



UNIVERSITE ZIANE ACHOUR DE DJELFA
FACULTE DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE
Département des Sciences de la Matière



Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de

Master chimie académique

Option: Chimie fondamentale

Par : Aidi Taib Oussama

***Synthèses et activité antibactérienne de
quelques complexes de thiosemicarbazides***

Soutenu le : 22/10/2016

Devant le jury :

M. Abd el kader BACHA	MCA	Université de Djelfa	Président
M. Kussay KHAMIS	MAA	Université de Djelfa	Examineur
M. Salah-Eddine RAHMANI	MAA	Université de Djelfa	Encadreur

Année Universitaire

2015/2016

Sommaire

Remerciement	
Dédicace	
Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des Tableaux	
Introduction générale	

Chapitre I : Généralités sur les Thiosemicarbazides

I.1.Introduction.....	2
I.2.Les thiosemicarbazides.....	2
I.3.L'importance biologique des thiosemicarbazides.....	4
I.3.1.L'activité antibactérienne.....	4
I.3.2.Activité Antioxydant.....	5
I.3.3.Activité antifongique.....	5
I.4.Conclusion.....	6

Chapitre II : Généralité sue les complexes

II.1.L'historique.....	7
II.2.Métaux de transition.....	7
II.3.Les complexes métalliques.....	8
II.4.Formation de complexe de coordination.....	9
II.5.Classification de complexe.....	9
II.6.Les complexes thiosemicarbazides.....	11
II.7. L'importance biologiques et pharmaceutiques de Thiosemicarbazides complexe.....	12

Chapitre III : Généralité sur les Staphylococcus aureus

III.1.L'activité biologique.....	13
III.2.Les bactéries.....	13
III.3.Généralité sur les Staphylococcus aureus.....	13
III.3.1.Découvertes.....	14
III.3.2.Taxonomie.....	14
III.3.3.Habitats.....	15
III.4.Les antimicrobiens.....	15

Chapitre IV : Technique d'analyse

IV.1. La chromatographie sur couche mince (CCM).....	16
IV.3. Spectrophotométrie UV-Visible.....	17
IV.3.1.Domaine spectrale.....	17
IV.3.2.Principe.....	18
IV.3.3. Loi d'absorption de la lumière - loi de BEER-LAMBERT.....	18
IV.2. Spectrophotométrie infrarouge IR.....	20
IV.2.1. Principe.....	20

Chapitre V : Matériel et méthodes

V.1.Les réactifs et les produits.....	21
V.2.Les solvants.....	21
V.3.Matériel utilisé.....	22
V.4. Synthèse.....	22
V.4.1.Synthèse des Ligands (Base de Schiff).....	22
V.4.2.La synthèse des complexes base de Schiff.....	24
V.5.L'activité antibactérienne.....	26
V.5.1.Evaluation quantitative du pouvoir antibactérien.....	28
• Détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI).....	28
• Détermination de la concentration minimale bactéricide (CMB).....	29

Chapitre IV : Résultats et Discussion

IV.1.Synthèse.....	30
IV.2.L'activité antibactérienne.....	34
IV.2.1. Les résultats de l'évaluation quantitative du pouvoir antibactérien.....	35

Conclusion

Références

Résumé

REMERCIEMENT

*Je tiens d'abord à remercier Dieu de m'avoir
donné le pouvoir de terminer ce travail.*

*Je tiens à remercier mon encadreur **Mr Salah-Eddine**
RAHMANI, pour ses précieux conseils et son aide durant
Toute la période du travail.*

Et je remercie les membres de jury d'avoir accepté de juger ce travail.

*Enfin, je tiens également à remercier toutes les personnes
qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce
travail.*

Dédicace

Je dédie ce mémoire

A mes très chers parents

A mes meilleurs amis

A ma famille

Liste des abréviations

AAPH LOCATIONS : 2,2-azobis (2-amidinopropane dichlorhydrate)

Abs : Absorbance

A.T.C.C.: American Type Culture Collection

B₁ : *Staphylococcus aureus*

B₂ : *Staphylococcus aureus* LGA 251 mec « C »

B₃ : *Staphylococcus aureus* MRSA M450 11C6B1455MA

CCM : Chromatographie sur couche mince

CHCl₃ : Chloroforme

CH₂Cl₂ : dichloromethane

CMB : concentration minimale bactéricide

CMI : concentration minimale inhibitrice

DMSO : Diméthylesulfoxyde

EtOH : Ethanol

HCl : Acide chlorhydrique

MeOH : Méthanol

g : Gramme

IBTC : isatine-3-N⁴-benzilthiosemicarbazone

I.P : Institut Pasteur

IR : Infrarouge

ml : Millilitre

mm : millimètre

nm : Nanomètre

µm : Micromètre

R_f : Rapport frontal (Facteur de retardement)

UV : Ultra-violet

T : Température

T_f : indique la température de fusion

°C : Température en degrés Celsius

Liste des figures

Figure 01 (I) : Structure générale de Thiosemicarbazide.....	2
Figure 02 (I) : Dérivés possibles de thiosemicarbazide par substitution	3
Figure 03 (I) : Dérivée de thiosemicarbazide.....	3
Figure 04 (I) : Quelques dérivés de thiosemicarbazide ayant une activité antibactérienne.....	4
Figure 05 (I) Isatine-3-N4- benzilthiosemicarbazone.....	5
Figure 06 (I) : dérivés de thiosemicarbazide ayant une activité antifongique.....	5
Figure 07 (I) : Le 4-benzylamidothiosemicarbazide.....	6
Figure 08 (I) : Le 2-chlorobenzaldehyde thiosemicarbazone et 4-chlorobenzaldehyde Thiosemicarbazone.....	6
Figure 09 (II) : Tableaux de métaux de transition.....	7
Figure 10 (II) : Structure de complexes de $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$ et $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$	8
Figure 11 (II) : Schéma représenté la liaison de coordination (liaison dative).....	9
Figure 12 (II) : Exemple de Complexes Bimétallique et trimétallique.....	10
Figure 13 (II) : Un exemple de complexe base de Schiff polynucléaire.....	10
Figure 14 (II) : exemples de mono et bi, tri et tétra dentate ligands complexes.....	11
Figure 15 (II) : La structure suggérée des complexes Mn (II) et Cu (II) pour le complexe de Sulekh Chandra et al.....	12
Figure 16 (III) : Image d'une bactérie <i>staphylococcus aureus</i> sous le microscope.....	14
Figure 17 (IV) : Plaque de CCM (chromatographie sur couche mince).....	16
Figure 18 (IV) : L'Appareil Spectrophotométrie UV-Visible.....	17
Figure 19 (IV) : Le fonctionnement de l'appareil UV-Visible.....	18
Figure 20 (IV) : Spectre d'absorbance pour le Complexe A ₁	19
Figure 21 (IV) : Spectre d'infrarouge pour le complexe A ₂	20
Figure 22 (V) : La réaction de la synthèse de ligands base de Schiff.....	22
Figure 23 (V) : Le montage de la réaction de base de Schiff.....	23

Figure 24 (V): La réaction de la synthèse du complexe de base de Schiff et la structure suggérée du complexe.....	24
Figure 25(V) : La réaction de complexe porté au reflux.....	25
Figure 26 (V) : La filtration du produit obtenu.....	25
Figure 27 (V) : Le Produit obtenu (Complexe).....	26
Figure28 (V) : Pied à coulisse électronique.....	27
Figure 29 (V) : L'observation d'une zone inhibitrice pour le complexe A3sur la souche «B1».....	28
Figure 30(VI) : IR spectre du complexe A1.....	34
Figure 31(VI) : IR spectre du complexe A2.....	35
Figure 32(VI) : IR spectre du complexe A3.....	35
Figure 33(VI) : Diagramme de diamètre pour Les résultats du test antibactérien.....	35

Liste de tableaux

Tableau 1(V) : Liste de réactif et produits.....	21
Tableau 2 (V) : Liste de Solvants.....	21
Tableau 3(V) : Liste de produits obtenus.....	23
Tableau 4 (V) : Les microorganismes étudiés dans notre travail.....	26
Tableau 5 (IV) : les résultats obtenus des produits base de Schiff préparés.....	32
Tableau 6 (IV) : les résultats obtenus des produits des complexes préparés.....	33
Tableau 7 (IV) : Infrarouges données spectrales.....	36
Tableau 8(IV) : Les résultats du test antibactérien.....	36
Tableau 9 (IV) : Résultats de test (CMI).....	37
Tableau 10 (IV) : Les résultats de test (CMB).....	38
Tableau 11 (IV) : Les résultats de l'étude de l'activité antibactérienne.....	38

Introduction générale

La chimie de coordination est une discipline qui associe le plus souvent la chimie inorganique et la chimie organique : les molécules organiques (comme ligands) et un ion inorganique comme élément central (comme métal), comme les complexes. Elle a connu un développement important, non seulement dans le domaine de la chimie structurale, des applications analytiques, mais également en raison des propriétés biologiques ou thérapeutiques d'un certain nombre de complexes [1].

Pendant les dernières décennies il y a eu un intérêt croissant pour les propriétés biologiques des thiosemicarbazides et leurs complexes des métaux de transition, dus à leurs capacités d'agir comme agents antiviraux, antibactériens, antifongiques et anticancéreux [2].

L'objectif de notre travail est de synthétiser quelques complexes des thiosemicarbazides et étudier leur activité biologique.

Pour réaliser notre travail, on a choisi le plan suivant :

Des généralistes sur les thiosemicarbazides ainsi que leurs complexes métalliques ;

Préparation des thiosemicarbazides et leurs complexes.

Evaluation de l'activité biologique des composés synthétisés.

Interprétation et discussion des résultats obtenus.

Et enfin, une conclusion générale.

Chapitre I

Généralités sur les Thiosemicarbazides

I.1.Introduction :

Les petites molécules ont été une source fiable pour découvrir de nouveaux composés biologiquement actifs. Composés organo-azotés et soufrés dominent une grande partie de la chimie de synthèse, d'analyse et médicinale. Plusieurs petites molécules, telles que des hétérocycles à base de triazole, le thiadiazole et oxadiazole ont également été rapportés pour posséder l'activité biologique potentielle, notamment anti-inflammatoire, anti-cancéreux, analgésiques, antibiotiques, anticonvulsivants, antiallergiques, etc.... [3]. Comparativement à leurs homologues naturels avec des structures complexes, ces molécules sont facilement synthétisés et leur optimisation structurelle lisse auraient normalement conduire à un composé candidat possible. Diverses recherches sur la synthèse et l'évaluation biologique des petites molécules bioactives hétérocycliques sérient d'aryle contenant thiosemicarbazide et thiosemicarbazides ont été rapportés [4].

I.2.Thiosemicarbazides :

Les thiosemicarbazides ont occupé une place importante dans l'industrie des médicaments. Ils forment une classe de composés ayant la structure générale :

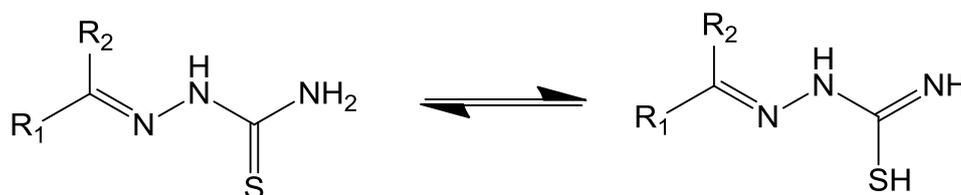


Figure 01 : Structure générale de thiosemicarbazide

Ils peuvent être synthétisés par condensation de thiosemicarbazide avec aldéhydes et de cétones appropriées [5] par ailleurs, les variations appropriés (substitutions) de chaque thioamide atome d'azote, sulfuratom, ou hydrazine atomes d'azote fournissent dérivés intéressants (Figure 02).

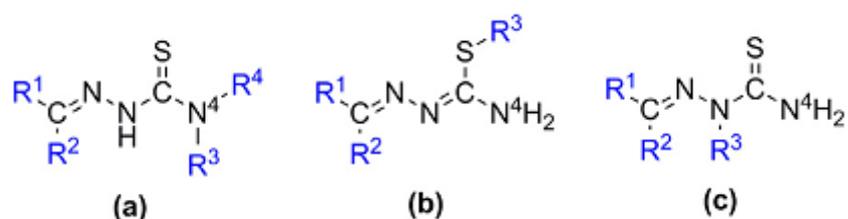


Figure 02 : Dérivés possibles de thiosemicarbazide par substitution sur :

(a) atome d'azote du thioamide, (b) atome de soufre, et (c) atome azote de l'hydrazine

L'utilisation de ces composés dans la synthèse organique est devenue une stratégie classique pour la synthèse de plusieurs hétérocycles. Leurs réactions avec des composés contenant C = O et C = N groupes est une méthode important pour la synthèse de composés biologiquement actifs, à savoir les triazoles et thiazoles.

La chimie de dérivés de l'hydrazine, tels que le thiosemicarbazides dérivés hydrazones, est d'un immense intérêt en raison de leur larges applications synthétiques et analytiques étude leurs activités biologiques [6].

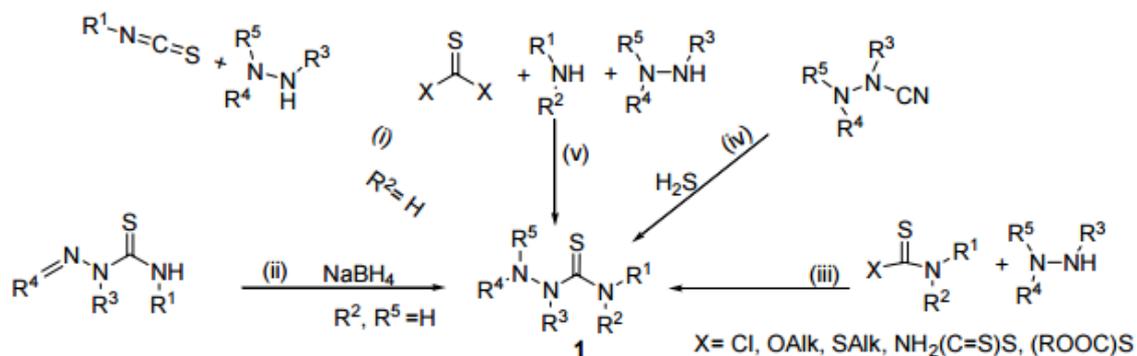


Figure 03 : Dérivée de thiosemicarbazide

I.3.Importance biologique des thiosemicarbazides :

Thiosemicarbazide ($\text{NH}_2\text{-NH-CSNH}_2$) est le dérivé d'hydrazine de l'acide thiocarbamique le plus simple. Le comportement chimique de thiosemicarbazide est similaire à celui dusemicarbazide, cependant le groupe thione rend le thiosemicarbazide d'une réactivité variée. Parmi le nombre croissant de composés soufrés et azotés

Hétérocycliques, les dérivés du Thiosemicarbazide forment des cibles intéressantes pour la conception de médicaments [7, 8].

Dans ce qui suit, on cite quelques activités biologiques importantes des thiosemicarbazides.

I.3.1.Activité antibactérienne :

Les dérivés de thiosemicarbazides ont été trouvés à avoir d'excellentes activités antibactériennes. Sheikhy et al. [9] ont rapporté l'activité antibactérienne de la 1- (2,4-diméthylthiazole-5-carboxyl) -N-4-éthylthiosemicarbazide (I), le 1- (4-fluorobenzoyl) -N-4-éthylthiosemicarbazide (II), le 2-pyridine-4-aldéhyde -N-méthylthiosemicarbazone (III) et le 2-acétyl-pyridine-4-N, N'-diméthylthiosemicarbazone (IV).

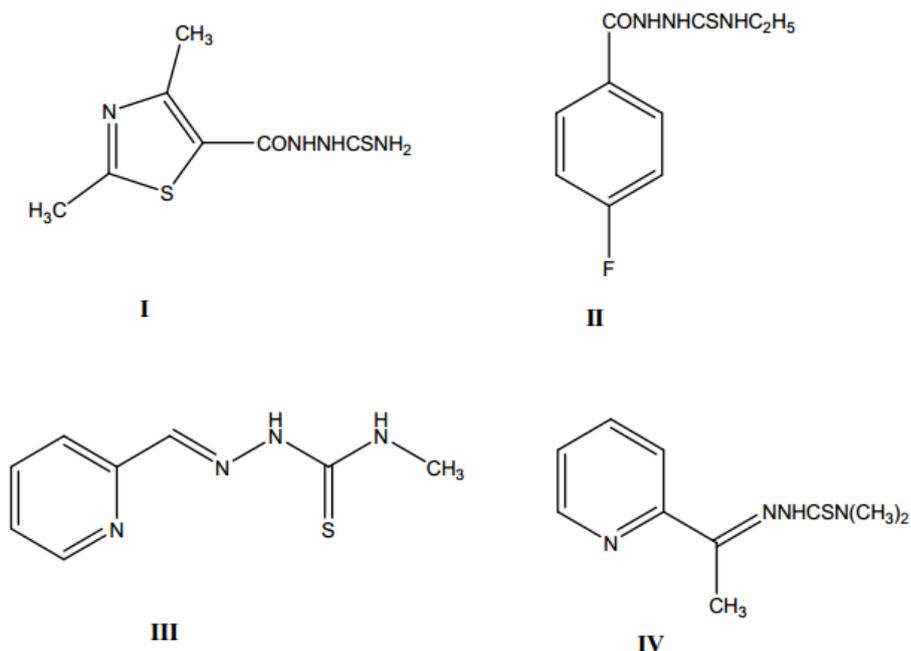
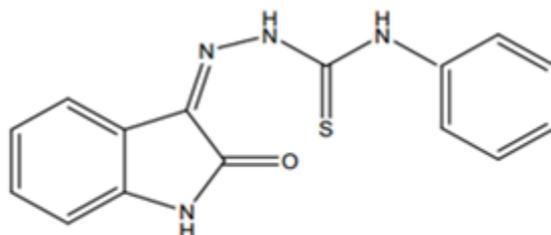


Figure 04 : Quelques dérivés de thiosemicarbazide ayant une activité antibactérienne

I.3.2. Activité antioxydant :

Barcelos et ses collègues [10] testés pour l'activité antioxydante d'isatine-3-N4-benzilthiosemicarbazone (IBTC) (VI).



VI

Figure 05 : Isatine-3-N4-benzilthiosemicarbazone

I.3.3. Activité antifongique :

Des dérivés de 4-arylisquinoléine de thiosemicarbazides ont été synthétisés et étudiés pour leur activité antifongique [11] contre *Candida albicans*. Les deux dérivés (XV et XVI) ont montré une forte activité.

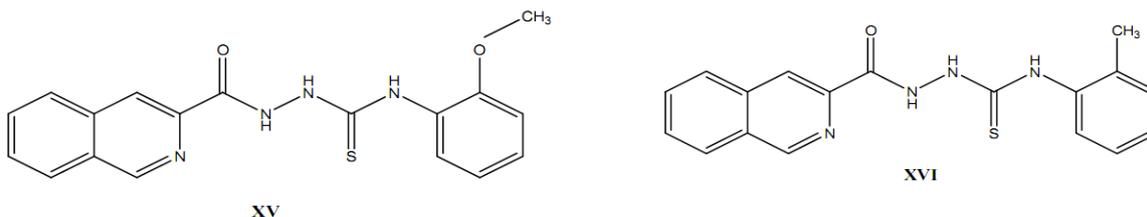


Figure 06 : dérivés de thiosemicarbazide ayant une activité antifongique

Le 4-benzylamidothiosemicarbazide et ses dérivés ont été synthétisés [12] et montré une activité très efficace contre *Alternariasolani*, *Cunninghmillablatesleema* et *Sclerotiumrolfsii*.

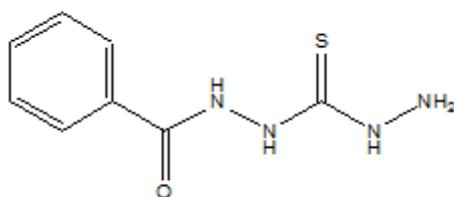


Figure 07 : Le 4-benzylamidothiosemicarbazide

Et al [13] ont synthétisé le 2-chlorobenzaldehyde thiosemicarbazide **XX** et le 4-chlorobenzaldehyde thiosemicarbazide **XXI** ont été évalué comme efficace contre le champignon tyrosinase.

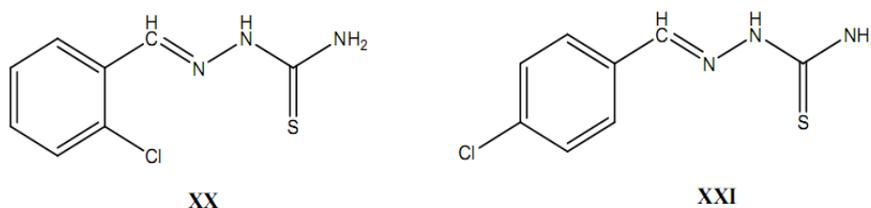


Figure 08 : Le 2-chlorobenzaldehyde thiosemicarbazone et 4-chlorobenzaldehyde thiosemicarbazone

Les molécules de thiosemicarbazides réagissent avec une large gamme de métaux pour former des complexes métalliques. L'exploration des propriétés antivirales, antibactériennes et des propriétés antitumorales des thiosemicarbazides et leurs complexes métalliques a exhorté nombreuses enquêtes liées à la catalyse et l'importance biologique.

Outre toutes ces propriétés des thiosemicarbazides, ces molécules forment encore un domaine qui reste à explorer et valoriser.

Chapitre II

Généralité sur les complexes

II.1. Historique :

Par le milieu des années 1870, Sophus Jørgensen au Danemark avait systématisé les méthodes de synthèse pour préparer les composés de coordination qui étaient connus à cette époque, en particulier ceux de cobalt (III). Seulement en 1893 est le mode de liaison dans les complexes mis en place par Alfred Werner (qui a reçu le prix Nobel en 1913 pour ce travail). Werner a conclu que la plupart des complexes de coordination étaient essentiellement octaédriques, avec six ligands liés à un ion métallique central (plus ou moins, un dessus, un dessous et quatre dans le même plan que l'ion métallique). Il en déduit que les complexes Pd(II) et Pt(II) ont été plan carré, avec quatre ligands liés à l'atome métallique. Il a utilisé le mot allemand *Nebenvaleanz* (valence secondaire de signification) pour le nombre de coordination et *Hauptvalenz* (principal valence) pour le nombre d'oxydation du métal [14].

II.2. Métaux de transition :

Les métaux de transition ont été ainsi appelés parce qu'il semble assumer la transition entre les éléments à caractères métalliques très prononcés et les non-métaux. Dans le tableau de Mendeleïeff, ils constituent un pont entre les deux classes d'éléments. La caractéristique principale des métaux de transition est de présenter des orbitales **d** insaturés en électrons. Les 5 orbitales d se remplissent progressivement par acquisition de 1 à 10 électrons, selon la règle de Hund [15].

Les métaux de transition									
3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
3B	4B	5B	6B	7B	8B			1B	2B
21 Sc	22 Ti	23 V	24 Cr	25 Mn	26 Fe	27 Co	28 Ni	29 Cu	30 Zn
39 Y	40 Zr	41 Nb	42 Mo	43 Tc	44 Ru	45 Rh	46 Pd	47 Ag	48 Cd
57 La	72 Hf	73 Ta	74 W	75 Re	76 Os	77 Ir	78 Pt	79 Au	80 Hg
89 Ac	104 Rf	105 Db	106 Sg	107 Bh	108 Hs	109 Mt	110	111	112

Figure 09 : Tableaux de métaux de transition

Une autre caractéristique des métaux de transition est la facilité à former des complexes avec des molécules porteuses de paires d'électrons, les ligands. Ceux-ci s'unissent

aux métaux de transition par un type de liaison particulière, dite de coordination (ou liaison dative), nettement plus faible que la liaison de covalence. La liaison de coordination est une mise en commun d'une ou plusieurs paires d'électrons, en provenance d'une orbitale du ligand, avec des orbitales vides du métal [15].

II.3.Complexes métalliques :

Un complexe est constitué d'un ion métallique central sur lequel viennent se fixer un certain nombre de molécules neutres ou d'ions, appelés ligands. Les propriétés chimiques de l'assemblage qui en résulte dépendent de la nature de la liaison entre l'ion métallique et les ligands (ion-dipôle, ionique) et de l'arrangement géométrique de ceux-ci autour de l'ion central, lui-même contrôlé par les propriétés électroniques de l'ion et des ligands.

Deux exemples d'arrangements octaédriques sont présentés ci-dessous, dans lesquels l'assemblage se fait soit par liaisons ion-dipôle (ici entre le cation et le dipôle de l'eau) ou ion-ion (entre le cation et le chlorure. L'arrangement chois est octaédrique, une géométrie que l'on retrouve souvent dans les complexes des cations métalliques 3d, (c'est-à-dire de la première série de transition).

Lorsqu'un ion s'entoure de ligands pour former un complexe, on parle de réaction de complexation . Ces réactions provoquent souvent des changements de couleur, démontrant que les propriétés électroniques des complexes sont différentes de celles des réactifs de départ [15].

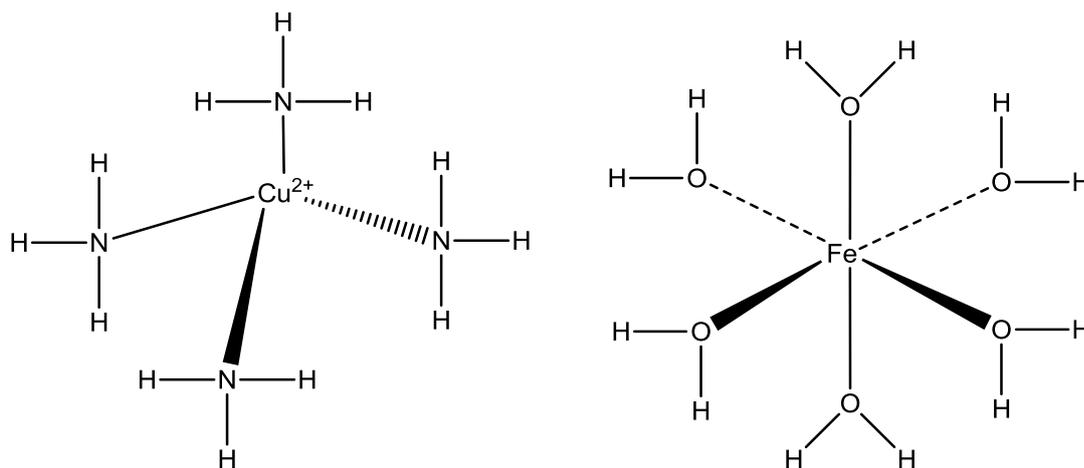
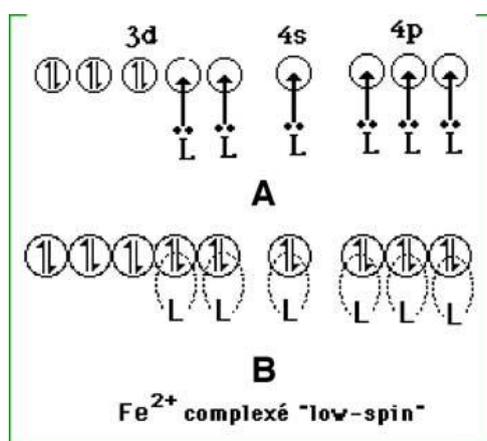


Figure 10 : Structure de complexes de $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$ et $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$

II.4. Formation de complexe de coordination :

Une autre caractéristique des métaux de transition est la facilité de former des complexes avec des molécules porteuses de *paires d'électrons*, les ligands. Ceux-ci s'unissent aux métaux de transition par un type de liaison particulière, dite de coordination (ou liaison dative), nettement plus faible que la liaison de covalence.

La liaison de coordination est une mise en commun d'une ou plusieurs paires d'électrons, en provenance de la couche 2S du ligand, avec des orbitales vides du métal [15].

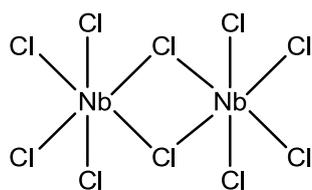


La liaison de coordination (liaison dative) est considérée comme une donation de Paires d'électron en provenance de la molécule ligand L (A). On peut aussi la définir comme une mise en commun de ces paires d'é (B).

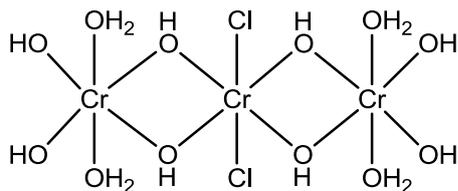
Figure 11 : Schéma représenté la liaison de coordination (liaison dative).

II.5. Classification des complexes :

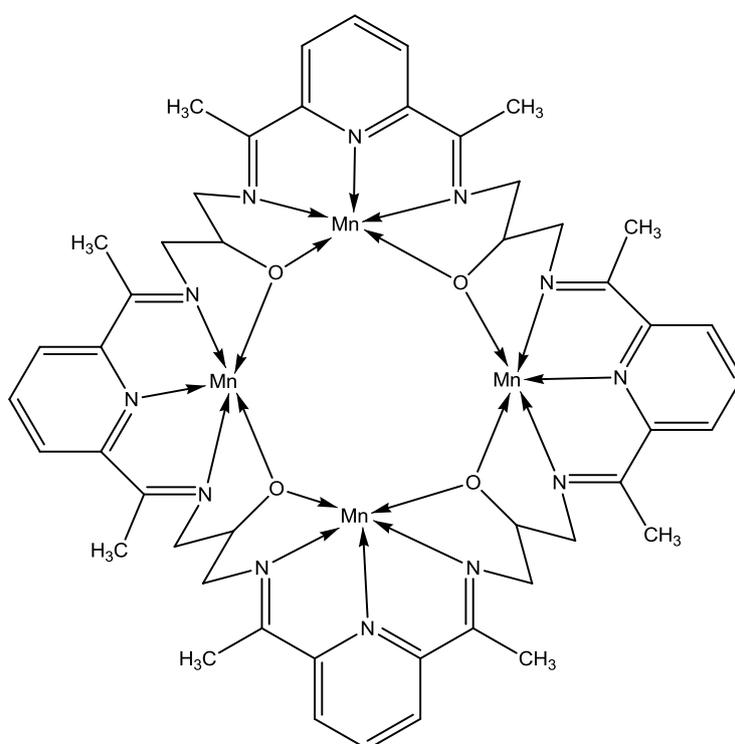
La classification des complexes se base sur le nombre d'ions (ou d'atomes) centraux qu'ils comportent. Les complexes dont les formules sont données ci-dessus sont organisés autour d'un seul ion central. Ce sont des complexes **monométalliques** (on dit aussi mononucléaires). Si l'entité complexe comporte deux ou plusieurs ions métalliques on la désigne par les termes **bimétalliques** (binucléaire), **trimétallique** (trinucléaire), **polymétallique** (polynucléaire) [15].



Bimétallique, Nb



Trimétallique, Cr

Figure 12 : Exemple de Complexes Bimétallique et Trimétallique**Figure 13** : Un exemple de complexe base de Schiff polynucléaire

A la base de nombreux sites de coordination, on peut classer les ligands, bases de Schiff, selon plusieurs structures: mono, bi, tri, tétra, penta, hexa et heptadentate comme suit dans les figure[15] :

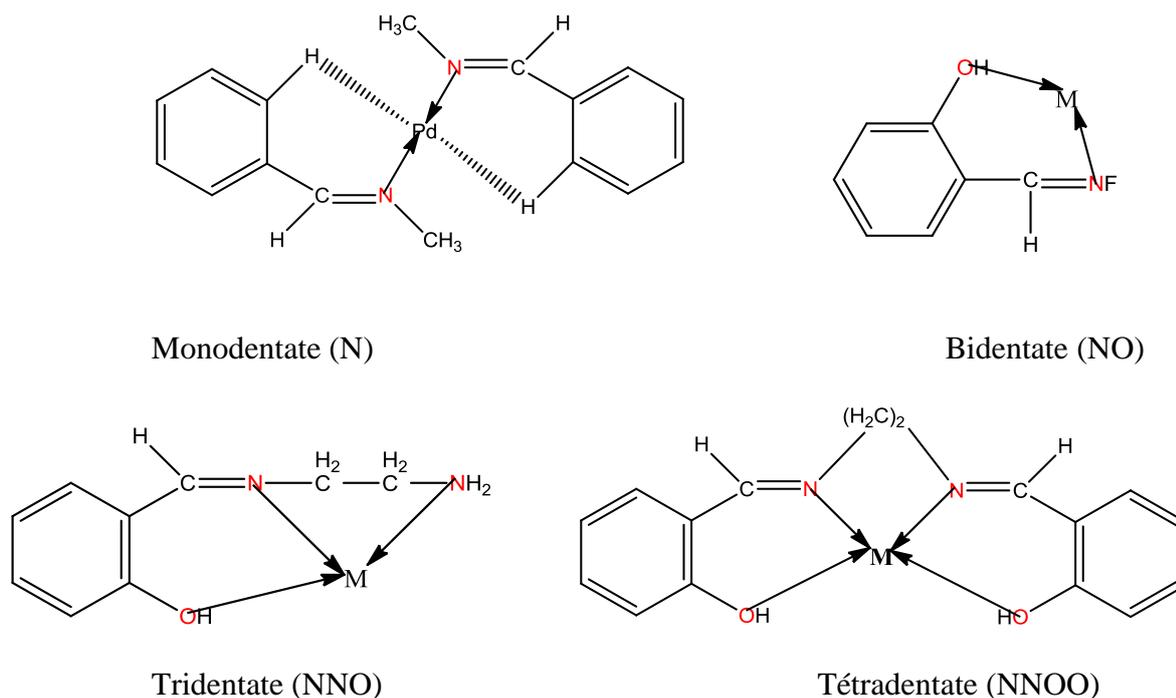
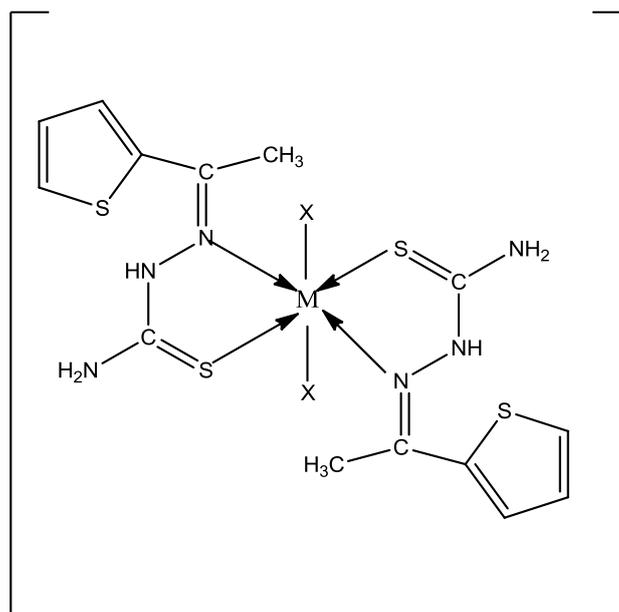


Figure 14 : Exemples de mono et bi, tri et tétra dentate ligands complexes

II.6.Complexes thiosemicarbazides :

Les thiosemicarbazides apparaissent comme ligands dans des complexes avec des ions des métaux de transition. La formation des liaisons de coordination met en jeu les atomes de soufre et d'azote de l'hydrazine. Comme les thiosemicarbazides, les complexes métalliques ont été également largement étudiés pour déterminer leurs activités pharmacologiques potentielles. Leurs complexes métalliques se montrent généralement plus actifs que la thiosemicarbazides libre. Ceci est vérifié, en particulier, avec les complexes des métaux de transition **3d** [16].

Comme on le voit dans la figure **14** Sulekh Chandra et al ont fait un complexe de thiosemicarbazides avec le Cu^{30} (II) et Mn (II) et dans la figure ci dessous la structure suggérée des complexes mn (II) et Cu^{30} (II).



Avec $X = Cl^-$, NO_3^- et $M = Mn(II)$, $Cu^{30}(II)$

Figure15 : La structure suggérée des complexes $Mn(II)$ et $Cu^{30}(II)$ pour le complexe de Sulekh Chandra et al [17].

II.7.Importance biologiques et pharmaceutiques de thiosemicarbazides complexes :

Depuis une centaine d'années, la chimie inorganique a été introduite d'une manière plus rationnelle en pharmacologie : les composés arsénieux ont, au début du siècle passé, fait leurs preuves dans le traitement de la syphilis, tandis que l'on utilisait des cyanures d'or pour combattre la tuberculose ou des composés à base d'antimoine pour traiter les leishmanioses (maladies parasitaires de la peau). En 1929, des médecins français utilisaient des dérivés de l'or pour traiter l'arthrite rhumatoïde, une technique toujours largement utilisée à l'heure actuelle. Depuis, de nombreuses équipes s'intéressent de plus près aux potentialités des composés métallo-organiques en recherche pharmaceutique, que ce soit dans le cadre des thérapies anticancer, de la mise au point d'agents de contraste, ou d'inhibiteurs enzymatiques [15].

Thiosemicarbazones et leurs complexes métalliques ont un intérêt considérable en raison de leurs activités biologiques, tels qu'antitumorales, antivirale, anticancéreux, antifongique, antibactérien et antipaludique [17].

Chapitre III

Généralité sur les *Staphylococcus aureus*

III.1. Activité biologique:

En pharmacologie, l'activité biologique ou pharmacologique décrit les effets bénéfiques ou néfastes d'un médicament sur la matière vivante. Lorsque le médicament est un mélange chimique complexe, cette activité est exercée par l'ingrédient actif de la substance ou Pharmacophore mais peut être modifiée par les autres constituants. Parmi les différentes propriétés des composés chimiques, l'activité pharmacologique/biologique joue un rôle crucial puisqu'il suggère d'utilisations des composés dans les applications médicales. Toutefois, les composés chimiques peuvent présenter des effets indésirables et toxiques qui peuvent empêcher leur utilisation dans la pratique médicale [18].

III.2. Bactéries :

Les bactéries sont des micro-organismes unicellulaires qui ont une taille de quelques micromètres de long (entre 0,5 et 5 μm , habituellement) et des formes variées, les sphères, les bâtons et les hélices. Dans le corps humain, il y a environ dix fois plus de cellules bactériennes que des cellules humaines, avec une grande quantité de bactéries dans la peau et le tractus digestif. Bien que la protection de l'effet du système immunitaire fait que la grande majorité de ces bactéries est inoffensive ou bénéfique, certaines bactéries pathogènes peuvent entraîner des maladies infectieuses, y compris le choléra, la syphilis, la lèpre, typhus, diphtérie, fièvre écarlate [19].

III.3. Généralité sur les *Staphylococcus aureus* :

Le terme *staphylocoque* est dérivé du grec "Staphyle", qui signifie grappe. Après coloration de Gram, les *Staphylococcus* apparaissent comme des cocci à Gram positif de 0,5 à 1 μm de diamètre. Ils sont le plus souvent regroupés, par deux, par quatre (tétrades caractéristiques à l'examen direct), ou en petits amas (grappes). Ils sont immobiles, non sporulés et habituellement non capsulés [20].

Staphylococcus aureus est une des bactéries les plus fréquemment retrouvées en pathologie humaine. C'est un germe commensal des flores cutanées et digestives, il est retrouvé au niveau des fosses nasales de manière persistante chez environ 20% des individus et de manière transitoire chez 30% de la population générale [21].

Ce sont des bactéries aéro-anaérobies, cultivant facilement en 24 heures sur milieu ordinaire (gélose trypticase-soja supplémentée ou non en sang). Le délai de culture est

souvent plus court en aérobiose. *S. aureus* peut également être cultivé en milieu sélectif hypersélectif (Chapman), ce qui peut être intéressant pour des recherches ciblées (dépistage). Les colonies observées après 24 heures d'incubation sont lisses, opaques, convexes et présentent un bord net. La pigmentation jaune à jaune-orange n'est pas toujours apparente. Les colonies sont souvent bêta-hémolytiques sur gélose au sang. De rares souches capsulées produisent des colonies d'aspect luisant pouvant devenir coulantes après plusieurs jours de conservation sur milieu gélose [21].

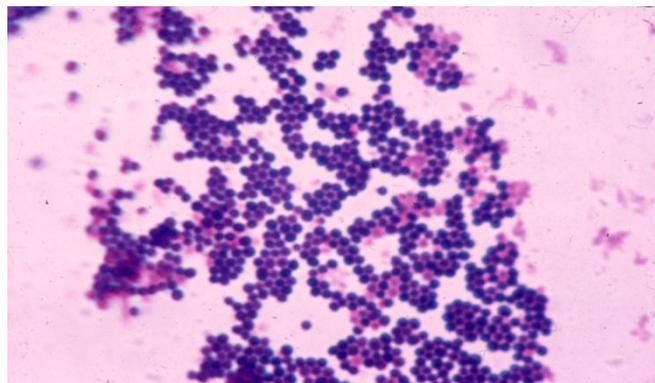


Figure 16 : Image d'une bactérie *Staphylococcus aureus* sous le microscope [22]

III.3.1. Découvertes :

Connus depuis l'aube de la bactériologie, les *Staphylococcus* avaient fait l'objet de premières communications par Pasteur à l'Académie des sciences en 1879 et 1880 où il révéla l'existence du « vibration pyogénique » qu'il avait isolé à la fois dans le pus d'anthrax et chez un patient atteint d'ostéomyélite. C'est un chirurgien anglais nommé Ogston qui donna le nom de *staphylocoque* à ce micro-organisme par analogie à la forme d'une grappe de raisin observée au microscope après coloration de Gram [23].

III.3.2. Taxonomie :

Le *S. aureus* étant un organisme vivant procaryote et une bactérie à Gram positif, il se retrouve donc dans le règne Bacteria puis dans le phylum *Firmicutes*. Sa taxonomie complète le positionne dans la classe des Bacilli puis dans l'ordre des Bacilliales. En 2001, les chercheurs Garrity et Holt ont proposé de radier les *S. aureus* de la famille des

Micrococcaceae (genre *Micrococcus* et *Stomatococcus*) grâce l'analyse des séquences de la sous-unité 16S de l'acide ribonucléique ribosomique (ARNr 16S) ainsi que d'autres analyses génétiques. Sa position taxonomique est maintenant bien définie et il a une famille à son nom : *Staphylococcaceae*. Cette famille comporte les genres *Gemella*, *Jeotgalicoccus*, *Salinicoccus*, *Macrococcus*, ainsi que le plus important le genre *Staphylococcus*. On retrouve donc *S. aureus* dans le genre *Staphylococcus* [24].

III.3.3.Habitats :

Staphylococcus aureus est habituellement au niveau du nasopharynx et zones humides comme les plis aine et aisselles. Certaines populations peuvent avoir un taux de la colonisation a augmenté comme les travailleurs de la santé, les patients sous hémodialyse, diabétique, accro à la drogue par injection, etc... Pour peser que *St. aureus* a de nombreux facteurs de virulence, peut s'accommoder de l'hôte humain dans le cadre de sa flore normale sans causer de dégâts. Il y a des occasions dans que cet équilibre peut se briser. Dans les narines, les transporteurs peuvent transfert des bactéries à différents secteurs de la peau, bien que généralement il n'y a résistance à la colonisation de la peau intacte. Cependant, un traumatisme (plusieurs fois inaperçu) peut donner une porte d'entrée pour le micro-organisme. En cas d'infection, donc, peut être plusieurs fois d'origine endogène [19].

III.4.Antimicrobiens :

Un antimicrobien est un agent qui tue les microorganismes ou inhibe leur croissance. Les médicaments antimicrobiens peuvent être regroupés selon les microorganismes qu'ils agissent principalement en regard. Par exemple, les antibiotiques sont utilisés contre les bactéries et antifongiques sont utilisés contre les champignons. Ils peuvent aussi être classés selon leur fonction. Des agents qui tuent les microbes sont appelés microbicide, tandis que ceux qui simplement inhiber leur croissance sont appelés biostatiques. L'utilisation de médicaments antimicrobiens pour traiter l'infection est appelée chimiothérapie antimicrobienne, tandis que l'utilisation de médicaments antimicrobiens pour prévenir l'infection est comme prophylaxie antimicrobienne [18].

Chapitre IV
Technique d'analyse

IV.1.Chromatographie sur couche mince (CCM) :

La chromatographie sur couche mince est une technique d'analyse extrêmement utile. On l'utilise en générale pour suivre l'avancement des réactions, connaître la composition de fraction séparée sur colonne ou contrôler la pureté des produits. Il existe différentes sortes de plaques et d'adsorbants. Parmi les plaques commerciales, certaines sont traitées par substance fluorescente qui permet la révélation en UV. Les adsorbants peuvent être : les gels de silice, ce sont de loin les plus courants; l'alumine, fréquemment utilisée pour l'analyse de substances basique. L'adsorbant peut être déposé sur différents supports : plaques d'aluminium, de plastique ou de verre [25].

Les rapports des hauteurs de migration du composé et du front de l'éluant est appelé rapport frontale, noté R_f défini par le rapport suivant :

Dans lequel:

$d_{\text{substance}}$: Distance parcourue par le composé (mesurée au centre de la tache).

d_{solvant} : Distance parcourue par le front du solvant.

L'éluant doit être choisi de telle sorte que produits et réactifs aient des R_f différents, afin de pouvoir les distinguer sur plaque [25].

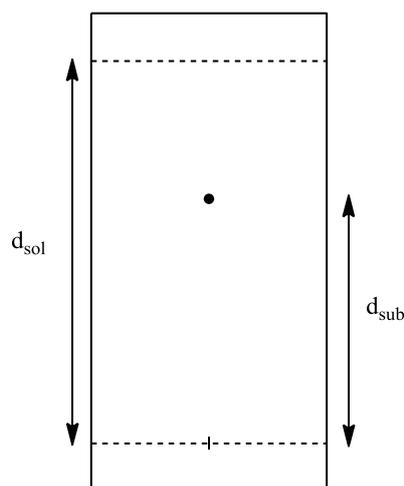


Figure 17: Plaque de CCM (chromatographie sur couche mince)

IV.3. Spectrophotométrie UV-Visible :

La spectroscopie d'absorption dans l'UV et le visible est une méthode très commune dans les laboratoires. Elle est basée sur la propriété des molécules d'absorber des radiations lumineuses de longueur d'onde déterminée [26].

IV.3.1. Domaine spectrale :

Le domaine UV-visible s'étend environ de 800 à 10 nm. Il est divisé en trois parties:

- le visible: 800 nm - 400 nm
- l'UV-proche: 400 nm - 200 nm.
- l'UV-lointain : 200 nm - 10 nm.



Figure 18 :L'appareil Spectrophotométrie UV-Visible

IV.3.2.Principe :

Dans une molécule, les transitions électroniques UV-visibles mettent en jeu les énergies les plus importantes de la chimie (environ de 13000 à 50000 cm^{-1} soit 160 à 665 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$). L'ordre de grandeur des énergies mises en jeu est celui des énergies de liaison des molécules et ces rayonnements peuvent parfois provoquer des ruptures de liaisons. Plus généralement, ils provoquent des transitions électroniques entre les différents niveaux d'énergie des molécules [26].

IV.3.3. Loi d'absorption de la lumière - loi de BEER-LAMBERT :

Soit une lumière monochromatique traversant une solution absorbante de concentration C contenue dans une cuve d'épaisseur l .

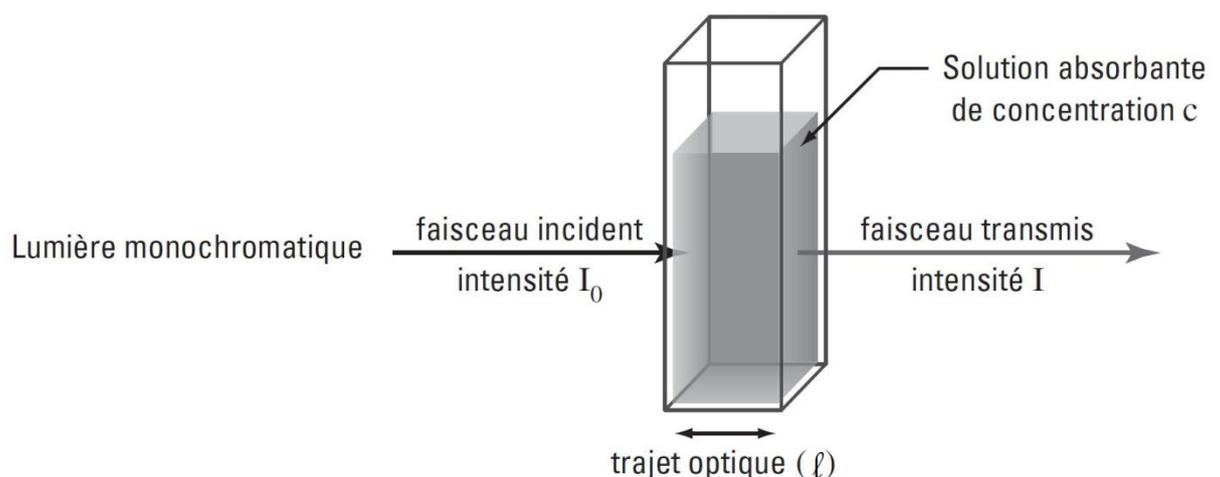


Figure 19: Le fonctionnement de l'appareil UV-Visible

Une partie de ce rayonnement sera absorbée par l'échantillon et une partie sera transmise. Bouguer, Lambert et Beer ont étudié les relations [26] qui existent entre I_0 et I : l'intensité d'une lumière monochromatique traversant un milieu où elle est absorbée décroît de façon exponentielle :

$$I = I_0 e^{-klC}$$

* I_0 est l'intensité de la lumière incidente

* I est l'intensité après passage à travers la cuve contenant la solution (intensité transmise).

* l est la distance traversée par la lumière (épaisseur de la cuve) (en cm).

* C est la concentration des espèces absorbantes.

* k est une constante caractéristique de l'échantillon.

Cette équation peut se réécrire $\log(I_0/I) = k l C / 2.3 = \epsilon l C$

* $\log(I_0/I)$ est appelé **absorbance (A)**.

* $I/I_0 = T$ est **la transmission**

* % T est **la transmittance**

* ϵ est le **coefficient d'extinction molaire** ; c'est une caractéristique de la substance étudiée à une longueur d'onde donnée. Si C'est la molarité, ϵ est en $L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$.

On obtient alors la relation connue sous le nom de **loi de Beer-Lambert** :

$$A = - \log T = \epsilon l C$$

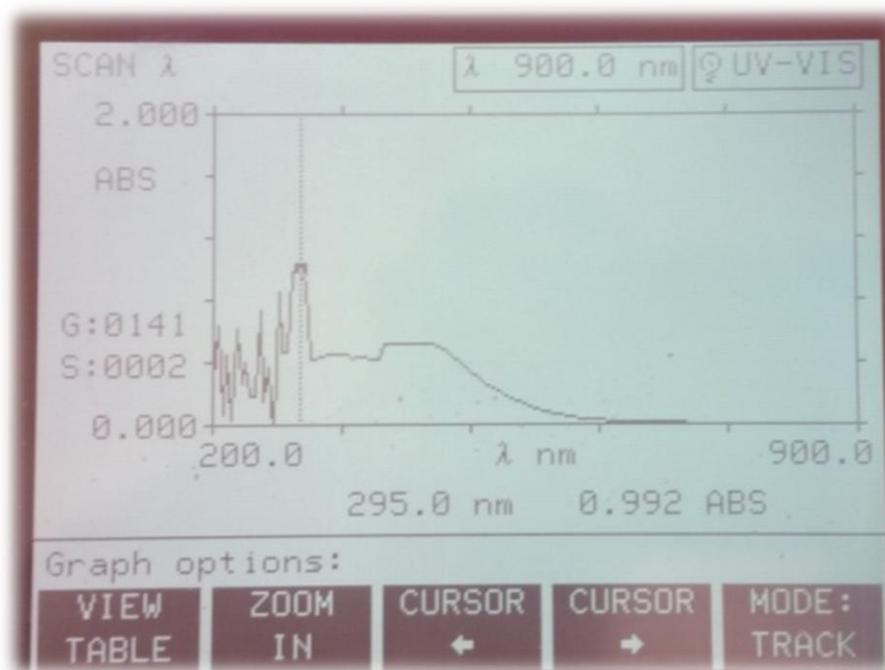


Figure 20 : Spectre d'absorbance pour le Complexe A₁

IV.2. Spectrophotométrie infrarouge IR :

IV.2.1. Principe :

Les techniques de spectrophotométrie infrarouge sont utilisées pour la détermination des groupements fonctionnels permettant de proposer la structure. Chaque liaison présente des vibrations caractéristiques de fréquence bien déterminée [27]. Dans les conditions normales de température et de pression, les atomes et les groupements fonctionnels constituant le composé sont exposés à un rayonnement électromagnétique. Sous l'effet d'un rayonnement électronique infrarouge, les liaisons moléculaires absorbent une partie de cette énergie et vibrent selon les mouvements de différents types (vibrations d'élongation ou de déformation).

Le domaine infrarouge, dans lequel se trouvent les énergies de vibration des liaisons moléculaires, est divisé en trois zones [28]:

- proche infrarouge : $\lambda = 0.8$ à 2.5 nm (ou $\nu = 4000$ à 12500 cm^{-1}).
- moyen infrarouge : $\lambda = 2.5$ à 25 nm (ou $\nu = 400$ à 4000 cm^{-1}).
- lointain infrarouge : $\lambda = 25$ à 1000 nm (ou $\nu = 10$ à 400 cm^{-1}).

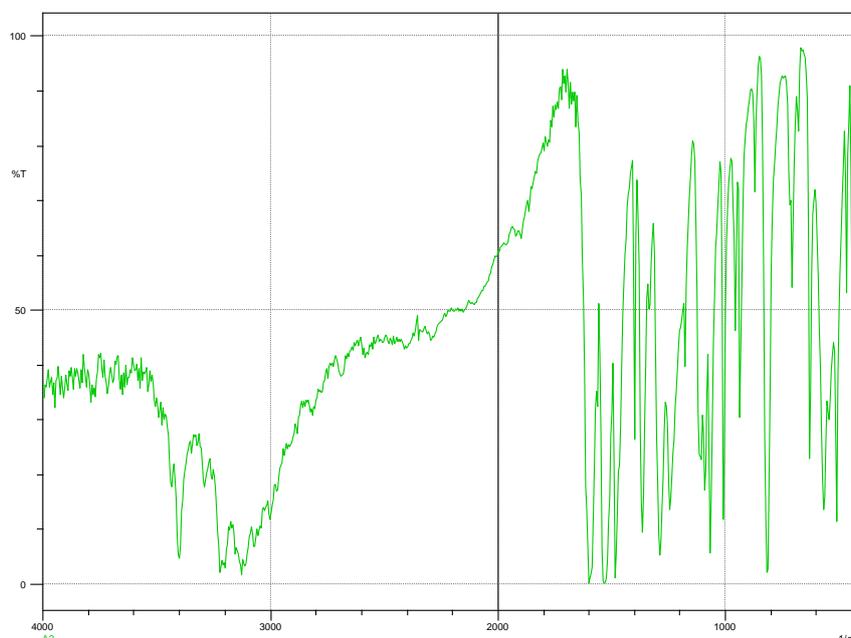


Figure 21 : Spectre d'infrarouge pour le complexe A₂

Chapitre V

Matériel et méthodes

V.1.Réactifs et Produits :**Tableau 1 :** Liste de réactif et produits

Réactif	Pf (°c)	Pureté %	Origine
4-Hydroxy benzaldéhyde	114-116	98	Sigma-Aldrich
4-Chloro benzaldéhyde	48-50	97	Sigma-Aldrich
4-Bromo benzaldéhyde	56-58	99	Sigma-Aldrich
Thiosemicarbazide	178-180	99	Sigma-Aldrich
CuCl ₂	100	98	Sigma-Aldrich

V.2.Solvants :**Tableau 2 :** Liste de Solvants

Solvant	Pureté %	Origine
EtOH	96	Sigma-Aldrich
MeOH	99.5	Fluka
CH ₃ Cl	99	Sigma-Aldrich
Ether de pétrole	98	Sigma-Aldrich
Acétate d'éthyle	99	Sigma-Aldrich
NH ₄ OH	97	Sigma-Aldrich
HCl	98	Sigma-Aldrich
DMSO	99	Riedel-deHaën

V.3. Matériel utilisé

- Ballon 50 ml
- Réfrigérant
- Cristalliseur
- Bain d'huile
- Eprouvette graduée
- Becher
- Papier filtre
- Erlen Meyer
- Barreau magnétique
- Agitateur Magnétique
- Plaque chauffante
- Balance électrique
- Pipette pasteur
- Appareil de Banc Kofler
- Appareil UV
- Appareil IR
- La lampe UV
- Plaque CCM

V.4. Synthèse :

V.4.1. Synthèse des Ligands (Base de Schiff) :

Les produits de thiosemicarbazide ont été préparés selon la réaction suivante :

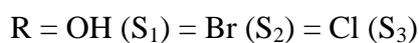
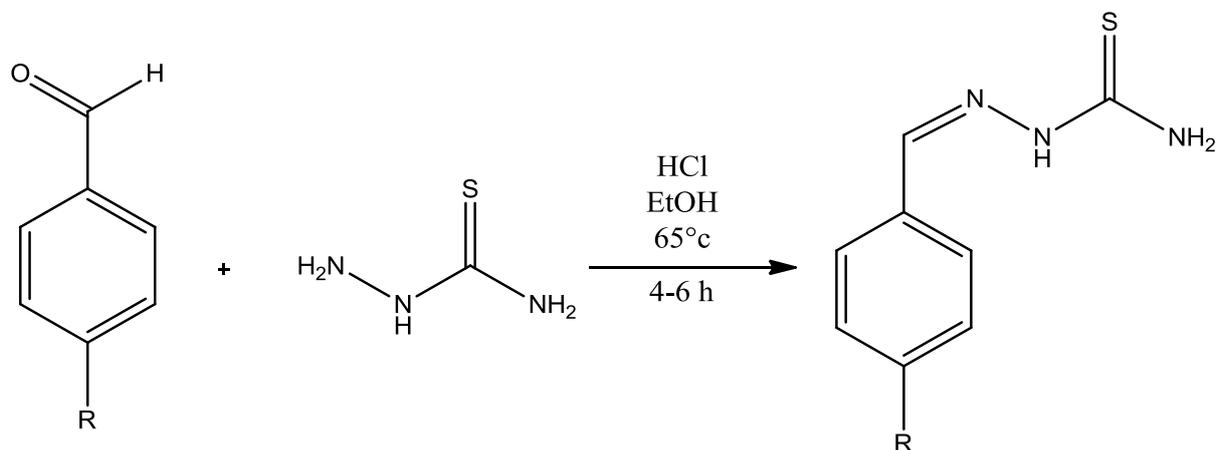


Figure 22 : La réaction de la synthèse de ligands base de Schiff

Les différents substituants sont donnés dans le tableau suivant :

Tableau 3 : Liste de produits obtenus

Substituants	Produits	
4-hydroxybenzaldéhyde	S ₁	1-(4-hydroxybenzylidene) thiosemicarbazide
4-bromobenzaldéhyde	S ₂	1-(4-hydroxybenzylidene) thiosemicarbazide
4-chlorobenzaldéhyde	S ₃	1-(4-hydroxybenzylidene) thiosemicarbazide

❖ Mode opératoire :

Dans un ballon de 100 ml. On met 0.01 mole de thiosemicarbazide avec 0.01 de mole d'aldéhyde dans un volume de 20 ml d'éthanol (EtOH). On ajoute à ce mélange quelques gouttes de HCl concentré. Porter le mélange au reflux, pendant 6 h. Un précipité commence à se former. En fin de réaction on récupère notre produit par filtration.



Figure 23 : Le montage de la réaction de Ligand.

V.4.2.Synthèse des complexes base de Schiff :

Les complexes de base de Schiff ont été préparés selon la réaction suivante :

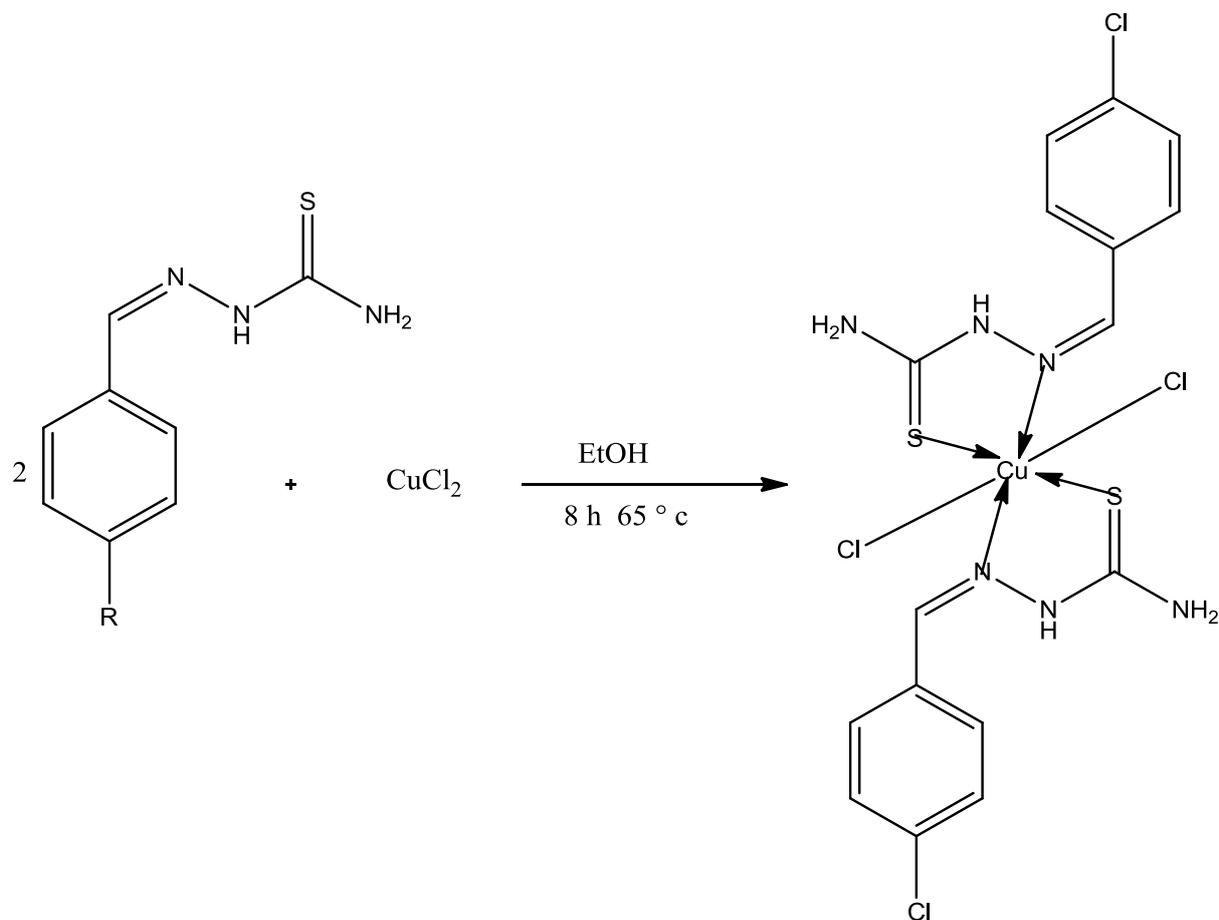


Figure 24: La réaction de la synthèse du complexe de base de Schiff et la structure suggérée du complexe

❖ Mode opératoire :

Dans un ballon de 100 ml. On met 0.02 mole du ligand (thiosemicarbazide) avec 0.01 mole avec CuCl_2 , dans 30 ml d'éthanol (EtOH). Porter le mélange au reflux. Un précipité commence à se former au bout de 8 h. Récupérer le produit par filtration.



Figure 25: La réaction du complexe portée au reflux

La réaction est suivie par CCM pour noter le changement dans la réaction avec un éluant de (éther pétrole/ acétate de éthyle) = (2/1), après 8h on observe l'apparition d'un solide et on arrête la réaction.

Refroidir la réaction à température ambiante, filtrer et laisser sécher à l'air libre, Après le séchage du produit obtenu, on a procédé à mesurer leur température de fusion sur un Bank Kofler.



Figure 26: La filtration du produit obtenu.

Les rendements et les propriétés des produits obtenus sont donnés dans le tableau du résultat dans le suivant chapitre.



Figure 27 : Le Produit obtenu (Complexe)

V.5. Activité antibactérienne :

Dans cette partie on a étudié l'activité antibactérienne de les complexes on a synthétisé dans la partie précédente (les complexes A₂ et A₃) sur un différent type de bactérie *Staphylococcus aureus*.

Les microorganismes étudiés :

Tableau 4 : Les microorganismes étudiés dans notre travail

Nom de la souche	ATCC	morphologie	Gram	famille	source	Codage
<i>Staphylococcus aureus</i>	25923	Cocci	+	<i>Micrococaceae</i>	I.P	B₁
<i>Staphylococcus aureus</i> LGA 251 mec « C »	43300	Cocci	+	<i>Micrococacea</i>	I.P	B₂
<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA M450 11C6B1455MA	43300	Cocci	+	<i>Micrococaceae</i>	I.P	B₃

I.P : Institut Pasteur

A.T.C.C: American Type Culture Collection

❖ Mode opératoire :

- Nous vider la gélose Mueller Hinton sur les boîtes pétri à raison de 15 ml par boîte. On laisse la gélose Mueller Hinton refroidir et solidifier sur la paillasse.
- Ensemencement de la bactérie : un écouvillon stérile est plongé dans la souche de bactérie, il est passé sous forme de stries sur la surface de la gélose Mueller Hinton.
- On a dilué notre produit (Le complexe) dans le DMSO ainsi 1g de la produit est dilué dans 1ml de ce solvant.
- Chaque boîte de pétri, contient en plus du disque imprégné du produit, un disque imprégné de DMSO. Et mises à l'étuve à la température de 37°C pendant 24h.
- La lecture : La lecture se fait par la mesure du diamètre de la zone d'inhibition (halo clair) autour de chaque disque à l'aide d'un pied à coulisse ou une règle en (mm). Les résultats sont exprimés par le diamètre de la zone d'inhibition.



Figure 28 : Pied à coulisse électronique

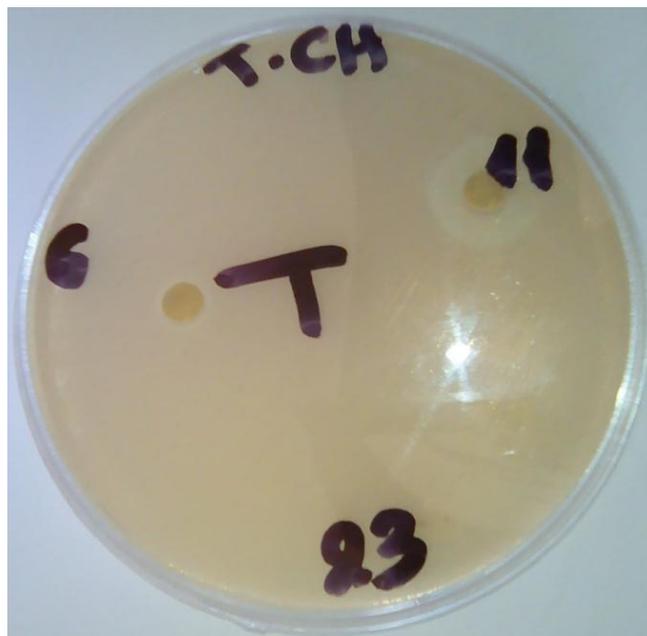


Figure 29 : L'observation d'une zone inhibitrice pour le complexe A_3 sur la souche « B_1 »

On a observé un résultat positive pour le complexe A_3 dans la figure précédente et on observé une zone dans le symbole « 11 » (Figure 28), et pour cela on a commencé l'étude pour en savoir la concentration minimale effectue sur les bactéries.

Les résultats de cet test sont donnés dans le tableau du résultat dans le suivant chapitre.

V.5.1.Evaluation quantitative du pouvoir antibactérien :

- **Détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) :**

La CMI correspond à la première concentration à partir de laquelle aucune croissance bactérienne n'est observée. Et après la dilution de notre produit et l'ensemencement de la bactérie.

- Des dilutions allant de 10% à 0.039% sont préparés comme suit :
- 0.5 ml du produit est ajouté à 0.5ml de DMSO ce qui constitue la solution mère à 10%. (Premier tube) (Bien mélanger au vortex).
- Verser la moitié du premier tube c'est-à-dire 0.5ml dans un deuxième tube et ajuster avec 0.5 ml de DMSO pour la dilution à 5%, continuer jusqu'à la dilution 0.039% en prenant le soin de bien mélanger au vortex entre chaque dilution.

- **Détermination de la concentration minimale bactéricide (CMB) :**

La CMB a été définie comme étant la plus faible concentration de l'agent (le complexe) qui ne laisse que 0.01% ou moins de survivants de colonies (bactérie) initiales comparaison avec les témoins après 24h de culture à 37°C.

- Pour connaître la nature de l'activité antibactérienne, les boîtes des premières concentrations où aucune croissance bactérienne n'est observée font l'objet d'un repiquage sur milieu Muller Hinton neuf, et incubées à 37°C pendant 24h.
- Le produit est dit bactéricides lorsqu'il tue la bactérie, alors que lorsqu'il inhibe la croissance, il est appelé bactériostatiques.

Les résultats de CMI et CMB sont donnés dans le chapitre suivant.

Chapitre IV

Résultats et Discussion

Dans ce chapitre, On a discuté les résultats obtenus dans le chapitre précédent.

1. Synthèse :

Les résultats des produits obtenus dans les réactions faites sont donnés dans les deux tableaux suivant:

Tableau 5 : les résultats obtenus des produits base de Schiff préparés

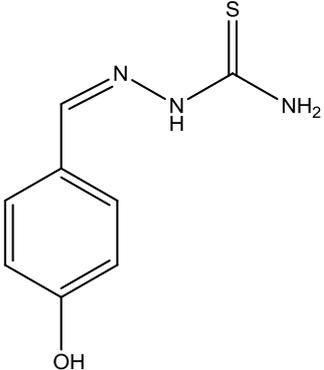
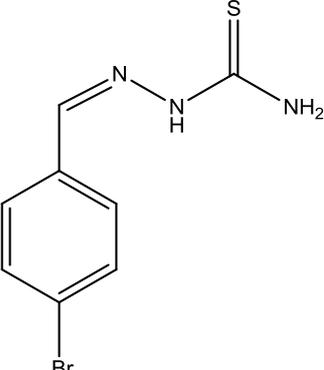
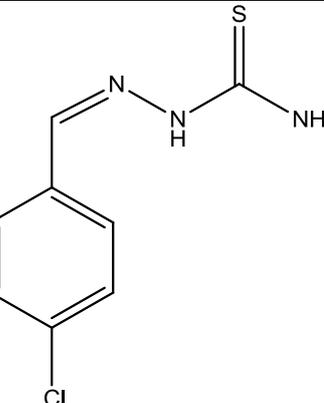
Base de Schiff	Structures	Rendements (%)	Temps (h)	T ⁰ de fusion (°C)
S ₁		70	≈ 6	232-234
S ₂		82	≈ 6	220-222
S ₃		85	≈ 6	214-216

Tableau 6 : les résultats obtenus des produits des complexes préparés

Complexes	Structures	Rendements (%)	Temps (h)	T ⁰ de fusion (°C)	λ max (nm)	R _f
A ₁		75	≈ 8	252-254	295	0.60
A ₂		85	≈ 8	234-236	290	0.63
A ₃		80	≈ 8	242-244	285	0.65

Discussion :

La synthèse des ligands se réalise par la condensation d'un aldéhyde substitué avec le thiosemicarbazide dans l'éthanol et les rendements obtenus varient de 70-85 %.

Les Complexes obtenus A_1 , A_2 , A_3 ont été préparés par la complexation d'un thiosemicarbazide base de Schiff [1-(4-hydroxybenzylidène) thiosemicarbazide et 1-(4-hydroxybenzylidène) thiosemicarbazide et 1-(4-hydroxybenzylidène)thiosemicarbazide] avec le $CuCl_2$ dans l'éthanol et les rendements obtenus varient entre 75-85 %.

Une première confirmation des composés obtenus est faite par suivie par CCM, mesure des points de fusion et des valeurs de l'absorption maximale λ_{max} . afin de bien confirmer la structure des produits préparés on a fait recours à l'utilisation de la spectroscopie IR, et on a obtenu les spectres dans les figures représentées en-dessous.

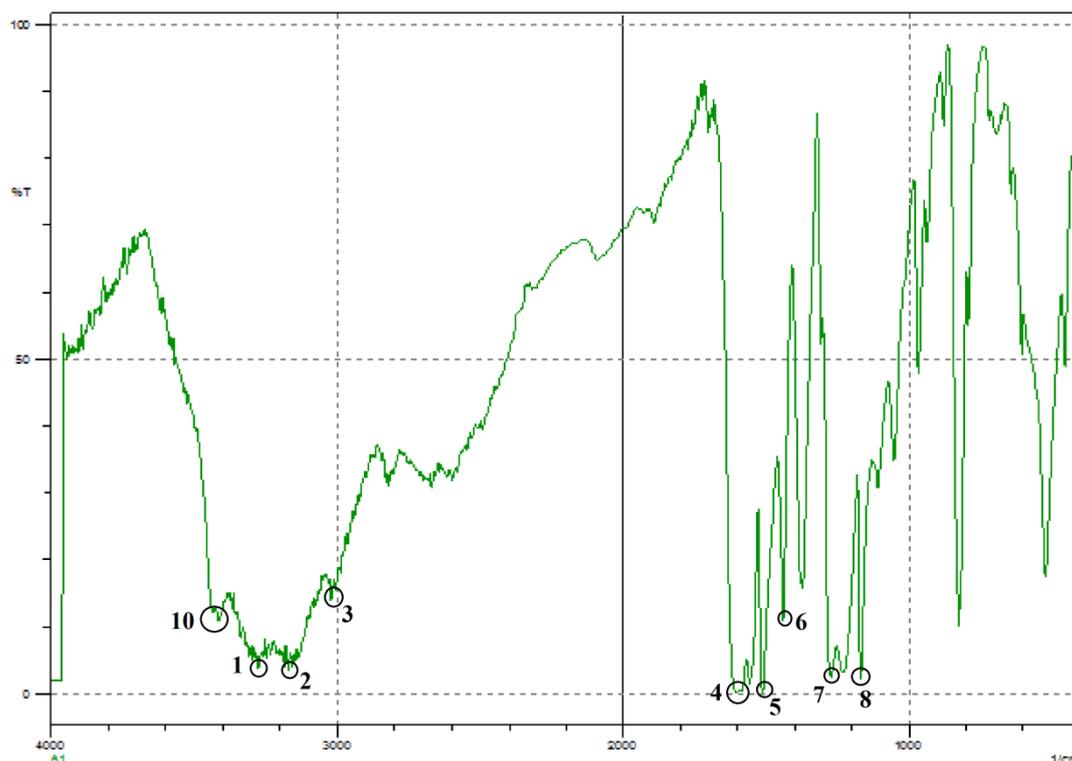


Figure 30 : IR spectre du complexe A_1

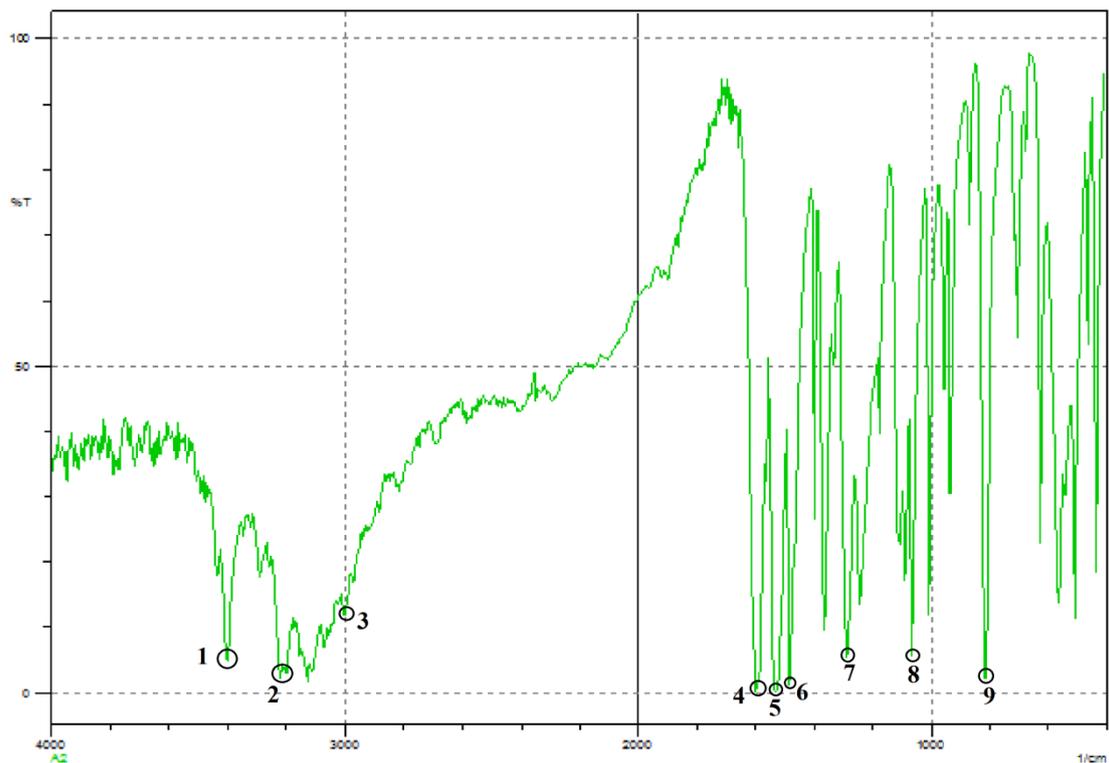
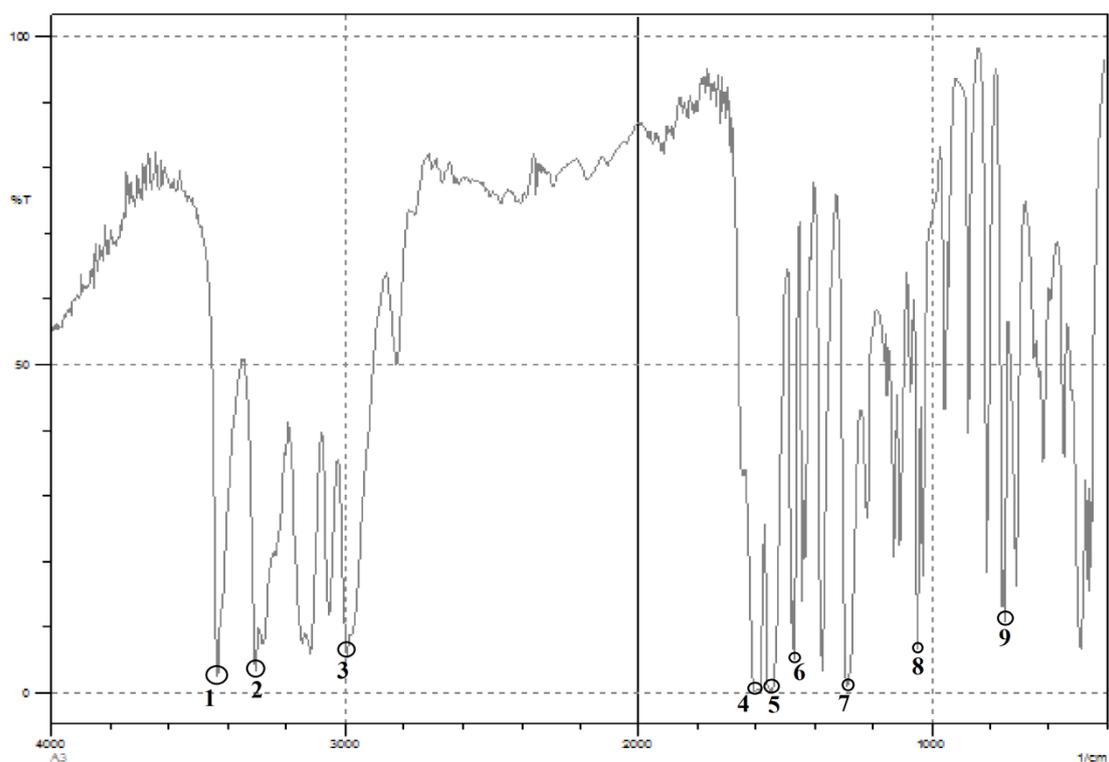
Figure 31 : IR spectre du complexe A₂Figure 32 : IR spectre du complexe A₃

Tableau 7 : Infrarouges données spectrales

Bonde/complexe	NH ₂	N-H	C-H	C=S	C=N	C=C	C-N	N-N	C-X	OH
Codage	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
A ₁	3428	3152	3020	1604	1582	1444	1256	1192	/	3325
A ₂ (Cl)	3410	3217	3012	1600	1572	1489	1292	1085	813	/
A ₃ (Br)	3442	3122	2998	1602	1556	1485	1289	1054	782	/

2. L'activité antibactérienne :

Afin de bien valoriser les produits préparés, on a procédé à une série de tests bactériologiques contre le germe *Staphylococcus aureus*. Les résultats des tests des complexes sur les différentes souches sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau 8 : Les résultats du test antibactérien

	B ₁	B ₂	B ₃
A ₂	9.34 mm	8.81 mm	9.41 mm
A ₃	16.25 mm	14.07 mm	8.45 mm
Témoin (DMSO)	8 mm	8 mm	8 mm

- Non sensible (-) ou Résistante: Diamètre < 8 mm
- Sensible (+): Diamètre compris entre 9 à 14 mm
- Très sensible (++) : Diamètre compris entre 15 à 19 mm
- Extrêmement sensible (+++) : Diamètre > 20 mm

On observe que l'effet du complexe A₃ sur les souches B₁ et B₂ est plus fort que le complexe A₂. Et de cela on peut dire que le complexe A₃ a la capacité d'inhiber les bactéries B₁ et B₂.

Afin de savoir si cette efficacité élimine les bactéries ou juste inhibe leur croissance. Donc nous effectuons un autre test appelé l'évaluation quantitative du pouvoir antibactérien qui est divisé en deux tests (CMI) et (CMB).

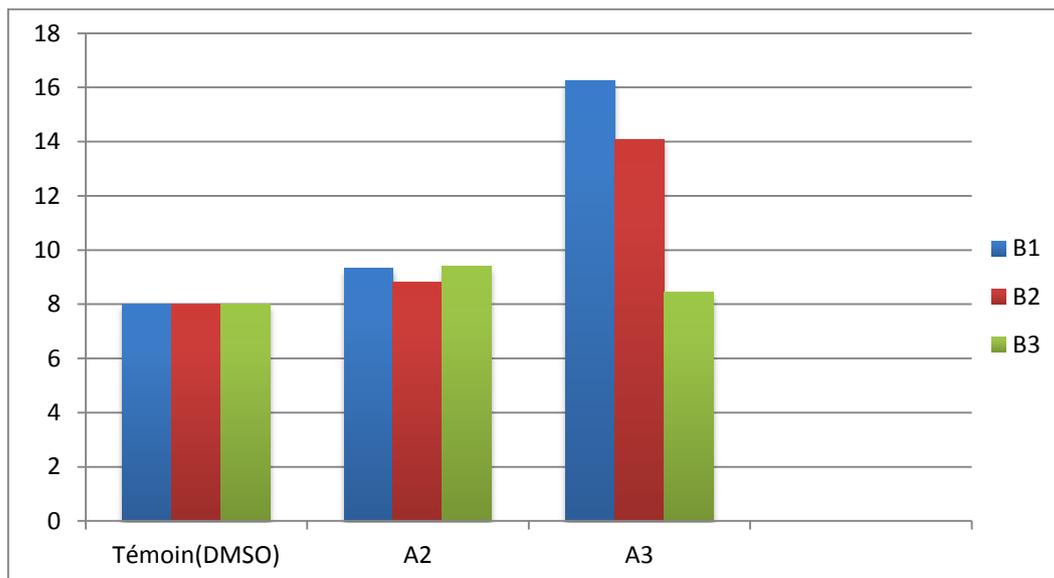


Figure 33 : diagramme de diamètre pour Les résultats du test antibactérien

2.1. Les résultats de l'évaluation quantitative du pouvoir antibactérien :

D'autres tests sur les mêmes souches sont effectués pour déterminer la concentration minimale (CMI) du complexe **A₃**, qui présente une activité antibactérienne.

Les résultats obtenus sur le CMI sont donnés dans le tableau suivant :

Tableau 9 : Résultats de test (CMI)

Souche / [] %	B ₁	B ₂	B ₃
10 %	–	–	–
5 %	–	–	–
2.5 %	–	–	–
1.25 %	–	–	–
0.625 %	–	–	–
0.312 %	–	–	–
0.156 %	–	–	–
0.078 %	–	–	–
0.039 %	+	+	+
Témoign(DMSO)	+	+	+

⊕ : Concentration non résistant

⊖ : Concentration résistant

On observe que la concentration minimale du complexe A3 a une valeur de 0.078 qui est efficace en vers les trois types de bactéries.

La concentration minimale bactéricide (CMB) pour le même complexe A3 a été aussi étudiée, et les résultats sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau 10 : Les résultats de test (CMB)

Souche / [] %	B ₁	B ₂	B ₃
10 %	–	–	–
5 %	–	–	+
2.5 %	–	+	+
1.25 %	–	+	+
0.625 %	–	+	+
0.312 %	–	+	+
0.156 %	+	+	+
0.078 %	+	+	+

En résumé, les résultats de l'étude de l'activité antibactérienne pour les complexes synthétisés sont donnés dans le tableau suivant:

Tableau 11 : Les résultats de l'étude de l'activité antibactérienne

Souche	CMB	CMI	CMB/CMI	Conclusion
B ₁	0.312 %	0.078 %	4	bactériostatique
B ₂	5 %	0.078 %	64.1	bactériostatique
B ₃	10 %	0.078 %	128.2	bactériostatique

A partir de ces résultats, on trouve que le complexe A₃ inhibe l'évolution des bactéries pour les trois types utilisés.

Conclusion

Au cours de ce travail nous avons préparé des complexes dérivés de thiosemicarbazide et testé leur activité antibactérienne.

La première partie comprend deux étapes de synthèse, une première étape concerne la préparation des Ligands (imine-thiosemicarbazide), par une réaction de condensation d'un aldéhyde substitué avec le thiosemicarbazide et une deuxième étape pour préparer les complexes de thiosemicarbazide par une réaction des ligands obtenus avec le CuCl_2 .

Le succès des réactions de complexation est jugé par les rendements obtenus qui varient entre 75-85 %. Les résultats obtenus sont très satisfaisants dans les conditions de travail utilisées. Afin de bien confirmer les résultats obtenus des analyses RMN sont nécessaires pour bien accomplir le travail.

A la fin nous avons fait une série de tests bactériologiques sur les complexes synthétisés pour savoir s'ils sont efficaces sur certaines bactéries. Les résultats obtenus montrent que le complexe synthétisé A_3 a une efficacité positive sur les bactéries étudiées et qu'il inhibe l'évolution de ces bactéries.

Références

- [1] Kusai Al Omar, Synthèse, caractéristique structurale de complexes de thiosemicarbazones et oximes mono et bi fonctionnelles d'aldéhyde thiophénique avec des métaux de transition. Etude de propriétés biologique, thèse de doctorat (Chimie inorganique), école doctorat Venam, université d'Angres Arras, France(2012) p 1.
- [2] Benhamed Karima, Contribution a l'étude structurale par diffraction des RX et par modélisation moléculaire du complexe de Ni(II) dérive de Cinnamaldéhyde Thiosemicarbazone, Mémoire de magister (Chimie théorique et modélisation moléculaire), faculté de sciences département de chimie université abou-bekar belkaid, Tlemcen (2010) p 7.
- [3] Bineshmarvasti M, Sharifzadeh M, Jalilian AR, Soltaninejad K, Shafiee A. Syntheses and anticonvulsant activity of N4-substituted triazolylthiazoles. *Daru* 2003; 11:74-78.
- [4] Siwek A, Stefanska J, Dzitko K, Ruszezak A. Antifungal effect of 4 arylthiosemicarbazides against *Candida* species. Search for molecular basis of antifungal activity of thiosemicarbazide derivatives. *J. Mol. Model* 2012; 18:4159-417.
- [5] Casas, J. et al. *A structural review. Coord. Chem. Rev.*, **2000**, 209(1), 197–261.
- [6] Gopalakrishnan M, Sureshkumar P, Thanusu J, Kanagarajan V. Unusual formation of N-hydroxy-3,3-dimethyl-2,6-diarylpiperidin-4-one and its thiosemicarbazide derivative – synthesis and antimicrobial activity. *Pharmaceutical Chemistry Journal* 2008; 42(5):271-276.
- [7] Cardiaa MC, Distinto S, Maccioni E, Plumitallo A, Saddi M, Sanna ML et al. Isonicotinoylhydrazothiazoles and isonicotinoyl-N4-substituted thiosemicarbazides: synthesis, characterization, and anti-mycobacterial activity. *J. Heterocycl Chem.* 2006; 43:1337-1342.
- [8] Plech T, Wujec M, Siwek A, Kosikowska U, Malm A. Synthesis and antimicrobial activity of thiosemicarbazides, s-triazoles and their Mannich bases bearing 3 chlorophenyl moiety. *Eur J Med Chem* 2011; 46:241-248.
- [9] Sheikhy M, Jalilian AR, Novinrooz A, Motamedi-Sedeh F. Synthesis and in vitro antibacterial evaluation of some thiosemicarbazides and thiosemicarbazones. *J. Biomedical Science and Engineering* 2012; 5:39-42.

[10] Barcelos RP, de Lima Portella R, da Rosa EJP, de Souza Fonseca A, Bresolin L, Carratu V et al. Thiosemicarbazone derivate protects from AAPH and Cu²⁺-induced LDL oxidation. Life Sciences 2011; 89(1-2):20–28

[11] Siwek A, Stefanska J, Dzitko K, Ruszezak A. Antifungal effect of 4-arylthiosemicarbazides against Candida species. Search for molecular basis of antifungal activity of thiosemicarbazide derivatives. J. Mol. Model 2012; 18:4159-4170.

[12] Jain PC, Prakash NPS, Kinthada MMS, Jain MC. Synthesis of 4-benzylamidothiosemicarbazide and its thiosemicarbazones vis-à-vis their antifungal Activity. International Journal of Pharmacy & Technology 2010; 2(3):726-734.

[13] Li ZC, Chen LH, Yu XJ, Hu YH, Song KK, Zhou XW et al. Inhibition kinetics of chlorobenzaldehyde thiosemicarbazones on Mushroom tyrosinase. J. Agric. Food Chem.

[14] Kauffman, George B. *Coordination Chemistry: A Century of Progress*. Washington, DC: American Chemical Society(1994).

[111] W. Derafa, de nouveaux complexes de bases de Schiff de métaux de transition non asymétrique (manganés ou fer) contenant un résidu moléculaire électopolymérisable. Mémoire de magistère (chimie), Département de chimie, Faculté des Sciences, Université Ferhat Abbas-Sétif (2010) p 123.

[15] F.Fenanir, Synthèse et caractéristaion de nouvelles molecules a effet therapeutique contenant des ligands (base de Schiff). Mémoire de magistère (Génie Pharmaceutique),Département de Génie des Procédés, Faculté des Sciences de l'ingénieur, Université Ferhat Abbas-Sétif (2009) p 11-21.

[16] Kusai AlOmar, Synthèse, caractéristique structurale de complexes de thiosemicarbazones et oximes mono et bifonctionnelles d'aldéhyde thiophénique avec des métaux de transition. Etude de propriétés biologique, thèse de doctorat (Chimie inorganique), école doctorat Venam, université d'Angres Arras, France(2012) p 4.

[17] Monika Tyagi, Sulekh Chandra, Prateek Tyagi, Mn(II) and Cu(II) complexes of a bidentate Schiff's base ligand: Spectral, thermal, molecular modelling and mycological studies, Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy Volume 117(2014) P 6 Disponible sur : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1386142513008226>

[18] Miller-Keane Encyclopedia & Dictionary of Medicine, Nursing, and Allied Health, Seventh Edition. © 2003 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc.

[19] Bach. Fatima Cecilia Barbarán Urresti, PARA OPTAR POR EL TÍTULO PROFESIONAL DE QUÍMICO FARMACÉUTICO, de la région de LORETO, Pérou, thèse de doctorat (Chimie pharmaceutique), Faculté de pharmacie et de biochimie Universidad national de la amazona peruana Iquitos-Perù (2014) p 25.

[20] Matthieu Eveillard, Politique de dépistage de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline à l'admission : adaptation à la diversification des facteurs de risque de portage, conséquences de cette politique pour les indicateurs de surveillance et la transmission, thèse de doctorat (Biologie cellulaire), école doctorat d'Angres, université d'Angres Arras, France(2007) p 18.

[21] Guillaume VIEU, Diversité génétique des isolats de *Staphylococcus aureus* producteurs de toxine de Panton-Valentine isolés au CHU de Toulouse, thèse de doctorat (biologie médicale), faculté des sciences pharmaceutiques, université Toulouse III- Paul Sabatier, (2014) p 20.

[22] Microbe World, Gram-stained *Staphylococcus aureus*. (approx. X 1000), October 11, 2011, [photo]In : *Staphylococcus aureus*, Microbe World Disponible sur : http://www.microbeworld.org/index.php?option=com_jlibrary&view=article&id=7611

[23] Durand Géraldine, Caractéristique, épidémiologie et pathogénie d'un clone de *Staphylococcus aureus* résistance à la méticilline portant le gène de la toxine du choc toxique Staphylococcique (TSST-1), thèse de doctorat, école doctorat E2M2, l'université de lyon(2009) p 12.

[24] Robert David, *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) : généralités, antibiotiques actifs, résistances acquises, et implication en pathologie communautaire illustrée par l'exemple des infections acquises au cours de la pratique sportive, thèse de doctorat (Chimie Pharmaceutique) Département Pharmacie, Université Angers, (2013) p 21.

[25].D. Kealey, P. J. Haines, *Analytical Chemistry*, BIOS, Oxford UK, **2002**, p. 131-136.

[26] LABO, *le guide pratique ciba du laboratoire de chimie*, 2^o édition, livre total S.A. Lausanne, Polytechnica Paris, **1994**. 812 pages (en particulier p 274-275).

[27] Horn A. (1998). *Spectroscopy for surface science*. Edition John Wiley, New York.

[28] Lecloux A. (1981). *Catalysis science and technology*. Edition Springer-Verlag, Berlin.

Résumé :

Des complexes de cuivre thiosemicarbazides à préparé avec des bons rendements selon une réaction de condensation d'un thiosemicarbazide avec, 4-hydroxybenzaldéhyde, 4-chlorobenzaldéhyde, 4-bromobenzaldéhyde dans la première étape, et dans la deuxième étape une réaction de complexation en ajoutant de $CuCl_2$, Les réactions ont été suivies par CCM mesure des points de fusion et mesure de l'absorbance maximale λ_{max} , tous les composés ont été caractérisés par analyse élémentaire, spectroscopiques infrarouge et a la fin une étude de l'activité antibactérienne pour les complexes synthétisés .

Mots clés : Thiosemicarbazides - Complexe - Cuivre - Activité antibactérienne.

Abstract :

Complexes of copper thiosemicarbazides to prepared with good yields by reaction of condensation of a thiosemicarbazide, 4-hydroxybenzaldehyde, 4-chlorobenzaldehyde, 4-bromobenzaldehyde in the first step, and in the second step a reaction of complexation by adding $CuCl_2$, reactions have followed by CCM measurement of melting points and measuring the absorbance maximum λ_{max} , all compounds have been characterizing by elemental analysis , infrared spectroscopic, and at the end a study of antibacterial activity for the synthesized complexes.

Key words: Thiosemicarbazides - complex - copper - antibacterial activity.

ملخص :

معقدات ثيوسيميکاربازيديس النحاس تم اعدادها مع مردودية جيدة وفقا لتفاعل تكثيف ثيوسيميکاربازيدي، 4-هيدروكسيبنزالديهي، تشلوروبينزالديهي، 4-بروموبينزالديهي في الخطوة الأولى، وفي الخطوة الثانية تفاعل تعقيد عن طريق إضافة ثنائي كلوريد الكلور .
تم متابعة التفاعلات بالكروماتوغرافيا و تم حساب نقطة الانصهار و قياس أقصى قيمة امتصاص λ_{max} ،
تم التأكد من المركبات عن طريق تحليل الأشعة تحت الحمراء الطيفية ، و في النهاية دراسة لفاعلية المركبات المحضرة ضد البكتيريا.

الكلمات الرئيسية : ثيوسيميکاربازيديس-معقد-النحاس-النشاط المضاد للبكتيريا.