini.**
I.7.1. Stress oxydant.....**Erreur ! Signet non défini.**
I.7.2. Radicaux libres .....**Erreur ! Signet non défini.**
I.7.3. Antioxydants.....**Erreur ! Signet non défini.**
I.7.4. Méthodes d'évaluation de l'activité antioxydant.....**Erreur ! Signet non défini.**
I.8. Conclusion ..... **Erreur ! Signet non défini.**
Références bibliographiques ..... **Erreur ! Signet non défini.**
II. Synthèse et caractérisation spectroscopique des complexes base de Schiff . **Erreur ! Signet non défini.**
II.1. Introduction..... **Erreur ! Signet non défini.**
II.2. Synthèse des complexes base de Schiff..... **Erreur ! Signet non défini.**
II.3. Mesures physico-chimiques..... **Erreur ! Signet non défini.**
II.3.1. Chromatographie sur couche mince .....**Erreur ! Signet non défini.**
II.3.2. Point de fusion.....**Erreur ! Signet non défini.**

II.3.3. Conductivité molaire ..... **Erreur ! Signet non défini.**
II.3.4. Spectroscopie infrarouge ..... **Erreur ! Signet non défini.**
II.3. 5. Spectroscopie d'absorption UV-VIS ..... **Erreur ! Signet non défini.**
II.3.6. Spectrométrie de masse ..... **Erreur ! Signet non défini.**
II.3.7. Étude électrochimique ..... **Erreur ! Signet non défini.**
II.3.8. Microscope électronique à balayage ..... **Erreur ! Signet non défini.**
II.4. Synthèse des complexes base de Schiff de type NOO ..... **Erreur ! Signet non défini.**
II.4. 1. Mode opératoire ..... **Erreur ! Signet non défini.**
II.5. Caractérisations et identification des structures ..... **Erreur ! Signet non défini.**
II.5.1. Conductivité molaire ..... **Erreur ! Signet non défini.**
II.5.2. Analyse par IR ..... **Erreur ! Signet non défini.**
II.5.3. Analyse par UV-Vis ..... **Erreur ! Signet non défini.**
II.5.4. Analyse par Spectrométrie de masse ..... **Erreur ! Signet non défini.**
II.5.5. Analyse thermique ..... **Erreur ! Signet non défini.**
II.5.6. Analyse morphologique par MEB ..... **Erreur ! Signet non défini.**
II.5.7. Analyse par électrochimie ..... **Erreur ! Signet non défini.**
II.5.7.1. Complexe de cuivre Cu(II)L ..... **Erreur ! Signet non défini.**
II.5.7.1.a. Système redox Cu(II)/Cu(I) ..... **Erreur ! Signet non défini.**
a) Effet de la vitesse de balayage sur les potentiels des pics ..... **Erreur ! Signet non défini.**
b) Effet de la vitesse de balayage sur l'intensité du courant ..... **Erreur ! Signet non défini.**
II.5.7.1.b. Système redox Cu(III)/Cu(II) ..... **Erreur ! Signet non défini.**
a) Effet de la vitesse de balayage sur les potentiels des pics ..... **Erreur ! Signet non défini.**
b) Effet de la vitesse de balayage sur l'intensité du courant ..... **Erreur ! Signet non défini.**
II.5.7.2. Complexe de nickel Ni(II)L ..... **Erreur ! Signet non défini.**
II.5.7.2.a. Système redox Ni(II)/Ni(I) ..... **Erreur ! Signet non défini.**
a) Effet de la vitesse de balayage sur les potentiels des pics ..... **Erreur ! Signet non défini.**
b) Effet de la vitesse de balayage sur l'intensité du courant ..... **Erreur ! Signet non défini.**
II.5.7.2.b. Système redox Ni (III)/Ni (II) ..... **Erreur ! Signet non défini.**
II.6. Conclusion ..... **Erreur ! Signet non défini.**
Le travail réalisé dans cette partie a eu pour objectif la synthèse des complexes base de Schiff tridentates asymétriques. ..... **Erreur ! Signet non défini.**
Références ..... **Erreur ! Signet non défini.**
III. Etude structurale Théorique ..... **Erreur ! Signet non défini.**
III.1. Introduction ..... **Erreur ! Signet non défini.**
III.2. Théorie Fonctionnelle de la Densité (DFT) ..... **Erreur ! Signet non défini.**
III.3. Etude de la géométrie des molécules ..... **Erreur ! Signet non défini.**
III.4. Longueurs et angles des liaisons ..... **Erreur ! Signet non défini.**
III.5. Charges atomiques de Mulliken ..... **Erreur ! Signet non défini.**
III.6. Potentiel électrostatique moléculaire ..... **Erreur ! Signet non défini.**
III.7. Indices de réactivité ..... **Erreur ! Signet non défini.**

III.8. Spectre électronique ..... **Erreur ! Signet non défini.**
III.9. Conclusion ..... **Erreur ! Signet non défini.**
Références Bibliographiques ..... **Erreur ! Signet non défini.**
IV. Docking Moléculaire ..... **Erreur ! Signet non défini.**
IV.1. Introduction ..... **Erreur ! Signet non défini.**
IV.2. COVID 19 'SARS-COV-2' ..... **Erreur ! Signet non défini.**
IV.3. Docking Moléculaire ..... **Erreur ! Signet non défini.**
IV.3.1. Les méthodes de Docking moléculaire ..... **Erreur ! Signet non défini.**
IV.3.2. Les limites du docking moléculaire ..... **Erreur ! Signet non défini.**
IV.3.3. Les outils du Docking moléculaire ..... **Erreur ! Signet non défini.**
IV.3.4. Docking ..... **Erreur ! Signet non défini.**
IV.3.5. Les étapes du Docking moléculaire ..... **Erreur ! Signet non défini.**
IV.4. Matériels et Méthodes ..... **Erreur ! Signet non défini.**
IV.4.1. Programmes ..... **Erreur ! Signet non défini.**
IV.4.2. Préparation des structures ..... **Erreur ! Signet non défini.**
IV.5. Résultats ..... **Erreur ! Signet non défini.**
IV.5.1. Docking des ligands ..... **Erreur ! Signet non défini.**
IV.5.2. Interaction ligands protéine ..... **Erreur ! Signet non défini.**
IV.6. Conclusion ..... **Erreur ! Signet non défini.**
Références ..... **Erreur ! Signet non défini.**
V. Activités Biologiques ..... **Erreur ! Signet non défini.**
V.1. Introduction ..... **Erreur ! Signet non défini.**
V.2. Détermination de l'Activité Antibactérienne ..... **Erreur ! Signet non défini.**
V.2.1. Matériels ..... **Erreur ! Signet non défini.**
V.2.2. Méthodes ..... **Erreur ! Signet non défini.**
V.2.2.1. Préparation de l'inoculum ..... **Erreur ! Signet non défini.**
V.2.2.2. Evaluation de l'activité antibactérienne par la méthode de diffusion sur disque **Erreur ! Signet non défini.**
V.2.3. Résultats et discussion ..... **Erreur ! Signet non défini.**
V.3. Détermination de l'Activité Antioxydant ..... **Erreur ! Signet non défini.**
V.3.1. Matériels ..... **Erreur ! Signet non défini.**
V.3.2. Mode opératoire ..... **Erreur ! Signet non défini.**
V.3.3. Résultats et discussions ..... **Erreur ! Signet non défini.**
V.4. Conclusion ..... **Erreur ! Signet non défini.**
Références ..... **Erreur ! Signet non défini.**
Conclusion générale ..... **Erreur ! Signet non défini.**

Résumé

Dans ce travail, des complexes de métaux de transition Cu(II) et Ni(II) bases de Schiff tridentates ont été synthétisés. Ces composés ont été caractérisés par différentes méthodes spectrales telles que l'IR, l'UV-Vis, SM et électrochimie. Les résultats ont indiqué que les bases de Schiff se comportaient comme un chélateur **NOO** tridentates qui se coordonne aux ions métalliques par l'azote et l'oxygène. La capacité de piégeage du radical DPPH montre que tous les composés possèdent un pouvoir inhibiteur par rapport au standard. L'évaluation de l'activité antibactérienne des complexes a été effectuée par la technique de diffusion sur disque vis-à-vis de diverses souches de bactéries (Gram positif et Gram négatif). La géométrie optimisée, la charge de Mulliken, les cartes de potentiel électrostatique moléculaire (**MEP**) et les orbitales moléculaires frontières (**FMO**) ont été calculées à l'aide de la théorie de la fonctionnelle de la densité (**DFT**) avec la base **B3LYP/LanL2DZ**. Des études de docking moléculaire ont été menées au site actif de la protéine Mpro de Covid19 afin d'anticiper les schémas de réaction possibles. Les résultats obtenus sont encourageants et montrent que ces molécules peuvent être utilisées globalement.

Mots clés : Base de Schiff, Complexes, Antioxydante, Antibactérienne, DFT, Docking moléculaire.

Abstract

In this work transition metal complexes Cu(II) and Ni(II) tridentates Schiff bases have been synthesized. These compounds have been characterized by different spectral methods such as IR, UV-Vis SM and electrochemistry. The results indicated that the bases of Schiff behaved as a tridentates **NOO** chelator that coordinates with metallic ions by nitrogen and oxygen. The trapping capacity of the DPPH radical shows that all compounds have inhibitory power compared to the standard. The evaluation of the antibacterial activity of the complexes was carried out by the technique of diffusion on disk vis-à-vis various strains of bacteria (Gram positive and Gram negative). Optimized geometry, Mulliken charge, Molecular Electrostatic Potential (**MEP**) maps and Molecular Boundary Orbitals (**FMO**) were calculated using the Density Functional Theory (**DFT**) with the **B3LYP/LanL2DZ**. Molecular docking studies were conducted at the active site of Mpro corona virus in order to anticipate possible reaction patterns. The results obtained are encouraging and show that these molecules can be used globally.

Key words: Schiff base, Complexes, Spectroscopy, Antioxidant, Antimicrobial, DFT, Docking moléculaire.

ملخص

في هذا العمل، تم تصنيع معقدات المعادن الانتقالي Cu(II)L وNi(II)L قواعد شيف الثلاثية تميزت هذه المركبات بطرق طيفية مختلفة مثل UV-Vis IR و أشارت النتائج إلى أن قواعد شيف تصرفت كمخلب NOO tridentates الذي ينسق مع أيونات المعادن من خلال نيتروجين والأكسجين تظهر القدرة على تنظيف جذور DPPH أن جميع المركبات تمتلك قوة مثبطة مقارنة بالمعيار. تم إجراء تقييم النشاط المضاد للبكتيريا للرابطات والمركبات بواسطة تقنية الانتشار القرصي ضد سلالات مختلفة من البكتيريا (موجبة الجرام وسالبة الجرام). تم حساب الهندسة المحسنة، وشحنة Mulliken، وخرائط الجهد الكهروستاتيكي الجزيئي (MEP) والمدارات الجزيئية الحدودية (FMO)باستخدام نظرية الكثافة الوظيفية (DFT) مع B3LYP LanL2D.

تم اجراء دراسات الارساء الجزيئي في موقع النشط لبروتين كورونا Mpro من أجل تنبا بالتفاعل المحتمل ، النتائج التي تم الحصول عليها مشجعة وتظهر انا هذه الجزيئات يمكن استخدامها علاجيا.

الكلمات المفتاحية: قواعد شيف مجمعات التحليل الطيفي، مضادات الأكسدة، مضاد للجراثيم، الارساء الجزيني DET ، الالتحام الجزيئي