

GLOSSAIRE

IUPAC : l'union Internationale de chimie pure et appliquée

TTSC : thiophénaldéhyde de thiosemicarbazone

DTDB : dithiodibenzaldéhyde

ADN : l'acide désoxyribonucléique

NC : nombre de coordination

Ln : lanthane

ARN : acide ribonucléique

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
PARTIE I : LES THIOSEMICARBAZONES	2
I. GENERALITE SUR LES THIOSEMICARBAZONES	2
II. METHODES DE SYNTHESE DES THIOSEMICARBAZONES	2
III. PRESENTATION DES THIOSEMICARBAZONES	4
PARTIE II : LES LANTHANIDES	15
I. DEFINITION DES LANTHANIDE	15
II. Propriétés fondamentales des Ln (III)	15
PARTIE III : ETUDES BIOLOGIQUES DES COMPLEXES LANTHANIDIQUES AVEC LES THIOSEMICARBAZONES	18
I. Introduction.....	18
II. PROPRIETES BIOLOGIQUES DES THIOSEMICARBAZONES	19
III. COMPLEXES DE LANTHANIDES AVEC LES THIOSEMICARBAZONES	23
CONCLUSION GENERALE	27

INTRODUCTION

Les thiosemicarbazones ont un intérêt considérable grâce à leur application pharmacologique d'une part, et à leur polyvalence en tant que ligands pour générer une grande variété de modes de coordination d'autre part [1]. Leurs importances en tant que ligands coordinateurs sont dues à la présence des atomes donneurs N et S [2].

En effet les thiosemicarbazones représentent une grande famille de molécules ayant des propriétés pharmacologiques extrêmement diversifiées, notamment dans les domaines antimicrobiens [3], anticonvulsivant [4], anti-malarique [5], antiviral [6], et surtout anti-tumoral [7-8]. Leur capacité à former des chélates avec les métaux à une grande importance dans leurs activités biologiques. Leur synthèse est très simple, souple et propre, donnant généralement des rendements élevés. Elles sont largement utilisées comme intermédiaires dans la synthèse des hétérocycles de molécules ayant une grande importance biologique.

Les thiosemicarbazones 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 thiosemicarbazones, les complexes métalliques ont été également largement étudiés pour rechercher des activités pharmacologiques potentielles. Leurs complexes métalliques se montrent généralement plus actifs que la thiosemicarbazone libre. Ceci est vérifié, en particulier, avec les complexes des métaux de transition 3d [9] et les lanthanides.

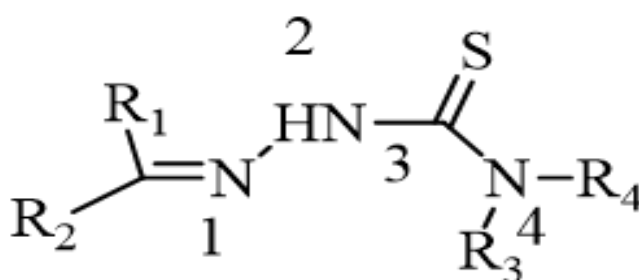
Nous allons traiter en premier lieu les thiosemicarbazones, ensuite nous allons parler des lanthanides et enfin on va faire des études biologiques des complexes lanthanidiques avec les thiosemicarbazones.

PARTIE I : LES THIOSEMICARBAZONES

I. GENERALITE SUR LES THIOSEMICARBAZONES

Les thiosemicarbazones sont une classe de composés appartenant à la famille de la base de Schiff. La structure chimique avec la numérotation de leurs atomes est représentée sur la figure 1 selon l'IUPAC [10].

Les substituants au niveau de l'azote 4-N peuvent être par exemple les atomes d'hydrogène, un groupe alkyle, ou une combinaison d'un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, aryle, ou cyclique [11].



R_1, R_2, R_3 et $R_4 = H, \text{ Aryle et Alkyl.}$

Figure 1. : Structure chimique du thiosemicarbazone

Ces composés sont généralement obtenus par la réaction de condensation de thiosemicarbazides avec des aldéhydes ou des cétones. Ils sont également connus pour leurs excellentes propriétés pour former des complexes organométalliques, ils se comportent comme des ligands chélatants [12-13].

II. METHODES DE SYNTHÈSE DES THIOSEMICARBAZONES

L'intérêt des thiosemicarbazones en chimie médicinale a stimulé le développement de nouvelles méthodes de préparation de ces molécules. Les thiosemicarbazides représentent les principaux précurseurs permettant la préparation des thiosemicarbazones, à partir des aldéhydes ou des cétones.

II.1 Synthèse des thiosemicarbazones

La synthèse des thiosemicarbazones est décrite par condensation d'un dérivé carbonyle, de type aldéhyde ou de type cétone avec les thiosemicarbazides dans un milieu alcoolique à reflux avec des quantités catalytiques d'acide [14-15]. Cette réaction est bien connue pour sa grande régiosélectivité, et elle présente généralement des rendements élevés [16, 17].

II.2 Réaction des thiosemicarbazides avec les aldéhydes aromatiques

Cukurovali et coll. [28] ont préparé les thiosemicarbazones en faisant réagir la thiosemicarbazide avec différents aldéhydes aromatiques benzéniques, avec l'acide p-toluène sulfonique comme catalyseur. La réaction est chauffée entre 60 et 70°C pendant 1 h. Les produits finaux sont obtenus avec un rendement d'environ 90 % (Schéma 1).

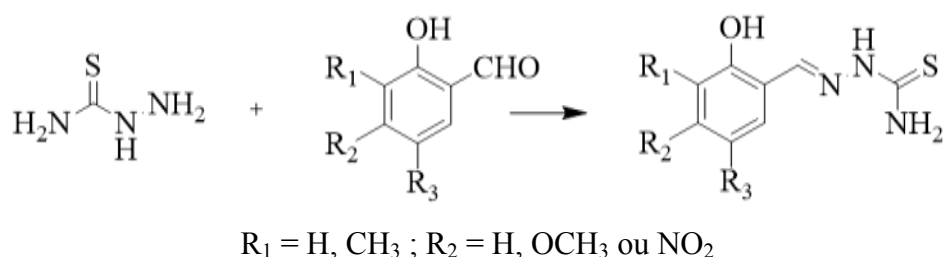


Schéma 1. : Synthèse de thiosemicarbazone par réaction des thiosemicarbazides avec les aldéhydes aromatiques

Une autre méthode de synthèse des thiosemicarbazones a été décrite par D. Mishra et coll. [19]. La réaction consiste à faire réagir 4-aryl-3-thiosemicarbazides avec des aldéhydes aromatiques. Les 4-aryl-3-thiosemicarbazones sont obtenues avec de bons rendements (Schéma 1-1).

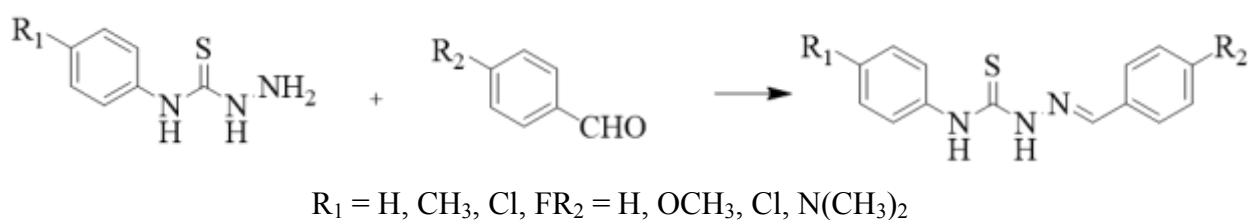
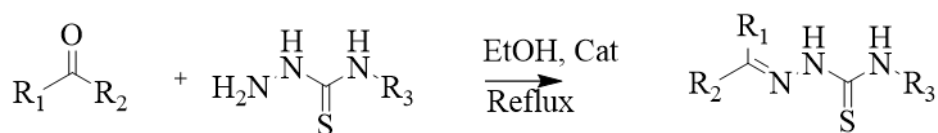


Schéma 2. : Synthèse des 4-aryl-3-thiosemicarbazones

II.3 Réaction des thiosemicarbazides avec les cétones

D'une manière similaire, la condensation des cétones avec les thiosemicarbazides donne des dérivés de la thiosemicarbazone avec de bons rendements [20-21] en présence de catalyseurs acides (HCl, AcOH) (Schéma 1-2).



$R_1 = \text{Me}, \text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4, 4\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4, 2\text{-furyl}, 2\text{-thienyl}, 3\text{-pyridyl}.$

$R_3 = \text{H}, \text{C}_6\text{H}_5 ; R_2 = \text{Me}, \text{Ph}.$

Schéma 3 : Synthèse de thiosemicarbazone par réaction des thiosemicarbazides avec les cétones

III. PRESENTATION DES THIOSEMICARBAZONES

III.1. Tautomérie

Les thiosemicarbazones présentent des formes relativement simples selon le nombre, la nature et la position des substituants. Les structures les plus simples sont représentées par la figure 2 :

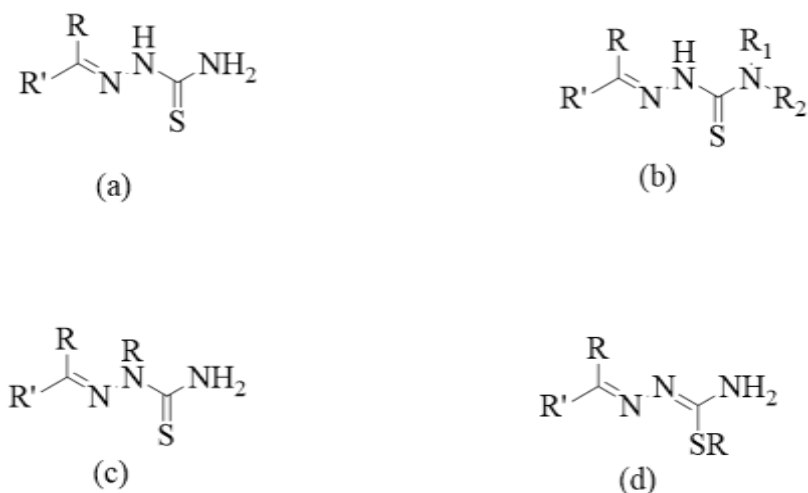


Figure 2. : Structures des thiosemicarbazones substituées

Selon les cas, il est possible de distinguer (a) :

- Les thiosemicarbazones de cétones : R et $R' =$ alkyle ou aryle
- Les thiosemicarbazones d'aldéhydes : $R =$ alkyle ou aryle et $R'' = \text{H}$
- Les thiosemicarbazones d'amides : $R =$ alkyle ou aryle et $R' = \text{NHR}''$
- Les thiosemicarbazones d'esters : $R =$ alkyle ou aryle et $R' = \text{OR}''$

Il est possible d'inclure d'autres thiosemicarbazones, présentant des substituants sur l'atome d'azote du thioamide (b) ou de l'hydrazine (c) ou sur l'atome de soufre du thioamide (d). Les thiosemicarbazones présentent le phénomène de tautomérie (Figure 3). À l'état solide, elles

existent principalement sous la forme thione (1). En solution, toutefois, il existe un autre tautomère qui est la forme thiol (2).



Figure 3. : Tautomérie des thiosemicarbazones

En solution, une thiosemicarbazone se présente sous la forme d'un mélange des deux formes tautomériques : thione et thiol. La forme thione (1) se comporte généralement comme un ligand bidenté neutre alors que la forme thiol (2) conduit à la formation d'un ligand bidenté (ou tridenté) mono négatif par déprotonation [22].

III.2 Géométrie *cis-trans*

En général, l'atome de soufre (thiosemicarbazone) est en position *trans* (configuration *E*) par rapport à la double liaison C=N, cette configuration a été remarquée dans la plupart des thiosemicarbazones (formule I, figure 4). Il y a plusieurs facteurs électroniques et stériques qui contribuent à l'adoption de cet arrangement, il est probable que la configuration *trans* met l'amine et l'atome d'azote de l'azométhine dans une position convenable pour former des liaisons par pont hydrogène intramoléculaires. Lorsque le groupe amine terminal est une amine tertiaire, la thiosemicarbazone se cristallise, l'atome de soufre sera en position *cis* par rapport à la double liaison de l'azométhine (configuration *Z*) (structure II, figure 4).

La substitution de l'atome d'hydrogène hydrazinique ne conduit pas à un changement de la configuration, mais la présence d'un substituant sur l'atome de soufre (fonction thioéther) fait que la molécule adopte une configuration *Z* (figure 4, III) [23, 24].

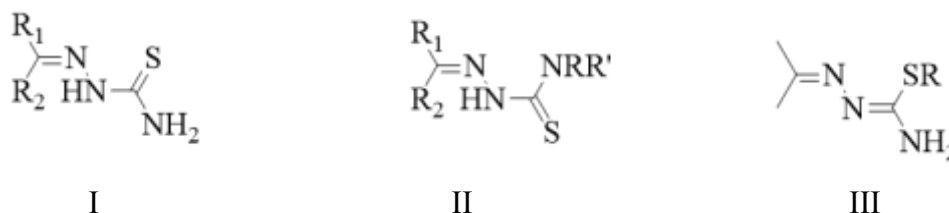


Figure 4. : Géométrie des thiosemicarbazones

Si la molécule porte un atome donneur supplémentaire près du groupe thiosemicarbazone, la thiosemicarbazone peut avoir une configuration *cis* ou deux isomères *trans* et *cis* à cause des liaisons hydrogène intramoléculaires qui peuvent s'établir entre l'hydrogène de l'hydrazine et l'atome donneur supplémentaire. C'est le cas, par exemple, de la pyridine-2-formyl thiosemicarbazone (Figure 5) [25].

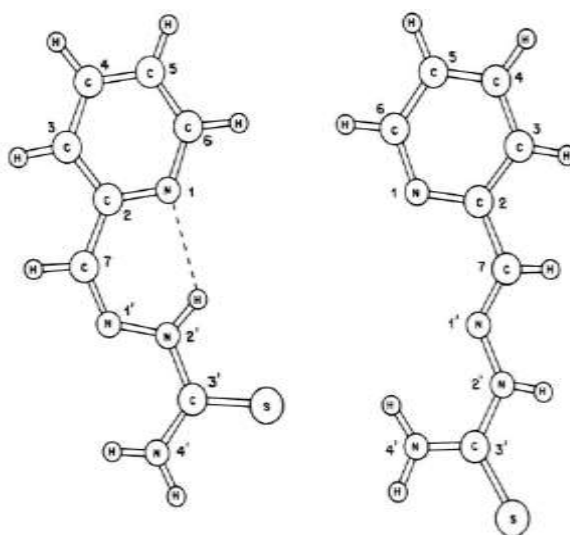


Figure 5. : Configurations de la pyridine-2-formyl thiosemicarbazone

Parfois, la complexation peut changer la configuration du ligand comme dans le cas de la 5-méthyl-2-furfural thiosemicarbazone dans laquelle le ligand isolé a une configuration *trans*, mais après complexation avec le nickel (II), le ligand présente une configuration *cis* avec rotation de 180° autour de la liaison C=N au cours de la complexation [26]. Dans la suite, nous utiliserons les notations *cis* (*Z*) et *trans* (*E*).

III.3 Les liaisons par pont hydrogène

La charge négative des doublets électroniques des atomes donneurs dans une molécule avec plusieurs atomes coordinateurs potentiels peut être utilisée pour la formation des liaisons de coordination avec un métal ainsi que des liaisons hydrogène intra et/ou intermoléculaires. En général, les thiosemicarbazones ont la configuration *trans* qui est assurée par la présence de la liaison hydrogène entre l'azote de l'imine et un atome d'hydrogène de l'amide comme dans le cas de la (*E*)-3,4-dihydroxybenzaldéhyde 4-éthylthiosemicarbazone (Figure 6) [27].

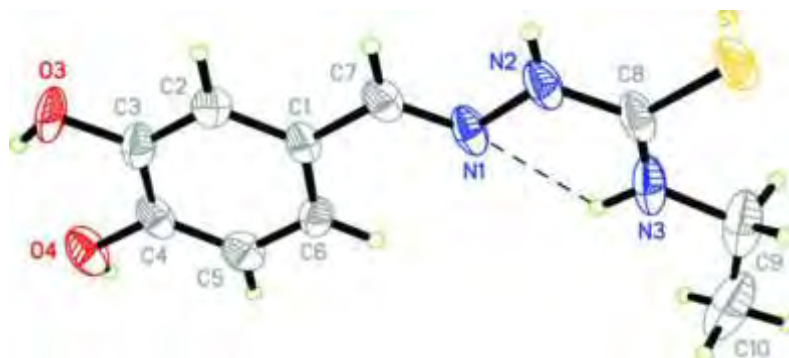


Figure 6. : Liaison par pont hydrogène intramoléculaire de la (E)-3,4-dihydroxybenzaldéhyde 4-éthylthiosemicarbazone.

D'une manière générale, les liaisons hydrogène intermoléculaires ou intramoléculaires au sein de ces complexes sont essentiellement observées à l'état solide [23].

IV. LES COMPLEXES METALLIQUES DES THIOSEMICARBAZONES

La complexation a généralement lieu après ionisation de la fonction thiol, ce qui entraîne la formation d'un chélate dans lequel la thiosemicarbazone forme un cycle à cinq chaînons comprenant l'ion métallique. Le Schéma 1-3 montre les différents modes de coordination dans les complexes. Si un autre site donneur d'électrons atome d'azote (N) ou atome d'oxygène (O) est présent dans la structure de ces ligands, il est possible d'observer alors la formation d'un chélate tridenté ONS/NNS(I) [36], ou comme donneur mono-anionique bidenté N, S formant un cycle à cinq chaînons (II) [28-29] ou un anneau de chélate à quatre chaînons (III) [30, 31] (qui est assez rare) avec des ions métalliques. Il se comporte également comme un ligand S-donneur neutre monodenté (IV) [32].

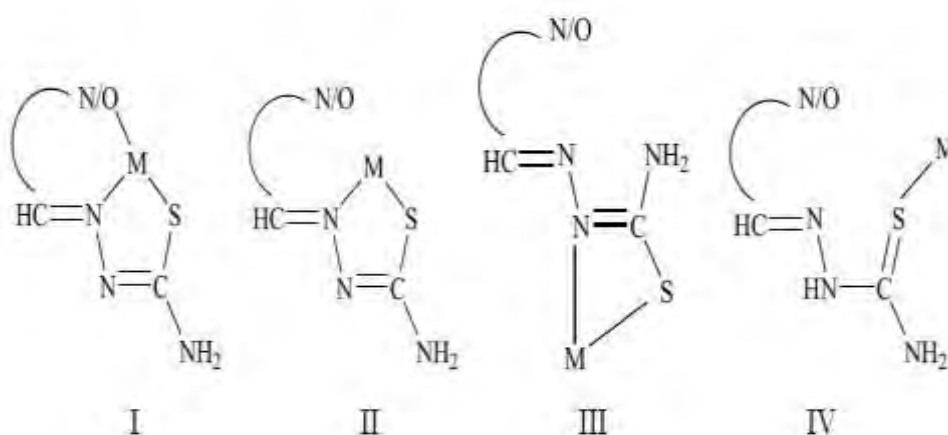


Schéma 4. : Modes de coordination dans les complexes de thiosemicarbazones

T. S. Lobana et al. ont présenté l'étude des modèles de liaison (schéma 1.4), de la géométrie de certains complexes de nickel (II) avec des thiosemicarbazones à base de salicyaldéhyde [(2-OH- 5-R¹-C₆H₃)C(R²) = NNHCS)NHR³, LH₂] en invoquant l'effet de substituants aux atomes C-2 et N-1 des ligands thio et en utilisant des bipyridines/phénanthrolines comme ligands auxiliaires [33].

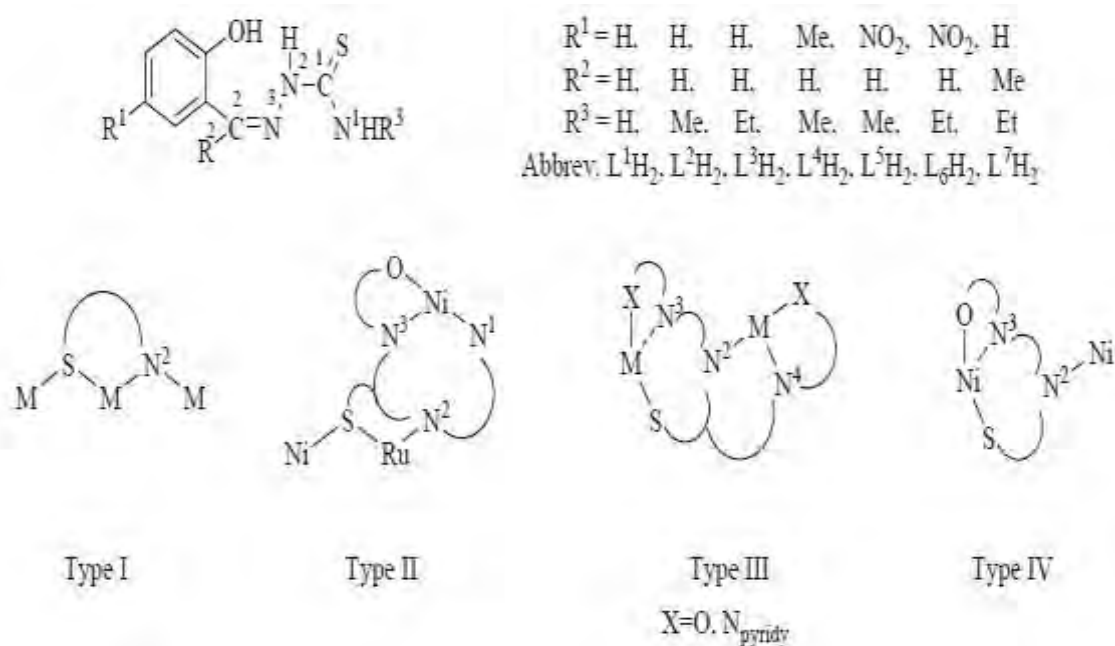


Schéma 5. : Modes de coordination dans les complexes de thiosemicarbazones avec Ni (II) et Ru (II)

Les groupements thiosemicarbazones simples peuvent donner lieu à des complexes dans lesquels ils sont soit monodentés, soit bidentés mais rarement tridentés ou tétradentés, selon les structures chimiques des molécules auxquelles ils sont liés et selon les ions métalliques qui participent à la coordination.

D'une manière générale, les complexes métalliques des thiosemicarbazones sont synthétisés par contact du ligand avec un sel métallique, le plus souvent un halogénure métallique dans divers solvants [34-35].

IV.1. Complexes mononucléaires avec une thiosemicarbazone monodentée

Les travaux correspondant à ce mode de coordination ne sont pas nombreux. Celui-ci a été décrit dans certains complexes du cadmium, du zinc et du mercure avec les thiosemicarbazones du 2-formyl pyrrole et du 2-acétyl pyrrole [36].

La coordination par l'intermédiaire d'un seul atome coordinateur n'est possible que dans le cas où les ligands se présentent avec une configuration *trans* et quand l'atome de soufre du

groupe thioamide est non substitué. Les complexes des thiosemicarbazones monodentés sont généralement du type $[ML_2X_2]$ où L'est le ligand monodenté et X est un halogénure. Ainsi, dans le cas où $M = Cd(II)$, $Zn(II)$, $Hg(II)$ et $X = Cl$, Br ou I , les études ont prouvé que la coordination se fait uniquement par l'atome de soufre [37, 38]. Le ligand conserve une configuration *trans* dans le complexe, comme dans le cas du complexe entre le cadmium et la thiosemicarbazone du thiophène-3-aldéhyde [39] (Figure 7).

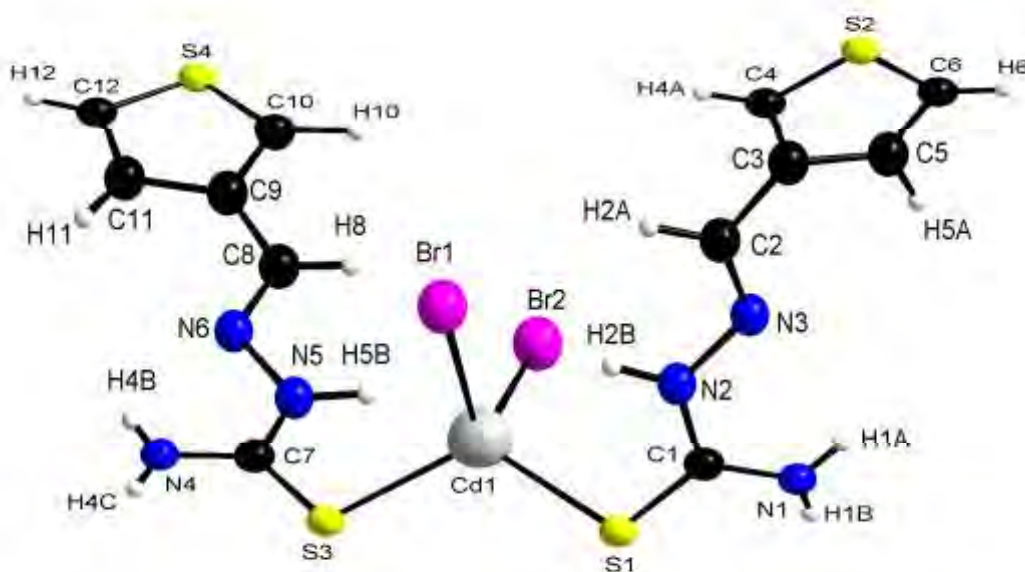


Figure 7. : Complexe avec la thiosemicarbazone du thiophène-3-aldéhyde

Le cas du complexe de tricarbonylrhénium(I) avec la 2-pyridine formamide thiosemicarbazone (HL_2) est rare où la thiosemicarbazone participe à la coordination qui se fait à travers l'azote de l'imine, l'autre liaison est assurée par l'azote du cycle pyrimidique (Figure 8) [40].

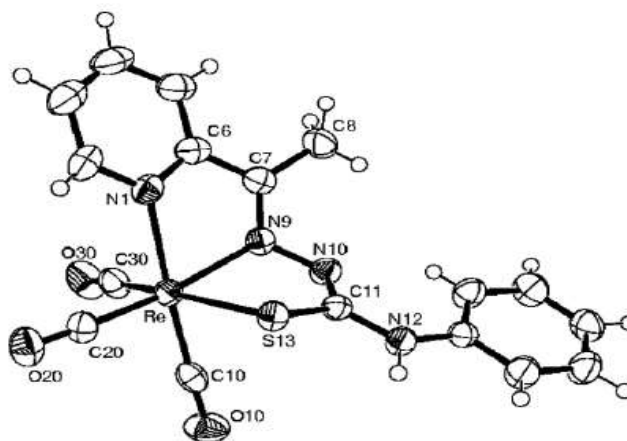


Figure 8. : Structure de $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}(\text{HL})_2]$

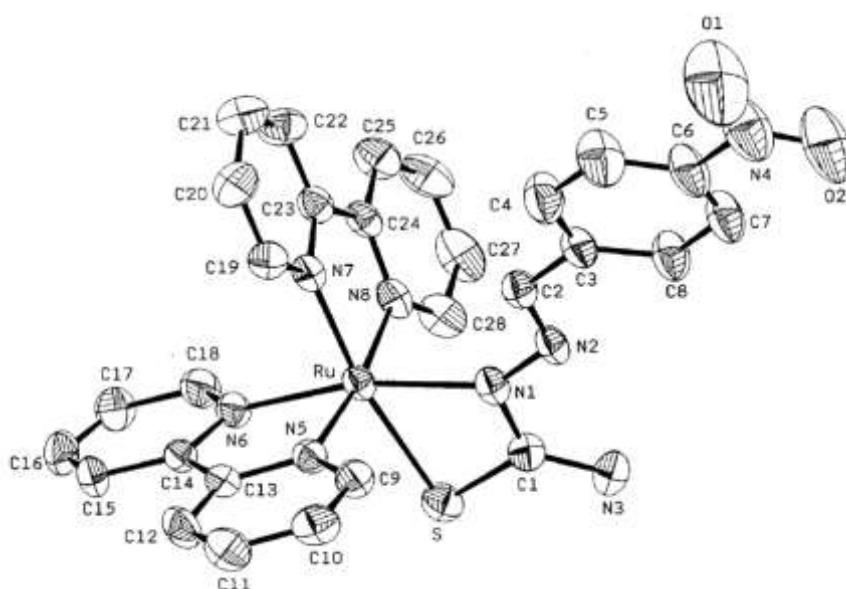
IV.2. Complexes mononucléaires avec une thiosemicarbazone bidentée

Généralement, lorsque la thiosemicarbazone possède la configuration *cis* et que l'atome de soufre du groupement thioamide n'est pas alkylé, elle se comporte au cours de la complexation comme un ligand bidenté se coordinant au cation métallique par les atomes de soufre (thione) et d'azote (imine). Ce mode de complexation apparaît lorsque la thiosemicarbazone est non-substituée ou lorsque les substituants ne contiennent pas d'atomes donneurs. La structure est constituée de molécules neutres de bis (3-thiophénaldéhyde thiosemicarbazone) nickel (II) $[\text{Ni}(\text{3TTSC})_2]$ centrosymétriques avec le nickel placé au centre de symétrie (Figure 9). Dans le complexe $[\text{Ni}(\text{3TTSC})_2]$, la coordination est effectuée entre les deux ligands et le nickel à travers le soufre du thioamide (sous forme thiol déprotonée) et l'azote de l'imine de chaque ligand [26-39].



Figure 9. : Complexe de bis-(3-thiophénaldéhyde thiosemicarbazone) nickel (II) $[\text{Ni}(\text{3TTSC})_2]$

Un autre mode de coordination rare a été remarqué pour des complexes de thiosemicarbazones dont le ligand est bidenté. La coordination est effectuée à travers les atomes de soufre (thiol déprotoné) et d'azote (hydrazine) comme dans le complexe de ruthénium avec la thiosemicarbazone du 4-nitro benzaldéhyde $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{bztsc-NO}_2)]^+$ qui est représenté par la figure 10 [41].



□

Figure 10. : Structure du complexe $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{bztsc-NO}_2)]^+$

IV.3 Complexes mononucléaires avec un ligand thiosemicarbazone tridenté

Le ligand peut être tridenté grâce à la présence d'un atome donneur supplémentaire sur les fragments portant la thiosemicarbazone. C'est le cas, par exemple, du complexe de l'étain Sn (IV) avec la 2-acétylpyridine 4-éthyl-3-thiosemicarbazone (LH) où elle est coordonnée à l'ion étain (IV) par l'azote pyridine, l'azote azométhine et le soufre thiolate [12]. Ce complexe est représenté par la figure 11. (Garcia et al., 2017).

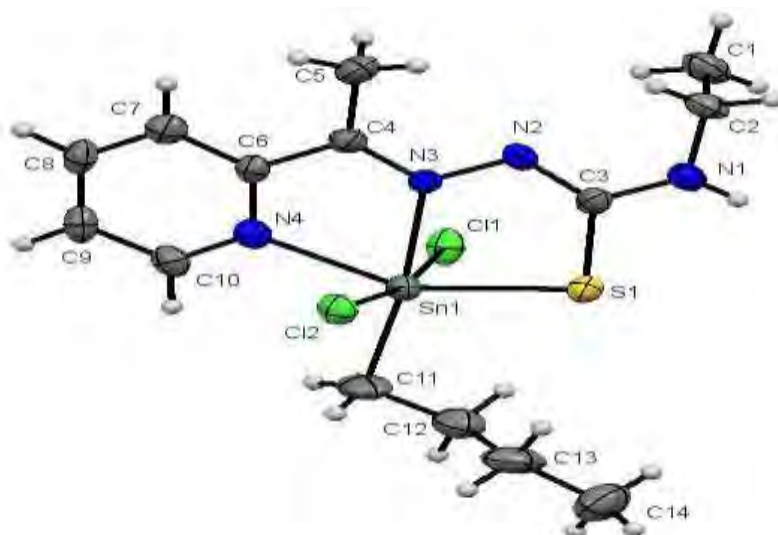


Figure 11. : Complexe de l'étain Sn (IV) avec la 2-acétylpyridine 4-éthyl-3-thiosemicarbazone

IV.4. Complexes polynucléaires

Les exemples précédents montrent des complexes mononucléaires qui impliquent un seul ion métallique avec un ou deux ligands. Il existe un autre mode de complexation dans lequel le complexe est binucléaire. En 2012, D. M. Eichhorn et al. ont rapporté la synthèse et la caractérisation du complexe binucléaire Ni (II) d'un ligand thiosemicarbazone synthétisé par condensation de 2,2'-dithiodibenzaldéhyde (DTDB) avec le phénylthiosemicarbazide figure 12. Ceci est un exemple rare d'un complexe binucléaire bis (thiolate) ponté Ni (II) avec une coordination NS3 impliquant une fraction thiosemicarbazide [42].

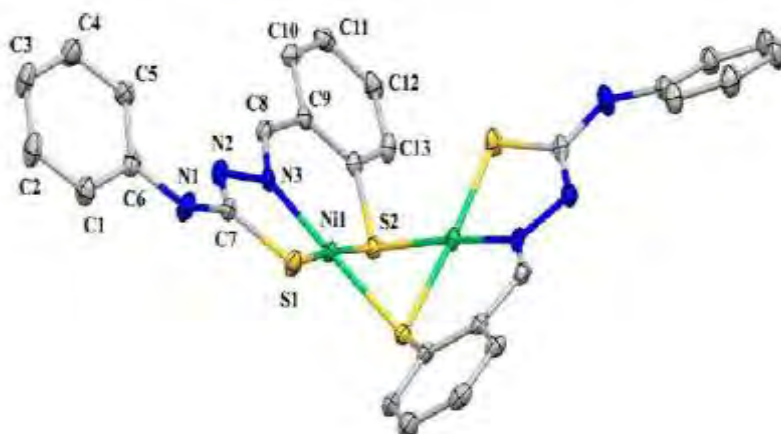


Figure 12. : Structure du complexe de Ni (II) avec la phénylthiosemicarbazone du 2,2'-dithiodibenzaldéhyde.

Parfois la thiosemicarbazone est tétradentée, elle forme des complexes binucléaires dont tous les atomes porteurs de doublets participent à la coordination (l'azote de l'imine, l'azote de l'amine, l'azote de l'hydrazine, et le soufre du thiol). C'est le cas du complexe de la thiosemicarbazone de l'acétophénone de formule $(\text{Me}_2\text{Ga}) [\text{PhMeCNNC}(\text{S}) \text{NPh}] (\text{GaMe}_2)$, qui est représenté ci-dessous figure 13 [43].

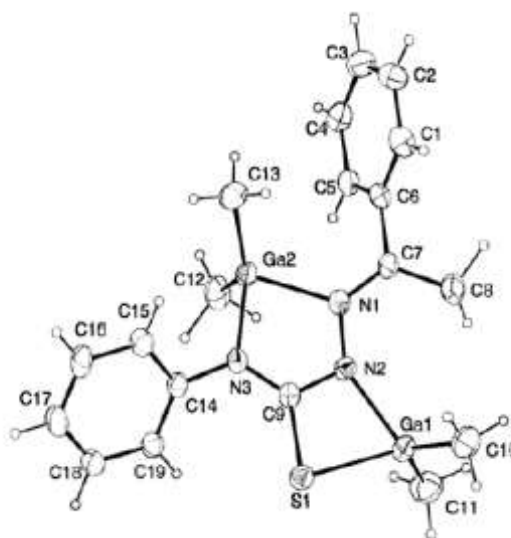
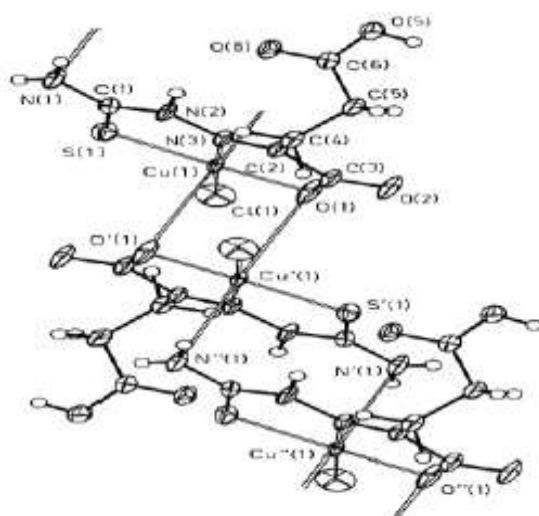


Figure 13. : Structure du complexe $(\text{Me}_2\text{Ga}) [\text{PhMeCNNC}(\text{S}) \text{NPh}] (\text{GaMe}_2)$

Enfin, le groupement thiosemicarbazone peut conduire à des complexes polymériques. C'est le cas du complexe de la thiosemicarbazone de l'acide α - céto glutarique avec le cuivre (II) de

formule globale $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{ct}) \text{Cl}] \cdot n \cdot [\text{Cu}(\text{H}_2\text{ct}) \text{Cl}]_2$. Dans cette structure (Figure 14), il y a deux atomes de cuivre indépendants et la structure cristalline est constituée de deux parties complexes : $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{ct}) \text{Cl}] \cdot n$ et $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{ct}) \text{Cl}]_2$. Dans la première (Figure 14 (a)), le cuivre (1) est hexacoordiné. Les monomères sont liés entre eux grâce à deux liaisons de coordination associant le cuivre et un atome d'oxygène du groupement acide carboxylique. La deuxième partie complexe (Figure 14 (b)) et le dimère $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{ct}) \text{Cl}]_2$ est constitué de deux centres pyramidaux carrés en Cu (II) pentacoordiné reliés par deux atomes de chlore [44].



(a)



(b)

Figure 14. : (a) et (b) : Complexe $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{ct}) \text{Cl}] \cdot n \cdot [\text{Cu}(\text{H}_2\text{ct}) \text{Cl}]_2$.

PARTIE II : LES LANTHANIDES

I. DEFINITION DES LANTHANIDE

Les éléments du groupe f regroupent deux familles dans le tableau de classification périodique des éléments chimiques de Mendeleïev : les lanthanides (15 éléments allant du lanthane au lutécium et de numéro atomique variant de 57 à 71) et les actinides (15 éléments allant de l'actinium au lawrencium et de numéro atomique variant de 89 à 103). Ces deux familles sont représentées en jaune dans le tableau périodique (Figure 15).

H																	He
Li	Be											B	C	N	O	F	Ne
Na	Mg											Al	Si	P	S	Cl	Ar
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe
Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn
Fr	Ra	Ac	Rf	Db	Sg	Bh	Hs	Mt	Uun	Uuu	Uub						

Figure 15. : Classification périodique des éléments de Mendeleïev.

II. Propriétés fondamentales des Ln (III)

Les orbitales 4f ont une faible extension radiale et sont blindées par les couches externes 5s25p6 qui les protègent des perturbations extérieures. Ainsi, les électrons de valence 4f sont peu sensibles à leur environnement chimique et la formation d'une liaison chimique par interaction covalente impliquant des électrons 4f est impossible. L'interaction métal-ligand dans les complexes de Ln (III) est donc décrite par un modèle purement ionique avec une excellente précision. De plus, les ions lanthanides sont des acides durs dans la classification de Pearson [45]. Ils interagissent préférentiellement avec des ligands durs, contenant par exemple des atomes d'oxygène donneurs (eau, carboxylates, phosphinates, phosphonates...). On parle de leur caractère « oxophile ». Leur forte acidité au sens de Lewis conduit également à l'activation des protons des molécules d'eau coordonnées au cation métallique, donnant lieu à la formation, à partir d'un pH de 6.5 environ, d'hydroxocomplexes de lanthanides insolubles Ln (OH)₃. Une autre conséquence de l'enfouissement des orbitales f dans le nuage

électronique est le faible effet du champ des ligands : environ 500 cm^{-1} contre 5000 à $30\,000\text{ cm}^{-1}$ pour les métaux de transition. Ainsi, contrairement aux métaux d, les niveaux d'énergie des complexes de Ln (III) sont très proches de ceux de l'ion libre. Il en est de même pour leurs propriétés spectroscopiques et magnétiques qui sont prévisibles a priori. A cause du caractère oxophile des ions lanthanides, seuls les ligands durs peuvent déplacer les molécules d'eau fortement liées à l'ion Ln (III) pour donner lieu à la formation de complexes stables en solution aqueuse. Les donneurs durs anioniques de types carboxylate, phosphinate et phosphonate lient fortement les ions trivalents. Aussi, parmi les donneurs neutres, les amines polarisables sont préférées aux oxygènes des éthers [46]. Le caractère non directionnel de l'interaction métal-ligand se traduit par une faible préférence stéréochimique dans la coordination. En effet, les nombres de coordination ainsi que les géométries associées sont conditionnés essentiellement par les interactions électrostatiques et stériques entre le cation métallique et les ligands [47-48]. D'un point de vue électrostatique, ces ions très durs vont accommoder un grand nombre (8-9) d'atomes donneurs, de façon à minimiser l'énergie électrostatique. D'un autre côté, minimiser les contraintes stériques est également très important et un ligand multi-denté donné peut imposer une coordination particulière autour de l'ion. Les nombres de coordination (NC) les plus fréquents des ions Ln (III) sont compris entre 8 et 10 mais des valeurs de 3 à 14 ont déjà été observées à l'état solide. Très souvent, une décroissance globale du nombre de coordination est observée le long de la série (NC ~ 10 pour La^{3+} , NC ~ 8 pour Lu^{3+}). Ceci est associé à une décroissance régulière du rayon ionique, liée à une contraction progressive des orbitales 5s et 5p. Ce phénomène est appelé « contraction lanthanidique » (voir Tableau I. 1).

Lanthanide	CN = 6	CN = 7	CN = 8	CN = 9	CN = 10	CN = 12
La	1.032	1.100	1.160	1.216	1.270	1.360
Ce	1.010	1.070	1.143	1.196	1.250	1.340
Pr	0.990		1.126	1.179		
Nd	0.983		1.109	1.163		1.270
Sm	0.958	1.020	1.079	1.132		1.240
Eu	0.947	1.010	1.066	1.120		
Gd	0.938	1.000	1.053	1.107		
Tb	0.923	0.980	1.040	1.095		
Dy	0.912	0.970	1.027	1.083		
Ho	0.901		1.015	1.072	1.120	
Er	0.890	0.945	1.004	1.062		
Tm	0.880		0.994	1.052		
Yb	0.868	0.925	0.985	1.042		
Lu	0.861		0.977	1.032		

Tableau 1. : Rayons ioniques (en Å) des ions Ln (III) pour différents nombres de coordination CN. [49]

Pour résumer, les ions lanthanides s'adaptent à différents environnements. Par conséquent, le contrôle de leur polyèdre de coordination est difficile et l'étude de leur chimie de coordination a longtemps été délaissée. Cependant, depuis les vingt dernières années, elle connaît un véritable essor motivé par les nombreuses applications en imagerie médicale précédemment citées [50-51] mais aussi en médecine (traitement antalgique par des isotopes radioactifs), [52] biologie (catalyse de l'hydrolyse de l'ADN), [53-54] chimie des matériaux (convertisseurs de lumière) [55-56] et dans le retraitement du combustible nucléaire (séparation actinide/lanthanide). [57-58].

PARTIE III : ETUDES BIOLOGIQUES DES COMPLEXES LANTHANIDIQUES AVEC LES THIOSEMICARBAZONES

I. Introduction

Ces dernières années, des complexes des métaux ont révélé des propriétés physicochimiques qui ont été exploitées dans plusieurs champs comme en catalyse, la synthèse de nouveaux matériaux et la chimie médicinale [59-62].

Au sein de la chimie médicinale, de nombreuses enquêtes ont été menées pour trouver de nouveaux agents antimicrobiens [62]. Des études récentes ont eu lieu dans le but de découvrir des traitements alternatifs pour plusieurs maladies et la lutte contre la résistance aux antimicrobiens, qui est un enjeu majeur dans le domaine des maladies infectieuses. Ce dernier est actuellement en nette augmentation car il est désormais considéré comme un problème de santé publique mondial [63].

Les thiosemicarbazones sont des bases de Schiff et elles ont montré une activité biologique contre un large éventail de micro-organismes qui causent des maladies, en particulier les bactéries [64]. Ces types de composés ont également présenté une activité puissante contre plusieurs types de cellules néoplasie [65-67]. L'utilisation des bases de Schiff pour la synthèse de nouveaux complexes de coordination à usage biologique ont été largement étudiés en raison de leurs propriétés électroniques, permettant la présence de différents sites de coordination (groupes donneurs d'électrons, N et S) auxquels les ions métalliques peuvent se lier. Les métaux liés à ces groupes peuvent conduire à un effet synergique qui améliore leur activité [70-71].

Les complexes de lanthanides ont également suscité un intérêt considérable pour les applications. La configuration électronique inhabituelle des lanthanides donne plusieurs caractéristiques telles que la fluorescence et le comportement redox qui peuvent être d'une grande importance pour certains traitements médicamenteux, y compris le contraste, agents antimicrobiens et chimio thérapeutiques [59, 60, 70].

De plus, les études sur les interactions entre les complexes et les brins d'ADN ont offert quelques idées concernant les mécanismes possibles de l'action ; de nombreux composés cytotoxiques pour les cellules tumorales peuvent se lier aux brins d'ADN. Ainsi, l'évaluation des interactions que ces types de molécules peuvent avoir avec l'ADN fournit une première compréhension de leur activité biologique [71-75].

II. PROPRIETES BIOLOGIQUES DES THIOSEMICARBAZONES

II.1.1 Propriétés anti-malariques

Klayman et ces coll. [76] ont étudié les effets antipaludiques des thiosemicarbazones chez des souris parasitées. Initialement, il avait été observé que le 4-N monosubstitué de la thiosemicarbazone **1** guérissait les souris aux doses supérieures à 200mg/kg/jour (Figure 16).

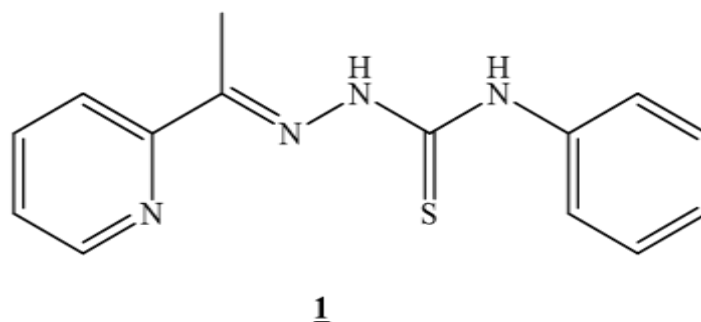


Figure 16. : Structure de la thiosemicarbazone **1**

En 2010, Pingaew et coll. [77] ont démontré que d'autres dérivés de thiosemicarbazones, les 2- benzoylpyridine thiosemicarbazones **2** et **3** montraient une activité antimalarique à des concentrations IC_{50} de 10^{-6} à 10^{-5} M (Figure 17).

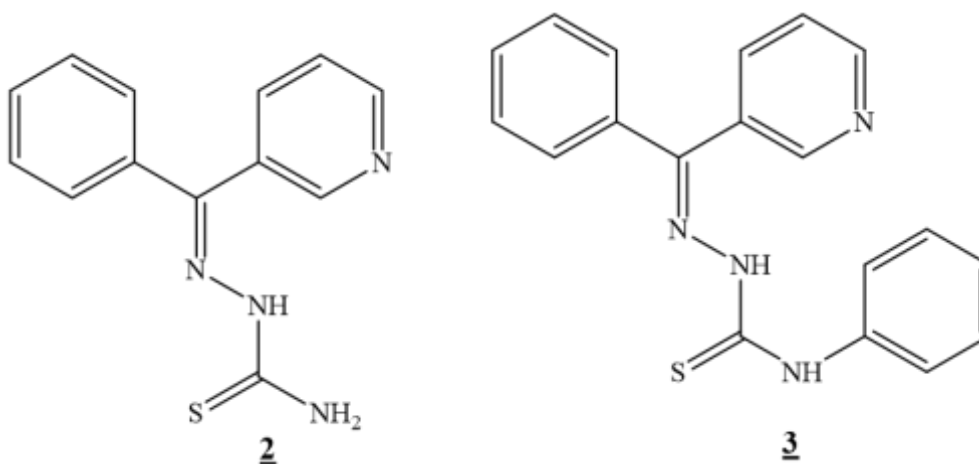


Figure 17. : Structure de 2-benzoylpyridine thiosemicarbazones **2** et **3**

II.2. Propriétés antituberculeuses

Au milieu des années 1940, Domagk et ses collaborateurs ont rapporté pour la première fois des propriétés biologiques intéressantes de la part des thiosemicarbazones [78]. Dans leur étude, ils ont démontré que les thiosemicarbazones présentaient des activités antituberculeuses

in vivo. Parmi ces composés, la thioacétazone a pu être utilisée en clinique pour traiter la tuberculose [79] (Figure 18).

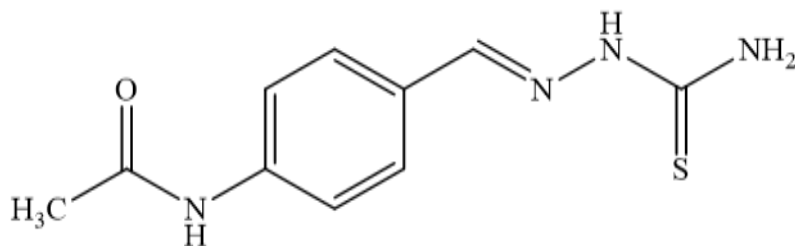


Figure 18. : Structure de la thioacétazone.

Le succès clinique de la thioacétazone a suscité de l'intérêt dans la recherche de nouvelles molécules de thiosemicarbazones pouvant être utilisées comme agents antituberculeux [80]. Ainsi, des analogues de la thioacétazone, comme les composés **4** et **5** (figure 19) ont été synthétisés puis testés *in vitro* et *in vivo*. Des activités beaucoup plus importantes ont été observées comparativement aux potentialités antituberculeuses de la thioacétazone [81].

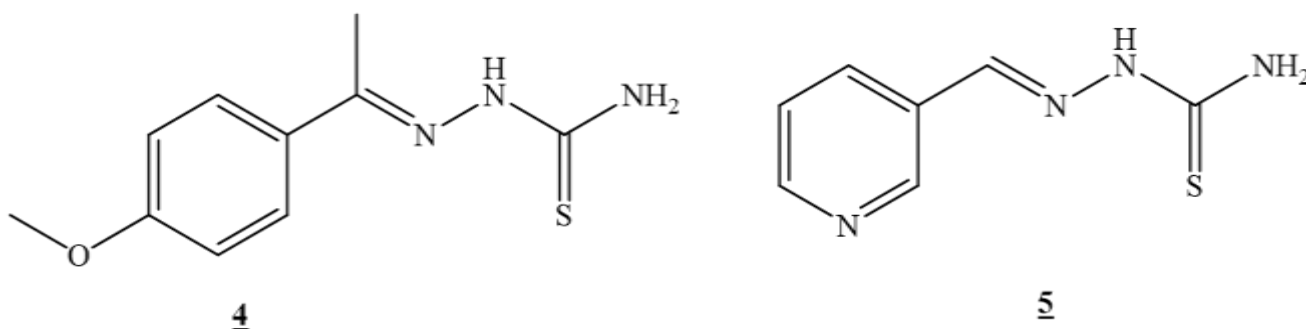


Figure 19. : Analogues **4** et **5** de la thioacétazone.

Récemment Ö. Güzel et coll. [82] ont préparé des dérivés de la 3-thiosemicarbazone indolinone. Certains ont montré des activités antituberculeuses comme le composé **6** (Figure 20).

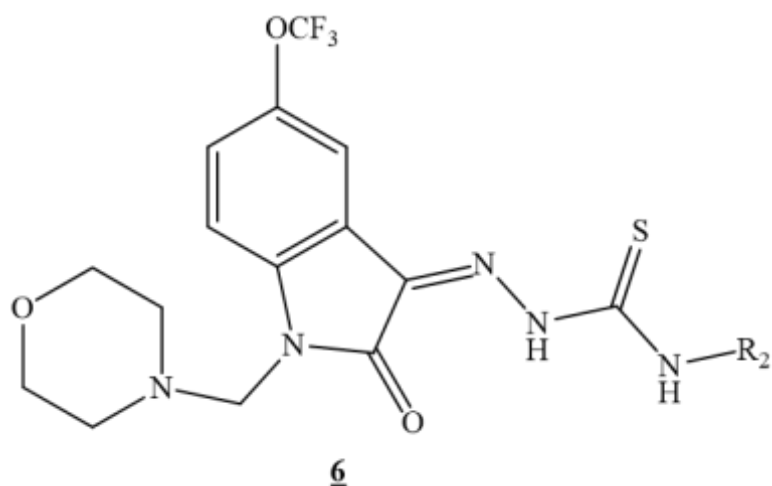


Figure 20. : La 3-thiosemicarbazone indolinone

II.3. Propriétés antimicrobiennes

Les thiosemicarbazones ont très souvent été étudiées pour leurs activités contre les micro-organismes. El-Sharief et coll. [83] ont synthétisé une série de dérivés de thiosemicarbazones à partir de l'acide hippurique. Outre leur activité antimicrobienne, ils ont montré que cette activité pouvait être influencée par les groupements portés par le noyau benzénique. Ainsi, la présence de fluor en 4 sur le phényle, composé **7** (Figure 21) engendre une activité antimicrobienne la plus élevée parmi tous les composés testés.

Ce composé s'est avéré être plus puissant contre certaines bactéries Gram (+) comme *Staphylococcus aureus* par rapport à un antibiotique de référence, la ciprofloxacine.

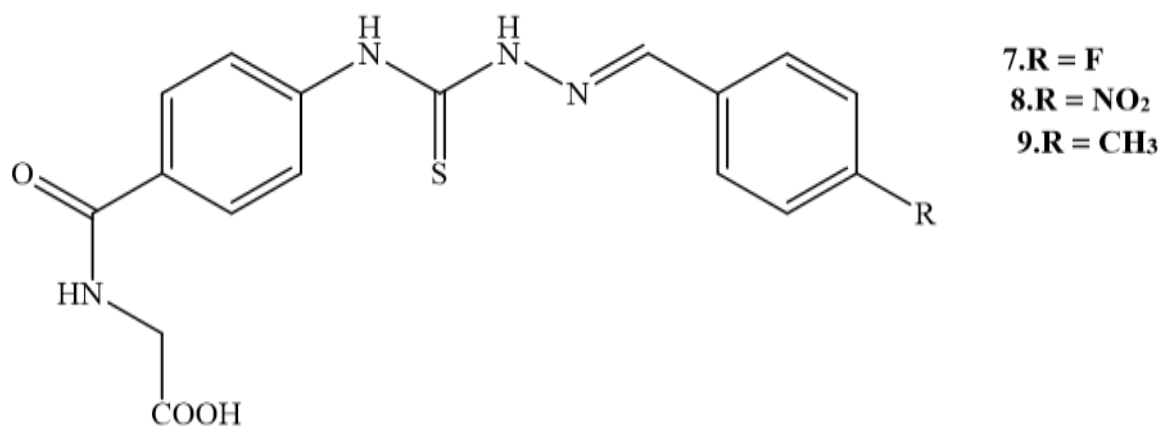


Figure 21. : Thiosemicarbazone dérivée de l'acide hippurique

II.4. Propriétés anticancéreuses

F. Vandresen et coll. [84] ont synthétisé une série de dérivés thiosemicarbazones, à partir de la R- (+) limonène. La majorité des composés obtenus ont présenté une excellente activité d'inhibition de croissance contre la plupart des lignées cellulaires cancéreuses testées, et le composé 8 s'est avéré être le composé le plus actif contre la majeure partie de ces cellules cancéreuses (Figure 22).

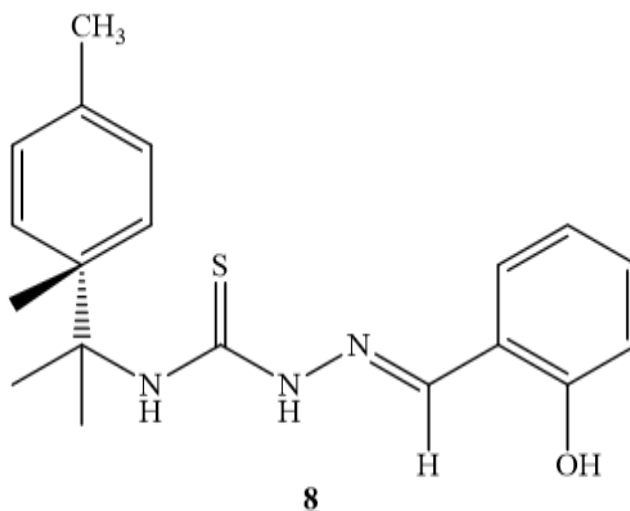


Figure 22. : Thiosemicarbazones dérivée de la R- (+) limonène

II.5. Propriétés anti-HIV

Comme il a été montré par Teitz et coll. [85] la N-méthylisatine- β -4',4'-diéthyl thiosemicarbazone a présenté la capacité d'inhiber la croissance du virus de l'immunodéficience humaine ou VIH, par action sur la transcriptase reverse du virus. Sans cette enzyme, le virus est incapable de transformer son ARN en ADN pour l'insérer dans la cellule humaine hôte. De cette manière, le virus ne peut plus produire de protéines nécessaires à la constitution des virions (Figure 23).

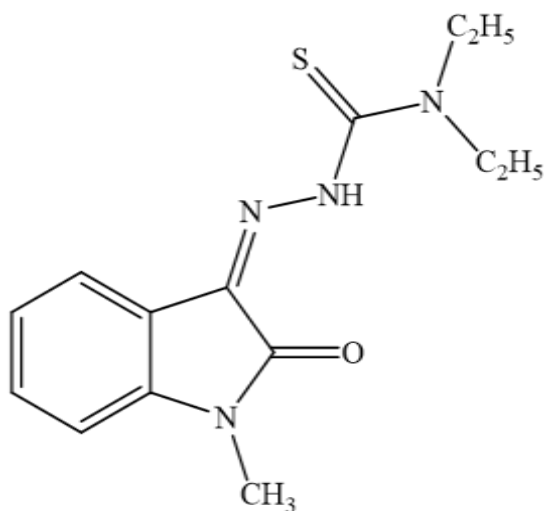


Figure 23. : La N-méthylisatine-β-4',4'-diéthylthiosemicarbazone

III. COMPLEXES DE LANTHANIDES AVEC LES THIOSEMICARBAZONES

III.1. Complexes lanthanides de thiosemicarbazone 8-acétyl-4-méthylumbelliférone

M. WANG et al [86, 87]. ont rapporté une série de complexes de lanthanides $\text{Ln} = \text{La}, \text{Ce}, \text{Pr}, \text{Nd}, \text{Sm}, \text{Eu}$ et Gd en utilisant le ligand 8-acétyl-4-méthylumbelliférone thiosemicarbazone (H_2L) (Figure 24). Cette série de complexes de lanthanides a été synthétisée par des méthodes micro-ondes et thermiques. La structure proposée des complexes de lanthanide (III) est présentée dans la (Figure 25) de formule générale des complexes est $\text{Ln}(\text{HL})_3$ où $\text{Ln} = \text{La}, \text{Ce}, \text{Pr}, \text{Nd}, \text{Sm}, \text{Eu}$ et Gd . L'activité antibactérienne des complexes métalliques dans lesquels l'effet du ligand n'a pas été perdu en entrant dans le complexe, augmente dans l'ordre $\text{Gd}, \text{Eu}, \text{La}, \text{Pr}, \text{Sm}, \text{Nd}, \text{Ce}$.

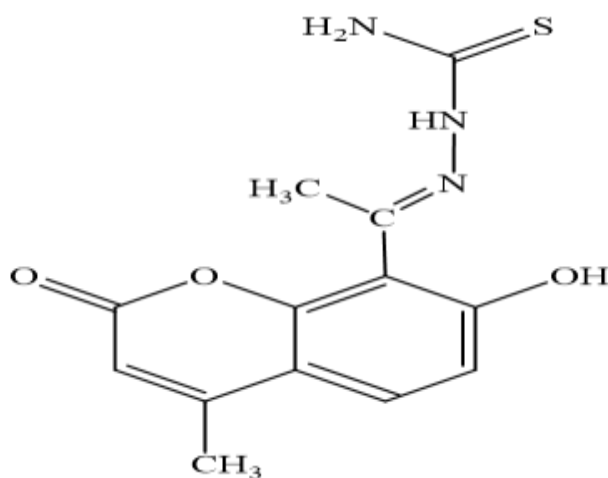


Figure 24. : 8-acétyl-4-méthylumbelliférone thiosemicarbazone

La détermination des activités antibactériennes et antifongiques des ligands et des complexes a été effectuée contre certaines souches bactériennes et fongiques et a confirmé la bonne activité biologique des complexes de Ln par rapport au ligand non complexé. On pense que l'augmentation de l'activité peut être due à la chélation des ions lanthanide (III) et à la présence d'atomes de soufre [88]. L'activité antibactérienne des complexes Ln (HL)₃ augmente dans l'ordre des éléments Gd, Eu, La, Pr, Sm, Nd, Ce. Une comparaison du ligand et des complexes avec la pénicilline et la streptomycine révèle que les présents composés sont moins toxiques que la pénicilline, mais sont plus puissants que la streptomycine.

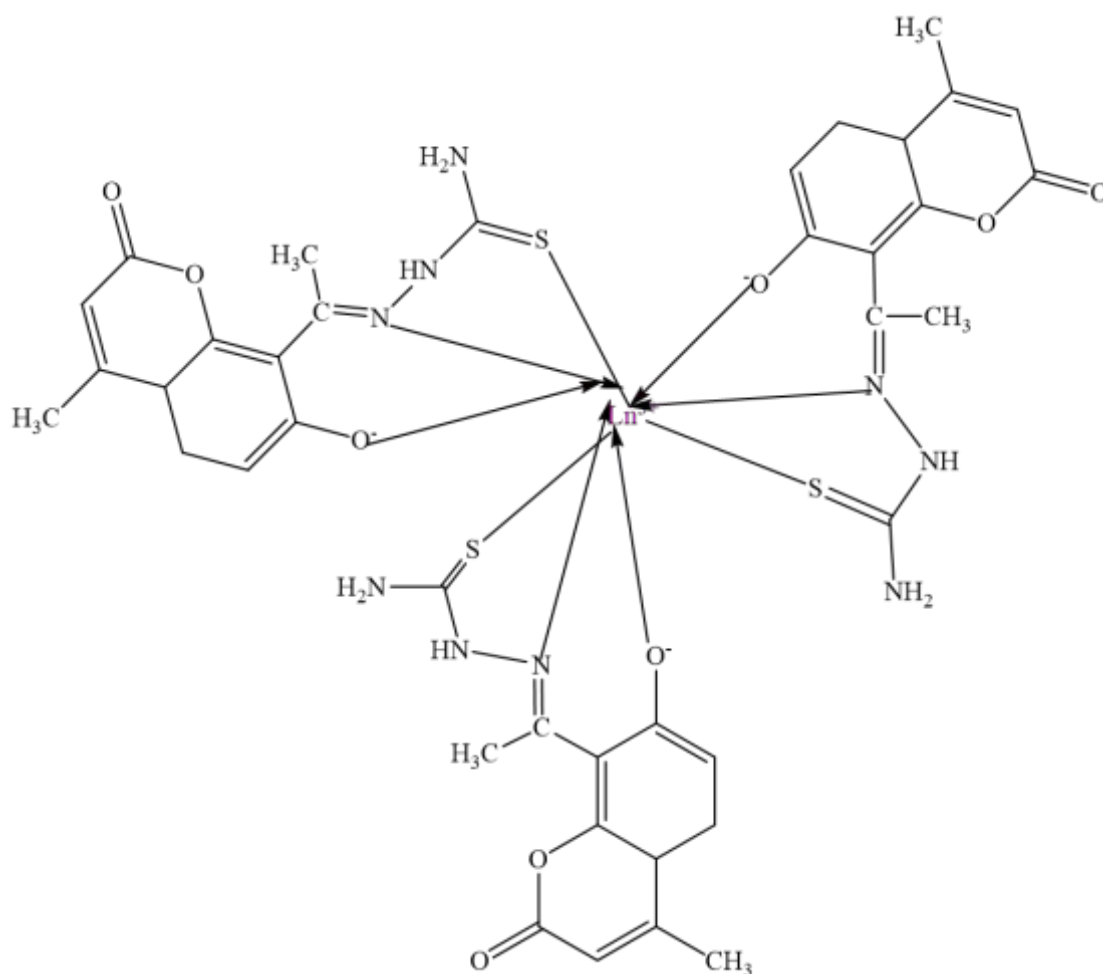


Figure 25. : Complexes de lanthanides de 8-acétyl-4-méthylumbelliférone thiosemicarbazone

III.2. Complexes de lanthanides de la 2-carboxybenzaldéhyde thiosemicarbazone

J. D. Londoño-Mosquera¹ et coll. [89-90]. ont rapporté la série de complexes de lanthanides (Ln = Nd, Sm et Gd). La synthèse du 2-carboxybenzaldéhyde N (4) -

phénylthiosemicarbazone (L_1) et du 2-carboxybenzaldéhyde N (4) -(4-chlorophényl) thiosemicarbazone (L_2) ont été effectués en préparant les thiosemicarbazides correspondants par condensation de la base de schiff suivante avec du 2-carboxybenzaldéhyde. Cette voie est efficace pour obtenir des ligands très purs avec des rendements supérieurs à 90 (Figure 26).

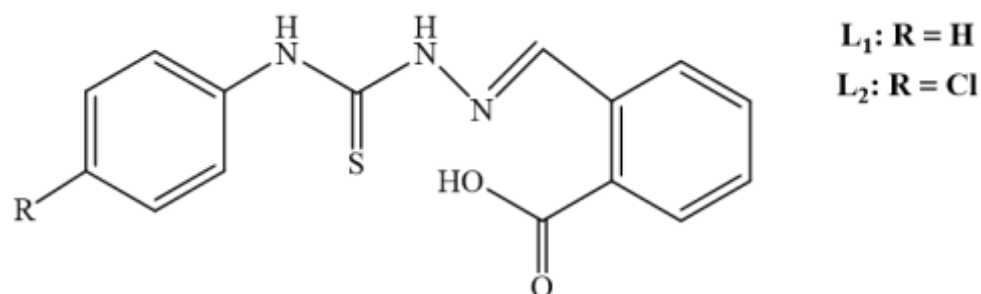


Figure 26. : 2-carboxybenzaldéhyde thiosemicarbazone

Les complexes de lanthanides ont également été obtenus avec des rendements élevés (plus de 80) de haute pureté Figure 27.

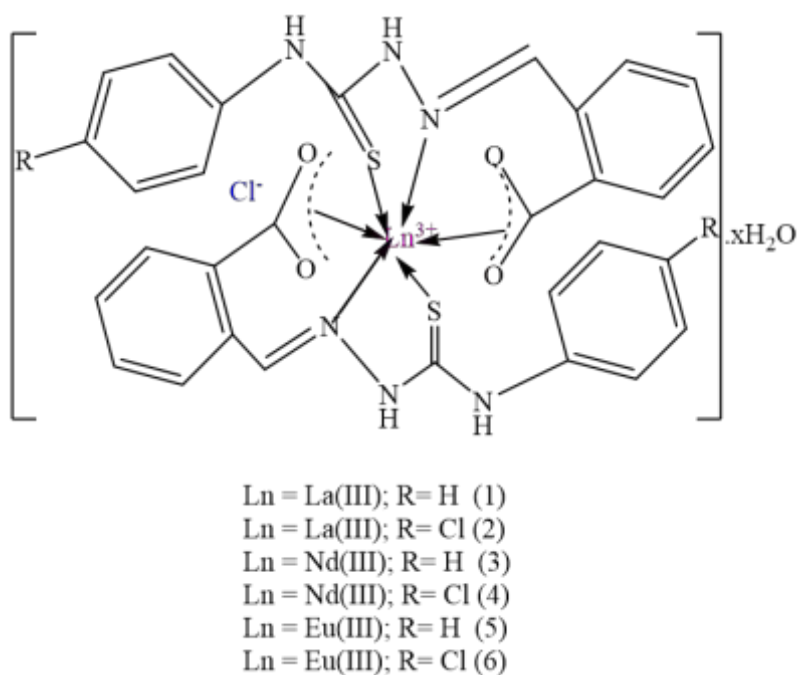


Figure 27. : Complexes de lanthanide avec (L_1) et (L_2).

L'activité antibactérienne des tests ont montré que les complexes possèdent des propriétés bactéricides contre la souche Gram-positive ATCC 25923 (*Staphylococcus Aureus*) avec des

CMI allant jusqu'à 63gmL^{-1} pour le complexe 6. Un effet synergique du métal central a également été observé car des inhibitions plus élevées ont été obtenues avec les complexes de Eu (III) par rapport à ceux observés avec les ligands.

CONCLUSION GENERALE

L'analyse bibliographique des travaux réalisés sur les composés de type thiosemicarbazone et leurs complexes ont montré que le comportement des groupements fonctionnels vis-à-vis de la complexation de cations métalliques est très varié. Il dépend de la nature du sel métallique et de celle du ligand selon sa configuration, sa taille, sa forme tautomère et la nature de la partie portant le groupement intimement impliqué dans la complexation (hétérocycle, cycle aromatique). Dans le cas d'hétérocycles, il a été constaté que le nombre et la position des groupements sur le cycle influent sur l'encombrement stérique et le nombre d'atomes donneurs.

De même, l'hétéroatome du cycle peut jouer un rôle important dans la complexation. Souvent, il est rapporté que les ligands porteurs du groupement fonctionnel thiosemicarbazone étaient bidentés (protoné ou déprotoné). Enfin, les modes de complexation des thiosemicarbazones sont très variés : monodenté protoné et déprotoné, bidenté protoné ou déprotoné.

Nous avons pu étudier et confirmer que les thiosemicarbazones et les complexes lanthanides des thiosemicarbazones jouent un rôle très important dans le domaine médical et pharmacologique grâce à leurs propriétés antimalarique, antituberculeuses, antimicrobiennes, anticancéreuses et anti-HIV. De plus on note un renforcement de l'activité biologique au sein des complexes comparé au ligand seul qui peut être expliqué par la coordination du métal central.

RÉFÉRENCES

- [1] R. P. Barcelo et al., "Thiosemicarbazone derivate protects from AAPH and Cu^{2+} -induced LDL oxidation," *Life Sci.*, vol. 89, no. 1–2, pp. 20–28, Jul. 2011.
- [2] R. N. Prabhu, D. Pandiarajan, and R. Ramesh, "Ruthenium (II) mediated C–H activation of substituted acetophenone thiosemicarbazones: Synthesis, structural characterization, luminescence and electrochemical properties," *J. Organomet. Chem.*, vol. 694, no. 26, pp. 4170–4177, Dec. 2009.
- [3] L. Apet et al., "Synthesis and evaluation of anti-Toxoplasma gondii and antimicrobial activities of thiosemicarbazides, 4-thiazolidinones and 1,3,4-thiadiazoles," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 45, no. 9, pp. 3685–3691, Sep. 2010.
- [4] A. S. El-Azabet et al., "Design, synthesis and biological evaluation of novel quinazoline derivatives as potential antitumor agents: molecular docking study," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 45, no. 9, pp. 4188–4198, Sep. 2010.
- [5] A. Walcourt, M. Loyevsky, D. B. Lovejoy, V. R. Gordeuk, and D. R. Richardson, "Novel aroylhydrazone and thiosemicarbazone iron chelators with anti-malarial activity against chloroquine-resistant and -sensitive parasites," *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, vol. 36, no. 3, pp. 401–407, Mar. 2004.
- [6] M. C. Pirrung, S. V. Pansare, K. D. Sarma, K. A. Keith, and E. R. Kern, "Combinatorial Optimization of Isatin- β -Thiosemicarbazones as Anti-poxvirus Agents," *J. Med. Chem.*, vol. 48, no. 8, pp. 3045–3050, Apr. 2005.
- [7] W. Hu, W. Zhou, C. Xia, and X. Wen, "Synthesis and anticancer activity of thiosemicarbazones," *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 16, no. 8, pp. 2213–2218, Apr. 2006.
- [8] P. Tarasconi et al., "Synthesis, spectroscopic characterization and biological properties of new natural aldehydes thiosemicarbazones," *Bioorg. Med. Chem.*, vol. 8, no. 1, pp. 157–162, Jan. 2000.
- [9] S. Chandra and A. Kumar, "Spectral studies on Co (II), Ni (II) and Cu (II) complexes with thiosemicarbazone (L1) and semicarbazone (L2) derived from 2-acetyl furan," *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.*, vol. 66, no. 4–5, pp. 1347–1351, Apr. 2007.
- [10] R. Panico, J. C. Richer, and W. H. Powell, Eds., *A Guide to IUPAC Nomenclature of Organic Compounds*, 1 edition. Oxford; Boston; Boca Raton, Fla.: Wiley-Blackwell, 1994.

- [11] T. S. Lobana, R. Sharma, G. Bawa, and S. Khanna, "Bonding and structure trends of thiosemicarbazone derivatives of metals—An overview," *Coord. Chem. Rev.*, vol. 253, no. 7–8, pp. 977–1055, Apr. 2009.
- [12] S. Hadi, H. Afriyani, DW. Anggraini, IH. Qudus & T. Suhartati, 'Synthesis and potency study of some dibutyltin (IV) dinitro benzoate compounds as corrosion inhibitor for mild steel HRP in DMSO-HCl solution', *Asian Journal of Chemistry*, vol. 27, no. 4, pp. 1509–1512, 2015.
- [13] I. Antonini, F. Claudi, G. Cristalli, P. Franchetti, M. Grifantini, and S. Martelli, "N*-N*-S* tridentate ligand system as potential antitumor agents," *J. Med. Chem.*, vol. 24, no. 10, pp. 1181–1184, Oct. 1981.
- [14] B. S. Holla, K. V. Malini, B. S. Rao, B. K. Sarojini, and N. S. Kumari, "Synthesis of some new 2,4-disubstituted thiazoles as possible antibacterial and anti-inflammatory agents," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 38, no. 3, pp. 313–318, Mar. 2003.
- [15] L. T. Weinstock and C. C. Cheng, "A structural modification study of procarbazine," *J. Med. Chem.*, vol. 22, no. 5, pp. 594–597, May 1979.
- [16] D. M. Benbrook *et al.*, "Biologically active heteroarotinoidse xhibiting anticancer activity and decreased toxicity," *J. Med. Chem.*, vol. 40, no. 22, pp. 3567–3583, Oct. 1997.
- [17] E. C. Rodriguez, L. A. Marcaurelle, and C. R. Bertozzi, "Aminoxy-, Hydrazide-, and Thiosemicarbazide-Functionalized Saccharides: Versatile Reagents for Glycoconjugate Synthesis," *J. Org. Chem.*, vol. 63, no. 21, pp. 7134–7135, Oct. 1998.
- [18] A. Cukurovali, İ. Yilmaz, S. Gur, and C. Kazaz, "Synthesis, antibacterial and antifungal activity of some new thiazolyhydrazone derivatives containing 3-substituted cyclobutane ring," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 41, no. 2, pp. 201–207, Feb. 2006.
- [19] D. Mishra, S. Naskar, M. G. B. Drew, and S. K. Chattopadhyay, "Synthesis, spectroscopic and redox properties of some ruthenium (II) thiosemicarbazone complexes: Structural description of four of these complexes," *Inorganic Achim. Acta*, vol. 359, no. 2, pp. 585–592, Jan. 2006.
- [20] R. Kumar, T. Singh, H. Singh, S. Jain, and R. K. Roy, "Design, synthesis and anticonvulsant activity of some new 6,8-halo-substituted-2h-[1,2,4]triazino[5,6-b]indole-3(5h)-one/-thione and 6,8-halo-substituted 5-methyl-2h-[1,2,4]triazino[5,6-b]indol-3(5h)-one/-thione," *EXCLI J.*, vol. 13, pp. 225–240, Mar. 2014.

- [21] P. Heffeter et al., "Impact of terminal dimethylation on the resistance profile of α -N-heterocyclic thiosemicarbazones," *Biochem. Pharmacol.*, vol. 83, no. 12, pp. 1623–1633, Jun. 2012.
- [22] E. G. Akgemci, H. Bingol, T. Atalay, and M. Ersoz, "Effect of N(4)-substituent groups on transfer of 2-benzoylpyridine thiosemicarbazone derivatives at the water/1,2-dichloroethane interface," *Electrochimica Acta*, vol. 53, no. 2, pp. 673–679, 2007.
- [23] Y. Tian Yp, C. Duan Cy, C. Zhao Cy, X. You Xz, T. C. W. Mak, and Z. Zhang Zy, "Synthesis, Crystal Structure, and Second-Order Optical Nonlinearity of Bis(2-chlorobenzaldehyde thiosemicarbazone) cadmium Halides (CdL_2X_2 ; X = Br, I)," *Inorg. Chem.*, vol. 36, no. 6, pp. 1247–1252, Mar. 1997.
- [24] E. M. Jouad, M. Allain, M. A. Khan, and G. M. Bouet, "Structural and spectral studies of thiosemicarbazones derived from 3-furaldehyde and 3-(2-furyl)prop-2-enal," *J. Mol. Struct.*, vol. 604, no. 2–3, pp. 205–209, Feb. 2002.
- [25] A. T. Ota, M. L. A. Temperini, E. P. G. Arêas, and M. Loos, "Modeling of the interconversion between Z and E isomeric forms of pyridine-2-formyl thiosemicarbazone," *J. Mol. Struct. THEOCHEM*, vol. 451, no. 3, pp. 269–275, Oct. 1998.
- [26] E. M. Jouadet et al., "Synthesis, structure and biological activity of nickel (II) complexes of 5-methyl 2-furfural thiosemicarbazone," *J. Inorg. Biochem.*, vol. 86, no. 2–3, pp. 565–571, Sep. 2001.
- [27] S. F. Kayed, Y. Farina, I. Baba, and J. Simpson, "(E)-3,4-Dihydroxy-benzaldehyde 4-ethyl-thio-semicarbazone," *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Rep. Online*, vol. 64, no. Pt 5, pp. o824-825, Apr. 2008.
- [28] M. J. M. Campbell, "Transition metal complexes of thiosemicarbazide and thiosemicarbazones," *Coord. Chem. Rev.*, vol. 15, no. 2–3, pp. 279–319, Mar. 1975.
- [29] I. Haiduc and C. Silvestru, "Metal compounds in cancer chemotherapy," *Coord. Chem. Rev.*, vol. 99, pp. 253–296, 1990.
- [30] F. Basuli, S.-M. Peng, and S. Bhattacharya, "Steric Control of the Coordination Mode of the Salicylaldehyde Thiosemicarbazone Ligand. Syntheses, Structures, and Redox Properties of Ruthenium and Osmium Complexes," *Inorg. Chem.*, vol. 36, no. 24, pp. 5645–5647, Nov. 1997.
- [31] F. Basuli, M. Ruf, C. G. Pierpont, and S. Bhattacharya, "Unusual Coordination Mode of Thiosemicarbazone Ligand. Synthesis, Structure, and Redox Properties of Some Ruthenium and Osmium Complexes," *Inorg. Chem.*, vol. 37, no. 23, pp. 6113–6116, Nov. 1998.

- [32] T. S. Lobana, R. Rekha, R. J. Butcher, A. Castineiras, E. Bermejo, and P. V. Bharatam, "Bonding trends of thiosemicarbazones in mononuclear and dinuclearcopper(I) complexes: syntheses, structures, and theoretical aspects," *Inorg. Chem.*, vol. 45, no. 4, pp. 1535–1542, Feb. 2006.
- [33] T. S. Lobana, P. Kumari, A. Castineiras, and R. J. Butcher, "The Effect of C-2 Substituents of Salicylaldehyde-Based Thiosemicarbazones on the Synthesis, Spectroscopy, Structures, and Fluorescence of Nickel (II) Complexes," *Eur. J. Inorg. Chem.*, vol. 2013, no. 20, pp. 3557–3566, Jul. 2013.
- [34] B. Neelam, M. Mannar R., N. Fehmida, B. Alok, B. Sudha, and A. Amir, "Palladium(II) complexes of NS donor ligands derived from S-methyl-dithiocarbazate, S-benzyl-dithiocarbazate and thiosemicarbazide as antiamoebic agents," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 35, no. 5, pp. 481–486, May 2000.
- [35] S. Chandra and L. K. Gupta, "EPR, mass, IR, electronic, and magnetic studies on copper (II) complexes of semicarbazones and thiosemicarbazones," *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.*, vol. 61, no. 1–2, pp. 269–275, Jan. 2005.
- [36] A. Castiñeiras, R. Carballo, and T. Pérez, "Synthesis and structural characterization of complexes of Zn(II), Cd(II) and Hg(II) halideswith 2-formylpyrrole thiosemicarbazone and 2-acetylpyrrole thiosemicarbazone," *Polyhedron*, vol. 20, no. 5, pp. 441–448, Mar. 2001.
- [37] H.-K. Fun, P. Yang, M. Sasaki, M. Inoue, and H. Kadomatsu, "Mo₄O₁₁," *Acta Crystallogr. C*, vol. 55, no. 6, pp. 841–843, Jun. 1999.
- [38] Z.-L. Lu et al., "Crystal structure characterization of a polynuclear complex between copper (II), tris(2-aminoethyl) amine and ferrocyanide," *Polyhedron*, vol. 16, no. 6, pp. 909–914, 1997.
- [39] E. M. Jouad, M. Allain, M. A. Khan, and G. M. Bouet, "Structural and spectral studies of nickel (II), copper (II) and cadmium (II) complexes of 3-furaldehyde thiosemicarbazone," *Polyhedron*, vol. 24, no. 2, pp. 327–332, Jan. 2005.
- [40] I. G. Santos, U. Abram, R. Alberto, E. V. Lopez, and A. Sanchez, "Tricarbonylrhenium(I) complexes with thiosemicarbazone derivatives of 2-acetylpyridine and 2-pyridine formamide showing two unusual coordination modes of tridentate thiosemicarbazone ligands," *Inorg. Chem.*, vol. 43, no. 6, pp. 1834–1836, Mar. 2004.

- [41] N. S. Shailendra *et al.*, –Synthesis, characterisation and ant amoebic activity of new thiophene-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone derivatives and Their cyclooctadiene Ru (II) complexes,” *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 11, no. 20, pp. 2675–2678, Oct. 2001.
- [42] A. Panja and D. M. Eichhorn, –Mono- and di-nuclear nickel (II) complexes with mixed N/S-donor ligands: Syntheses, structures and physical properties,” *Inorganica Chim. Acta*, vol. 391, pp. 88–92, Aug. 2012.
- [43] C. Paek, S. O. Kang, J. Ko, and P. J. Carroll, –Unusual Coordination Chemistry of Organoaluminum and -gallium Complexes in N₂S and NS Coordination Environments. Synthesis and Crystal Structure of (Me₂Al)[NC₅H₄CMeNNC(S)NC₃H₇](AlMe₂) and (Me₂Ga)[PhMeCNNC(S)NPh](GaMe₂),” *Organometallics*, vol. 16, no. 10, pp. 2110–2115, May 1997.
- [44] M. Belicchi Ferrari *et al.*, –Synthesis, characterization and biological activity of two new polymeric copper (II) complexes with alpha-ketoglutaric acid thiosemicarbazone,” *J. Inorg. Biochem.*, vol. 89, no. 1–2, pp. 36–44, Apr. 2002.
- [45] R. G. Pearson, *Chemical Hardness*, Vol. 1st ed., John Wiley & Sons, 1997.
- [46] V. S. Sastri, J. C. Bünzli, V. R. Rao, G. V. S. Rayudu, J. R. Perumareddi, *Modern Aspects of Rare Earths and their Complexes*, Amsterdam, 2003.
- [47] G. R. Choppin, *Journal of the Less-Common Metals* 1984, 100, 141.
- [48] T. Moeller, *Complexes of Lanthanide*, Vol. 7, Butterworths, University Park Pressed., K.W.Bagnall.
- [49] R. D. Shannon, *Acta Crystallogr.* 1969, 25, 925.
- [50] V. W. W. Yam, K. K. W. Lo, *Coord. Chem. Rev.* 1999, 184, 157.
- [51] D. Parker, J. A. Williams, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1996, 3613.
- [52] J. H. Turner, P. G. Claringbold, E. L. Hetherington, P. Sorby, A. A. Martindale, *J. Clin. Oncol.* 1989, 7, 1926.
- [53] E. L. Hegg, J. N. Burstyn, *Coord. Chem. Rev.* 1998, 173, 133.
- [54] H. J. Schneider, J. Rammo, R. Hettich, *Angew. Chem.-Int. Edit.* 1993, 32, 1716.
- [55] N. Sabbatini, M. Guardigli, J. M. Lehn, *Coord. Chem. Rev.* 1993, 123, 201.
- [56] J. C. G. Bunzli, C. Piguet, *Chem. Soc. Rev.* 2005, 34, 1048.
- [57] H. H. Dam, D. N. Reinhoudt, W. Verboom, *Chem. Soc. Rev.* 2007, 36, 367.
- [58] R. Wietzke, M. Mazzanti, J.-M. Latour, J. Pecaut, P.-Y. Cordier, C. Madic, *Inorg. Chem.*
- [59] Aragón-Muriel A, Camprubí-Robles M, González-Rey E, Salinas- Castillo A, Rodríguez-Diéguez A, Gómez-Ruiz S, Polo-Cerón D. Dual investigation of lanthanide

- complexes with cinnamate and phenylacetate ligands: Study of the cytotoxic properties and the catalytic oxidation of styrene, *Polyhedron*, 80: 117-128, 2014.
- [60] Aragón-Muriel A, Polo-Cerón D. Synthesis, characterization, thermal behavior and antifungal activity of La(III) complexes with cinnamates and 4-methoxyphenylacetate, *Journal of Rare Earths*, 31: 1106-1113, 2013.
- [61] Ishida S, Lee J, Thiele DJ, Herskowitz I. Uptake of the anticancer drug cisplatin mediated by the copper transporter Ctr1 in yeast and mammals, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99: 14298-14302, 2002.
- [62] Guo Z, Sadler PJ. Metals in Medicine, *Angewandte Chemie International Edition*, 38: 1512-1531, 1999.
- [63] Diaz Granados CA, McGowan JEJ. Antimicrobial Drug Resistance, Humana Press, New Jersey, USA 2009.
- [64] Sriram D, Yogeewari P, Dhakla P, Senthilkumar P, Banerjee D, Manjashetty TH. 5-Nitrofuranyl derivatives: Synthesis and inhibitory activities against growing and dormant mycobacterium species, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 19: 1152-1154, 2009.
- [65] Stefani C, Jansson P J, Gutierrez E, Bernhardt PV, Richardson DR, Kalinowski DS. Alkyl substituted 2'-Benzoylpyridine thiosemicarbazone chelators with potent and selective anti-neoplastic activity: novel ligands that limit methemoglobin formation, *Journal of medicinal chemistry*, 56: 357-370, 2013.
- [66] Brodowska K, Correia I, Garribba E, Marques F, Klewicka E, Lodyga-Chruscinska E, Pessoa JC, Dzeikala A, Chruscinski L. Coordination ability and biological activity of a naringenin thiosemicarbazone, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 165: 36-48, 2016.
- [67] Pelosi G. Thiosemicarbazone Metal Complexes: From Structure to Activity, *The Open Crystallography Journal*, 3: 16-28, 2010.
- [68] Tahghighi A. Importance of metal complexes for development of potential leishmanicidal agents, *Journal of Organometallic Chemistry*, 770: 51-60, 2014.

- [69] Kalinowski DS, Yu Y, Sharpe PC, Islam M, Liao Y, Lovejoy DB, Kumar N. Design, Synthesis, and Characterization of Novel Iron Chelators: Structure-Activity Relationships of the 2-Benzoylpyridine Thiosemicarbazone Series and Their 3-Nitrobenzoyl Analogues as Potent Antitumor Agents, *Journal of medicinal chemistry*, 50: 3716-3729, 2007.
- [70] Fricker SP, Fricker S. The therapeutic application of lanthanides, *Royal Chemical Society*, 35: 524-533, 2006.
- [71] Hernández-Gil J, Ferrer S, Cabedo N, López-Gresa MP, Castiñeiras A, Lloret F. Two copper complexes from two novel naphthalene-sulfonyl-triazole ligands: Different nuclearity and different DNA binding and cleavage capabilities, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 125: 50-63, 2013.
- [72] Saswati, Chakraborty A, Dash SP, Panda AK, Acharyya R, Biswas A, Mukhopadhyay S, Bhutia SK, Crochet A, Patil YP. Synthesis, X-ray structure and in vitro cytotoxicity studies of Cu(I/II) complexes of thiosemicarbazone: special emphasis on their interactions with DNA, *Dalton Transactions*, 44: 6140-6157, 2015.
- [73] Muniyandi V, Pravin N, Raman N. Impact of metallonucleases on DNA interactions: Structural validation and in-vitro antibiogram assay, *Inorganic Chemistry Communications*, 46: 60-64, 2014.
- [74] Barone G, Terenzi A, Lauria A, Almerico AM, Leal JM, Busto N, García B. DNA-binding of nickel(II), copper(II) and zinc(II) complexes: Structure-affinity relationships, *Coordination Chemistry Reviews*, 257: 2848-2862, 2013.
- [75] Yang Z, Wang Y, Wang Y. Study on synthesis, structure, and DNA-binding of lanthanide complexes with 2-carboxylbenzaldehyde thiosemicarbazone, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17: 2096-2101, 2007.
- [76] D. L. Klayman, J. F. Bartosevich, T. S. Griffin, C. J. Mason, and J. P. Scovill, "2-Acetylpyridine thiosemicarbazones. 1. A new class of potential antimalarial agents," *J. Med. Chem.*, vol. 22, no. 7, pp. 855–862, Jul. 1979. [77] R. Pingaew, S. Prachayasittikul, S. Ruchi Rawat, and V. Prachayasittikul, "Synthesis and cytotoxicity of novel 2,2'-bis- and 2,2',2''-tris-indolylmethanes-based BEng carboline analogs," *Arch. Pharm. Res.*, vol. 35, no. 6, pp. 949–954, Jun. 2012. [78] G. Domagk, R. Behnisch, F. Mietzsch, and H. S. Schmidt, "Über eine neue, gegen Tuberkelbazillen in vitro wirksame Verbindungsklasse," *Naturwissenschaften*, vol. 33, no. 10, pp. 315–315, 1946. [79] —Wiley: *Burger's Medicinal Chemistry, Drug Discovery and Development*, 7th Edition, 8 Volume Set - Donald J. Abraham, David P.

Rotella.” [Online]. Available: <http://www.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-0470278153.html>. [Accessed: 18-Jan-2017].

[80] D. Sriram, P. Yogeeswari, R. Thirumurugan, and R. K. Pavana, “Discovery of new antitubercular oxazolyl thiosemicarbazones,” *J. Med. Chem.*, vol. 49, no. 12, pp. 3448–3450, Jun. 2006.

[81] L. E. Bermudez, R. Reynolds, P. Kolonoski, P. Aralar, C. B. Inderlied, and L. S. Young, “Thiosemicarbazole (thiacetazone-like) compound with activity against *Mycobacterium avium* in mice,” *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 47, no. 8, pp. 2685–2687, Aug. 2003.

[82] O. Güzel, N. Karali, and A. Salman, “Synthesis and antituberculosis activity of 5-methyl/trifluoromethoxy-1H-indole-2,3-dione 3-thiosemicarbazone derivatives,” *Bioorg. Med. Chem.*, vol. 16, no. 19, pp. 8976–8987, Oct. 2008.

[83] M. A. M. S. El-Sharief, S. Y. Abbas, K. A. M. El-Bayouki, and E. W. El-Gammal, “Synthesis of thiosemicarbazones derived from N-(4-hippuric acid)thiosemicarbazide and different carbonyl compounds as antimicrobial agents,” *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 67, pp. 263–268, Sep. 2013.

[84] F. Vandresen et al., “Novel R-(+)-limonene-based thiosemicarbazones and their antitumor activity against human tumor cell lines,” *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 79, pp. 110–116, May 2014.

[85] Y. Teitz, D. Ronen, A. Vansover, T. Stematsky, and J. L. Riggs, “Inhibition of human immunodeficiency virus by N-methylisatin-beta 4':4'-diethylthiosemicarbazone and N-allylisatin-beta-4':4'-diallylthiosemicarbazone,” *Antiviral Res.*, vol. 24, no. 4, pp. 305–314, Aug. 1994. **1998**, 37, 6690.

[86] V. J. V. Ranbaore, V. Atre, and M. C. J. Ganorkar, *Indian Chem. Soc.* 59, 99 (1982).

[87] P. Singhal, R. Jain and D. Goyal. —“Synthesis, Characterization and Antimicrobial Study of Lanthanide (III) Complexes of Cefepime.” *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 2016, 8(9):238-243.

[88] Singh, D. and Singh, R. V., *J. Inorg. Biochem.* 50, 233 (1993). *Chem.*

[89] Juan-David Londoño-Mosquera¹, Alberto Aragón-Muriel¹, Dorian Polo-Cerón¹, “Synthesis, antibacterial activity and DNA interactions of lanthanide(III) complexes of N(4)-substituted thiosemicarbazones,” *Universitas Scientiarum*, 23 (2): 141-169, 2018.

[90] J. M. Andrews, “Determination of minimum inhibitory concentrations,” *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 49:1049, 2002.

[91] Clinical and Laboratory Standards Institute. In Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically; approved standard-ninth edition, CLSI, Pennsylvania USA 2012.

ANNEXES

TABLE DES FIGURES

Figure 1. : Structure chimique du thiosemicarbazone.....	2
Figure 2. : Structures des thiosemicarbazones substituées.....	4
Figure 3. : Tautomérie des thiosemicarbazones.....	5
Figure 4. : Géométrie des thiosemicarbazones.....	5
Figure 5. : Configurations de la pyridine-2-formyl thiosemicarbazone.....	6
Figure 6. : Liaison par pont hydrogène intramoléculaire de la (E)-3,4-dihydroxybenzaldéhyde 4-éthylthiosemicarbazone.....	7
Figure 7. : Complexe avec la thiosemicarbazone du thiophène-3-aldéhyde.....	9
Figure 8. : Structure de $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}(\text{HL}_2)]$	10
Figure 9. : Complexe de bis-(3-thiophénaldéhyde thiosemicarbazone) nickel (II) $[\text{Ni}(\text{3TTSC})_2]$	11
Figure 10. : Structure du complexe $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{bztsc-NO}_2)]^+$	11
Figure 11. : Complexe de l'étain Sn (IV) avec la 2-acétylpyridine 4-éthyl-3-thiosemicarbazone.....	12
Figure 12. : Structure du complexe de Ni (II) avec la phénylthiosemicarbazone du 2,2'-dithiodibenzaldéhyde.....	13
Figure 13. : Structure du complexe $(\text{Me}_2\text{Ga})[\text{PhMeCN}(\text{N}(\text{S})\text{NPh})](\text{GaMe}_2)$	13
Figure 14. : (a) et (b) : Complexe $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{ct})\text{Cl}]_n$ n. $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{ct})\text{Cl}]_2$	14
Figure 15. : Classification périodique des éléments de Mendeleïev.....	15
Figure 16. : Structure de la thiosemicarbazone 1.....	19
Figure 17. : Structure de 2-benzoylpyridine thiosemicarbazones 2 et 3.....	19
Figure 18. : Structure de la thioacétazone.....	20
Figure 19. : Analogues 4 et 5 de la thioacétazone.....	20
Figure 20. : La 3-thiosemicarbazone indolinone.....	21
Figure 21. : Thiosemicarbazone dérivée de l'acide hippurique.....	21
Figure 22. : Thiosemicarbazones dérivée de la R- (+) limonène.....	22
Figure 23. : La N-méthylisatine- β -4',4'-diéthylthiosemicarbazone.....	23
Figure 24. : 8-acétyl-4-méthylumbelliférone thiosemicarbazone.....	23
Figure 25. : Complexes de lanthanides de 8-acétyl-4-méthylumbelliférone thiosemicarbazone.....	24
Figure 26. : 2-carboxybenzaldéhyde thiosemicarbazone.....	25
Figure 27. : Complexes de lanthanide avec (L_1) et (L_2)	25

TABLE DES SCHEMAS

Schéma 1. : Synthèse de thiosemicarbazone par réaction des thiosemicarbazides avec les aldéhydes aromatiques	3
Schéma 2. : Synthèse des 4-aryl-3-thiosemicarbazones	3
Schéma 3. : Synthèse de thiosemicarbazone par réaction des thiosemicarbazides avec les cétones.....	4
Schéma 4. : Modes de coordination dans les complexes de thiosemicarbazones	7
Schéma 5. : Modes de coordination dans les complexes de thiosemicarbazones avec Ni (II) et Ru (II)	8

TABEAUX

Tableau 1. : Rayons ioniques (en Å) des ions Ln (III) pour différents nombres de coordination CN. [49].....	17
---	----

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	i
SOMMAIRE	iv
INTRODUCTION.....	1
PARTIE I : LES THIOSEMICARBAZONES	2
I. GENERALITE SUR LES THIOSEMICARBAZONES	2
II. METHODES DE SYNTHSE DES THIOSEMICARBAZONES	2
II.1 Synthèse des thiosemicarbazones	3
II.2 Réaction des thiosemicarbazides avec les aldéhydes aromatiques	3
II.3 Réaction des thiosemicarbazides avec les cétones	3
III. PRESENTATION DES THIOSEMICARBAZONES.....	4
III.1. Tautomérie	4
III.2 Géométrie cis-trans	5
III.3 Les liaisons par pont hydrogène.....	6
IV. LES COMPLEXES METALLIQUES DES THIOSEMICARBAZONES	7
IV.1. Complexes mononucléaires avec une thiosemicarbazone monodentée.....	8
IV.2. Complexes mononucléaires avec une thiosemicarbazone bidentée.....	10
IV.3 Complexes mononucléaires avec un ligand thiosemicarbazone tridenté.....	12
IV.4. Complexes polynucléaires	12
PARTIE II : LES LANTHANIDES.....	15
I. DEFINITION DES LANTHANIDE	15
II. Propriétés fondamentales des Ln (III)	15
PARTIE III : ETUDES BIOLOGIQUES DES COMPLEXES LANTHANIDIQUES AVEC LES THIOSEMICARBAZONES	18
I. Introduction.....	18
II. PROPRIETES BIOLOGIQUES DES THIOSEMICARBAZONES	19
II.1.1 Propriétés anti-malariques	19
II.2. Propriétés antituberculeuses	19
II.3. Propriétés antimicrobiennes.....	21
II.4. Propriétés anticancéreuses	22
II.5. Propriétés anti-HIV.....	22
III. COMPLEXES DE LANTHANIDES AVEC LES THIOSEMICARBAZONES.....	23
III.1. Complexes lanthanides de thiosemicarbazone 8-acétyl-4-méthylumbelliférone.....	23

III.2. Complexes de lanthanides de la2-carboxybenzaldéhyde thiosemicarbazone	24
CONCLUSION GENERALE	27
RÉFÉRENCES.....	28
ANNEXES	37
TABLE DES SCHEMAS.....	38
TABEAUX.....	38
TABLE DES MATIERES	39