



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

Présenté à :



FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

MASTER EN CHIMIE

Spécialité : Chimie Des Produits Naturels (CPN)

Par

**Mlle. FERDJI Zeyneb**

---

**Les 2-Aminopyridines: Synthèse, Complexation et Activités  
Biologiques**

---

Soutenu publiquement le 27/09/2020 à Tlemcen devant le jury composé de :

Mr. BENSALD Okkacha	Professeur	Univ. Tlemcen	Président
Mme. DRICI Wassila	Docteur	Univ. Tlemcen	Examinatrice
Mme. MERAD Nouria	Docteur	Univ. Tlemcen	Encadrente

*Laboratoire LASNABIO*

*Dédicace*

*Je dédie ce travail*

*A mes chers parents*

*A mes chers frères et mes sœurs*

*A toute ma famille*

*A mes amies de promotion de chimie des produits naturels.*

*Merci*

### ***Remerciements***

Ce travail a été réalisé au *laboratoire des substances naturelles et Bioactives (LASNABIO)* de l'Université Abou Baker Belkaïd, Tlemcen.

Merci à dieu pour son succès dans l'accomplissement de ce modeste travail. J'adresse mes sincères remerciements et gratitude au *Pr. GHALEM Said, Directeur de laboratoire LASNABIO* qui nous a ouvert les portes de son laboratoire et nous a permis l'utilisation des produits et matériels disponibles.

Mes sincères remerciements sont adressés à mon encadrante *Madame MERAD Nouria* pour ses conseils et ses orientations qu'elle m'a fournis afin d'assurer que cette recherche sera présentée dans une image requise, merci pour vos grands efforts.

Mes plus vifs remerciements au responsable du master *Pr. DIB Mohamed El Amine* pour son aide durant ces deux années de master.

Je tiens à remercier *Pr. CHOUKCHOU-BRAHAM Nourredine, Directeur du laboratoire de catalyse et synthèse en chimie organique (LCSCO)* de l'université *ABOU-BAKR BELKAID TLEMCEM*.

Je remercie tout particulièrement *Pr. Bensaid Okkacha* d'avoir m'accepté de présider le jury et tous mes remerciements sont réservés au membre du jury de ce mémoire.

Tous mes respects et mes reconnaissances à tous les enseignants qui ont certifié ma formation de master.

Pour terminer, je remercie notre équipe de laboratoire *monsieur BENMENSOUR Boumediene* et *madame MEHIAOUI Kheira* dans son ensemble, au sein de laquelle je me suis rapidement sentie intégrée.

## *Sommaire*

Introduction générale	1
CHAPITRE I : Recherche Bibliographique	
I. Introduction.	3
II. Les 2- Aminopyridines.	4
II.1 Propriétés Structurales des 2- Aminopyridines.	4
II.2 Propriétés biologiques de la 2- aminopyridine et ses dérivés.	5
II.3 Autres activités	6
II.4 Synthèses des 2-aminopyridines décrites dans la littérature.	7
III. Les complexes de coordination	10
III.1. Introduction.	10
III.2 Notion de complexes de coordination	10
III.3 Les métaux dans l'organisme	11
III.4 Types de complexes	11
III.5 Quelques application des complexes de coodination	11
III.6 Quelques synthèses de complexes à base des 2-Aminopyridine	13
CHAPITRE II : Synthèse et caractérisation	
I. Synthèse des complexes	23
I.1 Propriétés des complexes	23
I.1.1 Stabilité et Solubilité	23

I.2. Caractérisation des complexes par des méthodes spectroscopiques	24
I.2.1 Spectroscopie infrarouge	24
I.2.2 Spectroscopie uv-visible	24
II. Partie expérimentale	25
II.1. Matériels et Méthodes.	25
II.2. Synthèse des Complexes.	25
II.3. Conclusion générale	29

## **ABREVIATIONS**

### **Unités**

mL : Millilitre.

mmol : Millimole

h : Heure

°C : Degré Celsius

% : Pourcentage

cm : Centimètre

### **Techniques**

Pf : point de fusion

Rf : Rapport frontal

IR : infrarouge

UV : uv-visible

CCM : chromatographie sur couche mince

### **Chimiques**

C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N : Pyridine

C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub> : L'aminopyridine

2-ampy : 2-aminopyridine

F : à froid, Ch : à chaud

(-) : non soluble, (++) : soluble

(+) : partiellement soluble

SAR : Relation structure-activité

L : Ligand, S.S : Sans solvant

SAP : salicylidène-2-aminopyridine

CuCO<sub>3</sub> : Carbonate de cuivre

CuO : Oxyde cuivrique

DMSO : Diméthylsulfoxyde

ET<sub>2</sub>O : éther diéthylique

CHCl<sub>3</sub> : Chloroforme

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : Dichlorométhane

ETOH : Ethanol

Rdt : Rendement

H<sub>2</sub>PPS : *N*-phenyl-*N*-(pyridin-2-yl) hydrazine-1,2-bis (carbothioamide).

H<sub>2</sub>PPY : 1-(amino-*N*-(pyridin-2-yl) methanethio)-4-(pyridin-2yl) thiosemicarbazide.

DPPN : 6-(2,4-dihydroxyphenyl)-4-phenyl-2-(phenylamino)nicotinonitrile.

DHPN : 6-(2,4-dihydroxyphenyl)-2-((4-hydroxyphenyl) amino)-4-phenylnicotinonitrile.

DMPN : 6-(2,4-dihydroxyphenyl)-2-((4-methoxyphenyl) amino)-4-phenylnicotinonitrile.

ACP : 2-amino-3-pyridylcarboxaldéhyde.

$\text{CH}_3\text{COO}^- \text{Na}^+$  : Acétate de sodium

$\text{Cu} (\text{CH}_3\text{COO}^-)_2$  : Acétate de cuivre

$\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  : Chlorure de cuivre dihydraté

$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  : Acétate de cuivre hydraté

$\text{Ni} (\text{CH}_3\text{COO}^-)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  : Acétate de nickel tétrahydraté

$\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  : Chlorure de cobalt hexahydraté

$\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  : Chlorure de nickel hexahydraté

### **Biologiques**

E.C= *Escherichia coli*

B.C= *Bacillus cirroflagellosus*

C.A= *Candida albicans*

A.N= *Aspergillus niger*.

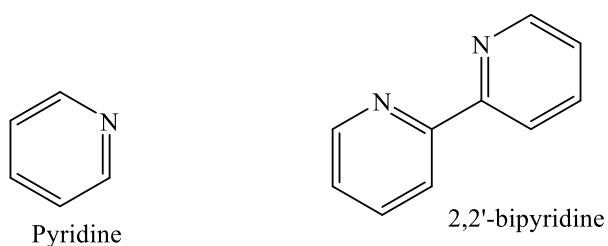
# **INTRODUCTION GENERALE**



## **INTRODUCTION GENERALE**

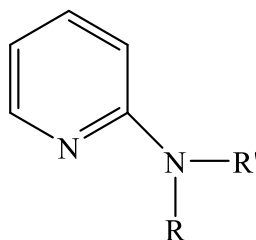
Un grand intérêt a été porté aux ligands hétérocycliques azotés, ainsi qu'à leurs complexes de métaux de transition. Ces ligands peuvent se coordonner de différentes manières et donner une variété de complexes de coordination.

Les hétérocycles azotés aromatiques représentent une classe importante de ligands dans la chimie de coordination. Les ligands monodentés, comme la pyridine, et les ligands chélatants, comme la 2,2'-bipyridine, forment facilement des complexes stables avec la plupart des ions de métaux de transition et sont depuis longtemps largement utilisés en chimie analytique et la chimie de coordination préparatoire. <sup>[1]</sup>



Les ligands sont classés en fonction du nombre d'atomes d'azote donneurs à chaque site métallique (non chélatant, bidenté, tridenté, mixte) avec des subdivisions supplémentaires selon les types d'hétérocycles impliqués <sup>[1]</sup>. Ces hétérocycles azotés ont fait l'objet d'une grande attention dans la découverte de médicaments et l'optimisation des pistes, comme les pharmacophores <sup>[1]</sup>.

Les « 2-aminopyridines » ainsi que leurs complexes de coordination possèdent un large éventail d'activités biologiques.



## **PRESENTATION DU SUJET**

Vu l'intérêt grandissant des 2-aminopyridines et de leurs complexes de métaux de transition, nous avons réfléchi, dans le cadre de ce travail de master, à synthétiser une série de dérivés des 2-aminopyridines et de les utiliser comme ligands pour la synthèse de nouveaux complexes de coordination et de faire une évaluation de leur activité antioxydante.

## *Introduction générale*

Le premier chapitre de ce travail résume la partie recherche bibliographique concernant les différentes méthodes de synthèse des dérivés de la 2-aminopyridine et leurs complexes de coordination.

Cette étude bibliographique nous a orienté vers les protocoles expérimentaux à adopter pour la synthèse des ligands dérivés de la 2-aminopyridine et de leurs complexes de coordination.

La chimie de coordination de cette famille de ligands avec les métaux de transition est très exploitée car les deux paires d'électrons libres des deux atomes d'azote constituent un excellent ligand bidenté.

La deuxième partie de ce travail devait être consacrée à la synthèse et la caractérisation par les méthodes spectroscopiques (IR, UV-Visible, RMN H et C13) de dérivés de la 2-aminopyridine.

Ensuite, ces molécules devaient être utilisées comme ligands pour la synthèse de complexes de cuivre (II), Cobalt (II) et Nickel (II).

La dernière partie de ce travail était consacrée à l'évaluation de l'activité antioxydante des ligands et les complexes correspondants.

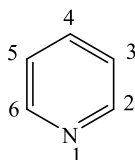
**CHAPITRE I**  
**RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE**

## I. INTRODUCTION

Les composés hétérocycliques ont reçu une attention significative dans l'industrie pharmaceutique en raison de leurs activités biologiques intéressantes [2]. Ils ont présenté un large éventail d'activités thérapeutiques, notamment des activités antibactériennes [3], antifongiques [4].

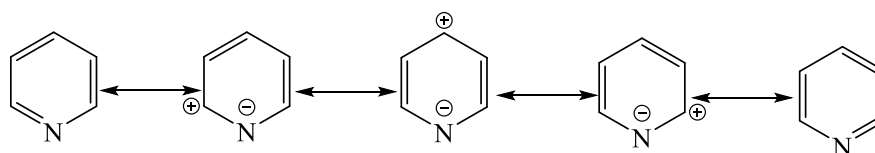
La pyridine ou azone ( $C_5H_5N$ ), est un composé hétérocyclique aromatique basique qui se rapproche de la structure du benzène où un des groupements CH est remplacé par un atome d'azote [5].

Le nom pyridine vient du grec et est la combinaison de deux mots "pyr" signifie feu et "idine" est utilisé pour les bases aromatiques. La pyridine a été isolée en 1846 par Anderson et sa structure a été déterminée par Wilhelm Korner en 1869 et James Dewar en 1871 [5].



Figure\_1: Structure de la pyridine

La pyridine est un système conjugué de six électrons  $\pi$  exactement comme le benzène, qui sont délocalisés sur l'hétérocycle. La molécule est de nature plane et vérifie les critères de Huckel pour l'aromaticité [5].



Schéma\_1 : Les formes mésomères de la pyridine

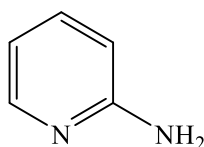
Les substitutions électrophiles aromatiques sont difficiles à effectuer car la pyridine est moins réactive que le benzène, c'est un hétérocycle  $\pi$ -déficient. Lorsqu'une réaction de substitution électrophile a lieu, elle se déroule en position 3 et 5 de la pyridine, qui sont les positions les plus riches en électrons. La présence de substituants donneurs d'électrons va faciliter de la réaction.

Par contre, les substitutions nucléophiles aromatiques s'effectuent beaucoup plus facilement : d'abord en position 2 et 6 puis en position 4. Les 2-halopyridines sont de très bons substrats pour les réactions de substitution nucléophile.

La pyridine et ses dérivées ont montré des activités biologiques multiples et leur synthèse a été largement étudiée, en particulier les 2-aminopyridines.

## II. LES 2-AMINOPYRIDINES

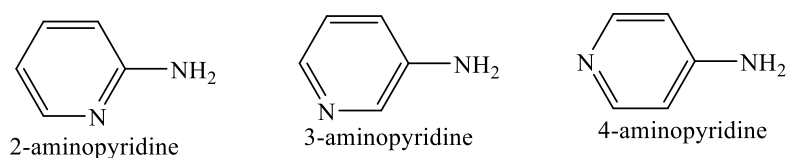
Les 2-aminopyridines occupent une classe importante dans la famille des amidines hétérocycliques qui présentent des activités biologiques intéressantes. Ces molécules sont utilisées comme des ligands dans la chimie de coordination ; ils forment des complexes de coordination stables avec les métaux de transition <sup>[6]</sup>.



Figure\_2: Structure générale des 2-aminopyridines

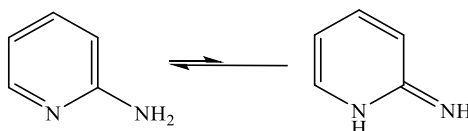
### II.1. PROPRIETES STRUCTURALES DES 2-AMINOPYRIDINES

L'aminopyridine est un hétérocycle qui fait partie de la famille des amidines hétérocycliques. Il comporte trois isomères de formule chimique C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>.



Schéma\_2: Les trois mésomères de l'aminopyridine

La 2-aminopyridine est caractérisée par la présence de deux formes tautomères, l'une est de la forme amino et l'autre imino avec une prédominance de la forme amino. <sup>[7]</sup>

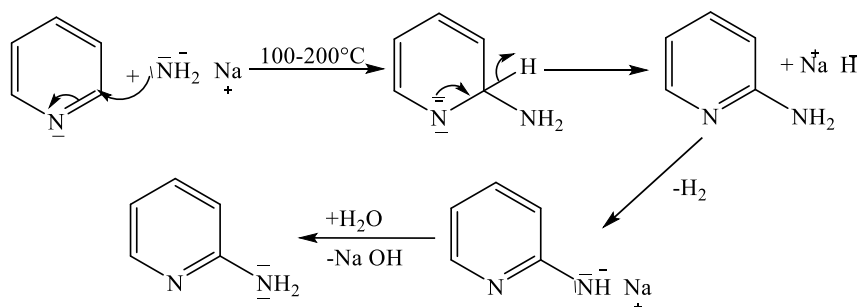


Schéma\_3 : Formes tautomères de la 2-aminopyridine

En 1914, Aleksei Chichibabin a découvert cette molécule <sup>[7]</sup> en faisant réagir la pyridine avec l'amidure de sodium. La réaction de Chichibabin est une réaction de substitution nucléophile où un hydrure est remplacé par un groupement amidure. L'action de l'amidure de sodium, de baryum ou de potassium sur la pyridine conduit à la 2-

## Recherche bibliographique

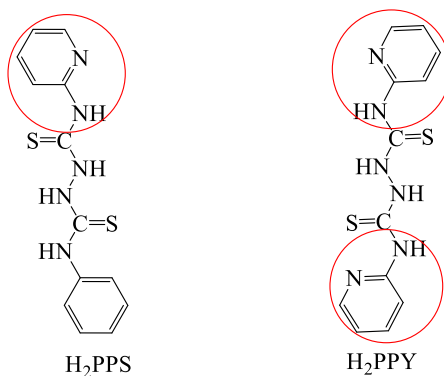
aminopyridine. La réaction peut avoir lieu à sec mais en général, elle s'effectue dans les solvants aromatiques en ébullition.



Schéma\_4: Synthèse de Chichibabin

## II.2. LES PROPRIETES BIOLOGIQUES DE LA 2-AMINOPYRIDINE ET SES DERIVEES

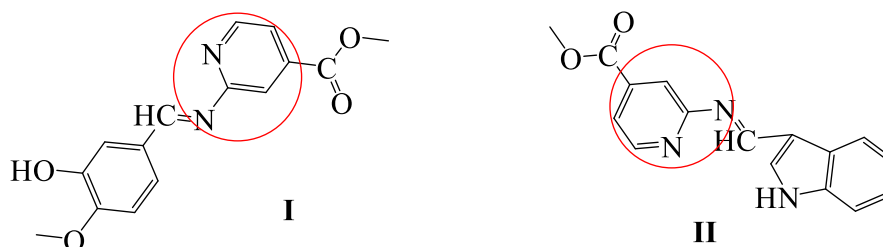
Plusieurs dérivés des 2-aminopyridines présentent des activités anticancéreuses tels que le *N*-phenyl-*N*-(pyridin-2-yl) hydrazine-1,2-bis (carbothioamide) H<sub>2</sub>PPS et 1-(amino-*N*-(pyridin-2-yl) methanethio)-4-(pyridin-2-yl) thiosemicarbazide H<sub>2</sub>PPY. Des études *in vivo* sur le carcinome hépatocellulaire de ces derniers ont montré une amélioration significative de l'activité antitumorale démontrée dans l'amélioration des paramètres biochimiques et histologique des rats intoxiqués [8].



Figure\_3: Structures de H<sub>2</sub>PPS et H<sub>2</sub>PPY

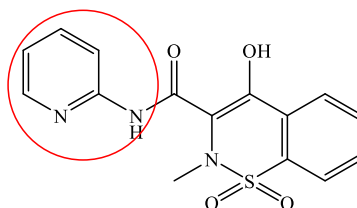
S. Nagashree et col. ont montré que les dérivés de 2-aminopyridine-4-carboxylate de méthyle tels que le 2-(3-hydroxy-4-méthoxy-benzylidène) aminopyridine-4-carboxylate **I** et le 2-(1*H*-Indol-3-ylméthylène) aminopyridine-4-carboxylate de méthyle **II** possèdent des activités antimicrobiennes intéressantes. Ils ont montré une bonne inhibition des souches bactériennes et fongiques.

De plus, les études SAR (relation structure-activité) ont révélé que les substituants qui se trouvent sur les aromatiques sont responsables de l'activité antimicrobienne de ces dérivés [9].



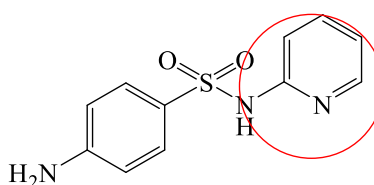
Figure\_4: Dérivés de méthyl-2-aminopyridine-4-carboxylate

Le piroxicam appartenant à la classe d'oxicam est un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien appliqué comme remède pour calmer les douleurs des maladies inflammatoires telles que l'arthrite [7].



Figure\_5: Piroxicam

En 1937, Lionel Whitby a découvert le médicament antibactérien sulfapyridine utilisé dans le traitement de la pneumonie [7].



Figure\_6: Sulfapyridine

### II.3. AUTRES ACTIVITES

Chandrabhan Verma et coll., ont montré que certains dérivés de 2-aminopyridines tels que 6-(2,4-dihydroxyphenyl)-4-phenyl-2-(phenylamino)nicotinonitrile (DPPN), 6-(2,4-dihydroxyphenyl)-2-((4-hydroxyphenyl)amino)-4-phenylnicotinonitrile (DHPN) et 6-(2,4-dihydroxyphenyl)-2-((4-methoxyphenyl)amino)-4-phenylnicotinonitrile (DMPN) ont agi comme des inhibiteurs efficaces de corrosion de métaux en solution d'acide chlorhydrique ; leur efficacité inhibitrice augmente avec l'augmentation des concentrations.

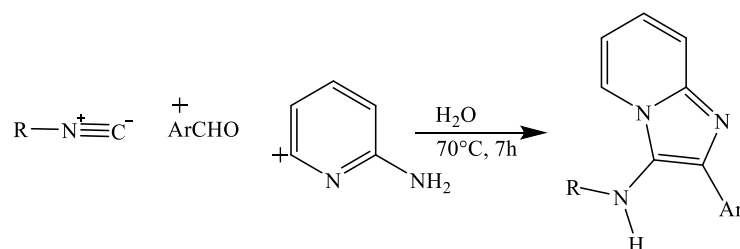
## Recherche bibliographique

Leurs groupes fonctionnels polaires sont responsables de l'inhibition de métaux (adsorption), tandis que la présence d'un caractère hydrophobe significatif est essentielle pour la séparation de la surface métallique de la solution agressive<sup>[10]</sup>.

### II.4. SYNTHÈSES DES 2-AMINOPYRIDINES DÉCRITES DANS LA LITTÉRATURE

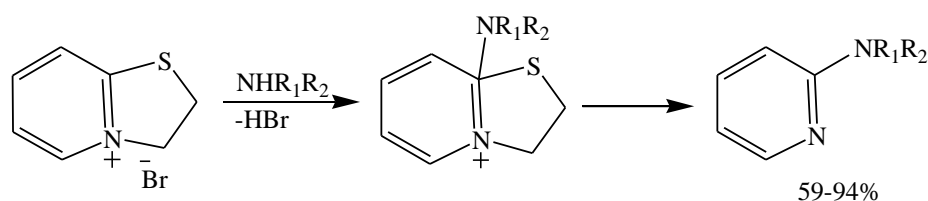
L'importance biologique des dérivés de la 2-aminopyridine a incité les chimistes organiciens à synthétiser de nouvelles structures et à développer des synthèses efficaces respectant les concepts de la chimie verte. De nombreuses stratégies de synthèse ont été proposées dans la littérature pour la préparation des 2-aminopyridines. Nous allons citer quelques-unes.

En 2007, M. Adib et coll.<sup>[11]</sup>, ont suivi un protocole sans catalyseur pour la synthèse de 3-aminoimidazo-1,2-pyridine via des réactions à 3 composants : la 2-aminopyridine avec différents aldéhydes et l'isocyanure d'alkyle. Ces composés ont été condensés à 70°C dans de l'eau pendant 7 heures pour produire les aminoimidazoles fusionnés avec des excellents rendements (85-97%). Cette méthode est pratique et simple, une approche efficace, respectueuse de l'environnement.



Schéma\_5: Synthèse de M. Adib et coll

En 2008, BhaskarPoola et coll.<sup>[12]</sup>, ont mis au point un protocole pour la synthèse de 2-aminopyridine à partir de sel de dihydrothiazolopyridinium. La réaction se déroule en 2 étapes. Le produit final est obtenu avec un bon rendement (59- 94%).

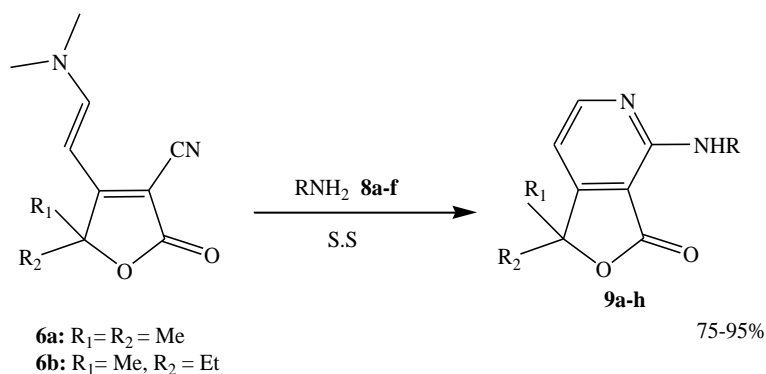


Schéma\_6: Synthèse de BhaskarPoola et coll



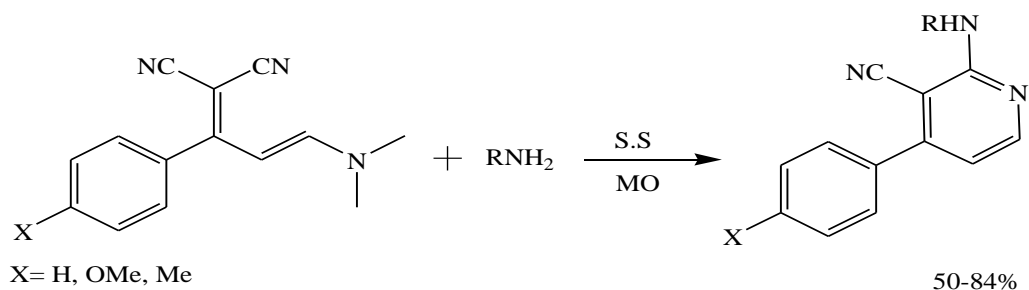
## Recherche bibliographique

En 2013, CHEIKH et coll <sup>[13]</sup>, ont mené des études sur les dérivés des 2-aminopyridines ; ils sont arrivés à développer le processus de synthèse des 2-aminopyridines à partir d'énaminolactones (6a-b) et l'amine primaire (8a-f) en chauffant jusqu'à homogénéisation pendant 5 min. Le produit brut obtenu a été lavé plusieurs fois avec de l'éther diéthylique et purifié par chromatographie sur colonne (gel de silice, acétate d'éthyle/cyclohexane (70:30)) pour donner des dérivés de 2-aminopyridines (9a-h). Les produits sont obtenus avec des très bons rendements.



Schéma\_7 : Synthèse de CHEIKH et coll

Dans la même année, KIBOU et coll <sup>[14]</sup>, ont réalisé une synthèse en faisant réagir les énamino-nitriles avec les amines primaires dans des conditions d'irradiation par micro-ondes et sans solvant. Les structures des nouveaux composés ont été caractérisées par des données de RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, IR, SM et la structure de la 2-aminopyridine des produits a été confirmée par une analyse aux rayons X. Les produits sont obtenus avec des bons rendements.

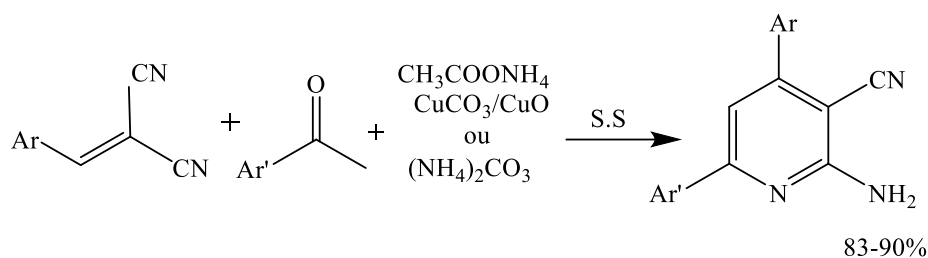


Schéma\_8: Synthèse de KIBOU et coll

En 2015, BELHADJ et coll <sup>[15]</sup>, ont réalisé une méthode pour la synthèse des 2-aminopyridines en faisant réagir les 2-méthylène malononitriles et les différents dérivés de l'acétophénone en quantités stœchiométriques par trois méthodes. La première est réalisée sans solvant et sous chauffage classique 100°C ; le carbonate d'ammonium est employé

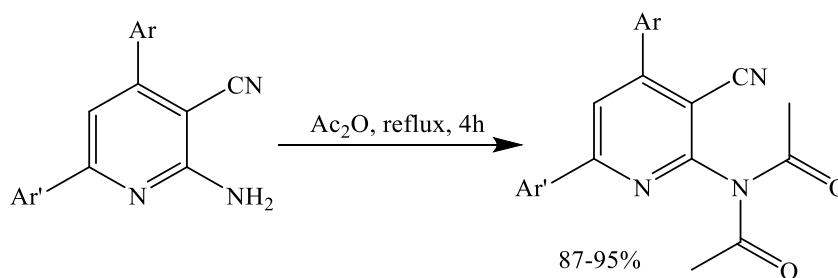
## Recherche bibliographique

pour la deuxième méthode et la dernière méthode utilise l'acétate d'ammonium avec un catalyseur à base de cuivre  $\text{CuCO}_3/\text{CuO}$  et sous chauffage classique. Ces réactions se déroulent en une seule étape.



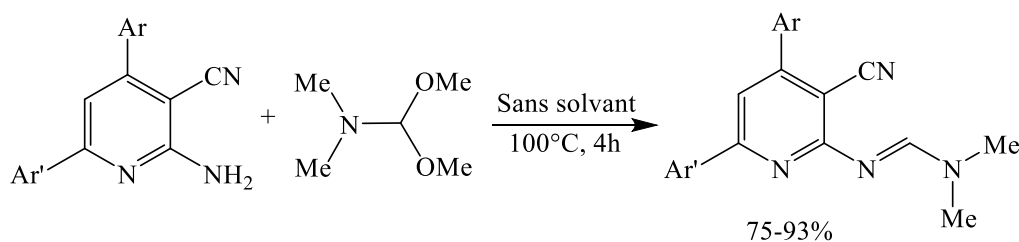
Schéma\_9 : Synthèse de BELHADJ et coll

En 2016, BELHADJ et coll <sup>[16]</sup>, ont synthétisé les 2-diacétylamino-pyridines via des réactions de condensation ; en faisant réagir des 2-aminopyridines avec l'anhydride acétique, la réaction est maintenue sous reflux pendant 4 heures. Les 2-diacétylamino-pyridines sont obtenus avec des très bons rendements (87-95%).



Schéma\_10 : Synthèse de BELHADJ et coll

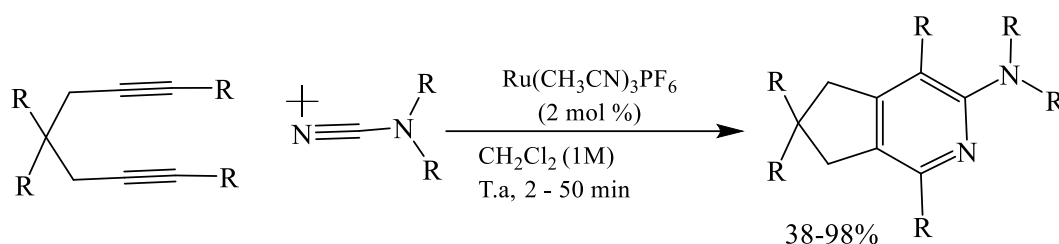
Dans la même année, la même équipe citée précédemment <sup>[16]</sup>, a préparé des formamidines par condensation en utilisant des 2-aminopyridines et le diméthylformamide diméthylacétal en quantités stœchiométriques. Cette réaction est réalisée sans solvant, sous chauffage pendant 4 h. Après recristallisation dans l'éthanol absolu, des très bons rendements sont observés pour les formamidines.



Schéma\_11 : Synthèse de BELHADJ et coll

## Recherche bibliographique

En 2018, Fei Ye et coll <sup>[17]</sup>, ont fait réagir 1,6-diyne avec une cyanamide en présence d'un catalyseur et le dichlorométhane à température ambiante pendant 2 à 3 minutes afin de synthétiser la 2-aminopyridine.



Schéma\_12 : Synthèse de Fei Ye

## III. LES COMPLEXES DE COORDINATION

### III.1. INTRODUCTION

La chimie des complexes de coordination a fait l'objet de plusieurs travaux de recherche. Parmi ces nombreux travaux, la coordination des ions métalliques par des molécules organiques, hétérocycles et base de Schiff, a connu un intérêt particulier. Ces ligands organiques, se présentent sous forme différentes possédant des sites de coordination de nature variée. Ces structures trouvent des applications dans divers domaines. Ils sont largement utilisés en médecine comme chélateurs pour le traitement d'un certain nombre de maladies et en industrie comme inhibiteurs de corrosion. Ils sont utilisés dans le traitement des eaux grâce à leur grande aptitude de complexation des métaux.

### III.2. NOTION DE COMPLEXE DE COORDINATION

C'est un complexe constitué d'un ion métallique central sur lequel viennent se fixer un certain nombre de molécules neutres ou d'ions (ligands). Les propriétés chimiques du complexe résultant, dépendent de :

- La nature de la liaison entre l'ion métallique et les ligands (ion-dipôle, ionique)
- L'arrangement géométrique de ceux-ci autour de l'ion central,
- Les propriétés électroniques de l'ion et des ligands.

Le nombre de liaisons métal-ligand dépend de : la taille, de la charge et de la configuration électronique de l'ion métallique.

La plupart des ions peuvent accepter plusieurs nombres de coordination, adoptant alors des géométries différentes.

Lorsque les ligands entourent un ion central, on parle de réaction de complexation.

### **III.3. LES METAUX DANS L'ORGANISME**

Certains métaux sont des oligoéléments indispensables à la biologie des organismes alors que d'autres peuvent être nocifs. Quelques-uns peuvent avoir paradoxalement ces deux types d'effets selon la dose ou le contexte.

Par exemple, la déficience en fer conduit à l'anémie pernicieuse, celle du zinc est responsable de retard de croissance et chez les nourrissons les maladies cardiaques sont causées par un manque de cuivre<sup>[18]</sup>.

Parmi ceux qui peuvent avoir des effets nocifs, on distingue :

- Ceux qui n'ont aucune fonction physiologique, dont le seuil toxique est très bas et qui sont considérés comme systématiquement toxiques, dès qu'ils sont présents. Ce sont le mercure, le plomb et le cadmium. On les appelle les métaux lourds.
- Ceux dont la toxicité est liée à une dose excessive ou un contexte particulier (hypersensibilité) : l'Aluminium, le nickel, le titane, l'arsenic, l'argent, ...
- Ceux qui ont un effet néfaste quand ils se trouvent sous certaines formes : le chrome sous forme  $\text{Cr}^{3+}$  est un catalyseur biologique indispensable, lié à l'oxygène sous forme de chromate ou bichromate c'est un toxique mutagène. L'étain n'est pas toxique en lui-même, mais il le devient s'il est méthylé.

### **III.4. TYPES DE COMPLEXES**

La classification des complexes est basée sur le terme « nombre de coordinence » c'est-à-dire cette classification repose sur le nombre de molécules ou d'ions centraux qu'ils constituent.

Les complexes monométalliques sont ceux qui contiennent un seul centre métallique (mononucléaire) alors que les complexes qui contiennent deux ou plusieurs centres métalliques sont déterminés par les termes suivants : bimétallique (binucléaire), trimétallique (trinucléaire), polymétallique (polynucléaire)<sup>[19]</sup>.

### **III.5. QUELQUES APPLICATIONS DES COMPLEXES DE COORDINATION**

L'intérêt suscité par la chimie des complexes provient de la diversité de leurs très nombreuses applications qui ne cessent de se développer dans tous les domaines.

- *En Catalyse industrielle*

Certains complexes de métaux de transition ont révolutionné des secteurs de l'industrie chimique, notamment dans la production de molécules organiques de grande importance

## Recherche bibliographique

industrielle. Leur utilisation a permis d'obtenir une meilleure efficacité, une meilleure sélectivité ainsi que des conditions de réaction plus douces que celles réalisées en catalyse hétérogène.

Plus de vingt procédés industriels utilisent des complexes solubles comme catalyseurs dans des réactions d'hydrogénation, d'oxydation des hydrocarbures, de polymérisation des oléfines et de synthèses des aldéhydes et d'alcools.

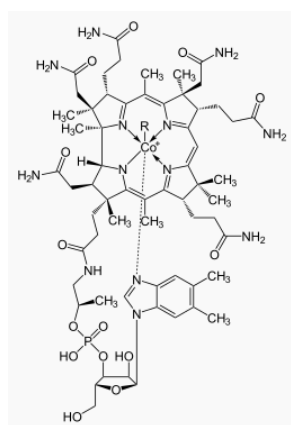
Exemple, le procédé Monsanto permet de transformer le méthanol en acide acétique, produit chimique de grande importance industrielle en utilisant un complexe du rhodium. Le bilan de la réaction est le suivant, le catalyseur étant régénéré à la fin de la réaction :



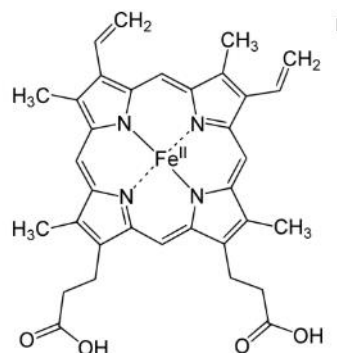
- **Chimie bioinorganique**

Certains processus biologiques fondamentaux pour le maintien de la vie font intervenir des complexes. Par exemple, l'hémoglobine qui assure le transport et le stockage de l'oxygène pour les organismes vivants. L'hémoglobine est une très grosse molécule essentiellement constituée d'acides aminés organiques. La fixation de l'oxygène s'effectue au niveau de complexe de fer nommé groupement hème. Ce complexe est constitué par un atome de fer situé au centre d'un ligand cyclique plan appelé porphyrine. D'un côté de ce complexe plan se trouve un ligand aromatique à cinq atomes nommé histidine. L'oxygène peut ainsi se fixer sur l'atome de fer par la face laissée libre (figure 7).

Certains médicaments sont des complexes naturels ou synthétiques. A titre d'exemple, la vitamine B<sub>12</sub> qui est un co-facteur de plusieurs réactions enzymatiques. Elle a un rôle anti-anémique, elle aide également à l'assimilation de l'acide folique (vitamine B<sub>9</sub>) et elle participe à la protection des cellules nerveuses.



Vitamine B<sub>12</sub>

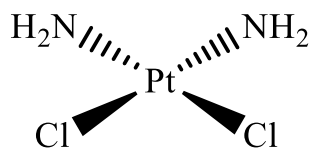


Hème de l'Hémoglobine

Figure \_7 : structures de la vitamine B<sub>12</sub> et l'Hème de l'hémoglobine

La cyanocobalamine (vitamine B<sub>12</sub>) est un traitement utilisé contre l'anémie pernicieuse <sup>[18]</sup>.

D'autres complexes présentent des activités anti tumorales <sup>[18]</sup>. Tels que : le cis- platine.



Figure\_8 : Structure de Cis-platine

### III.6. QUELQUES SYNTHÈSES DE COMPLEXES A BASE DES 2-AMINOPYRIDINES DECRIRES DANS LA LITTÉRATURE.

En 2000, K. B. Gudasi et Coll. <sup>[20]</sup>, ont synthétisé des complexes de lanthanide (III) en faisant réagir le sel de lanthanide (0,001 mol) dissous dans 5 ml d'alcool sec avec 0,396 g (0,002 mol) de salicylidène-2-aminopyridine dans 15 ml d'alcool sec pendant 6 h à environ 70°C. La solution a été concentrée à la moitié de son volume et triturée avec de l'éther de pétrole. Le complexe est séparé et filtré par aspiration, lavé à l'éther de pétrole et séché sur du chlorure de calcium sous vide.

La formation des complexes est représentée par l'équation générale :



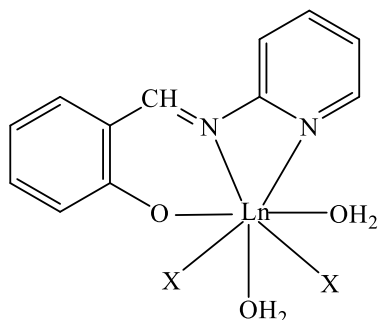
Où Ln = La, Ce, Pr, Nd, Sm, Eu, Gd, Dy et X = NO<sub>3</sub> ou Cl, SAP = salicylidène-2-aminopyridine.

Sur la base des études spectrales électroniques, un nombre de coordination de sept est suggéré autour de l'ion métallique sachant que le ligand agit comme un ligand tridenté monobasique.

L'activité antibactérienne et antifongique du ligand, des sels métalliques et des complexes correspondants a été testée contre deux bactéries différentes, *Escherichia coli* et *Bacillus cirroflagellosus*, et deux champignons différents, *Candida albicans* et *Aspergillus niger* par la méthode de la plaque en coupe. Les résultats ont été comparés aux normes Norfloxocine et Gressofulvine qui ont été examinées simultanément. La Norfloxocine est un médicament antibactérien et la Gressofulvine un médicament antifongique actuellement utilisé. L'activité a été mesurée en mesurant le diamètre de la zone inhibée en millimètres.

## Recherche bibliographique

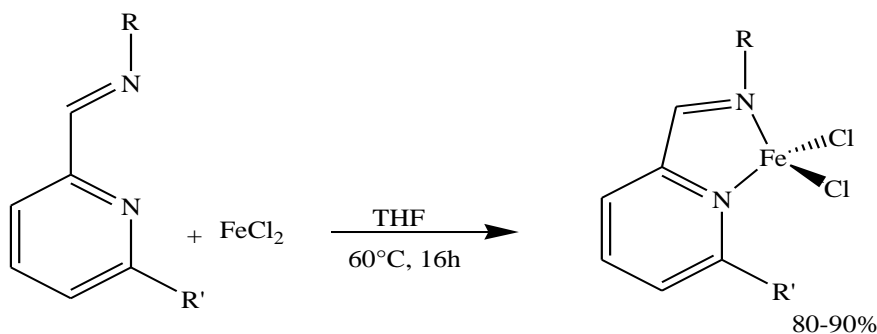
Les données montrent que l'activité antifongique des sels métalliques ainsi que celle du ligand est significativement augmentée lors de la complexation.



$Ln = La, Ce, Pr, Nd, Sm, Eu, Gd, Dy$  et  $X = NO_3$  ou  $Cl$

Schéma\_13 : Synthèse de K. B. Gudasi et al.

En 2003, Vernon C. Gibson et coll. <sup>[21]</sup>, ont synthétisé une série de complexes de fer (II) contenant l'imino-pyridine et l'aminopyridine qui ont été évalués dans la polymérisation radicalaire par transfert d'atomes. Les complexes sont facilement préparés en agitant une solution de  $FeCl_2$  anhydre avec un léger excès de l'imino-pyridine dans le tétrahydrofurane à  $60^\circ C$  pendant 16 h. Après refroidissement, filtration et lavage, les complexes peuvent être isolés comme des solides microcristallins, stables à l'air, avec d'excellents rendements (généralement 80–90%). La géométrie de chaque centre de fer est mieux décrite comme trigonal bipyramidal déformée.

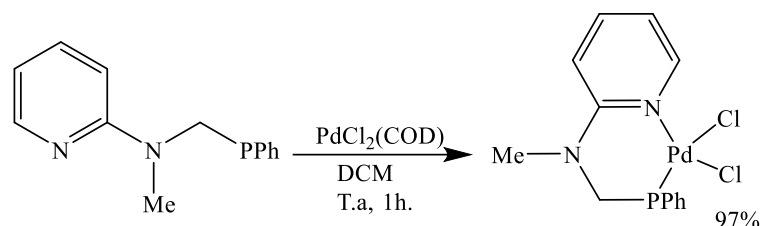


Schéma\_14: Synthèse de Vernon C. Gibson et coll.

En 2007, Deborah A. Clarke et coll. <sup>[22]</sup>, ont synthétisé le [(diphénylphosphino)-méthyl]-méthyl-pyridin-2-yl-amine palladium dichlorure. Une solution du ligand (0,4 g, 1,30 mmol) dans du dichlorométhane (5 ml) a été ajoutée à une solution de  $PdCl_2(COD)$  (0,37 g, 1,30 mmol) dans le même solvant (20 ml) et agitée pendant 1 h à température

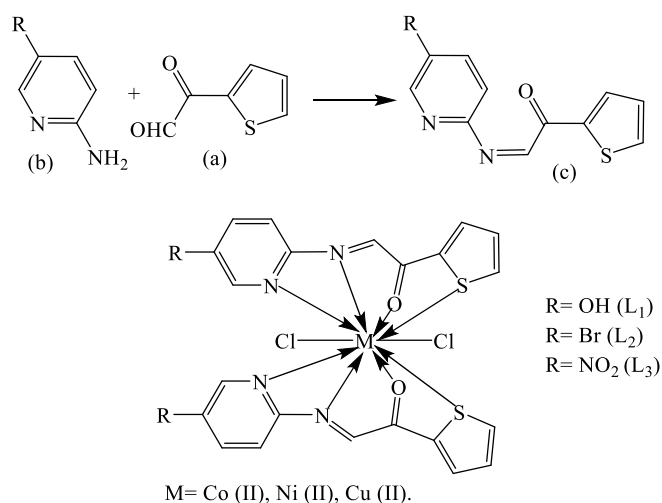
## Recherche bibliographique

ambiante. Le dichlorométhane a été éliminé sous pression réduite pour donner 0,61 g de solide jaune dans un rendement de 97 %.



Schéma\_15: Synthèse de Deborah A. Clarke et coll.

En 2009, Prashant Singh et al <sup>[23]</sup>, ont synthétisé une série de nouveaux chélates métalliques de Co(II), Ni(II) et Cu(II) avec des ligands de base de Schiff obtenus par la condensation des dérivés de 2-thiénylgyoxal (a) et de la 2-aminopyridine (b). L'activité antimicrobienne de la base de Schiff (c) et de ses complexes a été également étudiée, montrant que les complexes avaient une activité antifongique et antibactérienne plus importante que les ligands libres.



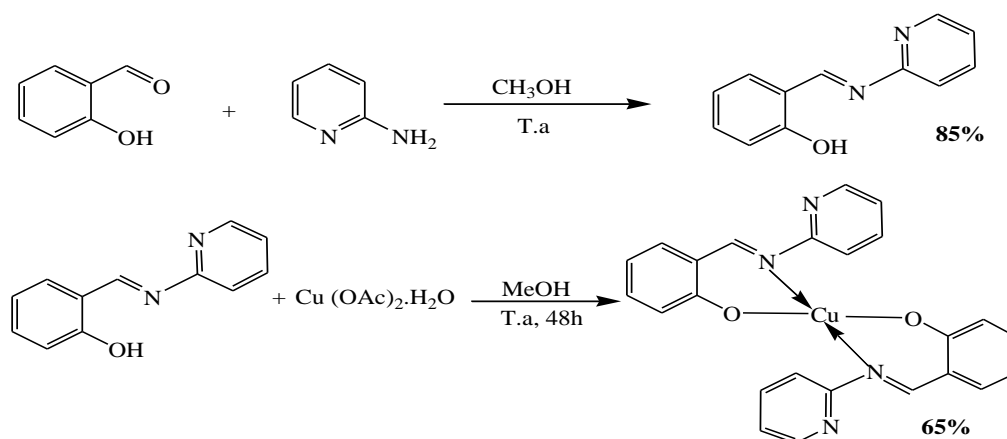
Schéma\_16: Synthèse de Prashant Singh et al

En 2012, GLADIOLA et coll<sup>[24]</sup>, ont produit de nouveaux complexes via la base de Schiff qui a été additionné au métal Cu(OAc)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O dans une solution méthanolique. Le mélange réactionnel obtenu a été porté à reflux pendant 1,5 h et laissé au repos à température ambiante pendant 48h. Il a été filtré, séché et recristallisé dans le diméthylformamide. Une poudre cristalline vert clair a été obtenue. Le rendement du produit est d'environ 65%.



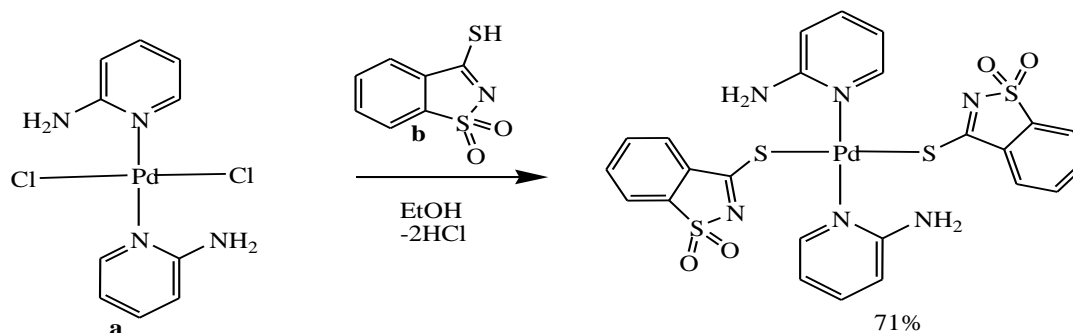
## Recherche bibliographique

L'activité antibactérienne de ce produit a été testée en comparaison avec l'activité de la base de Schiff correspondante sur des souches de *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Candida albicans* et *Klebsiella*. Les résultats montrent que le complexe a une activité antibactérienne plus active que le ligand. La base de Schiff utilisée comme ligand a été préparée par condensation de salicyaldéhyde avec 2-aminopyridine dans le méthanol, dans une proportion molaire de 1:1 à température ambiante pour obtenir la 2-(salicylidène) aminopyridine.



Shéma\_17: Synthèse de GLADIOLA et coll

En 2013, Al-JIBORI et coll. <sup>[25]</sup>, ont fait réagir le trans-[PdCl<sub>2</sub>(2-ampy)<sub>2</sub>] (**a**) avec deux équivalents de la thiosaccharine (**b**) dans l'éthanol. Le mélange a été agité à température ambiante pendant 3 h et la suspension jaune est devenue brun foncé. Le solide ainsi formé a été filtré, lavé à l'éthanol et séché sous vide pour obtenir le trans-[Pd(tsac)<sub>2</sub>(2-ampy)<sub>2</sub>] dans un rendement de 71 %.



Schéma\_18: Synthèse d'Al-JIBORI et coll

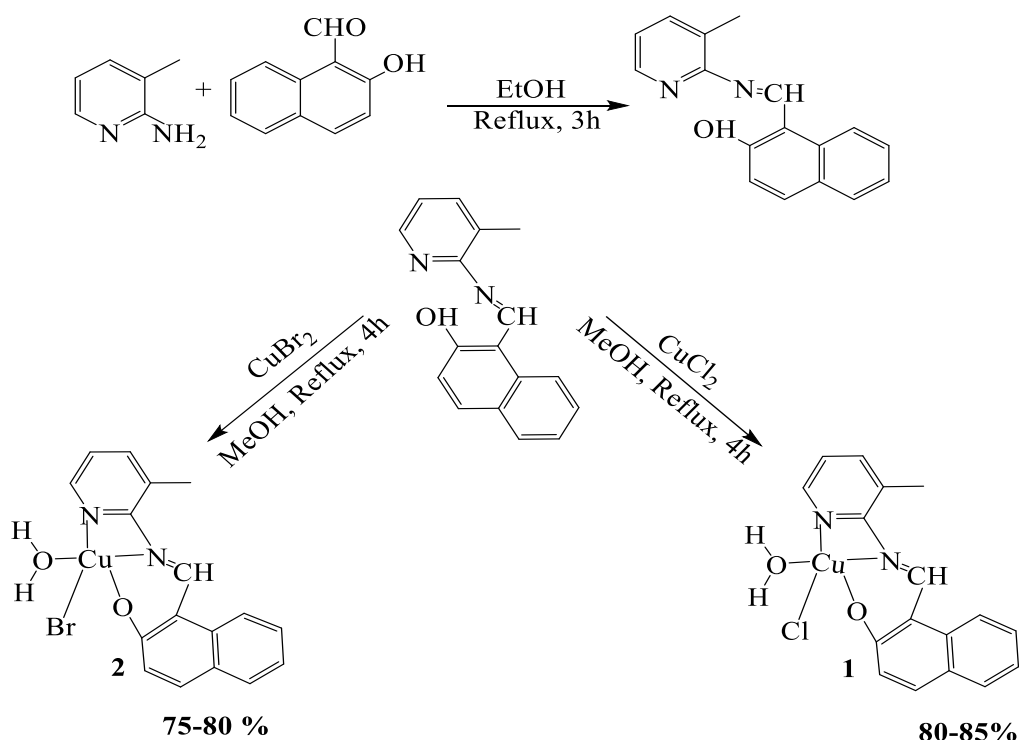
En 2014, Madhumita Hazra et al <sup>[26]</sup>, ont synthétisé deux complexes à base de Cu(II) avec la base de schiff (1-[(3-méthyl-pyridine-2-ylimino)-méthyl]-naphtalène-2-ol). De plus,

## Recherche bibliographique

tous les complexes sont pentacoordinés et formulés comme  $[\text{Cu}(\text{L}) (\text{Cl}) (\text{H}_2\text{O})]$  (1) et  $[\text{Cu}(\text{L}) (\text{Br}) (\text{H}_2\text{O})]$  (2).

Une étude antibactérienne révèle que les complexes sont de meilleurs agents antimicrobiens que les bases de Schiff en raison de la pénétration des cellules bactériennes par chélation. De plus, l'étude des antioxydants du ligand et des complexes démontrent que ces derniers sont de plus haute teneur en antioxydants que le ligand libre.

Le ligand est synthétisé à partir de 3-méthyl-2-aminopyridine et de 2-hydroxy-1-naphtaldéhyde.

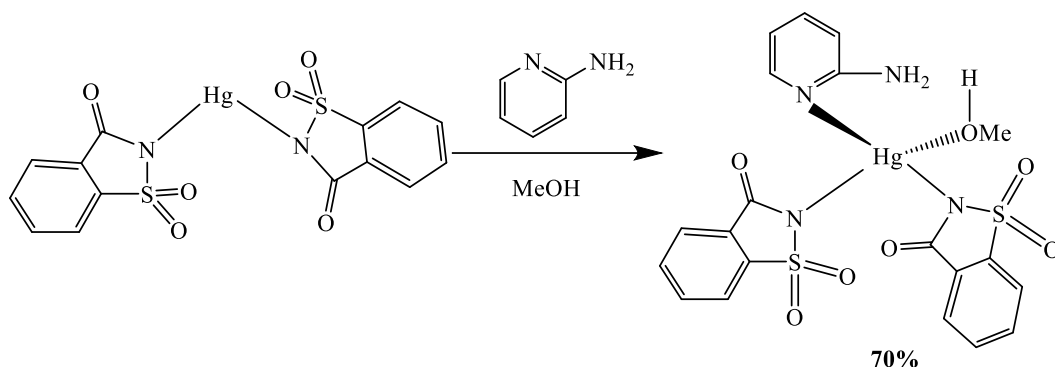


Al-Jibori Suhbi et coll. <sup>[27]</sup>, ont établi un nouveau modèle de complexe à partir d'une solution chaude de 2-aminopyridine (0,03 g, 0,35 mmol) dans du méthanol (12 cm<sup>3</sup>) qui a été ajoutée à une suspension de  $[\text{Hg}(\text{sac})_2]$  (0,10 g, 0,17 mmol) dans le même solvant (12 cm<sup>3</sup>). Le mélange a été soumis à un reflux au bain-marie pendant 2 h. La solution a été filtrée puis laissée évaporer à température ambiante pendant quelques jours pour donner des cristaux incolores de  $[\text{Hg}(\text{sac})_2(2\text{-ampy}) (\text{MeOH})]$ .

La structure cristalline de ce complexe a été déterminée. La structure est constituée d'un ion mercure (II), coordonné tétraédriquement par deux atomes d'azote du ligand sac

## Recherche bibliographique

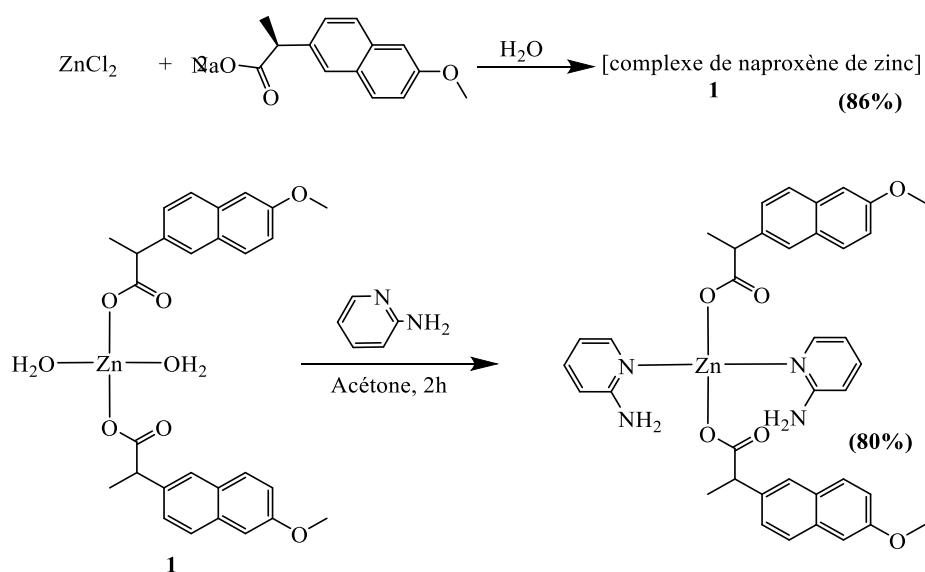
(saccharinate), un atome d'azote du ligand 2-ampy et un atome d'oxygène du méthanol formant une fraction  $\text{HgN}_3\text{O}$ .



Schéma\_20: Synthèse d'Al-JIBORI

En 2015, Hijazi Abu Ali et coll. <sup>[28]</sup>, ont synthétisé le  $[\text{Zn}(\text{nap})_2(2\text{-ampy})_2]$ ; en faisant réagir la 2-aminopyridine (0,18 g, 1,9 mmol) dissoute dans 30 ml d'acétone et ajouté goutte à goutte à une solution d'acétone de complexe de naproxène du zinc (0,50 g, 0,96 mmol). Le mélange réactionnel a été agité pendant 2 h, puis évaporé sous vide, lavé à l'éther afin d'obtenir un produit qui a été séché sous vide. Le composé est soluble dans le chloroforme, le dichlorométhane, l'acétonitrile, l'éthanol et l'acétone.

Le complexe obtenu avec un très bon rendement (80%) a montré une activité antibactérienne intermédiaire uniquement contre les  $G^+$  bactéries (*M. luteus* et *S. aureus*) avec une zone d'inhibition d'environ 12 mm. Le ligand de la 2-aminopyridine n'a pas montré une activité antibactérienne contre toutes les espèces bactériennes testées.

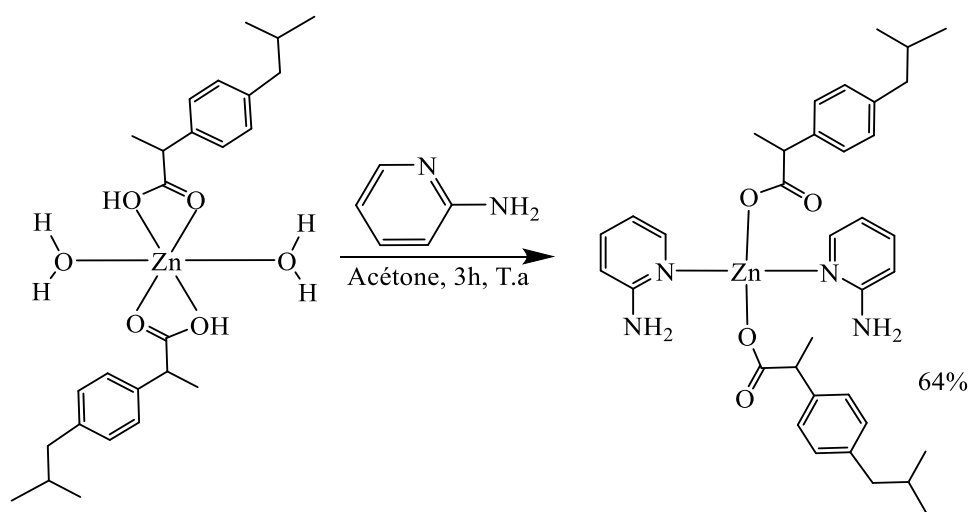


Schéma\_21 : Synthèse de Hijazi Abu Ali et coll.

## Recherche bibliographique

En 2016, Hijazi Abu Ali et coll<sup>[29]</sup>, ont réalisé une synthèse de complexation à partir d'une solution de 2-aminopyridine dans l'acétone, qui a été mélangée directement avec une solution du complexe de carboxylate métallique  $[\text{Zn}(\text{ibup})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$  dans le même solvant. La solution a été agitée pendant 3 h, puis évaporée à sec sous vide pour obtenir un résidu solide. Le solide est lavé avec l'éther et séché à l'air. Les cristaux ont été obtenus par recristallisation dans l'acétone.

Trois bactéries à Gram positif (*M. luteus*, *S. aureus* et *B. subtilis*) et trois bactéries à Gram négatif (*E. coli*, *K. pneumonia* et *P. mirabilis*) ont été utilisées pour tester l'activité antibactérienne. Les tests ont été effectués en utilisant la méthode de diffusion en puits de gélose. Le complexe n'a pas montré une activité contre ces bactéries.



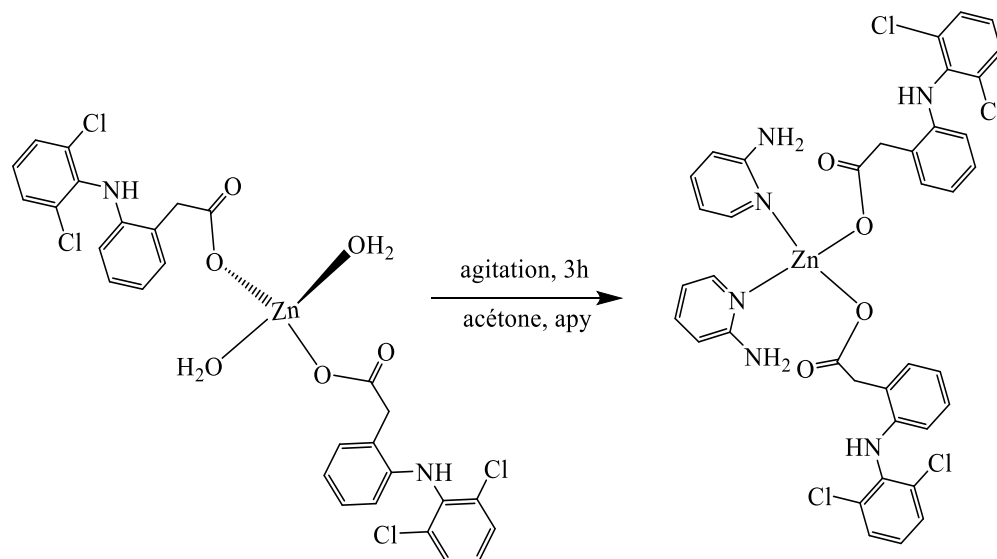
Schéma\_22 : Synthèse de Hijazi Abu Ali et coll.

Hijazi Abu Ali et coll. <sup>[30]</sup>, ont synthétisé le zinc diclofénac 2-aminopyridine,  $[\text{Zn}(\text{diclo})_2(2\text{-apy})_2]$  via la 2-aminopyridine (0.15 g, 1.6 mmol) qui a été dissoute dans 20 ml d'acétone et additionné progressivement à  $[\text{Zn}(\text{diclo})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$  (0.5 g, 0.4 mmol) dissout dans 100 ml d'acétone. Le mélange réactionnel a été maintenu sous agitation pendant 3 heures supplémentaires, puis laissé s'évaporer à température ambiante, pour donner 0,47 g de produit solide, avec un rendement de 72%.

Les cristaux appropriés pour les analyses structurales aux rayons X ont été obtenues par recristallisation dans l'acétone. Le complexe a montré une plus grande activité antibactérienne contre *P. aeruginosa*, et *S. aureus* que le ligand. La diffraction des rayons X sur le monocristal a été utilisée pour déterminer la structure cristalline du complexe. Ce

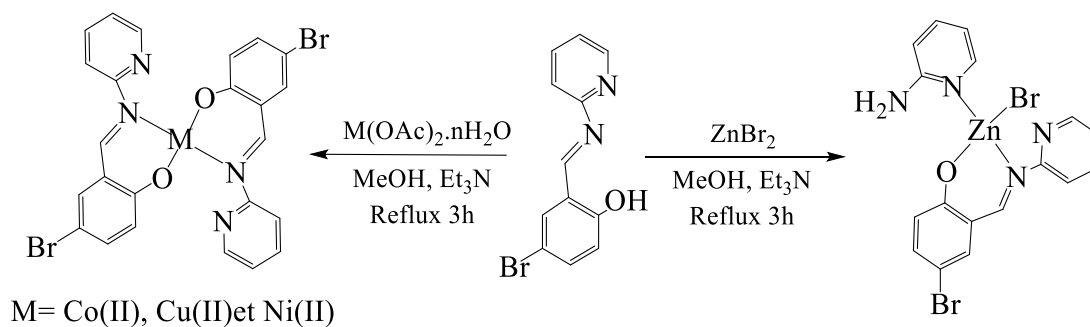
## Recherche bibliographique

complexe présente une structure tétraèdre déformé mononucléaire, avec deux groupes monodentés de diclofénac et deux groupes de 2-aminopyridine.



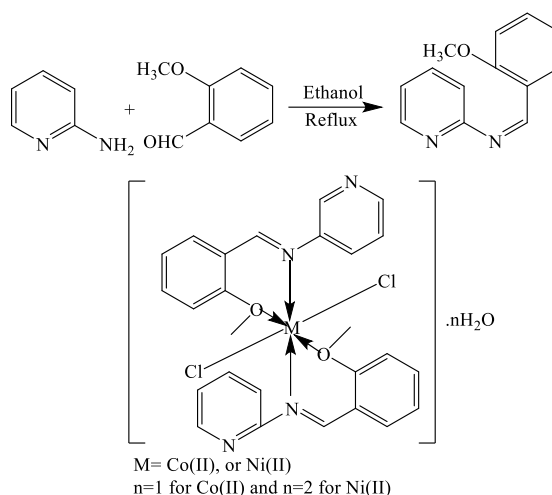
Schéma\_23 : Synthèse de Hijazi Abu Ali et coll.

En 2017, des complexes de cobalt (II), de cuivre (II), de nickel (II) et de zinc (II) avec un ligand de base de schiff ont été obtenus par condensation de 2-aminopyridine avec du 5-bromosalicylaldéhyde par Mahbobeh Jafari et Coll. [31]. En outre, l'activité antioxydante des quatre complexes a été évaluée. L'application de la méthode de FRAP a révélé que le complexe de Ni(II) était le plus actif.



Schéma\_24: Synthèse de Mahbobeh Jafari et al.

En 2018, U. Sani et al. [32], ont synthétisé le ligand de base de schiff via la condensation de 2-méthoxybenzaldéhyde. Les complexes métalliques ont été préparés par la réaction de base de schiff et des chlorures métalliques (II) de cobalt et de nickel dans l'éthanol. Ces complexes montrent une meilleure activité antimicrobienne que le ligand libre.



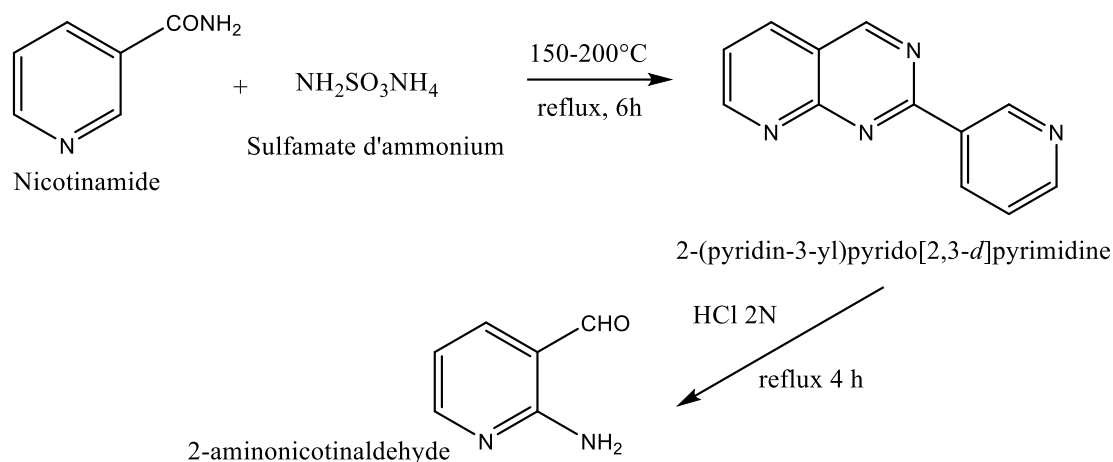
Schéma\_25 : Synthèse d'U. Sani et al

L'intérêt des propriétés optiques et biologiques qu'a montré les complexes avec la 2-amino-3-pyridylcarboxaldéhyde (APC) a encouragé beaucoup de chercheurs à s'investir dans le développement de nouveaux complexes métalliques avec APC. Ces complexes ont montré une grande stabilité. Il y a trois sites de liaison aux métaux présents dans la molécule APC, l'atome d'azote endocyclique, qui est le site donneur d'électrons le plus probable, l'atome d'azote de l'amine exocyclique et l'atome d'oxygène de groupe aldéhyde. Des études antérieures ont montré que les dérivés de l'APC forment des complexes de coordination avec les métaux par l'intermédiaire de l'azote de la pyridine. Les complexes de cuivre sont des sites actifs dans de nombreux processus catalytiques biologiques.

En effet, Cu (II) est un composé chélate qui interagit avec les systèmes biologiques et présente une activité antibactérienne, antifongique, antinéoplasique et anticancéreux [33-34].

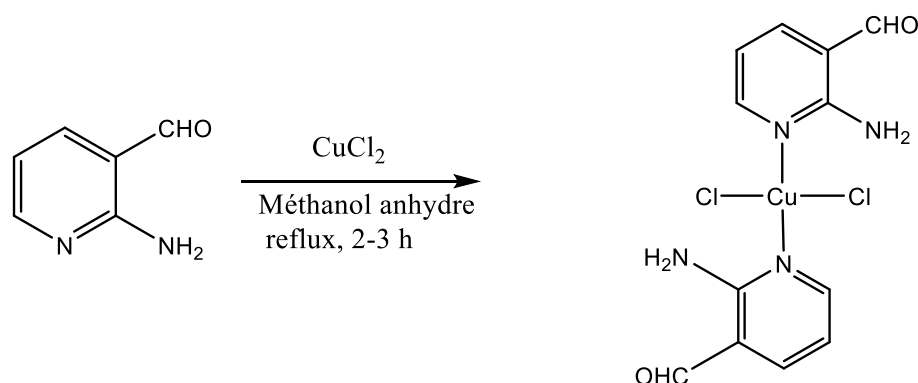
En 2020, R. Konakanchi et Coll. [35] ont synthétisé la 2-amino-3-pyridylcarboxaldéhyde à partir d'un mélange de nicotinamide et de sulfamate d'ammonium maintenu dans un bain d'huile à 150°C. Après apparition d'une masse fondue, la température a été augmentée à 200°C et maintenue pendant 6 h. Après traitement et recristallisation du produit, ils ont obtenu des cristaux jaunes avec un rendement de 40%. Pf : 99°C.

## Recherche bibliographique



Schéma\_26: Synthèse R. Konakanchi de l'aminonicotinaldéhyde

Le complexe de Cu (II) de la 2-amino-3-pyridylcarboxaldéhyde a été préparé directement par réaction du ligand fraîchement purifié et le chlorure de Cu (II) dans un rapport 2 :1 dans le méthanol anhydre porté à reflux pendant 2-3 heures. La couleur du mélange réactionnel est passé du jaune pâle au brun. le solide obtenu a été recristallisé dans le méthanol. Rdt : 70%. Pf : 278°C<sup>[35]</sup>.



Schéma\_27 : Synthèse de R. Konakanchi

La 2-aminonicotinaldéhyde et son complexe de Cu (II) ont été évalués pour leur activité antiinflammatoire. Le complexe a montré une activité significative par rapport au médicament standard. Les résultats de Docking Moléculaire confirme l'activité antiinflammatoire de ce dernier contre la protéine cible cyclooxygénase-2 (COX-2) <sup>[35]</sup>.

**CHAPITRE II**  
**RESULTATS ET DISCUSSION**



## **I. SYNTHÈSE DES COMPLEXES**

Dans ce travail, nous nous sommes particulièrement intéressés aux complexes de coordination dérivés des ligands multidentés type aminopyridine. Pour cela, nous avons essayé de synthétiser des complexes de cuivre (II) et de cobalt (II) et de Nickel (II) dérivés de la 2-aminopyridine. La synthèse de ces derniers a été réalisée sous chauffage classique dans des conditions stœchiométriques équimolaires à partir des sels de cuivre, de nickel, de cobalt et la 2-aminopyridine comme ligands par dissolution dans l'éthanol ; en milieu basique ou neutre.

Les résultats expérimentaux sont rassemblés dans le tableau suivant :

<b>Complexe</b>	<b>Couleur</b>
<b>Complexe CF<sub>1</sub> (2-ampy+ CuCl<sub>2</sub>)</b>	<b>Vert foncé</b>
<b>Complexe CF<sub>2</sub> (2-ampy + CuCl<sub>2</sub>)</b>	<b>Vert foncé</b>
<b>Complexe CF<sub>3</sub> (2-ampy + CuCl<sub>2</sub>)</b>	<b>Vert clair</b>
<b>Complexe CF<sub>4</sub> (2-ampy + Cu (CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>)<sub>2</sub>)</b>	<b>Bleu clair</b>
<b>Complexe CF<sub>5</sub> (2-ampy + Ni (CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>)<sub>2</sub>)</b>	<b>Vert clair</b>
<b>Complexe CF<sub>6</sub> (2-ampy + CoCl<sub>2</sub>)</b>	<b>Bleu foncé</b>
<b>Complexe CF<sub>7</sub> (2-ampy + NiCl<sub>2</sub>)</b>	<b>Vert clair</b>

**Tableau\_1:** Résultats expérimentaux de la synthèse des complexes

Six complexes de Cu (II) CF<sub>1</sub>, CF<sub>2</sub>, et CF<sub>3</sub>, de Ni (II) CF<sub>4</sub>, CF<sub>5</sub> et Co (II) CF<sub>6</sub> dérivés de la 2-aminopyridine ont été isolés. La synthèse de ces derniers, à l'exception du complexe CF<sub>1</sub>, a été réalisée en milieu basique.

### **I.1. PROPRIÉTÉS DES COMPLEXES**

#### **I.1.1. STABILITÉ ET SOLUBILITÉ**

La majorité des complexes synthétisés sont stables, ils présentent des points de fusion supérieurs à 260°C ; à l'exception de deux complexes CF<sub>1</sub> (Pf= 186°C) et CF<sub>2</sub> (Pf=192°C).

## Résultats et Discussion

Les résultats des tests de solubilité sont résumés dans le tableau suivant. Les complexes sont insolubles dans l'éthanol, l'hexane et l'éther diéthylique, par contre ils sont solubles voir très solubles dans le DMSO à l'exception de CF<sub>3</sub>.

- (-) non soluble, (+) partiellement soluble, (++) soluble.
- **F** : à froid, **Ch** : à chaud.

Complexe	ETOH		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>		Hexane		DMSO		ET <sub>2</sub> O		Acétone		CHCl <sub>3</sub>	
	F	Ch	F	Ch	F	Ch	F	Ch	F	Ch	F	Ch	F	Ch
CF <sub>1</sub>	-	+	-	-	-	-	++	++	-	-	+	+	-	-
CF <sub>2</sub>	-	-	+	+	-	-	++	++	-	-	+	+	+	+
CF <sub>3</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-
CF <sub>4</sub>	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+

Tableau\_2 : Solubilité des complexes synthétisés

## I.2. Caractérisation des complexes par méthodes spectroscopiques

### I.2.1. Spectrométrie Infrarouge :

L'examen des spectres IR des complexes en comparaison avec ceux des ligands correspondants nous permet de savoir par l'intermédiaire de quel atome est lié le ligand au métal en regardant les différents déplacements des bandes principales (C=N et NH<sub>2</sub>) dans le cas de la 2-aminopyridine et le complexe correspondant. Un déplacement positif ou négatif d'une bande implique que le ligand est lié au métal par ce groupement.

La coordination des ligands au métal par l'atome d'azote est caractérisée par l'apparition de nouvelles bandes vers les faibles longueurs d'onde. L'apparition d'une bande de moyenne intensité dans la zone 418-599 cm<sup>-1</sup> est due à la formation des liaisons Cu-N et entre 390– 450 cm<sup>-1</sup> peut être attribué à l'établissement des liaisons Co-N.

### I.2.2. Spectrométrie UV-visible :

Le nombre de bandes et leur position dépendent :

## Résultats et Discussion

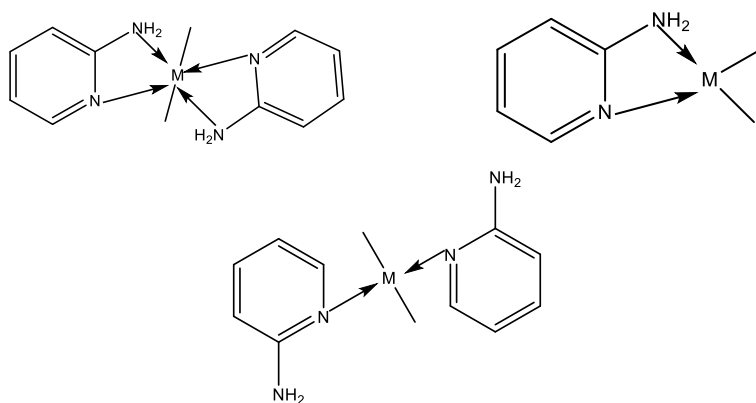
- Du nombre de ligands autour de l'ion métallique.
- De la nature des ligands.
- De la géométrie du complexe

L'analyse de ces bandes nous renseigne sur la géométrie du complexe.

Les analyses IR et UV-Visible nous renseignent sur la formation des complexes, mais d'autres analyses sont indispensables pour confirmer la formation et la structure de ces derniers comme l'analyse élémentaire, SM, RMN, ou DRX.

## II. PARTIE EXPERIMENTALE

### Différents modes de coordination



### II.1. Matériels et méthodes

**Les spectres d'absorption infrarouge** ont été constatés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer Spectrum Parkin-Elimer FT-IR.

**La chromatographie sur couche mince** est une méthode physique qui a été effectuée sur des plaques de silice afin de calculer le rapport frontale (Rf).

**Les températures de fusion** ont été mesurées sur Bank Kofler 50-260°C.

### II.2. Synthèse des complexes à base de 2-aminopyridine

#### a) Avec $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

##### ○ Synthèse de $\text{CF}_1$

Ce complexe est préparé par la dissolution dans 1.9ml d'éthanol de (0.26g, 2mmol)  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  ; cette solution est additionnée progressivement sur (0.18g,

## *Résultats et Discussion*

2mmol) de la 2-aminopyridine pure dissoute dans 2.9ml d'éthanol. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 3h à température constante 60°C. Une poudre vert foncé et genre de cristaux vert clair sont formés.

Aspect : poudre vert foncé

Rf : 0.54 (60% hexane-40% acétate d'éthyle)

Pf : 186°C

### ○ **Synthèse de CF<sub>2</sub>**

Une solution de sel CuCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O (0.26g, 2mmol) a été préparée dans 2ml d'éthanol. Sous agitation magnétique ; cette dernière a été incorporée progressivement à une solution de ligand 2-aminopyridine pure (0.18g, 2mmol) dissoute dans 2.6ml d'éthanol puis la base (CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup> Na<sup>+</sup>) a été ajoutée au mélange. Ce mélange réactionnel est porté à reflux pendant 2h à 60°C.

Aspect : poudre vert foncé

Rf : 0.09 (60% hexane-40% acétate d'éthyle)

Pf : 192°C

**IR  $\nu_{\max}$  Cm<sup>-1</sup> :** 1631.37 (C=N) ; 3328.04 ,3413.93 (NH<sub>2</sub>)

### ○ **Synthèse de CF<sub>3</sub>**

Dans un erlen mayer de 50ml, une solution de CuCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O (0.13g, 1mmol) a été préparée dans 1ml d'éthanol. Sous agitation magnétique, on a ajouté progressivement à cette dernière une autre solution de 2-aminopyridine pure (0.093g, 1mmol) dissoute dans 0.7ml d'éthanol puis du CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup> Na<sup>+</sup> a été additionnée au mélange. Cette réaction est portée à reflux pendant 1h à 60°C.

Aspect : poudre vert clair

Rf : 0.68 (60% hexane-40% acétate d'éthyle)

Pf : >260°C

**IR  $\nu_{\max}$  Cm<sup>-1</sup> :** 1665.40 (C=N) ; 3348.75, 3449.23 (NH<sub>2</sub>)

## Résultats et Discussion

### b) Avec Cu (CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>)<sub>2</sub>

#### o Synthèse de CF<sub>4</sub>

Sous agitation magnétique; une solution de 2-aminopyridine pure (0.093g, 1mmol) dissoute dans 1ml d'éthanol a été ajoutée goutte à goutte à une solution de Cu (CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub> (0.183g, 1mmol) qui a été préparée dans 10ml d'éthanol. Du CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup> Na<sup>+</sup> a été additionnée. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 1h à 60°C.

Aspect : poudre bleu clair

Rf : 0.34 (60% hexane-40% acétate d'éthyle)

Pf : >260°C

IR  $\nu_{\max}$  Cm<sup>-1</sup> : 1616.39 (C=N) ; 3475.61, 3322.81 (NH<sub>2</sub>)

### c) Avec Ni (CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>)<sub>2</sub>.4H<sub>2</sub>O

#### o Synthèse de CF<sub>5</sub>

Selon le même protocole précédent en utilisant la 2-aminopyridine pure (0.094g, 1mmol) dissoute dans 0.4ml d'éthanol et de Ni (CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>)<sub>2</sub>.4H<sub>2</sub>O dissous dans 3ml d'éthanol à chaud en présence de l'acétate de sodium (CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup> Na<sup>+</sup>). Le mélange est porté à reflux pendant 7h30min à 100°C.

Aspect : poudre vert clair

Rf : 0.45 (60% hexane-40% acétate d'éthyle)

Pf : >260°C

### d) Avec CoCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O

#### o Synthèse de CF<sub>6</sub>

Dans un erlen de 50ml, (0.095g, 1mmol) de 2-aminopyridine pure est dissoute dans 0.6ml d'éthanol puis on ajoute l'acétate de sodium (CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup> Na<sup>+</sup>) à cette solution. Une solution de CoCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O (0.129g, 1mmol) dissous dans 1.1ml d'éthanol qui a été additionnée goutte à goutte sur la solution de ligand. La réaction est portée à reflux pendant 2h30min à 60°C. Il se forme un précipité pâteux de couleur bleu foncé; ce ci est lavé avec de l'éther diéthylique.

## *Résultats et Discussion*

Aspect : une pate bleu foncé

Rf : 0.06 (60% hexane-40% acétate d'éthyle)

### **e) Avec NiCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O**

#### **o Synthèse de CF<sub>7</sub>**

Une solution de 2-aminopyridine pure (0.18g, 2mmol) est préparée dans 0.6ml d'éthanol qui est mélangée progressivement à une solution de sel NiCl<sub>2</sub> (0.26g, 2mmol) dissous dans 1.2ml d'éthanol. Du CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup> Na<sup>+</sup> est additionnée. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 1h 30min à 60°C. Dès quand on a mélangé les deux solutions il y'a un changement de couleur de vert foncé vers du vert clair. Un précipité vert clair est formé.

Aspect : poudre vert clair

Rf : 0.11 (60% hexane-40% acétate d'éthyle)

Pf : >260°C

## **CONCLUSION GENERALE**

## *Conclusion générale*

### **Conclusion Générale**

Le but de ce travail de mémoire de master est la synthèse et caractérisation de nouveaux ligands dérivés de la 2-aminopyridine ainsi que leurs complexes de métaux de transition.

Une évaluation de l'activité antioxydante des ligands et des complexes correspondants devait être réalisée.

Nous avons commencé par la synthèse des complexes de Cu (II), de Co (II) et de Ni (II) dérivés de la 2-aminopyridine en milieu neutre et en milieu basique. La solubilité et les points de fusion de ces derniers ont été déterminés.

Notre objectif est de poursuivre ce travail en réalisant :

- a. La synthèse des ligands dérivés de la 2-aminopyridine et leur caractérisation.
- b. Synthèse de complexes
- c. Les analyses IR et UV-Visible pour proposer des structures aux complexes synthétisés.
- d. Faire une évaluation des activités antioxydantes des ligands et des complexes.



## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

**Références bibliographiques**

- [1] STEEL P. J., 1990, *Coordination Chemistry Reviews*, 106, 227-265.
- [2] Bayat M. J., Yavari I., 2011, *Tetrahedron Lett.*, 52 ,6649.
- [3] Alaa A. M., ABdel-Aziz Hussein I. El-Subbagh., Takehisa K., 2005, *Bioorg. & Med. Chem.*, 13,4929.
- [4] Manna F., Chimenti A., Bolasco A., Filippelli A., Palla W., 1992, *Pharmacological Research*, 26.
- [5] Altaf A. A., Shahzad A., Gul Z., Rasool N., Badshah A., Lal B., Khan E., 2015, *Journal of Drug Design and Medicinal Chemistry*, 1(1), 1-11.
- [6] Zizi I., 2016, Thèse de magister, *Université de Tlemcen*.
- [7] Bendella C., 2018, Thèse de magister, *Université de Tlemcen*.
- [8] Yousef T. A., Badria F. A., Ghazy S. E., El-Gammal O. A., Abu El-Reash G. M., 2011, *International Journal of Medicine and Medical Sciences*, 3(2), 37-46.
- [9] Nagashree S., Mallu P., Mallesha L., Bindya S., 2012, *Hindawi Publishing Corporation Journal of Chemistry*, 312961, 5 pages.
- [10] Chandrabhan V., Taiwo W. Q., Lukman O. O., El-Sayed M. S., Eno E. E., 2018, *J. Phys. Chem. C*, 38 pages.
- [11] Adib M., Mahdavi M., Noghani M. A., Mirzaei P., 2007, *Tetrahedron Letters*, 48, 7263–7265.
- [12] Poola B., Choung W., 2008, *Tetrahedron*, 64,10798-10801.
- [13] Cheikh N., Villemin D., Bar N., Lohier J. F., Choukchou-Braham N., Mostefa-Kara B., Sopkova J., 2013, *Tetrahedron*, 69, 1234- 1247.
- [14] Kibou Z., 2013, Thèse de doctorat, *Université de Tlemcen*.
- [15] Belhadj F., Kibou Z., Cheikh N., Choukchou-Braham N., Villemin D., 2015, *Tetrahedron Lett.*, 56, 5999-6002.
- [16] Belhadj F., 2016, Thèse de doctorat, *Université de Tlemcen*.
- [17] Ye F., Boukattaya F., Haddad M., Ratovelomanana-Vidal V., Michelet V., 2018, *New Journal of Chemistry*, 42, 3222-3235.
- [18] Mostefai I., 2015, Thèse de magister, *Université de Saida*.
- [19] Dar Kebira F., 2013, Thèse de Magister, *Université de Tlemcen*.
- [20] Gudasi K. B., Goudar T. R., 2000, *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry*, 30(10), 1859-1869.

## *Références bibliographiques*

- [21] Gibson V. C., O'Reilly R. K., Wass D. F., White A. J., Williams D. J., 2003, *Dalton Transactions*, 0, 2824-2830.
- [22] Clarke D. A., Miller P. W., Long N. J., White A. J., 2007, *Dalton Transactions*, 0, 4556-4564.
- [23] Prashant S., Rajesh K.S. D., 2009, *RASAYAN J.Chem.*, Vol.2, No.4, 869-874.
- [24] Gladiola T., Maria C., Veronica B., Antonia P., Gabriela L., Carnelia V., 2012, *Appl. Organo metal. Chem.*, 26, 356-361.
- [25] Al-Jibori S. A., Al-Jibori Q. K., Schmidt H., Merzweiler K., Wagner C., Hogarth G., 2013, *Inorganica Chimica Acta*, 402, 69-74.
- [26] Madhumita H., Tanushree D., Akhil P., Subrata K. D., Animesh P., 2014, *Hindawi Publishing Corporation Bioinorganic Chemistry and Applications*, 104046, 13 pages.
- [27] Al-Jibori S., 2014, *Polyhedron*, 81, 442-449.
- [28] Ali H. A., Fares H., Darawsheh M., Rappocciolo E., Akkawi M., Jaber S., 2015, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 89, 67-76.
- [29] Hijazi A. A., Suhad N. O., Darawsheh M. D., Hadeel F., 2016, *Journal of Coordination Chemistry*, Vol. 69, N<sup>o</sup>. 6, 1110–1122.
- [30] Ali H.A., Jabali B., 2016, *Polyhedron*.
- [31] Jafari M., Salehi M., Kubicki M., Arab A., Khaleghian A., 2017, *Inorganica Chimica Acta*, 1693(17), 30053-1.
- [32] Sani U., Iliyasu S. M., 2018, *Bayero Journal of Pure and Applied Sciences*, 11(1), 214 – 219.
- [33] Loganathan R., Ramakrishnan S., Suresh E., Palaniandavar M., Riyasdeen A., Akbarsha A., *Dalton Transactions* 43, N<sup>o</sup>. 16 (2014): 6177–94.
- [34] Emam S. M., El Sayed I. E., Nassar N., *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 138 (2015): 942–53.
- [35] Konakanchia R., Jyothic P., Kothab L. R., 2020, *Polycyclic Aromatic Compounds*, 1040-6638.

**Résumé :**

L'objectif de notre travail est la synthèse de nouveaux complexes à base de la 2-aminopyridine avec les métaux de transition; leurs caractérisation par les méthodes d'analyses IR et UV-visible et l'évaluation de l'activité antioxydante des ligands et des complexes.

Nous avons pu synthétiser des complexes de Cu (II), de Co (II) et de Ni (II) à base de la 2-aminopyridine en milieu neutre et en milieu basique et détermination de leurs solubilité et leurs points de fusion.

.....

**Abstract :**

The objective of our work is the synthesis of new 2-aminopyridine complexes with transition metals; their characterization by IR and UV-visible analytical methods and the evaluation of the antioxidant activity of ligands and complexes.

We were able to synthesize Cu (II), Co (II) and Ni (II) complexes based on 2-aminopyridine in neutral and basic media with determination of their solubility and their melting points.