

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République algérienne démocratique et populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
جامعة عين تموشنت بلحاج بوشعيب
Université –Ain Témouchent- Belhadj Bouchaib
Faculté des Sciences et de Technologie
Département de Sciences et Technologie



Projet de Fin de Cycle
Pour l'obtention du diplôme de Master en: Chimie
Domaine : Sciences de la Matière
Filière : Chimie
Spécialité : Chimie Macromoléculaire

Thème

Les dérivées pyridiniques : Synthèses et caractérisations

Présentées Par :

- 1) M^{elle}. HAMMADA SARRA
- 2) M^{elle}. TAIFOUR CHAIMAA

Devant le jury composé de :

Pr Boussalem Samaine	Professeur	UAT.B.B
Dr. Berrichi Amina	MCA	UAT.B.B
Dr KIBOU ZAHIRA	MCA	UAT.B.B

Année Universitaire 2021/2022

Dédicace

Dieu je vous remercie...

Toutes les lettres ne peuvent pas trouver les bons mots et tous les mots ne peuvent pas être exprimés l'amour, la gratitude, le respect ...

Je dédie ce mémoire

À mes très chers parents pour leur encouragement, tendresse, amour et soutien durant mes études : vous trouvez ici le fruit de vos sacrifices, et je souhaite avoir pu réaliser l'un de vos rêves par ce travail. Que Dieu vous protège pour moi.

À la plus proche de mon cœur ma chère grande mère, Je vous dédie ce mémoire pour votre amour inconditionnel. Que Dieu vous préserve santé et longue vie.

À mes frères et mes sœurs (Fatiha, Hadjer, Wissal, Saïd, Mohamed).

À mes chères cousines (Nawel, wahiba, Asmaa, Chaïmaa, Nour, Aya, Ikram, Nihal, serine)

À mes meilleurs amis (Houda, Rajaa, Amina, Yasmine, Souha, Nesrine, Amel et Samiha) et à tous les amis fidèles que j'ai connus et j'ai passé un bon moment avec eux, je vous souhaite bonne chance, santé et bonheur.

À mon amie et mon binôme dans ce mémoire de recherche (Chaïmaa) je souhaite que l'amitié que nous a réuni persiste pour toujours et que nous arrivons à réaliser nos rêves.

Avec toute mon affection et ma reconnaissance.

*Merci beaucoup pour tous vîse en premier lieu à Dieu Tout-Puissant,
Nous a guidés vers le chemin de la connaissance.*

Le dédie ce mémoire

*À mes très chers parents pour leur patience sans fin leur
encouragement, leur compréhension et leur soutien qui fut une
lumière dans tout mon parcours. Vous étâit toujours été présent à mes
côtés pour me consoler quand il fallait et vos conseils ont toujours
guidé mes pas vers la réussite. J'implore le tout-puissant pour que dieu
vous accorde une bonne santé et une vie longue et heureuse afin que je
puisse un jour combler de joie votre vieux jours à mon tour.*

*À mon frère et mes sœurs (Ikram, Souad, Hadjer et ses enfants Ines
Saïdo)*

*À mon binôme sarra et tous mes aimables amis avec qui j'ai passé un
très bon moment je vous souhaite du succès, de la santé et du bonheur.*

*À mon meilleure amie et mes meilleures amies Yasmine, Amel,
Samîha, et à tous mes sincères amis que j'ai connus et qui se
reconnaîtront par eux-mêmes.*

Merci d'être toujours là pour moi.

Remerciement

On remercie dieu le tout puissant de nous avoir donné la sante et la volante d'entamer et de terminer ce mémoire.

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Catalyse et Synthèse en Chimie Organique (LCSCO) de l'Université Abou Bekr Belkaïd, Tlemcen, sous la direction de Monsieur **Choukhou-Braham Noureddine**, Professeur à l'Université de Tlemcen de m'avoir accueilli au sein du laboratoire de Catalyse et pour ses encouragements et sa disponibilité qui m'ont permis de mener à terme ce travail.

Cette étude a été menée sous la codirection de docteur **Kibou Zahira** Maître de conférences « A » à l'Université Ain Témouchent, Ce travail n'aurait pas été riche et n'aurait pas pu voir le jour sans l'aide. Nous tenons à la remercier d'avoir accepté de diriger ce travail et nous tiens à leur exprimer toute notre reconnaissance pour nous avoir accordé leur confiance, pour leur disponibilité et pour nous avoir fait bénéficier de toutes leurs compétences.

Nous exprimons notre profonde gratitude **Boussalem Samaine** professeur à l'université d'Ain Témouchent pour avoir fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire de master.

Nous tenons à remercier **Berrichi Amina** Docteur à l'université de Belhadj Bouchaïb Ain Témouchent pour sa présence au jury.

Nous remercions encore Monsieur **Hassain Ridha** maître de recherche (CRAPC) pour son aide, ses encouragements et ses conseils.

Nous tenons également à exprimer notre gratitude à docteur **Nouali Fatiha** et doctorante **Baba Ahmed Ikram** pour avoir eue la patience de répondre à nos innombrables questions. Leurs qualités en pédagogie, leurs multiples conseils et leur disponibilité ont fait d'elle une aide précieuse pour la réalisation de ce mémoire.

Afin de ne pas oublier personne et de ne pas oublier tous les professeurs, nous adressons nos sincères remerciements à tous ceux qui ont aidé à réaliser ce travail de près ou de loin et qui ont publié tout ce qu'ils ont fait pour nos efforts pour assurer notre formation.

Enfin, Mes sincères remerciements de tout cœur vont droit à mes très chers parents, sans vous nous n'en serons pas là aujourd'hui, nous vous remercions pour votre soutien, vos encouragements durant ces années.

ABREVIATIONS

Les solvants :

ACN : acétonitrile

H₂O : eau

DMF : diméthylformamide

Les unités :

mL : millilitre

Mol : mole

G : gramme

Cm : centimètre

nm : nanomètre

H : heure

Min : minute

°C : degré Celsius

Les métaux :

CuSO₄ : sulfate de cuivre

BaSO₄ : sulfate de baryum

ZnSO₄ : sulfate de zinc

FeSO₄ : sulfate de fer

NiSO₄ : sulfate de nickel

HgSO₄ : sulfate de mercure

CuCl₂ : chlorure de cuivre

BaCl₂ : chlorure de baryum

ZnCl₂ : chlorure de zinc

FeCl₃ : chlorure de fer

NiCl₂ : chlorure de nickel

HgCl₂ : chlorure de mercure

Groupements chimiques :

R : alkyle

Ar : aryle

Me : méthyle

Et : éthyle

Autres :

ε : le coefficient d'extinction molaire

ϕ : le rendement quantique
 λ_{ex} : Longueur d'onde d'excitation
 λ_{Em} : Longueur d'onde d'émission
 λ_{max} : Longueur d'onde maximale
BODIPY : bore-dipyrrrométhène
ADN : acide désoxyribonucléique
MCR : réactions multi-composants.
MO : micro-ondes
S.S : sans solvant
 Δ : chauffage
Rdt : rendement
Cat : catalyseur
T : tube
RM : rendement molaire
 V_p : volume de produit
 N_p : nombre de mole de produit
 N_I : nombre de mole d'ion
 V_I : volume d'ion
 V_{tmp} : volume de tampon

SOMMAIRE

ABREVIATION	01
INTRODUCTION GENERALE	
I. INTRODUCTION	03
II. PRESENTATION DU SUJET	04
CHAPITRE 1 : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	
PARTIE I : LES 2- AMINOPYRIDINES	
I. Introduction	06
II. Les 2-Aminopyridines	06
III Réactivité des 2- Aminopyridines	06
IV Activités biologiques des 2-minopyridine	07
V Les synthèses des 2-Aminopyridines	08
V.1 Les réactions multicomposantes (MCRs)	08
V.2 Historique de MCR	09
VI Synthèses MCR des 2-Aminopyridines décrites dans la littérature	10
VII Conclusion	13
VIII Les références bibliographie	14
PARTIE II : LES COMPOSES DE COORDINATION	
I. Introduction	16
II. Généralité sur les complexes	16
II.1 Définition d'un complexe	16
II.2 Les ligands	17
II.3 Domaine d'application des complexes	17
III Généralité sur les métaux de transition	17
III.1 Définition de métaux de transition	18
III.2 Propriétés des métaux de transition	18
IV Conclusion	19
V Les références bibliographie	20
PARTIE III : FLUORESCENCE MOLECULAIRE	
I. Historique	21
II. Définition de la fluorescence	21
III. Principe de la fluorescence	22
IV. Principales caractéristique de la fluorescence	24

V.	Utilisation de la fluorescence	26
VI.	Application de la fluorescence moléculaire	26
VII.	Les facteurs influençant la fluorescence	28
VIII.	Les fluorophores	30
VIII.1	Définition	30
VIII.2	Caractéristiques d'un fluorophore	30
VIII.3	Exemples de fluorophores	31
IX	Fluorimètre	31
IX.1	Définition de la fluorimètre	32
IX.2	Présentation de l'optique	33
X	Etude fluorescence des quelques Aminopyridines décrit dans la littérature	33
XI	Conclusion	34
XII	Les références bibliographie	35

CHAPITRE II : DISCUSSION ET RESULTATS

I.	Introduction	38
II.	Etude de fluorescence sur les 2-Aminopyridines	39
II.1	Effet de concentration sur l'intensité de la fluorescence des 2-Aminopyridine	39
II.2	Effet de métaux sur l'intensité de la fluorescence des 2-Aminopyridines	41
II.3	Effet de concentration des métaux sur l'intensité de la fluorescence	54
III.	Conclusion	55

CHAPITRE III : PARTIE EXPERIMENTALE

I.	Etude de fluorescence sur nos 2-Aminopyridine	57
I.1	Appareillage	57
I.2	Les solvants utilisés	58
II.	Préparation de l'échantillon fluorescent	58
II.1	Effet de concentration de produit sur la fluorescence	59
II.2	Effet de métaux sur la fluorescence du nos 2-Aminopyridine	60
II.3	Effet de concentration de métaux sur la fluorescence du nos 2 –Aminopyridines	61

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

..... **63**



**INTRODUCTION
GENERALE**

I. Introduction générale

La chimie organique est la chimie des composés du carbone, d'origine naturelle ou synthétique. Ces composés renferment non seulement du carbone mais aussi, d'autres l'hydrogène ^[1].

Les hétérocycles sont des composés chimiques dont la chaîne carbonée, cyclique, comporte un ou plusieurs atomes autres que le carbone (hétéroatomes). Ils occupent une place plus importante dans la chimie organique ^[2]. Les hétérocycles azotés sont d'une importance considérable dans le domaine pharmaceutique en agrochimie, ainsi que dans de nombreux domaines. En effet, ces composés se retrouvent dans de nombreuses structures bioactives brevetées dans les dernières années. Malgré l'utilité de ces motifs, leur synthèse nécessite souvent plusieurs étapes ou encore l'utilisation de matériaux de départ fonctionnalisés.

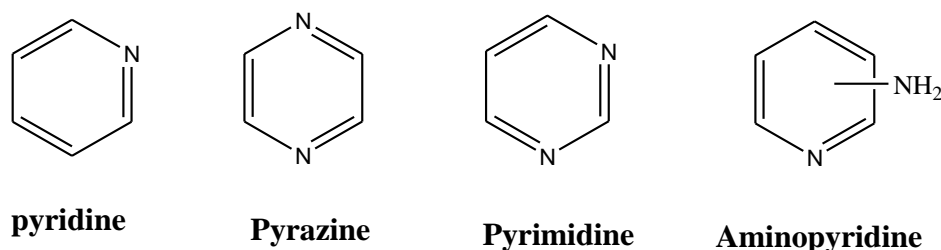


Figure 1 : Exemples des hétérocycles

Depuis quelques années, La spectroscopie de fluorescence est une technique courante d'analyse en chimie organique, biochimie et le domaine médecine.

Durant ces dernières années, un grand intérêt a été porté aux ligands contenant les atomes d'azote, ainsi qu'à leurs complexes de métaux de transition .ces ligands peuvent se présenter sous différents types ayant des sites coordinat de nature variée qui peuvent donner divers complexe de coordination.

La diversité de ces complexes est essentiellement liée aux propriétés chimique de l'atome d'azote des ligands qui donne un accès à des composés organiques possédant des groupes coordonnant variables telle-que les fonction amines .

II. Présentation du sujet

Plusieurs équipes de recherche en synthèse organique s'intéressent aux composées hétérocycliques en raison de leurs différentes activités biologiques.

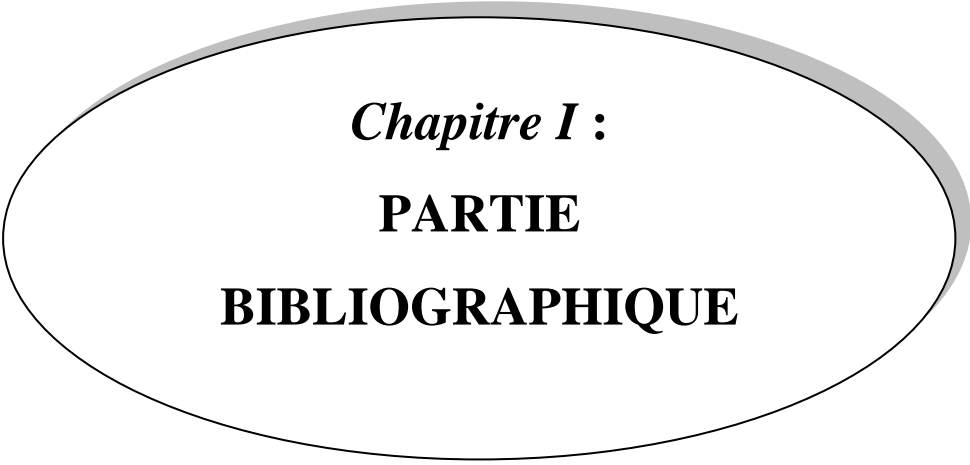
Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à l'application de la spectroscopie de fluorescence moléculaire à de nouveaux fluorophores type 2-Aminopyridines synthétisées dans le laboratoire de catalyse et synthèse en chimie organique. Nous présentons, dans le premier chapitre un rappelle bibliographique des hétérocycles.

Puis dans le deuxième chapitre nous présentons, les résultats obtenus pour l'étude de la fluorescence de 2-Aminopyridines synthétisées et son influence vis-à-vis la variation de la concentration des ions métalliques.

Enfin, on termine par une conclusion sur l'effet de métaux et de concentration de métaux sur l'intensité de fluorescence et nous ajouterons une proposition de quelques perspectives liées à ce travail.

III. Les références bibliographiques

1. Arora.P, Arora.V, Lamba.H, Wadhwa.D, Importance of heterocyclic chemistry: a review. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research **2012**,3 (9), 2947-2954.
2. Sonia.H, Nouveaux hétérocycles dérivant de la quinoléine à visée thérapeutique. memoire de master Fès **2017**.



Chapitre I :
PARTIE
BIBLIOGRAPHIQUE

I. Introduction

Un très grand nombre des composés naturels et synthétiques contiennent des hétérocycles d'azote. En effet, ils ont attiré une attention considérable, en particulier la pyridine et ses dérivés qui représentent dans des nombreuses molécules naturelles d'intérêt biologique et une classe importante dans la pharmacologie ^[1]. Plusieurs méthodes ont été élaborées pour accéder aux composés azotés, notamment les composés hétérocycliques ^[2].

La pyridine (C_5H_5N) est un cycle aromatique à six chaînons, elle a été découverte en **1851** par le chimiste *Thomas Anderson* ^[3], sa structure a été établie en **1869-1870** par *Wilhelm Corner* et *James Dewar* ^[4].

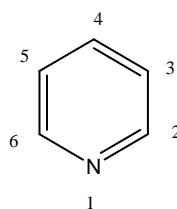


Figure 02 : Structure de la pyridine

Dans ce contexte, la découverte de la structure de la pyridine a mené au développement de plusieurs voies de synthèse, y compris ses dérivés et plus précisément les 2-Aminopyridines.

Les 2- Aminopyridine

Les 2-Aminopyridines sont des composés hétérocycliques aromatiques appartenant à la famille des amidines hétérocycliques ^[5]. Ces molécules forment une classe importante depuis longtemps pour faire l'objet de plusieurs recherches ^[6]. Ces 2-Aminopyridines sont utilisés comme des ligands dans la chimie de coordination avec des métaux de transition pour former des complexes de coordination ^[7] aussi sont appliqués dans l'industrie pharmaceutique ^[8].

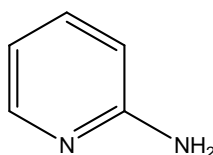


Figure 03 : Structure générale de 2-Aminopyridine

II. Réactivité des 2- Aminopyridines

La pyridine est l'hétérocycle qui a la réactivité la plus proche de celle du benzène. Cependant, La présence d'un atome d'azote dans le cycle déforme la distribution des électrons dans le cycle et la présence d'un doublet libre sur l'azote fournit un site pour la

protonation et pour l'alkylation qui n'a aucune analogie vis-à-vis du benzène. La pyridine est le solvant le plus utilisé pour faire les oxydations en chimie organique.

La Pyridine est difficilement oxydable et résiste bien aux conditions expérimentales des réactions d'oxydation dans les milieux de base.

Les 2-Aminopyridines sont utilisés en tant qu'intermédiaires dans la préparation de plusieurs produits pharmaceutiques et biologiques, ils ont des propriétés thérapeutiques très variées, sont également utilisés comme ligands principaux dans des complexes de coordination avec des métaux qui composent le cœur de ces complexes.

III. Activités biologiques de la 2-Aminopyridine et ses dérivés

Les 2-Aminopyridines sont des structures fondamentales de nombreux composés de synthèse et sont utilisées comme intermédiaires dans les domaines biologique et pharmaceutique [9].

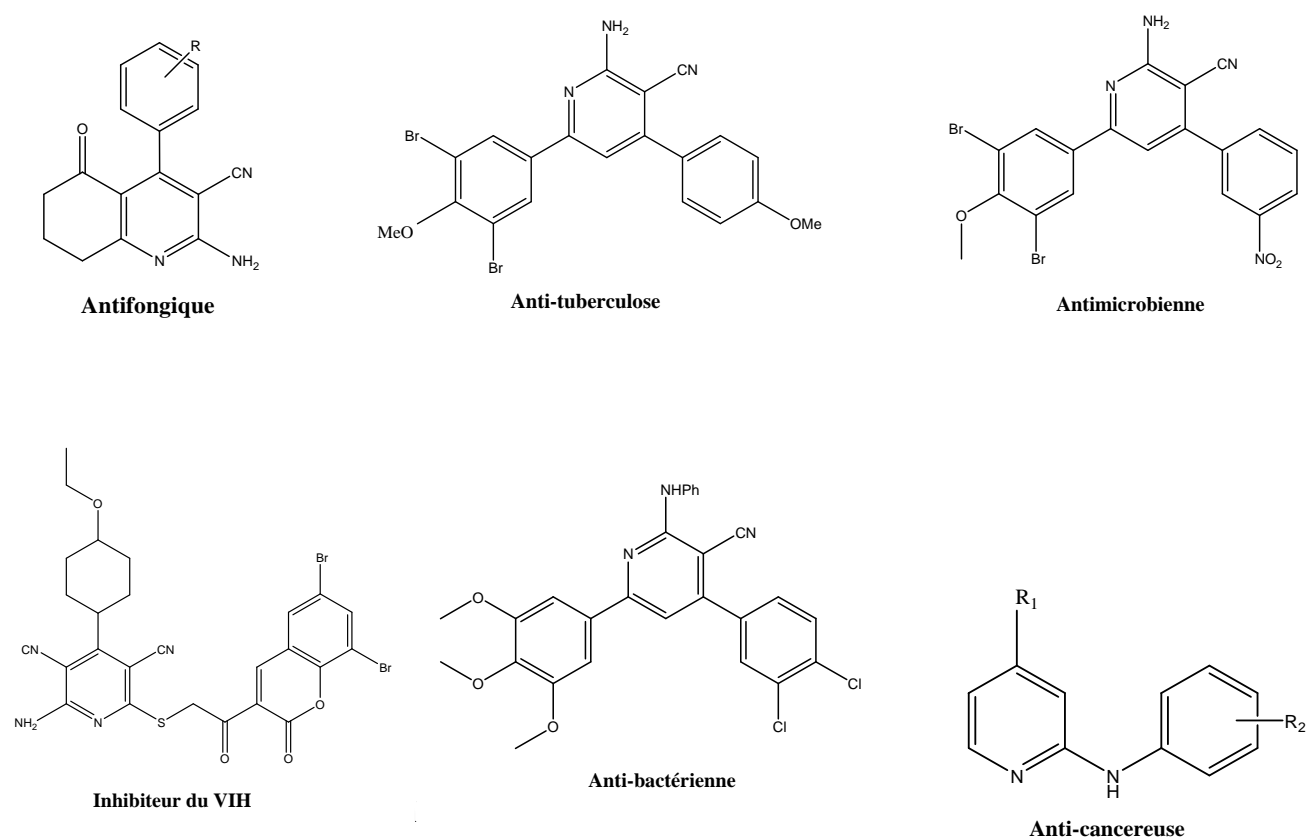


Figure 04 : Les activités biologiques de 2-Aminopyridine [10]

Il est utilisé dans de nombreux médicaments en raison de ses propriétés intéressantes. Le **piroxicam** anti-inflammatoire de la classe des oxicams a été préparé pour soulager les symptômes d'infections douloureuses telles que l'arthrite.

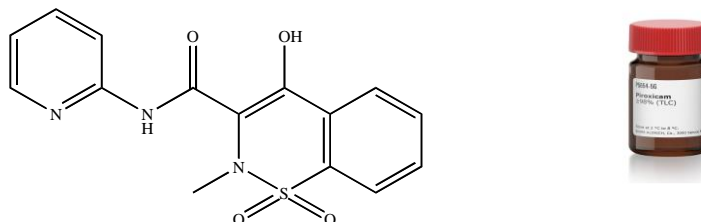


Figure 05 : Piroxicam (anti inflammatoire)

En 1937, Lionel Whitby découvre que la Sulfapyridine est un antibactérien. Il s'agit de l'un des premiers tasulfamides utilisés dans le traitement de la pneumonie.

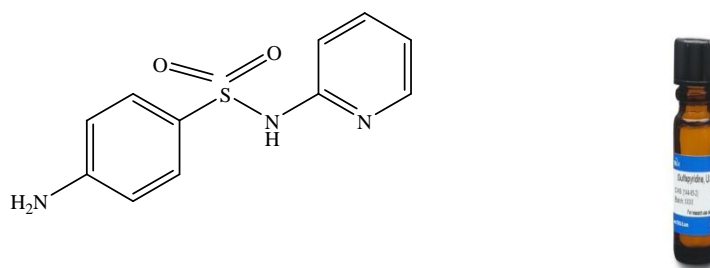


Figure 06: Sulfapyridine (anti- bactérien)

IV. Les synthèses des 2-Aminopyridines

En raison de l'utilité des 2-Aminopyridines, de nombreuses méthodes ont été mises au point dans plusieurs domaines pharmaceutiques et agricoles et en chimie de coordination ^[11]. Pour cela, plusieurs stratégies compositionnelles ont été proposées dans la littérature. Pour préparer la 2-Aminopyridine. Dans cette section, nous fournissons des résumés la plus récente

V.1. Les réactions multicomposantes (MCRs)

Les réactions multicomposantes ^[12] (MCRs) sont définies comme étant des processus permettant d'assembler en une seule étape au moins trois réactifs qui sont introduits dans le même pot pour conduire à un seul produit final incorporant la majorité des atomes des différents substrats de départ (**figure 07**). Si l'on considère le mécanisme des MCRs, le

produit est formé par une suite d'actes élémentaires au cours desquelles une ou plusieurs liaisons chimiques sont créées ou rompues, et non par un couplage simultané de tous les partenaires réactionnels. Si l'une de ces étapes est irréversible, la réaction devient alors particulièrement efficace.

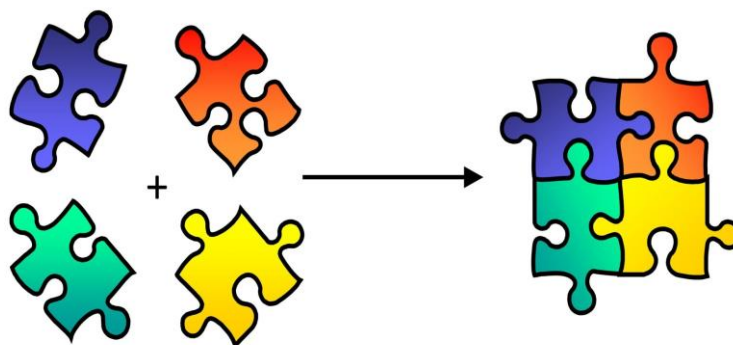


Figure 07 : Principe des réactions multicomposant

Contrairement aux réactions séquencées classiques, les réactions multicomposantes sont simples à mettre en œuvre, convergentes et permettent de créer plusieurs liaisons chimiques en une seule opération. Ce sont souvent des réactions propres, sélectives et qui permettent d'obtenir une grande diversité et complexité moléculaire. Ainsi, la variation de substrat de départ associée à une simplification ou fonctionnalisation de la structure rend possible la constitution rapide de bibliothèques de molécules diversement fonctionnalisées. Le caractère monotope, économique en temps et en coût fait de ces réactions des outils formidables pour la recherche pharmaceutique afin de créer des chimiothèques destinées au criblage à haut débit.

V.2. Historique de MCR

En **1882**, la première synthèse hétérocyclique multicomposante implique la formation des dihydropyridines de Hantzsch ^[13] par condensation d'un aldéhyde avec deux équivalents de β -cétoester en présence d'ammoniac (**Schéma 01**).

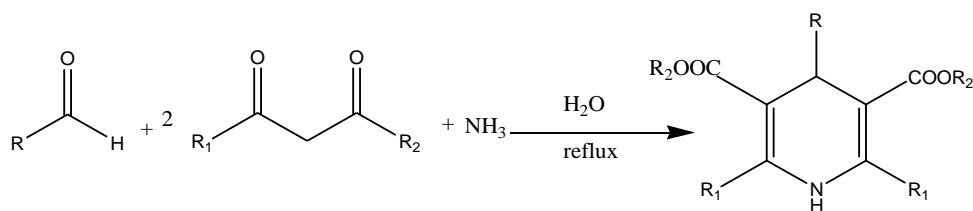


Schéma 01 : Synthèse de Hantzsch

En **1893**, la réaction de Biginelli ^[14] a été signalée pour la première fois par une combinaison d'aldéhyde aromatique, d'acétoacétate d'éthyle et d'urée sous catalyse acide. Elle a donné naissance à une nouvelle molécule en l'occurrence la 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (4) qui porte l'acronyme DHPM (**Schéma 02**).

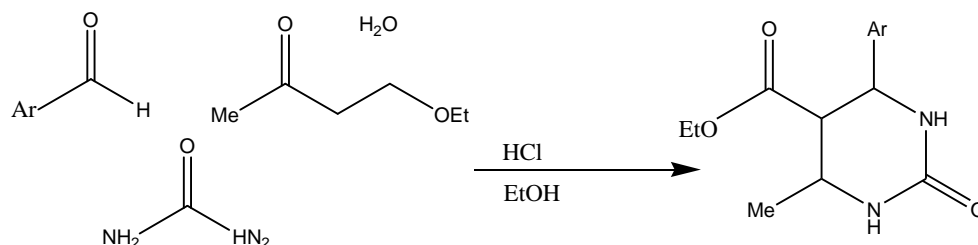


Schéma 02: Réaction de Biginelli

V.3. Synthèses MCR des 2-Aminopyridines décrites dans la littérature

En **2005**, F. schi et coll ^[15]. Ont préparé une série de produits contenant du 2-Aminopyridine à partir d'aldéhydes aromatiques, les dérivés d'acétophénone et malononitrile en présence d'acétate d'ammonium, sous irradiation Micro-ondes et sans solvant. Cette réaction est très rapide. Le produit recherché est obtenu avec un très bon rendement (**schéma 03**).

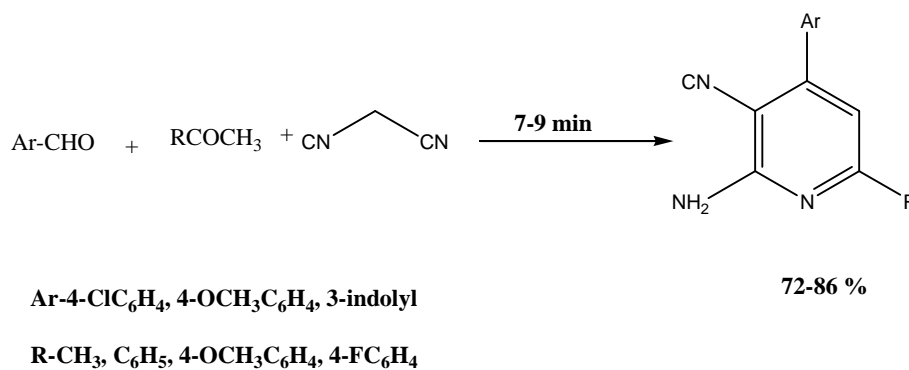


Schéma 03: Synthèse de F. Shi et coll

En **2007** Jiang et coll ^[16]. Ont développé une réaction multicomposante qui comporte la chalcone comme précurseur principal, le malononitrile et des amines primaires dans le diméthylformamide comme solvant organique. La réaction s'effectue sous irradiation micro-ondes pour fournir différentes aminopyridine avec des rendements qui varient entre **65-80%** (**schéma 04**).

L'équipe de Belhadj ^[19], ont décrit une procédure efficace en une seule étape pour la synthèse des 2-Aminopyridines en **2015** à partir des 2-méthylène malononitrile et les différents dérivés de l'acétophénone en quantités stœchiométrique. Les produits sont obtenus avec d'excellents rendements (**schéma 07**).

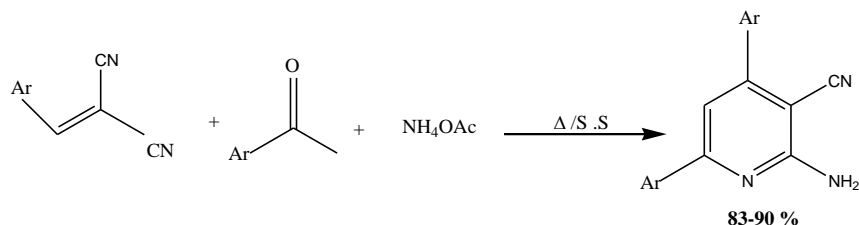


Schéma 07: Synthèse de F.Z. Belhadj et Coll

Une année plus tard, l'équipe de Reza ^[20] a mis au point un moyen efficace de synthétiser un 2-aminopyridine via un MCR à quatre composants qui comporte le benzaldéhyde, l'acétophénone, malononitrile et l'acétate d'ammonium en présence de catalyseurs à 2% molaires nanoparticules de cuivre/carbone (Cu/C) en différentes proportions et dans différents solvants (**schéma 08**).

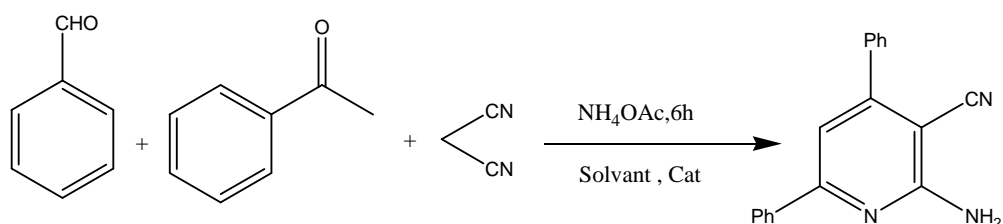


Schéma 08 : Synthèse de l'équipe de Reza

Entrée	Solvant	Cat (mol%)	Rdt (%)	Entrée	Solvant	Cat (mol%)	Rdt (%)
1	CHCl ₃	Cu /C	10	9	ACN	Cu /C (2)	91
2	DMF	Cu /C	45	10	ACN	Cu /C(1)	74
3	Ethanol	Cu /C	20	11	ACN	Cu /C (5)	92
4	Acétone	Cu /C	70	12	ACN	CuI (2)	65
5	AcOEt	Cu /C	67	13	ACN	Cu(OAc) ₂	60
6	THF	Cu /C	20	14	ACN	-	-
7	PEG 300	Cu /C	-	15	ACN	Cu /C(2)	-
8	Toluène	Cu /C	76	16	ACN	C ^c	-

En **2020**, F. Nouali et coll ont synthétisées une série de 2- aminopyridine avec et sans catalyseur à partir de l'acétophénone, du malononitrile, de triéthoxyméthane et d'amine primaire ^[21]. Les produits sont obtenus avec des bons rendements, Selon les chemins réactionnels suivant (**schéma 09**)

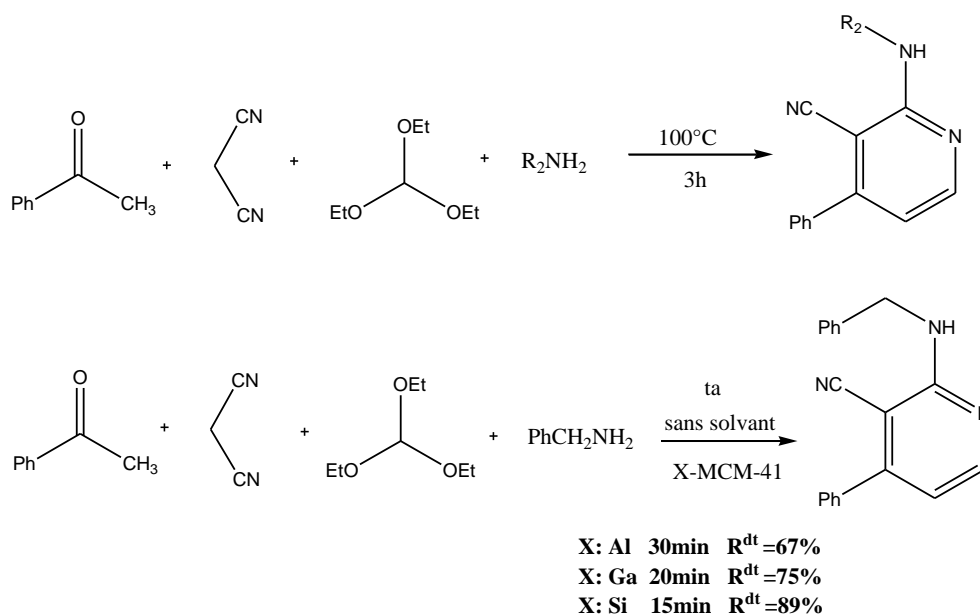


Schéma 09 : Synthèse de 2-aminopyridine sans et avec catalyseur

V. Conclusion

A travers cette partie, nous avons établi l'art des synthèses multicomposantes décrites dans la littérature des 2-Aminopyridines et leurs activités biologique, ce sont des structures de base de nombreux composés synthétiques et aussi utilisées comme intermédiaire dans plusieurs domaines. Peut aussi être utilisé en tant que ligands en chimie de coordination avec des différent métaux pour former des complexes de coordination.

VI. Les références bibliographiques

1. Marinescu.M, 2-Aminopyridine – a classic and trendy pharmacophore, *Int J Pharm Bio Sci*, **2017**, 8(2), 338-355.
2. Kibou.Z, Nouvelle voie de synthèse d'hétérocycles azotés dans des conditions de "chimie verte": application a la synthèse des 2-Aminopyridines et des 2-pyridones.Mémoire de magister ,**2009**.
3. Henry.G.D, «De novo synthesis of substituted pyridines» *Tetrahedron*, **2002**, vol.60, 12 .6043-6061
4. Roche.A.J, « Koerner, Dewar, and the Structure of Pyridine », *B. Hist*, **1988**, Chem no, 2, 4-6.
5. Bourotte.M, Thèse Doctorat. Université de Louis Pasteur-Strasbourg ,**2004**.
6. Salimon, Salih.N, Hussein, *Eur J Scien Resear* **2009**, 256.
7. Mei.L, Ming.T.H, Rong.L.Q, Jie.S, Zhong.Y.S, Liang.L.X, The synthesis of N-Zn, N-Cu complexes involving 2-aminopyridine and éthylènediamine ligands and application to the Henry reaction .*Journal of chemical sciences* **2009**, 121(4), 345-440.
8. Hermezc.I, Vasvári-Debreczy, Bicyclic.L. L, 6-6 Systems with one bridgehead (Ring Junction) Nitrogen atom: one extra heteroatom 1:0.In *comprehensive heterocyclic chemistry III*; **2008**, Elsevier; 77-217.
9. Marinescu.M. M, 2-Aminopyridine – a classic and trendy pharmacophore, *Int J pharm bio Sci*, **2017**, 8(2), 338-355.
10. Roche.A.J, *Hist .B*, « Koerner, Dewar, and the structure of pyridine ». **1988**, Chem, no 2, 4-6.
11. Villemin.D. D, Belhadj. F, Cheikh.N. Choukchou-Braham.N, Bar.N, Lohier.J.F, Solventless convenient synthesis of new cyano-2-aminopyridine derivatives from énamionitriles,**2013** , 54(13),1664-1668
12. Zhu.J(a), Bienaymé.H, Eds. *Multicomponent Reaction*, Wiley-VCH: Weinheim,Germany,**2005**.(b) Dömling **2006**, A .*Chem.Rev*,106,17,17-89.
13. Hantzsch.A, Ueber Die synthése Pyridinartiger Verbindungen Aus Acetessigäther Und Aldehydammoniak. *Justus Liebigs Ann* **1882** .Chem, 215 (1), 1-82. (b).
14. Biginelli.P, Gazz.P, Synthesis of 3, 4-Dihydropyrimidin-2(1H) - ones 1983. *Chim Ital*, 360-416.
15. Shi.F, Tu.S, Fang.F, Li.T , One –pot synthesis of 2-Amino-3- cyanopyridine derivatives under microwave irradiation without solvent .*Arkivoc* ,2005,1,137_142.

16. Villoutreix.B.O, Renault.N, Lagorce.D, Sperandio.O, Montes.M, Miteva.M.A, Free resources to assist structure-based virtual ligand screening experiments. *Current protein and peptide science* **2007**, 8 (4), 381-411.
17. Safaei-Ghomi.J, Ghasemzadeh.M.A, Mehrabi.M, Calcium Oxide Nanoparticles Catalyzed One-Step Multicomponent of highly substituted pyridines in Aqueous Ethanol media *Sci Iran* **2013**,20(3),549-554.
18. Ma.H-R, Wang.Y-Y, Liu.P, Li.D.-S, Shi.Q.-Z, Lee.G-H, Peng.S-M, synthesis, characterization and crystal structures of 2, 4 di (2- Aminopyrine)-6-methypyrimidine (dapmp) [Cu (dapmp) Cl₂] and [Cu (dapm^{9+p}) (CH₃COO) ₂]. H₂O. *Polyhedron* **2005**, 24 (2), 215-220.
19. Belhadj.Z, Kibou.Z, Cheikh.N, Choukchou-Braham.N, Villemin.D, *Tetrahedron Lett* **2015**, 56, 5999-6002.
20. Khalifeh.R, Gharmari.M, A Multicomponent synthesis of 2-Amino-3-Cyanopyridine derivatives catalyzed by Heterogeneous and Recyclable copper Nanoparticles on charcoal. *Braz.J*, **2015**, Chem soc 27,759.
21. Nouali.F, Les 2-Aminopyridines: Synthèse, coordination, corrosion et fluorescence. Synthèse des Isoindoline-1,3-diones, thèse de doctorat, Tlemcen **2020**.

PARTIE II : LES COMPOSES DE COORDINATION

I. Introduction

La chimie de coordination reste à ce jour un domaine d'investigation considérable, aussi bien dans le cadre de la recherche fondamentale que dans la recherche appliquée. Dans les deux cas, un intérêt particulier est porté à la compréhension et au contrôle de l'interaction entre le ligand et le centre métallique. Cette interaction dépend de plusieurs paramètres dont les plus importants sont les propriétés électroniques et stériques du ligand. C'est en modulant ses propriétés, en fonction du centre métallique étudié, que les chimistes peuvent espérer contrôler les architectures résultantes de ses composés à l'état solide, et/ou leur comportement en solution, mais aussi et surtout leur réactivité. Depuis longtemps, les complexes à base des métaux de transition constituent un axe de recherche important dans plusieurs laboratoires de recherches dans le monde, Dans ce chapitre, nous avons synthétisé de nouveaux complexes métalliques à base des ligands de type 2-Aminopyridines. Ces produits constituent une classe de composés biologiquement actifs.

II. Généralité sur les complexes

II.1. Définition d'un complexe

Un complexe appelé aussi composé de coordination est un assemblage polyatomique constitué d'un cation métallique (moins fréquemment d'un atome métallique) central entouré d'ions ou de molécules (appelés ligands ou coordinats) associés à l'atome central par des liaisons chimiques. Généralement, le ligand comporte deux ou plusieurs groupes fonctionnels donateurs d'électrons qui placés dans une conformation cela leur permet d'interagir avec le même ion métallique. L'ensemble des complexes ont une formule générale comme suit $[MX_xL_l]^Z$.

M : atome central (métal).

L: ligands pairs (apporte une ou plusieurs paires d'électrons au métal)

X : ligands radicalaires (apporte une ou un nombre impair d'électrons au métal)

Z: charge du complexe (si elle n'est pas nulle)

l: nombre de ligands de type l coordonnés

x : nombre de ligands de type x coordonnés dans la formule d'un complexe, on indique l'ion métallique

En premier, suivi des ligands chargés négativement puis neutres et enfin ceux chargés positivement ^[1].

II.3. Les ligands

Un ligand est un atome, un ion ou une molécule portant des fonctions chimiques lui permettant de se lier à un ou plusieurs atomes ou ions centraux. On peut classer les ligands selon le caractère des liaisons formés entre les atomes donneurs des ligands et le centre métallique, on distingue principalement trois familles de ligands ^[3].

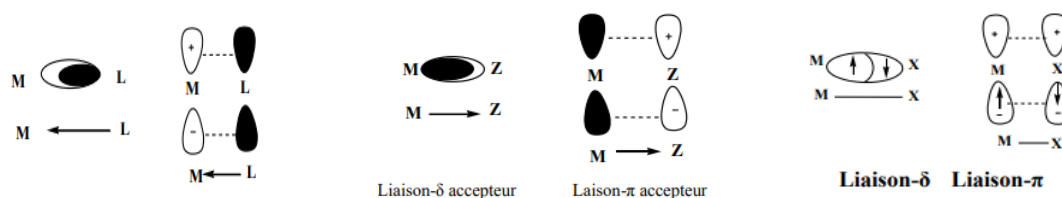


Figure 08 : les types des ligands L, Z, X.

II.4. Domaine d'application des complexes

Les complexes de métaux de transition avec des ligands hétérocycliques multidentés ont été utilisés dans de nombreuses recherches et les activités biologiques ^[4-5] en raison de leur propriété. Les complexes offrent de nombreux services dans notre vie quotidienne particulièrement :

- En imagerie médicale (IRM) : ces produits de contraste sont utilisés en raison de leurs propriétés magnétiques.
- Dans la purification de l'eau en éliminant les ions métalliques tels que Cu^{2+} , Fe^{2+} , Ca^{2+} et surtout les métaux lourds (Cd, Hg;...).
- Dans la science (RMN), ils constituent en tant que pigments colorants. Bons accélérateurs de particules.
- Comme pigments de coloration.

III. Généralité sur les métaux de transition

III.1. Définition

Les métaux de transition. Ce nom provient de leur position dans le tableau périodique des éléments appartenant au bloc d. Leur configuration électronique est en général du type : $(n-1)d^x ns^2$, avec n variant de 4 à 7 et x de 1 à 10.

Un métal de transition peut présenter plusieurs nombres de coordination caractéristique de la Valence de l'atome ou de la nature du coordinat envisagé. Les atomes métalliques qui constituent le cœur du complexe sont les métaux de transition du groupe V et VI de la classification périodique des éléments.

Parmi ces métaux de transition, que nous avons choisi dans notre travail (le zinc, le fer et le Cuivre, cobalt, nickel, mercure etc...). à cause de leurs propriétés chimiques et biologiques importantes.

III.2. Propriétés des métaux de transition

a) Propriétés chimiques

La chimie des éléments de transition s'avère très riche puisqu'elle englobe la chimie de coordination et la chimie du solide. Très fortement électropositifs, les éléments de transition sont des réducteurs puissants qui réagissent facilement avec la plupart des agents chimiques. Leur oxydation mène à plusieurs stades de stabilité variable, ce qui provoque parfois leur dismutation. Généralement les métaux de transition passent en solution, à l'exception des métaux nobles (Au, Pt), sous l'action des acides. En solution basique, l'ion formé s'hydrolyse par suite de son caractère acide ; le stade final est l'hydroxyde $M(OH)_n$ insoluble dans l'eau. La tendance à la condensation des anions complexes semble générale ; elle s'accompagne d'un abaissement du pH.

b) Propriétés physiques

Généralement, les éléments de transition et leurs composés présentent une température de fusion souvent très élevée, à cause de cette propriété importante ils sont utilisés dans la fabrication des résistors de fours électriques et comme réfractaires (aciers spéciaux en aéronautique).

c) Propriétés biologiques

Depuis des années, les métaux de transition notamment le fer, le cuivre et le zinc, sont considérés comme antioxydants, en luttant contre les radicaux libres. Ces éléments ont aussi un impact important sur le système immunitaire, et possèdent des propriétés anti-inflammatoires remarquables.

Ces métaux sont utilisés comme des catalyseurs des peroxydations lipidiques. Leur configuration électronique leur permet d'être complexes par différents type de ligands.

IV. Conclusion

Dans cette partie, nous avons étudié les complexes métalliques dépendants des ligands de type 2-Aminopyridine. Les complexes de coordination possèdent un large éventail d'activités biologiques et médicinales.

Il a un très grand champ d'application comme pigments colorants, en science (RMN), en purification de l'eau en éliminant les ions métalliques.

V. Les références bibliographique

1. Parkins. A.W, Poller R.C, an Introduction to Organometallic Chemistry; Oxford University Press, Inc. New York, NY, (1986); Page: 21- 36-63-75-104.
2. Bünzli. J.-C, Chimie de Coordination. **2005**, Chim. Coord., 6.
3. Astruc .D, Chimie Organométallique, Les Ulis (Essonne) EDP Sciences DL. **2000**.
4. Angelique. Y. L, Thomas. J. M, Metal Complexes as Enzyme Inhibitors, **1999** .Chem. Rev., 2711 2734.
5. Shargi. H, Nasser.M. A, Schiff-Base Metal(II) Complexes as New Catalysts in the Efficient, Mild and Regioselective Conversion of 1,2- Epoxyethans to 2-Hydroxy-Ethyl Thiocyanates with Ammonium Thiocyanate. Bull. **2003**, Chem. Soc. (Jpn), 137–142.

PARTIE III : FLUORESCENCE MOLECULAIRE

I. Historique

Le mot lumière il vient du latin (lumen), il désigne l'émission de lumière ou plus exactement d'un rayonnement électromagnétique visible ultraviolet ou infrarouge qui n'est pas d'origine purement thermique par opposition à l'incandescence ^[1] (lumière chaude).

En **1845**, Sir Frederick William Herschel découvrit pour la première fois que la lumière ultraviolette peut exciter la solution de quinine (eau activée) pour émettre une lumière bleue.

En **1852**, George Gabriel Stokes a noté que la fluorite commence à briller après avoir été éclairée par des rayons ultraviolets.

En **1859**, E. Becquerel met au point les premières mesures de luminescence Phosphoreux. Un peu plus tard En **1871** des analyses fluorimétriques et synthèses de fluorophores est conçue par Baeyer ^[2].

Au début du 20ème siècle, Carl Zeiss et Carl Reichert ont produit les premiers microscopes Fluorescence pour dépister les organismes qui peuvent être grands et opaques, en **1920**, Le marquage des anticorps fluorescents a été développé ^[3] et en **1980**, le russe Alexie Ekimov développement de nanoparticules fluorescentes pour les semi-conducteurs: quantum dots «point quantique» ^[2].



Figure 09 : Exemples des fluorescents naturels

II. Définition de la fluorescence

La fluorescence est une émission lumineuse provoquée par l'excitation des électrons d'une molécule (ou atome), généralement par absorption d'un photon immédiatement suivie d'une émission spontanée.

C'est un phénomène physique classé dans l'ensemble des phénomènes de luminescence comprenant la photoluminescence (fluorescence, phosphorescence) et les autres types de luminescence (chimiluminescence, bioluminescence...) [4]. Les photoluminescences incluent deux processus : la fluorescence et la phosphorescence, qui dépendent de la nature des états fondamentaux et excités de la molécule considérée [5,6]. Ces deux formes différentes de luminescence diffèrent notamment par la durée de l'émission après excitation : la fluorescence cesse très rapidement tandis que la phosphorescence perdure plus longtemps.

En détermine la classe de luminescence suite à la nature de la source d'énergie qui provoque l'excitation du composé. Il existe quatre types de luminescence.



1



2



3



4

1 : Chimiluminescence : dans le cas où l'énergie est rapportée par une réaction chimique.

2 : Bioluminescence : émission de la lumière issue à des réactions enzymatiques.

3 : Thermoluminescence : c'est le cas où l'énergie est rapportée par un phénomène thermique.

4 : Photoluminescence : suite à l'absorption d'un ou de plusieurs photons.

III. Principe de la fluorescence

La fluorescence est la propriété de certains atomes et molécules qui leur permet d'absorber la lumière à une longueur d'onde particulière (excitation : E_x) suivie d'une brève émission (E_m) de lumière à une longueur d'onde plus longue. La fluorescence repose sur le principe L'énergie d'un photon fait passer un électron d'un état basal à un état excité. Il perd un peu d'énergie sous différentes formes avant de retrouver son état de repos en libérant l'énergie restante sous forme d'un photon. Ainsi, le photon libéré est moins énergétique que le photon incident. D'après la loi de Planck, la longueur d'onde (couleur) est inversement proportionnelle à l'énergie. Le photon émis a ainsi une plus grande longueur d'onde que le photon incident. Le déplacement de Stokes correspond à la distance entre les pics d'excitation et d'émission et dépend du fluorophore [7].

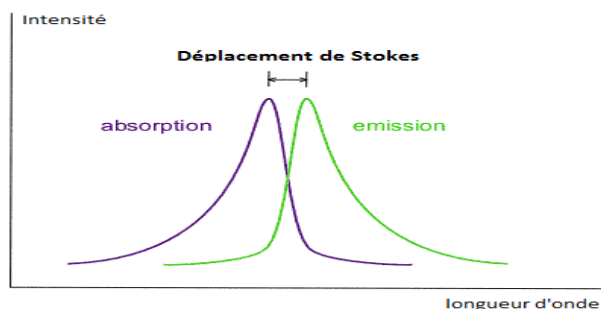


Figure 10 : Déplacement de Stokes.

Pour bien comprendre le phénomène, il est utile d'étudier le diagramme de Jablonski ^[8], qui décrit une molécule comme un système quantique avec des niveaux d'énergie discrets

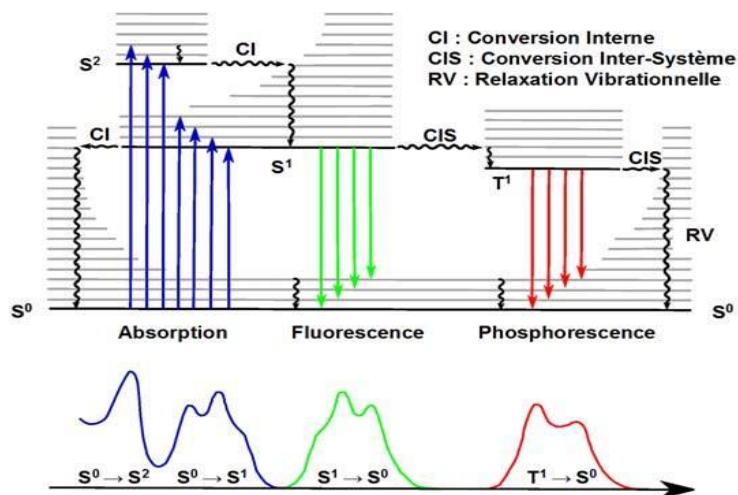


Figure 11 : Le diagramme de Jablonski

Le diagramme dans la figure ci dessus permet d'illustrer le phénomène de l'ensemble du processus d'excitation et de désactivation d'une molécule sans interaction avec d'autres molécules, excepté le solvant, à partir de son état fondamental électronique S^0 :absorption, conversion interne, fluorescence, croisement inter système et phosphorescence. Chaque niveau d'énergie est subdivisé en plusieurs niveaux d'énergie vibrationnelle ($V^0, V^1, V^2,..$) .Sur le diagramme de Jablonski ^[9], les principales désexcitations radiatives d'une molécule sont représentées. Les états électroniques sont notés S^0 (fondamental), S^1, S^2 pour le premier et deuxième état électronique excité. Les deux premier états électroniques triplets sont notés T^1 et T^2 .

IV. Principales caractéristique de la fluorescence

IV.1. L'absorption

L'absorption de photon est un processus très rapide de l'ordre de la femto-seconde (10- 15s)^[10] par rapport aux autres processus. Suivant la loi de Boltzmann, la quasi-totalité des molécules se trouvent dans leur état fondamental, représenté par le niveau électronique S^0 d'où partent et convergent tous les processus observés. Lors de l'excitation, la molécule absorbe un photon et passe de l'état fondamental S^0 à un niveau d'énergie vibrationnel supérieur singulet dit état excité S^1 ou S^2 . La différence entre le niveau d'énergie abouti S^xV^y et l'état fondamental S^0V^0 correspond parfaitement à l'énergie du photon absorbé.

IV.2. La fluorescence^[11]

C'est une émission d'un photon La molécule est irradiée et absorbe une certaine quantité d'énergie. La molécule « passe » du niveau fondamental S^0 à des niveaux vibrationnels appartenant au premier état excité électronique. L'excitation lumineuse peut être induite par un seul photon (absorption monophotonique) ou par l'interaction synchronique de deux (ou trois) photons.

IV.3. La phosphorescence^[11]

C'est une transition radiative entre deux états de spins différents. Après absorption du photon, La molécule peut subir une conversion inter-système et passer de l'état singulet S^1 à un état triplet T^1 , par inversion du spin de l'électron sur S^1V^0 . Ce processus est plus poussif que celui de la fluorescence Les durées de vies peuvent dépasser plusieurs minutes.

IV.4. Rendement quantique de fluorescence^[12]

Le rendement quantique de fluorescence Φ_F c'est un paramètre essentiel relatif à l'intensité de fluorescence correspond au rendement de désexcitation par fluorescence de l'état excité. Ce Défini comme le rapport de la constante cinétique du processus de fluorescence et la constante cinétique globale.

$$\eta = Kr / (Kr + knr)$$

IV.5. Durée de vie à l'état excité^[12]

La durée de vie de fluorescence, appelle aussi le temps de déclin τ_f c'est la durée caractéristique pendant laquelle la molécule reste à l'état excité avant de retourner à l'état fondamental. Cette durée est assimilable à la demi-vie de l'état excité. C'est un indicateur du

temps dont on dispose pour enregistrer les modifications de l'état des molécules ou de leur interaction avec l'environnement immédiat.

IV.6. La conversion externe

C'est une transformation d'énergie entre la molécule excitée, avec le solvant ou un autre soluté lorsque ceux-ci entrent en collision.

IV.7. La conversion interne^[11]

C'est un mode de désexcitation d'un noyau qui concurrence l'émission d'un gamma. Permet Transition non radiative entre deux états électroniques de même multiplicité de spin. Elle se fait entre deux niveaux vibrationnels inférieur S2 et supérieur S1. L'électron va subir une désexcitation après avoir atteint son état excité dans un temps de l'ordre la nanoseconde.

IV.8. Intensité de fluorescence^[12]

C'est la quantité de photons émis par unité de temps et par unité de volume. Elle dépend de la concentration de l'échantillon, Dans le cas d'une excitation pulsée, son évolution suit donc la même loi exponentielle que le nombre de molécules excitées, et on peut écrire : $F(t) = F_0 e^{-t/\tau}$ (1.7) Où la fluorescence à l'origine des temps F_0 correspond à l'intensité de fluorescence émise immédiatement à la fin de l'irradiation.

IV.9. Le croisement inter système^[12] (CIS)

Un changement de multiplicité nécessitant un retournement de spin. Évolution d'un état excité singulet S1 à un état excité triplet T¹ d'énergie voisine et de durée de vie plus longue.

V. Utilisation de la fluorescence

Il existe une grande variété de rôles : sondes, marqueurs, traceurs, senseurs ou indicateurs, lasers à colorants, les billets de banques et peintures anticollision (des Avion), la fluorescence est donc un outil d'analyse important et précis (nous découvrons des espèces chimiques telles que les métaux toxiques, l'oxygène et les traces d'explosifs, etc.). De diagnostic (angiographie, puces à ADN, détection du cancer) et visualisation vivant (microscopie à fluorescence).

On peut utiliser la fluorescence pour la détection et le dosage des molécules neutres, ion métalliques, anions, dosage d'anticorps et dosage de polluants. Il existe d'autres applications

beaucoup plus pratiques qui sont qualifiées d'une grande nécessité et d'importance dans la société tels que, le contrôle non destructif, hydrologie, criminologie, décoration.



Figure 12: Quelques utilisations de la fluorescence

VI. Application de la fluorescence moléculaire

Depuis des années il a été utilisé la fluorescence dans de nombreux domaines biologiques et médicaux pour l'importance de ses bienfaits, qui sont :

VI.1. Application biologiques ^[13]

Dans le domaine biologique l'utilisation de la fluorescence est devenue incontournable dans les laboratoires de recherche :

- Étude de la séquence de l'ADN.
- Surveillance dans le sang et l'urine (pH, chlorure, potassium, sodium, CO₂).
- Étude concernant les interactions moléculaires.
- Dosage immunologique et dosage ionique bioactif.
- cinétiques enzymatiques.
- Emplacement subcellulaire des lipides et des protéines.

VI.1. Applications en médecine ^[13]

La fluorescence est utilisée dans le cadre médical depuis des années ^[14]. Citons quelques exemples :

- radiologie, scanner et IRM afin de détecter certains tumeurs.
- guider des opérations chirurgicales comme les cancers du cou du sein ^[15,16] et de la tête, du cou ^[17, 18,19] et le cancer cérébral ^[20,21].



Figure 13 : Quelques applications de la fluorescence en médecine.

VI.3. Applications en médecine vétérinaire ^[22]

La fluorescence a été employée en médecine vétérinaire pour des applications variées dont les quatre principales sont :

- Dépistage et classification des tumeurs.
- Représentation du conduit biliaire.
- Contrôle de la transfusion sanguine.
- Cartographie lymphatique.

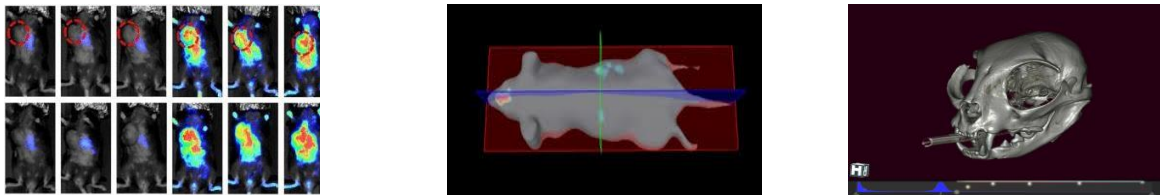


Figure 14: Quelques applications de la fluorescence en médecine.

VI.4. Autre applications pratique

- Lampes fluorescentes.
- Capteurs optiques chimiques, biocapteurs optique (optodes).
- azurants optiques.
- Hydrologie.
- Criminologie.

VII. Les facteurs influençant la fluorescence

De nombreux facteurs environnementaux peuvent influencer les spectres la fluorescence, qui est représentée par (la structure de la molécule, le solvant (polarité, viscosité), pH du milieu, température, pression, concentration en espèces éteintes, présence de chromophores ou d'oxydants dans le milieu et présence d'ions ou de tout Interactions avec d'autres molécules dans lesquelles se produit le phénomène de fluorescence.

VII.1. Facteurs liés à la molécule ^[23] :

La fluorescence est augmentée par la présence de groupements électrodonneurs (OH, NH₂, R ...) et est diminuée par la présence de groupements électroattracteurs (NO₂, COOH, X ...). La fluorescence est privilégiée par les molécules, Cycliques, Rigides, Possédant des liaisons π .

VII.2. Facteurs liés à la température

La diminution de la température augmente le rendement quantique d'un fluorophore ce qui accroît la probabilité de conversions internes et diminue donc l'efficacité de fluorescence par contre L'augmentation de la température se traduit par une augmentation de la probabilité de collision entre les molécules à l'état excité, ce qui accroît la probabilité de conversions internes.

VII.3. Facteurs liés au pH ^[24]

La technique de spectrofluorescence est très sensible aux pH. Le rendement quantique et la forme des spectres d'excitation ou d'émission sont modifiés profondément à cause de la protonation ou la déprotonation de groupes fonctionnels de fluorophores .L'influence de la concentration.

VII.4. Facteurs liés à la concentration

La fluorescence correspond graphiquement à une courbe en cloche passe par un maximum pour une concentration optimale L'épaisseur de la solution traversée par la radiation excitatrice doit être faible,

car la concentration optimale diminue quand l'épaisseur augmente, c'est l'effet de filtre interne, dû à l'absorption par la solution de la lumière d'excitation et de la lumière de fluorescence.

VII.5. Quenching de fluorescence

Le quenching de la fluorescence est une diminution du rendement quantique d'un fluorochromes par les conditions environnementales comme le pH, la température ou la présence d'autres fluorochromes qui réduisent l'efficacité d'émission. Le quenching correspond à une relaxation non-radiative des électrons excités vers l'état fondamental. Il existe 2 types de quenching :

- ❖ Le quenching dynamique, c'est à dire que le fluorophore est désactivé en subissant un contact avec une autre molécule (quencheur).
- ❖ Le quenching statique, c'est à dire que le fluorophore établit un complexe stable et non fluorescent avec une deuxième molécule. La formation du complexe a lieu à l'état fondamental.

VII.6. Facteurs liés au solvant ^[25,26]

Le solvant dépend d'un grand effet de la polarité qui influe sur les propriétés d'émission d'un fluorochrome car il peut modifier les niveaux d'énergie de la molécule. Dans le cas de molécules qui subissent un transfert de charge intramoléculaire durant l'excitation l'influence de la polarité du solvant est extrêmement visible. Dans ces molécules qui sont du type donneur-accepteur conjugué les orbitales HOMO et LUMO sont distantes et lors du passage à l'état excité le transfert d'un électron entraîne une modification du moment dipolaire qui est fréquemment plus élevé dans l'état excité que dans l'état fondamental. L'état excité n'est alors plus en équilibre avec le solvant. Dans le cas d'un milieu polaire, il s'opère donc une réorganisation des molécules du solvant autour du fluorophore excité. Le solvant peut avoir pour effet de modifier les niveaux énergétiques des molécules. Il peut favoriser ou au contraire inhiber la fluorescence. Par exemple la quinoléine n'est pas fluorescente en milieu apolaire alors qu'elle est fluorescente en milieu polaire.

VII.7. Facteurs liés aux ions métalliques

Les propriétés photo physiques du fluorophore Les cations des métaux de transition colorés absorbent de l'énergie et inhibent la fluorescence. Peut-être modifier dans la présence des ions métalliques Des déplacements spectraux en absorption (et/ou en émission), des modifications du rendement quantique de fluorescence permettent alors de déterminer la concentration des ions dans le milieu d'étude.

VIII. Les fluorophores

VIII.1. Définition

Les Fluorophores sont des composés chimique fluorescence qui peut réémettre de la lumière lors de l'excitation lumineuse contiennent généralement plusieurs groupes aromatiques combinés, ou des composés possédant des systèmes conjugués ^[27]. Les Fluorophores sont des substances de différentes natures peuvent être classé en fonction de leur composition : composés organiques, inorganiques, organométalliques. Les composés inorganiques luminescents sont basés sur des ligands organiques (2,2-bi pyridine, 8-hydroxyquinoline)

rassemblent par exemple des ions lanthanides ou bien l'ion uranyle, des verres dopés avec métaux de transitions (Mn, Cu, Ag, Sn,...) ou des cristaux (CdS, ZnSe, ZnS, GaS). Cette partie concentrera uniquement sur les fluorophores organiques de type composés hétérocycliques azotés.

VIII.2. Caractéristiques d'un fluorophore ^[28,29]

VIII.2.1. Absorption

L'efficacité de l'absorption est déterminée par le coefficient d'extinction molaire ϵ du composé. Il est déterminé par la longueur d'onde maximale du fluorophore.

VIII.2.2. Brilliance

La brillance est une valeur d'évalue l'efficacité de fluorescence .elle corresponde tout simplement au produit du rendement quantique par coefficient d'absorption molaire

$$B = \epsilon \times \Phi$$

C'est un paramètre simple permet de réaliser des comparaisons entre plusieurs molécules fluorescentes.

VIII.2.3. Rendement quantique (Φ) (Emission)

On définit le rendement quantique de fluorescence comme une efficacité représente le nombre de photon émis par apporte au nombre de photon absorbé. $\Phi F = \text{nombre de photons émis} / \text{nombre de photons absorbé}$.Les fluorophores ont des rendements quantiques compris entre 0,05 et 1.

VIII.2.4. Déplacement de Stokes (nm)

Le déplacement de stokes c'est la déférence entre longueur d'onde d'excitation et longueur d'onde d'émission corresponde à la perte d'énergie entre le photon absorbé et le photon émis, et il est dû à la relaxation vibrationnelle subie par la molécule à l'état excité. Le spectre d'excitation est essentiel pour contrôler la pureté des produits étudiés.

VIII.2. Exemples de fluorophores

Les fluorophores les plus utilisés sont les dérivés de la fluorescéine ^[30] de la rhodamine, de la série des BODIPY (bore-dipyrométhene), des cyanines polyméthines ^[31] le bromure d'éthidium et l'iodure de propidium ^[32] dont beaucoup sont commerciales.

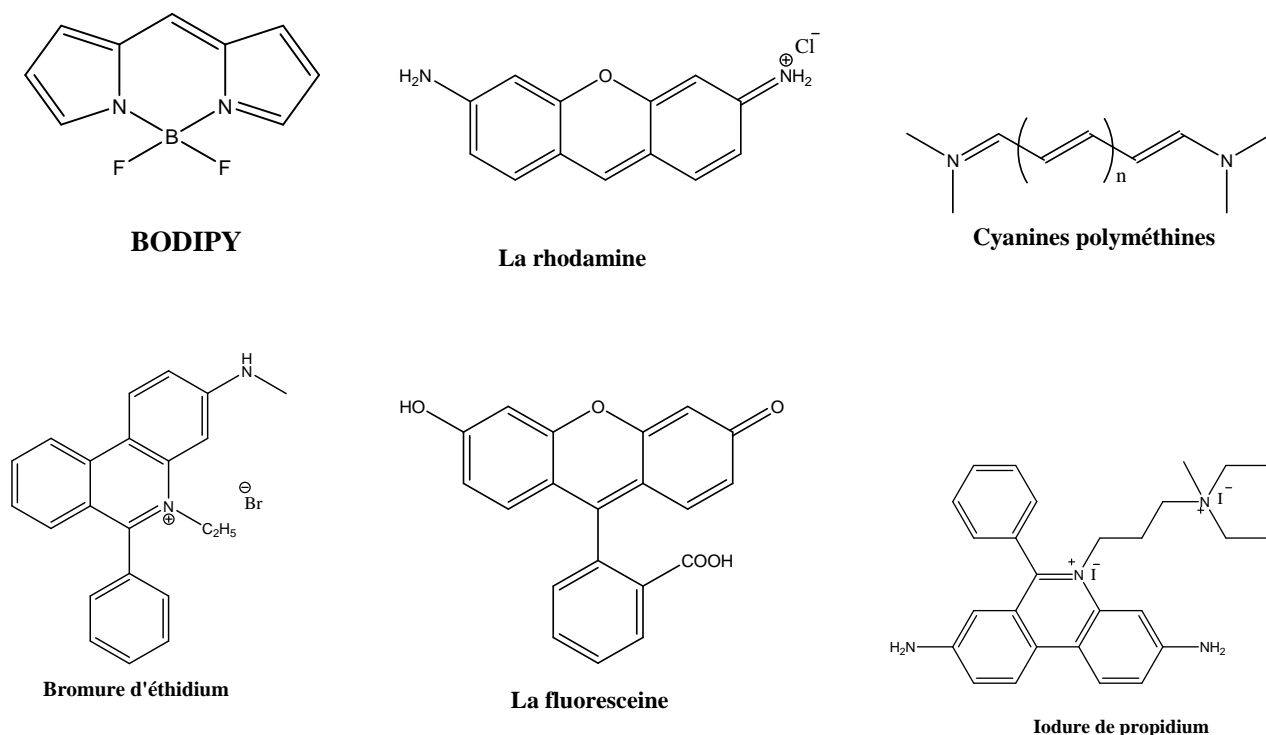


Figure 15 : Quelques exemples de fluorophores

IX. Fluorimètre

IX.1. Définition

Un fluorimètre ou spectrofluorométrie est une méthode de dosage utilisant la propriété de certaines molécules d'être fluorescente permet la mesure et l'étude des spectres de fluorescence. L'enregistrement des spectres d'émission a été fait sur un spectrophotomètre Les spectres d'émission ont été enregistrés sur un spectrophotomètre type Shimizu RF-6000, travaillant dans la fenêtre 400 - 450 nm et la longueur d'onde d'excitation est prise au maximum d'absorption pour chaque composé avec l'excitation à la longueur d'onde λ_{\max} l'instrumentation d'un fluorimètre est classique et comporte 5 parties :

- Source lumineuse généralement une lampe à arc xénon.
- Monochromateur ou filtre.
- Compartiment à échantillon photomultiplicateur ou photodiode.
- Monochromateur ou filtre.
- Détecteur.

La fluorimétrie est une méthode qui utilise la mesure de l'intensité de la lumière fluorescente basée sur le principe suivant: la lumière d'une source d'excitation passe par un monochromateur, puis par l'échantillon. Une partie peut être absorbée, induisant la fluorescence de certaines molécules de l'échantillon. Une partie de la lumière de fluorescence est ensuite concentrée sur un filtre ou un monochromateur. La lumière émise est détectée par un tube photomultiplicateur (TPM), et l'intensité de la fluorescence de l'échantillon est exprimée en unités de fluorescence relative.

Le fluorimètre utilise une source de lumière généralement une lampe LED ou un flash Xénon pour exciter un fluorophore à une longueur d'onde particulière. La longueur d'onde requise pour exciter l'échantillon (λ_1) est sélectionnée par un monochromateur réglé à une certaine longueur d'onde. Le fluorophore émet une lumière d'une longueur d'onde différente et précise (λ_2) sélectionnée par un second monochromateur.



Figure 16 : Présentation de Fluorimètre

IX.2. Présentation de l'optique

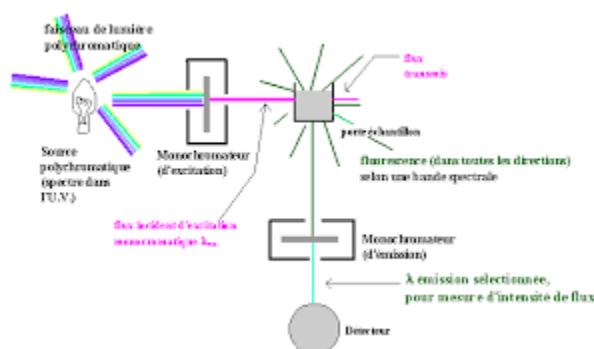


Figure 17: Présentation de l'optique

X. Etude fluorescence des quelques Aminopyridine décrit dans la littérature

Après une recherche approfondie d'études déjà publiées sur les voyages de la famille l'aminopyridine et plus précisément la 2-aminopyridine Pour comparer notre étude avec d'autres études similaires, il s'avère que cette dernière est la seule plus représentative qui soit en rapport avec nos travaux

En 2022 Sen Pang et ses coll. Ont synthétisés des composés fluorescents par la réaction de clic pour l'accélération de la vitesse de la cycloaddition peut être obtenue dans diverses conditions ; ont utilisés l'azido aminopyridine (pré fluorescente) et l'alcool propargylique a été mesuré, les réactions ont été effectuées avec ligands 100 μ M, 50 μ M, l'azido aminopyridine, acrobate de sodium 500 μ M, alcool propargylique 500 μ M et CuSO_4 50 μ M.

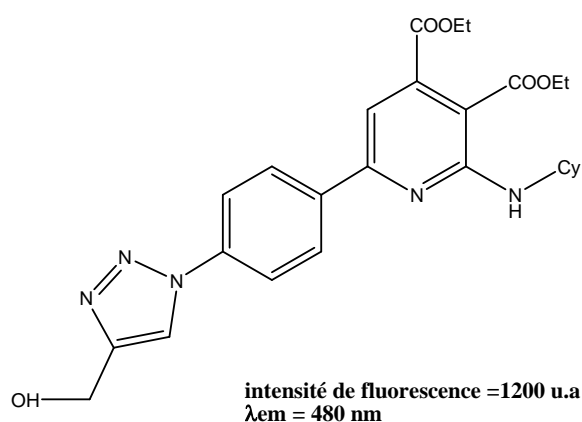


Figure 18 : la structure d'aminopyridine de sen Pang et ses coll

L'intensité de fluorescence est plus élevée dans les solvants plus polaires, comme le TBTA dans 50% H_2O avec 50% EtOh (le Et Oh (DMF) et H_2O) qui atteint 1200 en 3 min.

XI. Conclusion

À la fin de ce partie, on conclue que :

- ✓ Les techniques de spectrofluorescence sont très sensibles.
- ✓ La spectrofluorométrie est une méthode spécifique qui est utilisée dans le contrôle de qualité, en biochimie, ou dans l'étude du métabolisme des médicaments.
- ✓ La fluorescence est fortement influencée par son environnement tels que la température, la polarité, le pH, la structure de la molécule, la concentration en espèces extinctives...
- ✓ Ce sont des méthodes d'analyse globale comme des empreintes soit d'un fluorophore ou plusieurs fluorophores, d'une matrice, d'un processus.

XII. Les références bibliographiques

1. Valeur. B, Invitation à la fluorescence moléculaire; De Boeck Supérieur, **2004**.
2. Nouali. F, Les 2-Aminopyridine : Synthèse, Coordination, Corrosion et Fluorescence. Synthèse des Isoindoline-1,3-diones. Thèse Université Tlemcen **2020**.
3. Renz, M., Fluorescence microscopy-A historical and perspective Journal Cytometry Part **2013**, **A**, 83 (9), 767-779.
4. Stopel. H.W, Blum. C, Subramanian. V, Multimodal Fluorescence Imaging Spectroscopy. In Fluorescence Spectroscopy and Microscopy; Engelborghs. Y, Visser. A. J. W. G, Eds.; Methods in Molecular Biology; Humana Press: Totowa, **2014**, NJ; 1076, 521–536. https://doi.org/10.1007/978-1-62703-649-8_23.
5. Valeur. B, Berberan-Santos. M. N, Characteristics of Fluorescence Emission. Mol. Fluoresc. Princ. **2001**, Appl., 2, 56.
6. Guiot. E, Microscopie de Fluorescence Sous Excitations à Deux Photons: Application à Des Études de Corrélations et de Déclins de Fluorescence En Milieu Biologique, **2001**, Paris 11.
7. Valeur.B, molecular fluorescence: principles and applications. (wiley.vch, **2002**).
8. Albani. J. R, Tertiary Structure of Human A1-Acid Glycoprotein (Orosomucoid). Straightforward Fluorescence Experiments Revealing the Presence of a Binding Pocket. Carbohydr,**2004**. Res, 339 (3), 607–612.
9. Michalet. X, Pinaud, Bentolila. L, Tsay. J, Doose. S, Li. J, Sundaresan, Wu. A, Gambhir. S, Weiss. S, Quantum dots for live cells, in vivo imaging, and diagnostics. Science **2005**, 307 (5709).
10. Rouessac. F, Annick Rouessac Avec Collaboration de Daniel Cruché. Anal. Chim. Méthodes Tech. Instrum. Mod. 6e Édition Dunod **2004**.
11. Remy. C, Synthèse et Étude de Récepteurs Moléculaires Fluorescents Pour La Détection de Molécules Neutres, Paris Saclay, **2016**.
12. Frath. D, Nouveaux complexes borates fluorescents : synthèses, propriétés et applications, Université de Strasbourg, **2013**.
13. Nouali.F, Les 2-Aminopyridines : Synthèse, Coordination, Corrosion et Fluorescence. Synthèse des Isoindoline-1,3-diones. Thèse Université Tlemcen **2020**.
14. Ishikawa-Ankerhold.H C, Ankerhold. R, Drummen.G.P.C, Advanced Fluorescence Microscopy Techniques—FRAPS FLIP, FLAP, FRET and FLIM. Molecules **2012**, 17 (4), 4047–4132.

15. Aydogan.F, Ozben.V, Aytac.E, Yilmaz.H, Cercel.A, Celik.V, Excision of Nonpalpable Breast Cancer with Indocyanine Green Fluorescence-Guided Occult Lesion Localization (IFOLL). *Breast Care* **2012**, 7 (1), 48–51.
16. Tummers.Q.R.J.G, Verbeek.F.P.R, Schaafsma.B.E, Boonstra.M.C, van der Vorst.J.R, Liefers.G.-J, van de Velde.C.J.H, Frangioni.J.V, Vahrmeijer.A. L, Real-Time Intraoperative Detection of Breast Cancer Using near-Infrared Fluorescence Imaging and Methylene Blue. *Eur. J. Surg. Oncol.* **2014**, EJSO 40 (7), 850–858.
17. Manny.T.B, Pompeo.A.S, Hemal.A.K, Robotic Partial Adrenalectomy Using Indocyanine Green Dye with Near-Infrared Imaging: The Initial Clinical Experience. **2013**, *Urology* 82 (3), 738–742.
18. Fujimaki.M, Fujimaki.M, Yokoyama.J, Ohba.S, Anzai.T, Yoshii.Y, Ito.S, Kojima.M, Ikeda.K, Dynamic imaging in determining the optimum surgical time for NIR fluorescent image-guided surgery a preliminary studies. *Head Neck Oncol. Head and Neck Oncology* **2012** Sep 9; 4(2):50.
19. Van der Vorst.J.R, Schaafsma.B.E, Verbeek.F.P.R, Swijnenburg.-J, Tummers.R.J.G, Hutteman.M, Hamming.J.F, Kievit.J, Frangioni.J.V, van de Velde.C. J.H, Vahrmeijer.A.L, Intraoperative Near-Infrared Fluorescence Imaging of Parathyroid Adenomas with Use of Low-Dose Methylene Blue: Intraoperative NEAR - INFRARED FLUORESCENCE IMAGING OF PARATHYROID ADENOMAS. **2014**, *Head Neck* 36 (6), 853–858.
20. Acerbi.F, Broggi.M, Eoli.M, Anghileri.E, Cavallo.C, Boffano, Cordella.R, Cuppini.L, Pollo.B, Schiariti.M, Is Fluorescein-Guided Technique Able to Help in Resection of High-Grade Gliomas? *Neurosurg* **2014**. *Focus* 36 (2), E5.
21. Colditz.M.J, Leyen.K, van; Jeffree. R.L, Aminolevulinic Acid (ALA)–Protoporphyrin IX Fluorescence Guided Tumour Resection. Part 2: Theoretical, Biochemical and Practical Aspects. *J. Clin. Neurosci.* **2012**, 19 (12), 1611–1616.
22. Vaud.A, Mise au point d'un atlas en ligne tomodynamométrique et IRM de l'encéphale du chien sain. *Other*, **2013**.
23. Gavilan.É, Doussineau.T, El Mansouri.A, Smaïhi.M, Balme.S, Janot.J.-M, One-Pot Synthesis of Fluorescent Porous Aluminosilicate Nanoparticles. **2005**, *Comptes Rendus Chim.* 8 (11–12), 1946–1953.
24. Rusinova.E.V, Vele.O.E, Senear.D.F, Ross.J.A, 6590–6594. (23). Tretyachenko-Ladokhina, Alexa and Oregon Green Dyes as Fluorescence Anisotropy Probes for

- Measuring Protein–Protein and Protein–Nucleic Acid Interactions. *Anal. Biochem.* **2002**, 308 (1), 18–25.
25. Yoda.J, Cissé.L, Djandé.A, Kaboré.L, Saba.A, étude de l'effet de solvant sur la fluorescence des carboxylates de 3-Coumarinyle. *J. Société Ouest-Afr* **2018**. Chim. 46, 9–14.
26. Casey.K.G, Quitevis.E.L, Effect of solvent polarity on Nonradiative Processes in Xanthene Dyes: Rhodamine B in Normal Alcohols. *J. Phys.***1988**. Chem, 92.
27. Frath.D, Nouveaux complexes borates fluorescents : synthèses, propriétés et applications. Université de Strasbourg, **2013**.
28. Valeur. B, Invitation à la fluorescence moléculaire; De Boeck Supérieur, **2004**.
29. Frath.D, Nouveaux complexes borates fluorescents : synthèses, propriétés et applications, Université de Strasbourg, **2013**
30. Beija.M, Afonso.C.A, Martinho. M, Synthesis and applications of Rhodamine derivatives as fluorescent probes **2009**. *Chemical Society Reviews* 38 (8), 2410-2433.
31. Mishra. A, Behera. R. K, Behera. P. K, Mishra. B. K, Behera. G. B, Cyanines during the **1990** s: **2000A** Review, *Chem. Rev.* 100 (6), 1973–2012.
32. Chamas.Z.E.A, Chromophores Pentacycliques Azotés Fluorescents: Nouvelle Cascade Diastéréosélective Pallado-Catalysée et Exploration de Leurs Propriétés Biologiques, Université de Lorraine, **2012**.

I. Introduction

Après une brève étude bibliographique qui nous a servi d'avoir une image claire concernant les différentes voies de synthèse décrite dans la littérature de 2-Aminopyridines, ainsi que leurs propriétés biologiques.

Ainsi l'application de la spectroscopie de fluorescence moléculaire aux 2-Aminopyridines commercial et deux autres fluorophores synthétiques.

I. Etude de la fluorescence sur les 2-Aminopyridines

L'intérêt de notre travail est d'étudier la fluorescence moléculaire de nouveaux fluorophores synthétiques d'activités biologique ou thérapeutique. Nous avons choisi de développer et de tester la technique de la fluorescence sur nos ligands ainsi sur les complexes formés à base de 2-Aminopyridine métaux (Ca, Co, Cu, Zn, Ba, Fe, Al, Cr, Mn, Hg).

La technique que nous avons utilisée pour caractériser tous les solutions est la spectrofluorométrie tridimensionnelle qui permet d'obtenir l'ensemble des paramètres de fluorescence (intensités, longueurs d'onde d'excitation et d'émission des maximal) relatifs à un échantillon sur tout le domaine spectral estimé.

▪ Notre stratégie

Les 2-Aminopyridines choisies pour notre étude sont : AMP, LP02 et LP05 qui ont été synthétisés dans le laboratoire (LCSCO) à l'université de Tlemcen. L'effet de solubilité de ces composés est présent dans plusieurs solvants organiques.

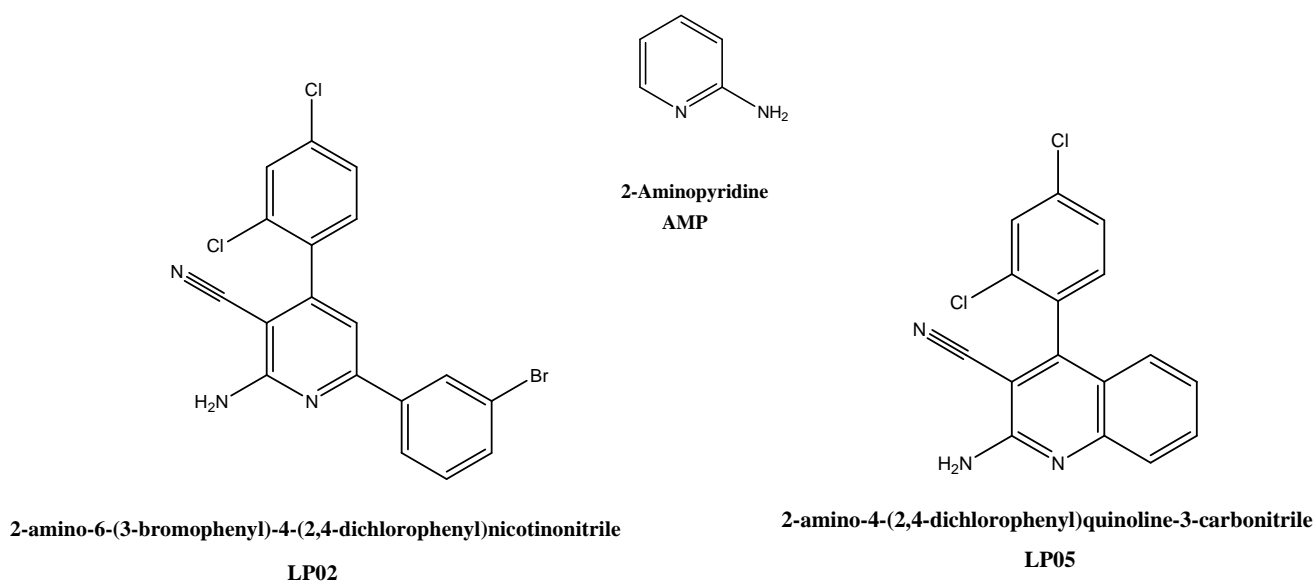


Figure 19 : Structure de fluorophores AMP, LP02, LP05

Pour étudier l'effet de la concentration sur la fluorescence, les spectres de fluorescence de tous les composés ont été notés dans l'acétonitrile à différentes concentrations de 10^{-4} et 10^{-6} M.

- L'intérêt de notre étude a consisté à surveiller l'influence de différents facteurs internes (concentration du produit) et externes (métaux) sur la fluorescence.

II.1. l'effet de concentration sur l'intensité de la fluorescence des 2-Aminopyridine

La concentration optimale diminue quand l'épaisseur augmente de ce fait l'épaisseur de la solution traversée par la radiation excitatrice doit être faible, c'est l'effet de filtre interne. La fluorescence passe par un maximum pour une concentration optimale. Il faut opérer sur des solutions de concentrations faibles car il y a auto-inhibition de la fluorescence aux fortes concentrations, du fait de l'augmentation du nombre de collisions entre les molécules. Pour les faibles concentrations, la courbe de fluorescence est arrondie.

✚ l'effet de concentration sur l'intensité de la fluorescence du 2-Aminopyridine AMP

Nous avons étudié l'influence de la concentration sur l'intensité de fluorescence de composé **AMP** en utilisant l'Acetonitrile comme solvant.

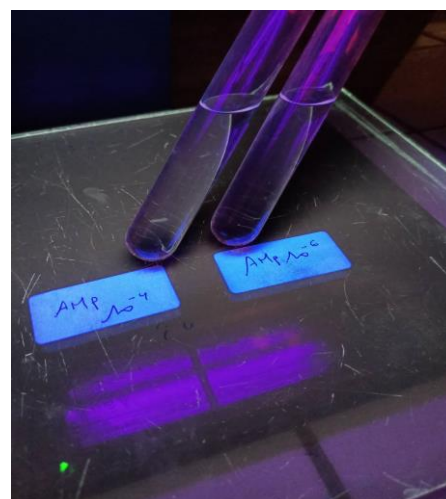
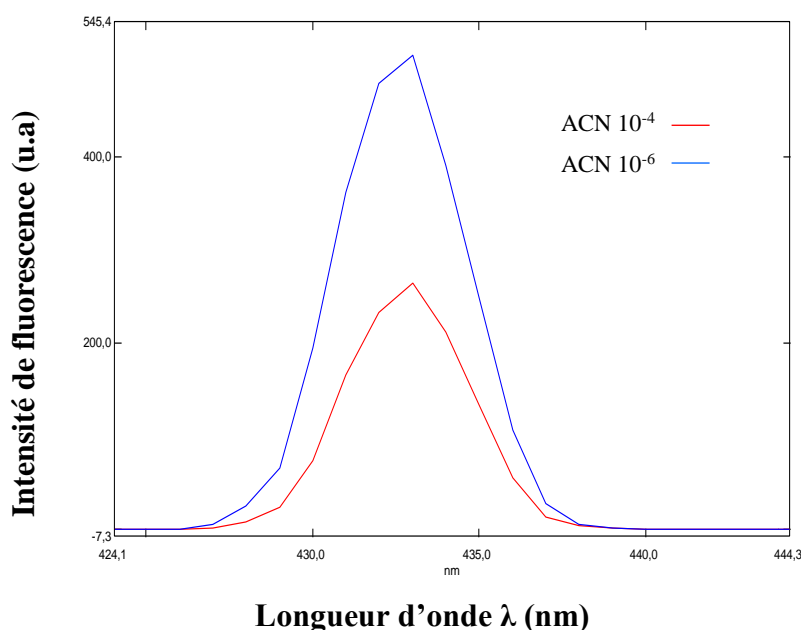


Figure 20 : Spectres d'émissions de fluorescence de AMP dans ACN et à différentes concentrations 10⁻⁴ et 10⁻⁶ M.

La relation entre la concentration et l'intensité de fluorescence correspond graphiquement à un spectre d'émission dans lequel la fluorescence traverse un maximum pour une concentration optimale 10⁻⁶ M atteint 509 u.a, par contre une faible intensité ne dépasse pas 265 u.a (10⁻⁴ M).

✚ l'effet de concentration sur l'intensité de la fluorescence de la 2-amino-6-(3-bromophenyl)-4-(2,4-dichlorophenyl) nicotimonitrile LP02

Nous avons étudié l'influence de la concentration sur l'intensité de fluorescence du composé LP02 en utilisant l'Acetonitrile comme solvant.

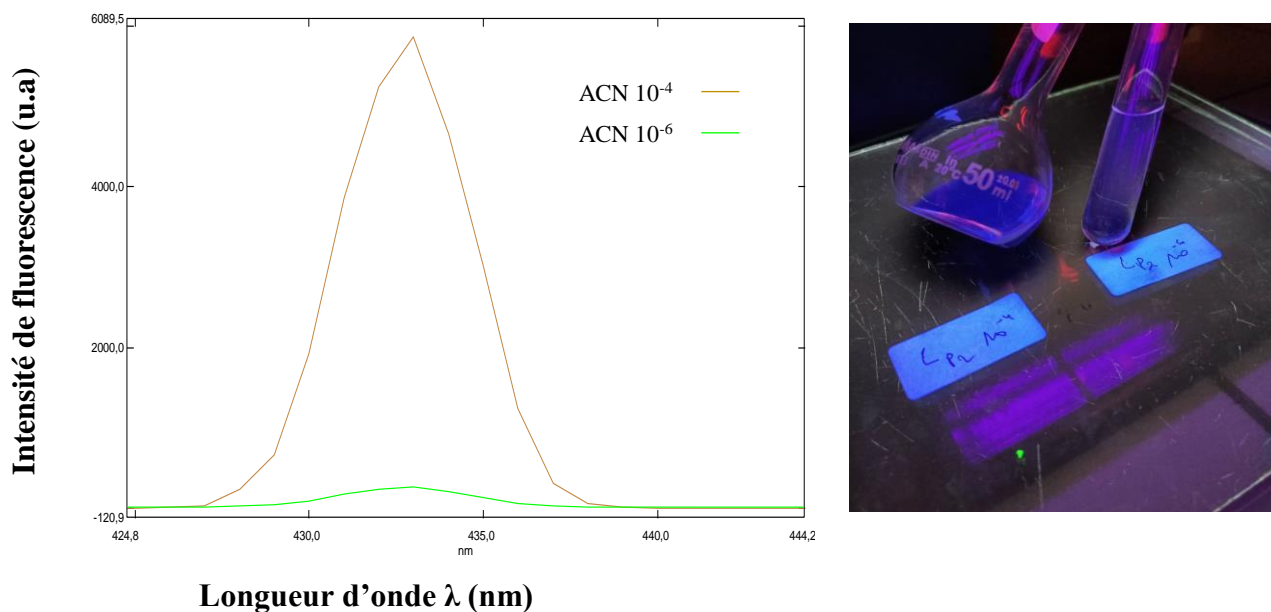


Figure 21 : Spectres d'émissions de fluorescence de LP02 dans ACN et à différentes concentrations 10^{-4} et 10^{-6} M.

Nous observons une expansion du spectre d'émission pour la concentration 10^{-4} M, l'intensité de fluorescence aboutie est de **5872** u.a et pour la concentration de 10^{-6} M elle ne dépasse pas les **260** u.a.

✚ l'effet de concentration sur l'intensité de la fluorescence du 2-amino-4-(2,4-dichlorophenyl) quinoline-3-carbonitrile LP05

On a étudié l'influence de la concentration sur l'intensité de fluorescence du composé LP05 en utilisant l'Acetonitrile comme solvant.

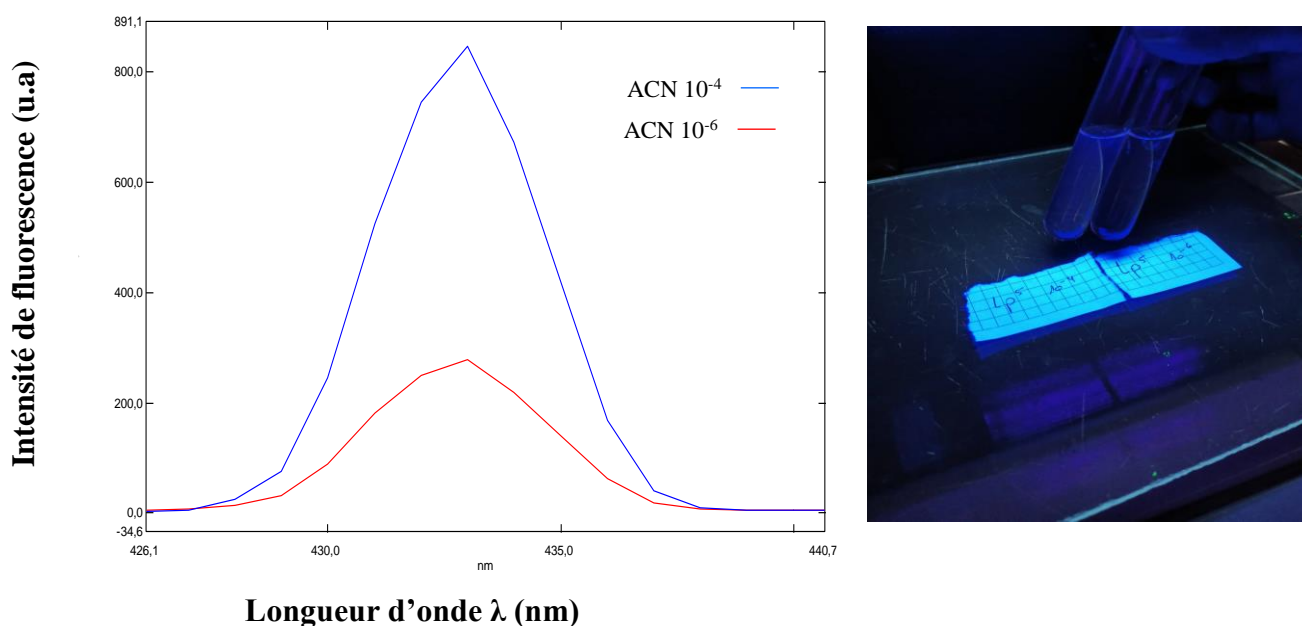


Figure 22 : Spectres d'émissions de fluorescence de LP05 dans ACN et à différentes concentrations 10^{-4} et 10^{-6} M.

Nous remarquons un accroissement du spectre d'émission en passant de la concentration 10^{-4} M à la concentration 10^{-6} M, l'intensité maximale de fluorescence touché 846 u.a par contre une intensité ne dépasse pas 278 u.a.

- Nous avons, également, étudié l'effet de métaux sur l'intensité de la fluorescence moléculaire Les spectres d'émission de fluorescence obtenus montrent l'influence des différents métaux sur la fluorescence.

I.2. L'effet de métaux sur l'intensité de la fluorescence des 2-Aminopyridine

Une application récente a été mise en jeu pour ces produits et à la recherche de nouveaux fluorophores à usage biologique nous avons étudié dans cette partie la sensibilité et la sélectivité de produits AMP, LP02 et LP05 vis-à-vis les métaux suivant : (Ca, Co, Cu, Zn, Ba, Fe, Al, Cr, Mn, Hg) les résultats obtenus sont mentionnés dans les figures suivantes.

✚ L'effet de métaux sur l'intensité de la fluorescence de 2-aminopyridine AMP

Nous avons reporté dans la figure 05, les spectres d'émission de composé AMP dans ACN comme solvant à une concentration de 10^{-6} M avec différents métaux et avec différents contre ion (Cl_2 , SO_4) à 10^{-4} M.

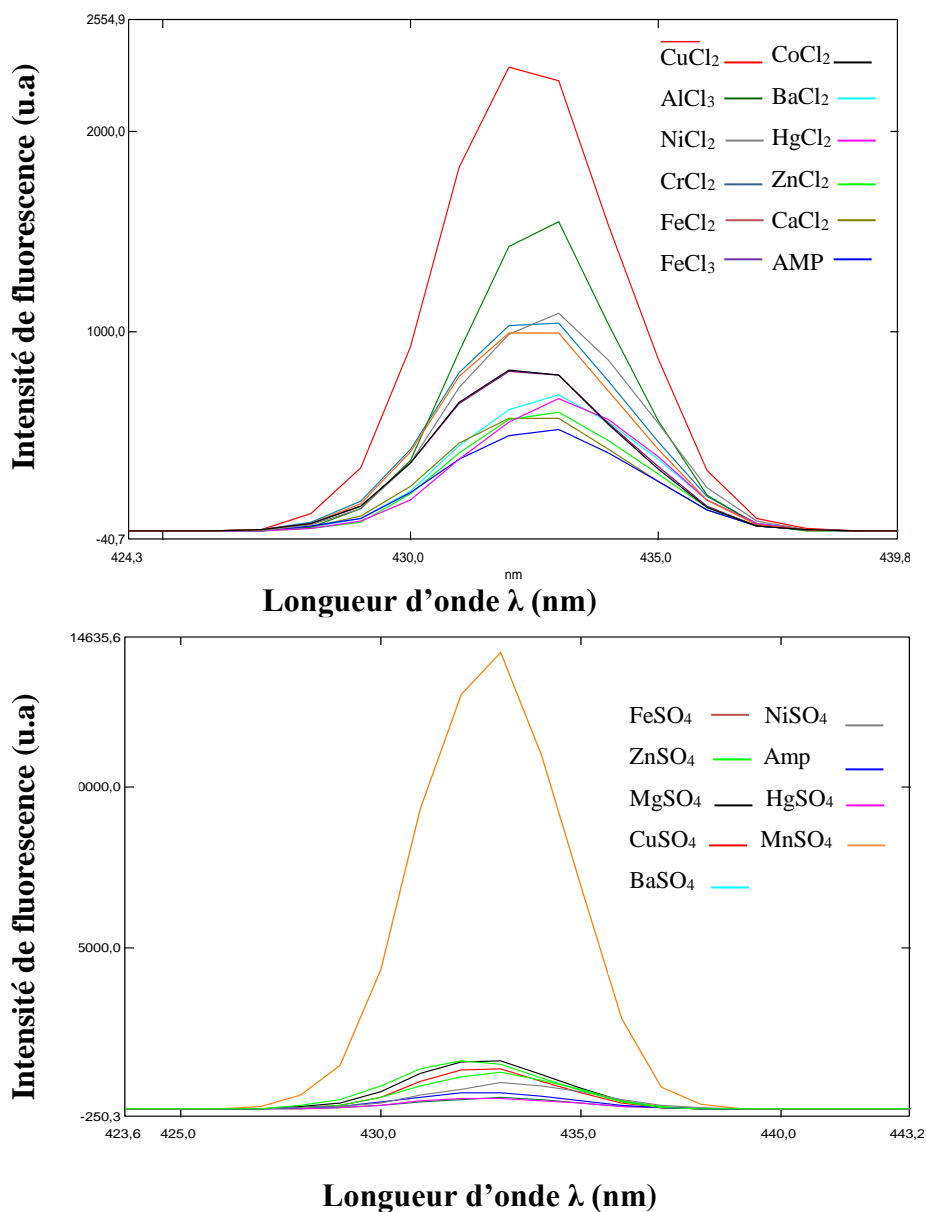


Figure 23: Spectres d'émissions de fluorescence d'AMP et différents métaux

L'intensité de fluorescence de 2-Aminopyridine **AMP** augmente progressivement lors de l'ajout d'un métal.

Nous remarquons une augmentation considérable du spectre d'émission avec **CuCl₂** atteint **2319** u.a et une légère augmentation lors de l'ajoute de **CaCl₂** atteint **566** u.a.

Ainsi, nous remarquons une augmentation étendue du spectre d'émission avec **FeSO₄** atteint **14163** u.a par contre une très faible intensité ne dépasse pas **333** u.a (**HgSO₄**).

- À la suite, on a étudié l'influence du contre ion des métaux sur la fluorescence moléculaire, et les résultats sont traduits en spectres d'émission de fluorescence.

L'effet de contre ion de métaux sur la fluorescence d'AMP

Nous avons sélectionné des métaux avec des contre ions différents (SO_4 , Cl_2) après l'étude de l'effet de contre ion de métaux sur l'intensité de la fluorescence d'AMP.

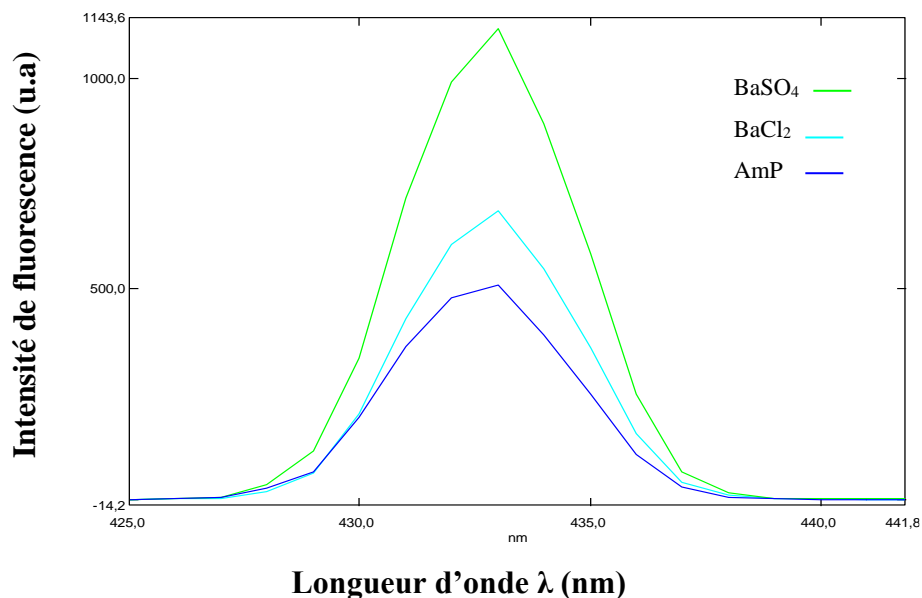


Figure 24 : Spectres d'émissions de fluorescence de contre ion de métal Ba.

D'après la figure 06, Nous remarquons que l'intensité de la fluorescence augmente touche 1119 u.a, lors de l'utilisation de métaux alcalino-terreux **BaSO₄**, par contre l'intensité diminue (685 u.a) quand on utilise **BaCl₂**. L'augmentation de l'intensité signifie la formation d'un complexe.

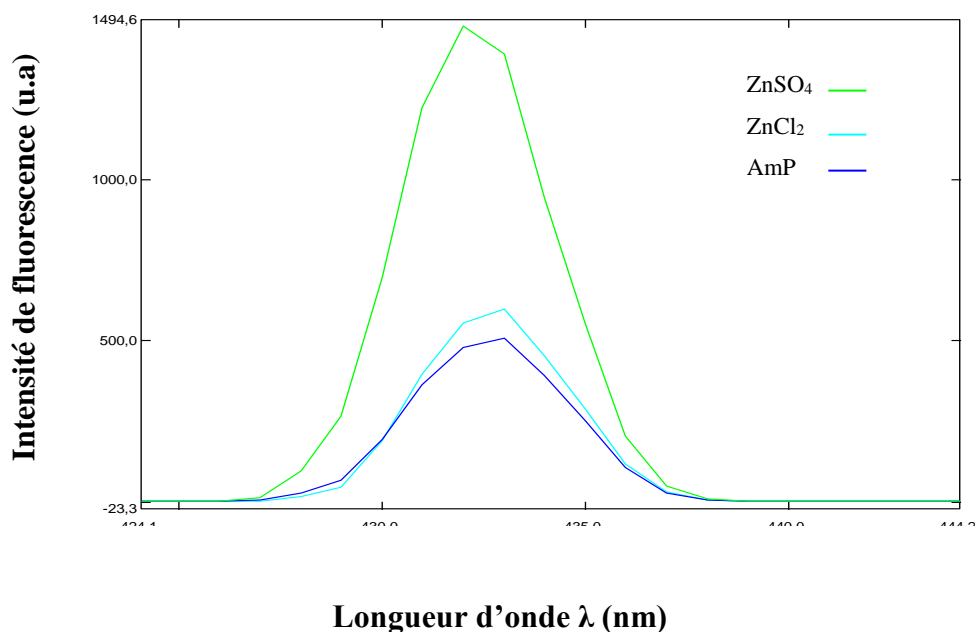


Figure25 : Spectres d'émissions de fluorescence de contre ion de métal Zn.

Dans cette figure, nous observons que l'intensité de la fluorescence augmente jusqu'à (1477 u.a) qui indique la formation d'un complexe avec le métal de transition **ZnSO₄** et très faible lors de l'utilisation de **ZnCl₂** (597 u.a).

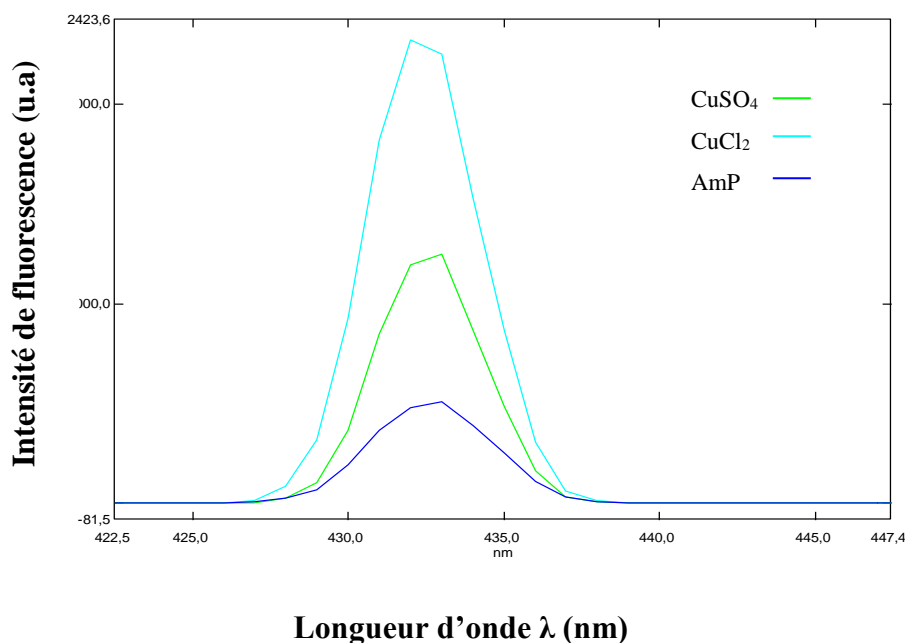


Figure 08 : Spectres d'émissions de fluorescence de contre ion de métal Cu.

Une augmentation spectrale remarquable est observée pour l'AMP, Une intensité maximale est enregistrée avec le métal de transition **CuCl₂** à 2319 u.a. Et pour le **CuSO₄** l'intensité moyenne n'est pas de plus de 1251 u.a.

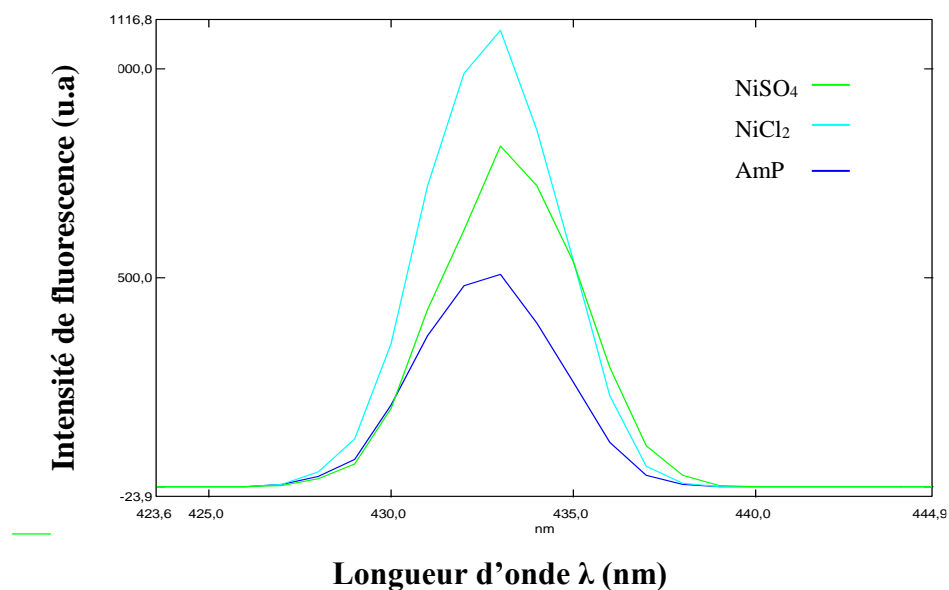


Figure 26 : Spectres d'émissions de fluorescence de contre ion de métal Ni.

D'après cette figure, Nous observons que l'intensité de la fluorescence augmente jusqu'à **1092 u.a**, ce qui signifie une formation d'un complexe lors de l'utilisation de métal de transition **NiCl₂** et par contre l'intensité diminue quand on utilise le **NiSO₄ (814 u.a)**

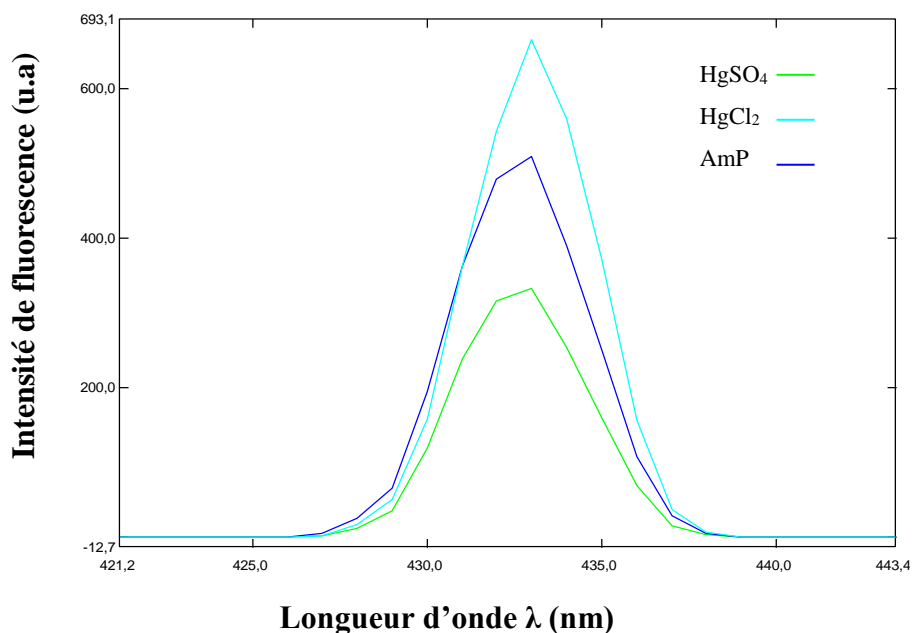


Figure 27: Spectres d'émissions de fluorescence de contre ion de métal Hg.

L'intensité maximale observée pour le produit **AMP** atteint **665 u.a** avec le métal pauvre **HgCl₂**, et l'intensité minimale observée et enregistrée pour le même produit atteint **333 u.a** avec le **HgSO₄**.

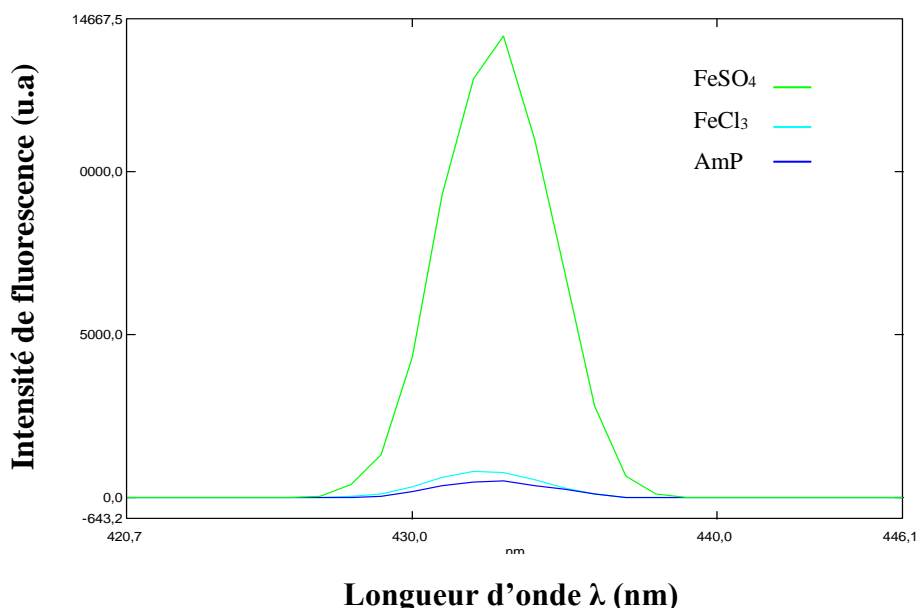


Figure 28: Spectres d'émissions de fluorescence de contre ion de métal Fe

L'intensité maximale observée et enregistrée pour **FeSO₄** atteint **14163** u.a, par contre on observe une très faible intensité qui ne dépasse pas les **992** u.a avec le **FeCl₃**.

L'effet de métaux sur l'intensité de la fluorescence de 2-aminopyridine LP05

Nous avons reporté dans la figure 12, les spectres d'émission de composé **LP05** dans l'ACN comme solvant à une concentration de **10⁻⁶ M** avec différents métaux et avec différents contre ion (Cl₂, SO₄) à **10⁻⁴ M**.

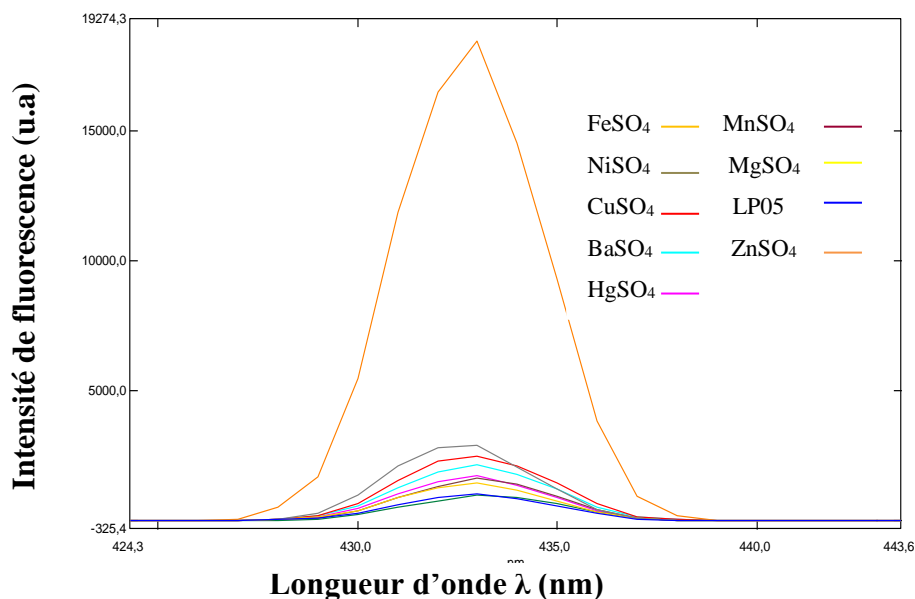
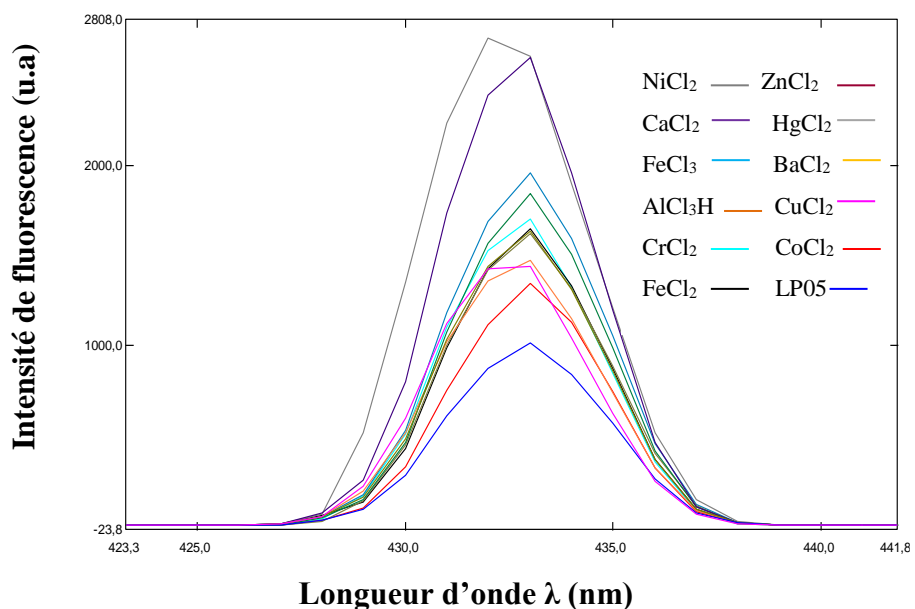


Figure 29 : Effet de métaux sur l'intensité de la fluorescence de 2-aminopyridine LP05

L'intensité maximale a été observée et enregistrer pour le **LP05** atteint **2706** u.a avec le **NiCl₂** et une intensité faible ne dépasse pas **1347** u.a avec le **CuCl₂**.

Un accroissement considérable du spectre d'émission a été observé, l'intensité maximale observée et enregistrée pour le **LP05** atteint **18412** avec le **FeSO₄** et des faibles a moyen intensités ne dépasse pas **1040** u.a avec les autres métaux.

L'effet de contre ion de métaux sur la fluorescence de LP05

Nous avons sélectionné des métaux avec des contre ions différentes (**SO₄**, **Cl₂**) après l'étude de l'effet de contre ion de métaux sur l'intensité de la fluorescence de **LP05**.

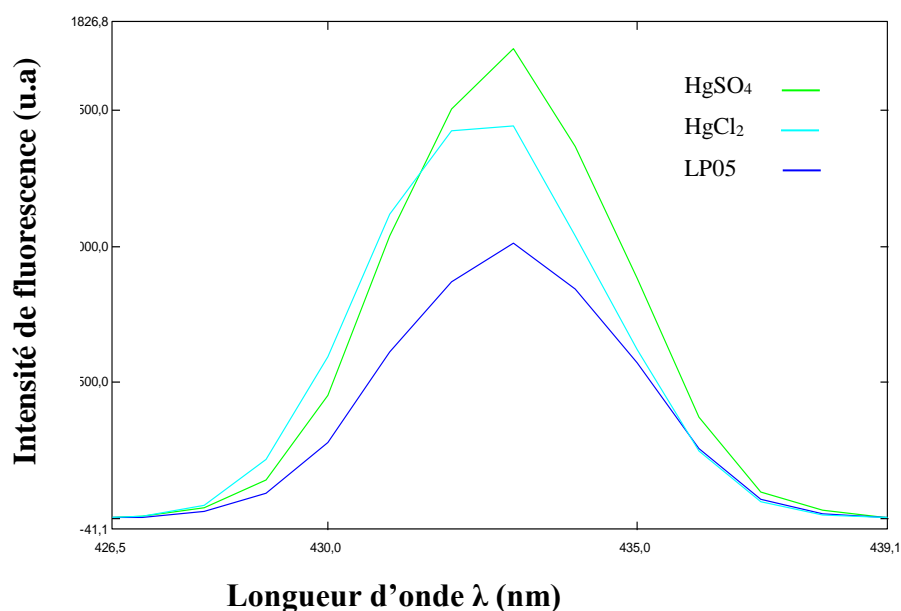


Figure 30 : Spectres d'émissions de fluorescence de contre ion de métal Hg.

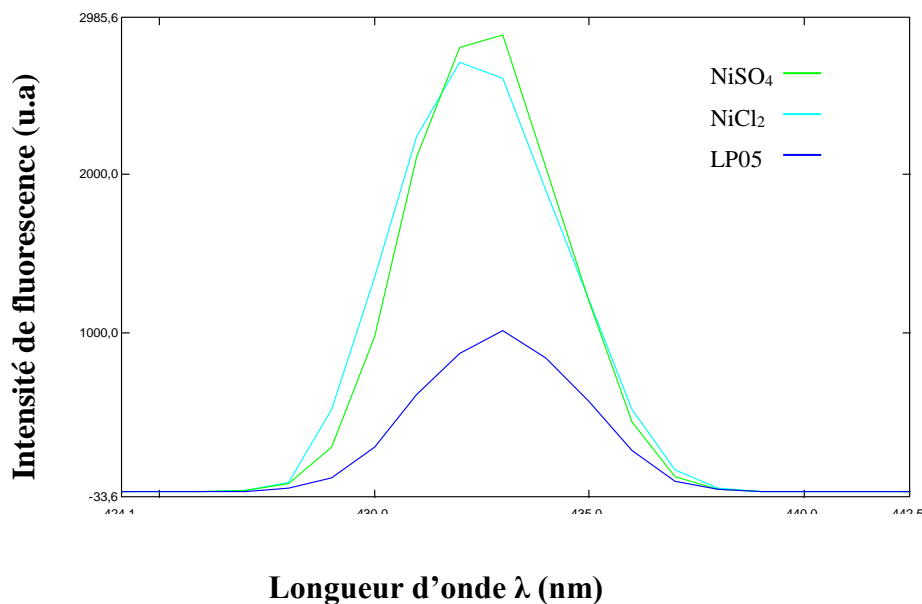


Figure 31 : Spectres d'émissions de fluorescence de contre ion de métal Ni

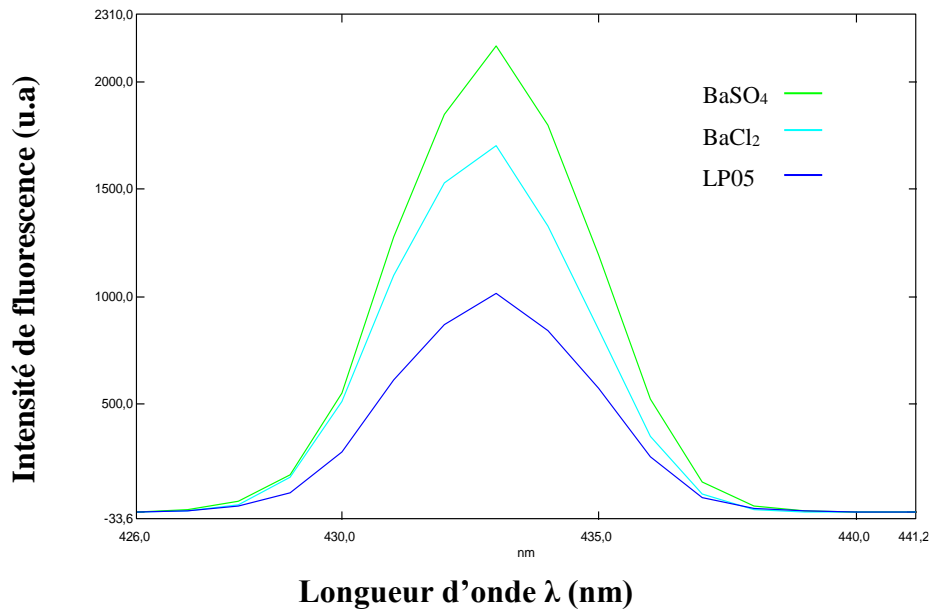


Figure 32 : Spectres d'émissions de fluorescence de contre ion de métal Ba.

Les figures suivantes montrent une faible différence entre les intensités de la fluorescence lors de l'utilisation des métaux (**Hg**, **Ni**, **Ba**) atteints (1727 u.a, 2706 u.a, 2116 u.a) nous pouvons dire quand on a une formation d'un complexe avec les deux métaux sulfaté et chloré.

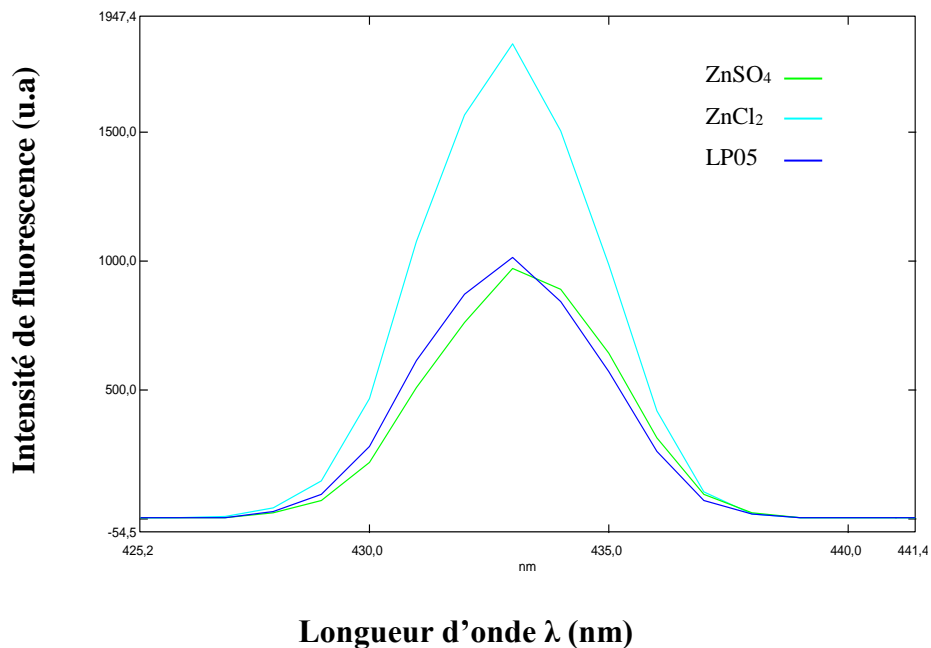


Figure 33 : Spectres d'émissions de fluorescence de contre ion de métal Zn.

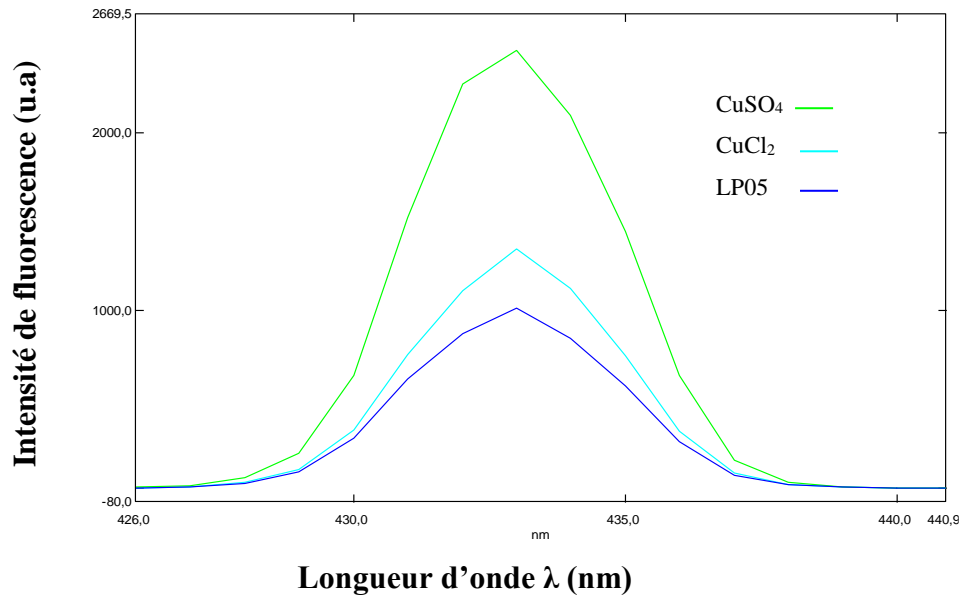


Figure 34 : Spectres d'émissions de fluorescence de contre ion de métal Cu.

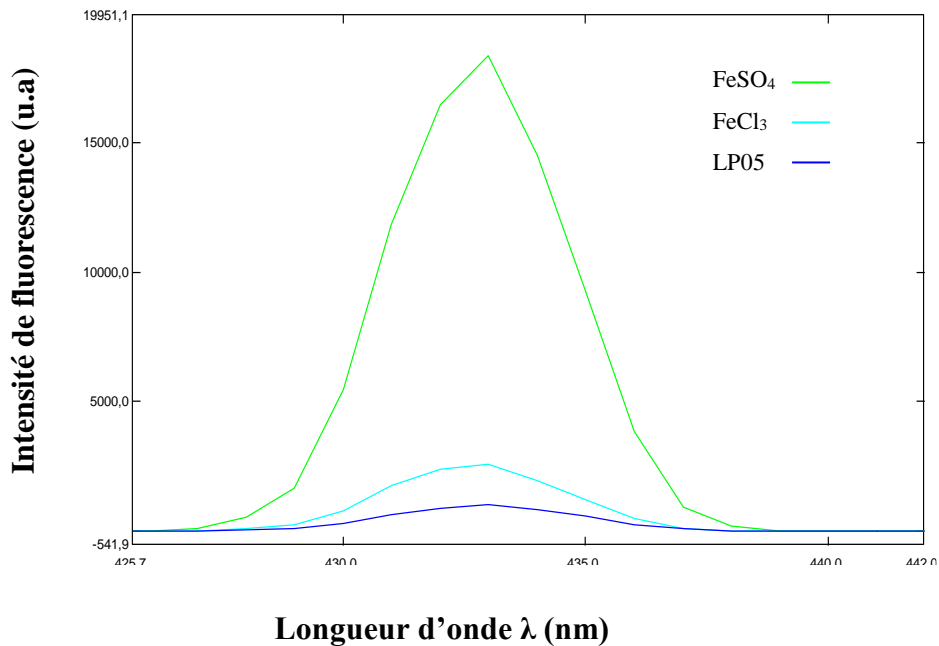


Figure 35 : Spectres d'émissions de fluorescence de contre ion de métal Fe.

Les figures suivantes montrent une grande différence entre les intensités de la fluorescence lors de l'utilisation des métaux sulfatés (**Fe**, **Cu**) atteint le maximum (**2464 u.a**, **18412 u.a**) aussi une intensité maximale pour **ZnCl₂** atteint **1844 u.a**, nous pouvons dire quand on a une formation d'un complexe avec ces métaux sulfaté et chloré.

L'effet de métaux sur l'intensité de la fluorescence de 2-aminopyridine LP02

Nous avons reporté dans la figure 19, les spectres d'émission de composé LP02 dans ACN comme solvant à une concentration de 10^{-6} M avec différents métaux et avec différents contre ion (Cl_2 , SO_4) à 10^{-4} M.

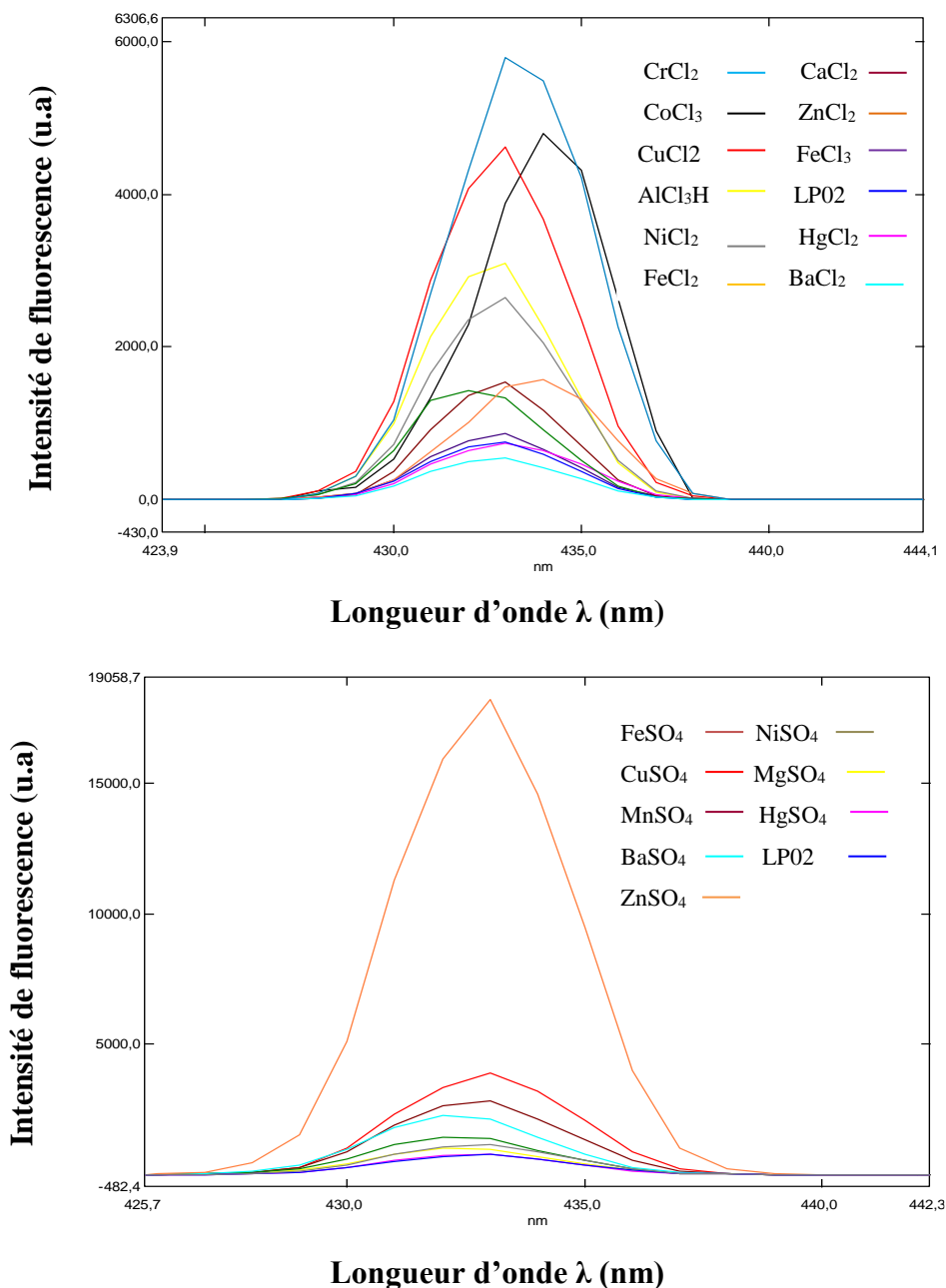


Figure 36 : Effet de métaux sur l'intensité de la fluorescence de 2-aminopyridine LP02.

L'intensité maximale a été observée et enregistrer pour le **LP02** atteint **5796** u.a avec le **CrCl₂** et une intensité faible ne dépasse pas **551** u.a avec le **BaCl₂**.

Un accroissement considérable du spectre d'émission a été observé, l'intensité maximale observée et enregistrée pour le **LP02** atteint **18412** avec le **FeSO₄** et des faibles a moyen intensités ne dépasse pas **537** u.a avec les autres métaux.

✚ L'effet de contre ion de métaux sur la fluorescence de LP02

Nous avons sélectionné des métaux avec des contre ions différentes (**SO₄**, **Cl₂**) après l'étude de l'effet de contre ion de métaux sur l'intensité de la fluorescence de **LP02**.

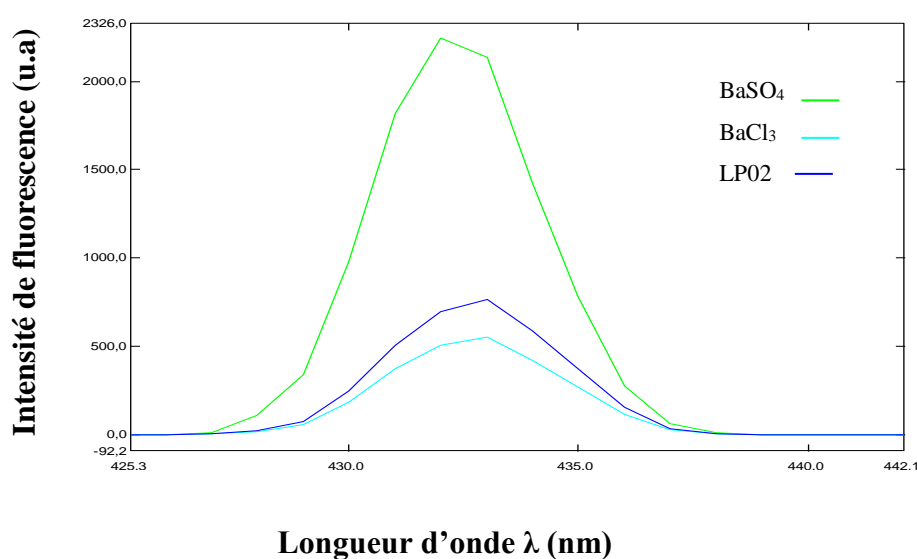


Figure 37 : Spectres d'émissions de fluorescence de contre ion de métal Ba.

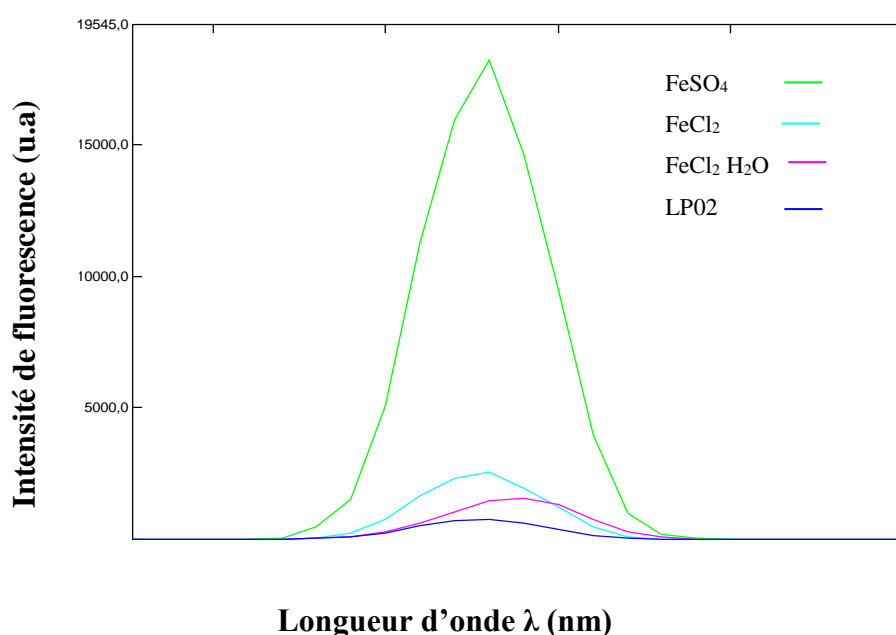


Figure 38: Spectres d'émissions de fluorescence de contre ion de métal Fe

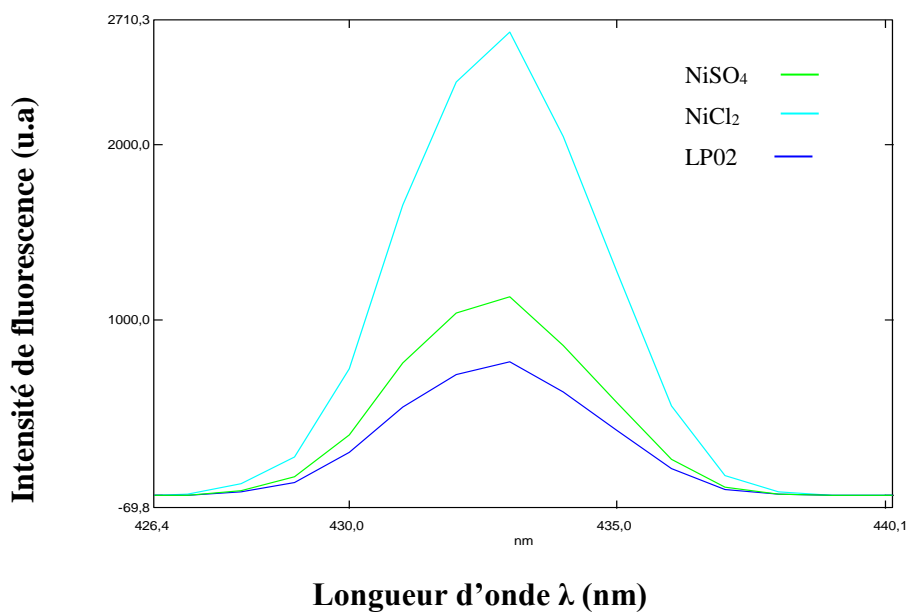


Figure 39 : Spectres d'émissions de fluorescence de contre ion de métal Ni.

Selon les figures, Nous observons une différence considérable entre les spectres, donc nous remarquons dans les figures (20,21) atteint le maximum avec les dérivées sulfaté (2226 u.a, 18208 u.a), par contre dans la figure (22) intensité maximale avec le NiCl₂ (2646 u.a).

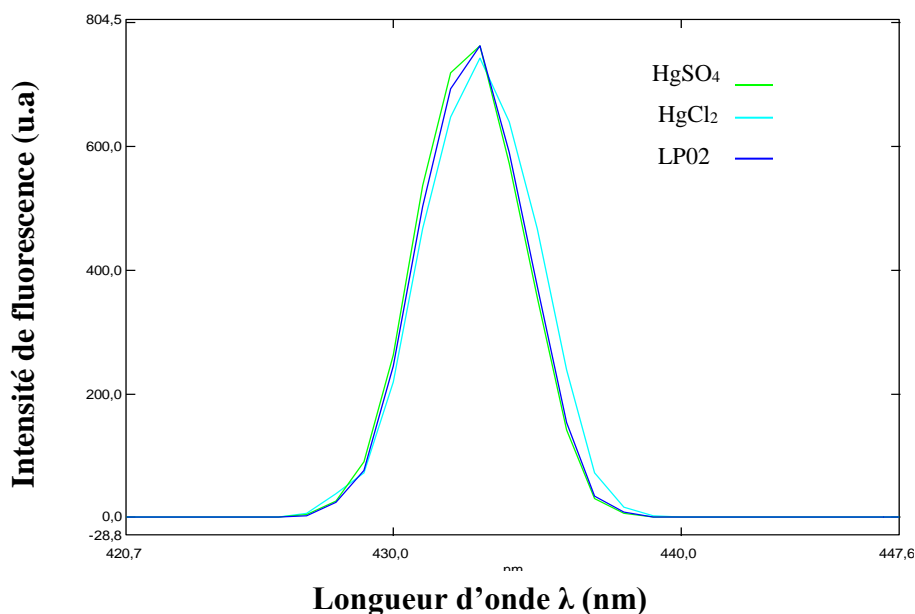


Figure 40 : Spectres d'émissions de fluorescence de contre ion de métal Hg

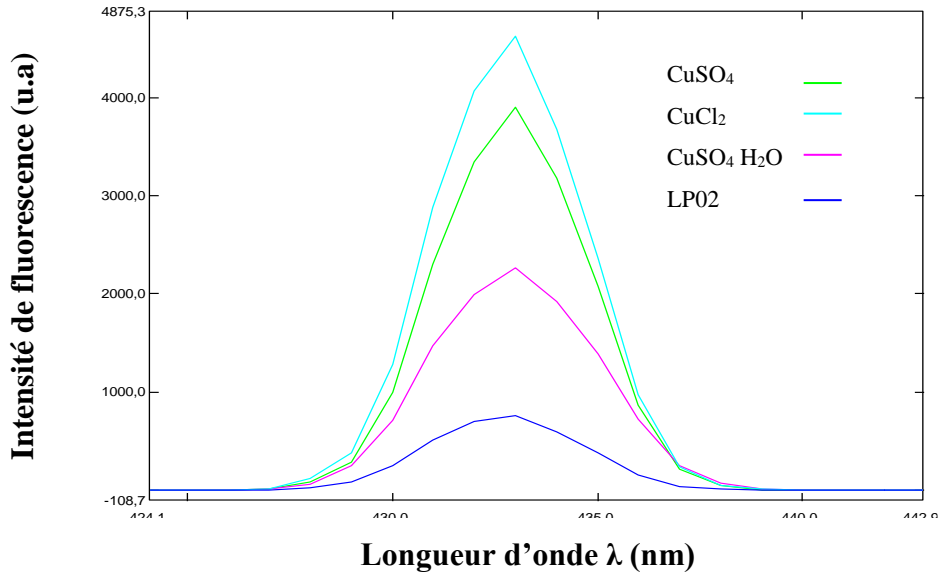


Figure 41 : Spectres d'émissions de fluorescence de contre ion de métal Cu

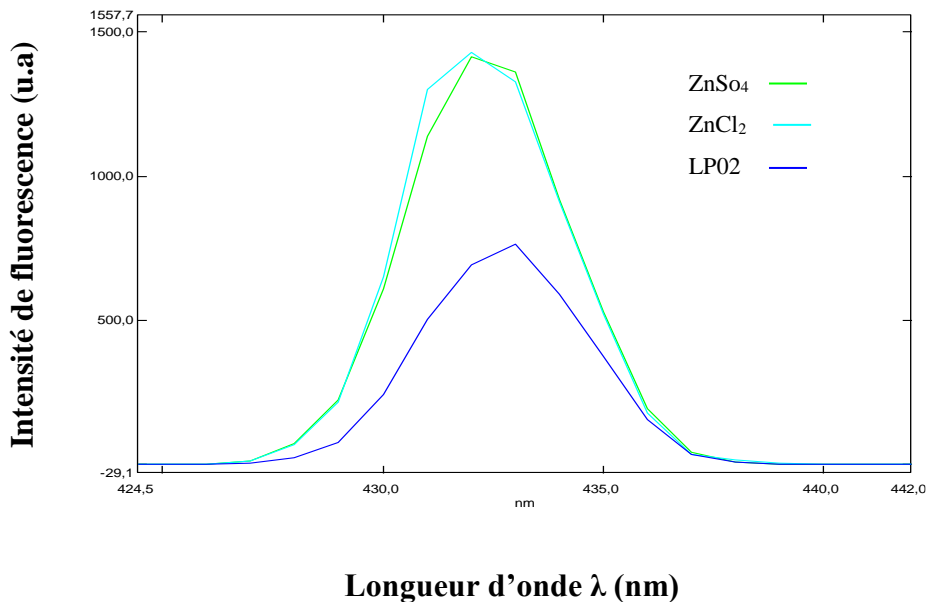


Figure 42: Spectres d'émissions de fluorescence de contre ion métal Zn.

Les figures suivantes montrent une faible différence entre les intensités de la fluorescence lors de l'utilisation des métaux sulfaté et chloré (**Hg**, **Cu**, **Zn**) atteint (743 u.a, 3906 u.a, 1427 u.a) nous pouvons dire qu'il y a une formation d'un complexe avec les deux métaux sulfaté et chloré.

Par la suite, nous avons cherché à élargir cette étude, nous avons alors pensé à étudier l'effet de concentration de métaux de transition sur la fluorescence moléculaire.

II. L'effet de concentration de métaux sur l'intensité de la fluorescence

Nous avons, également, étudié l'effet de concentration de métaux sur l'intensité de la fluorescence moléculaire de nos produits.

2-Aminopyridine AMP

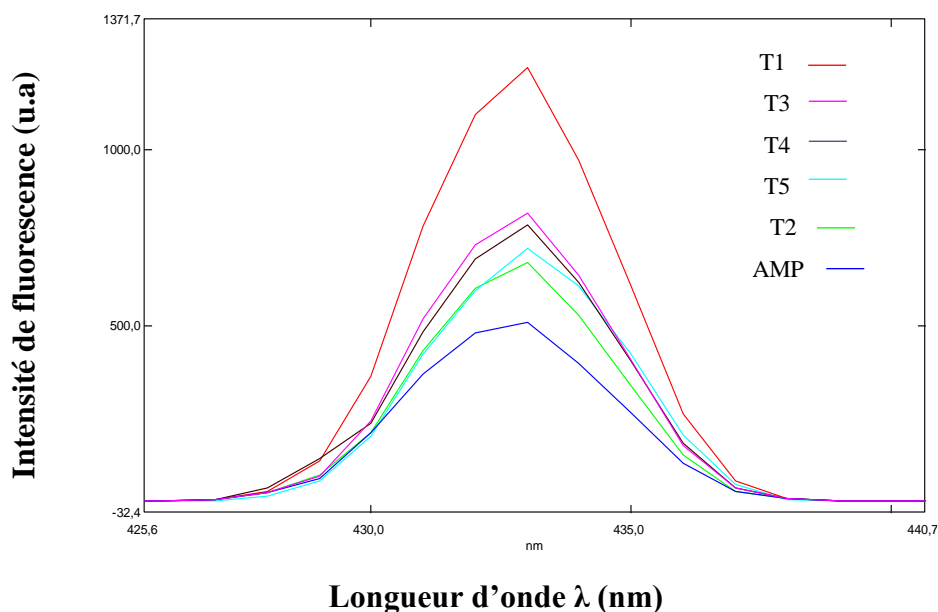


Figure 43 : Effet de concentration de métaux sur l'intensité de la fluorescence

L'intensité de fluorescence atteint le max **1233** u.a lors de l'ajout du 9,9 mL de la solution tampon et en absence de solution métallique c'est-à-dire un rapport (1 :00), l'intensité de fluorescence atteint **819** u.a dans le rapport (1 :05) donc en peut les considérer comme une concentration optimale.

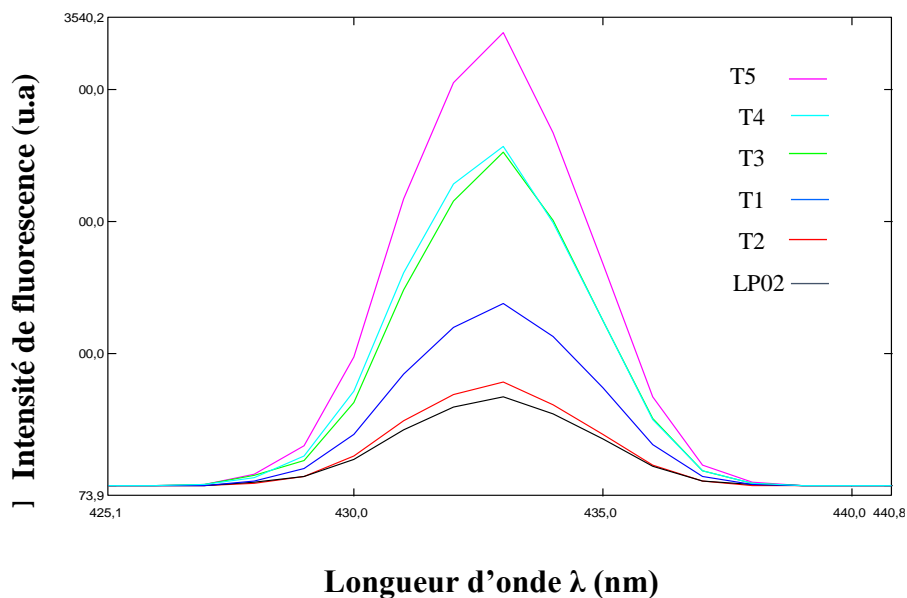


Figure 44 : Effet de concentration de métaux sur l'intensité de la fluorescence.

L'intensité de fluorescence atteint le max **3426** u.a lors de l'ajout du 50 10 et 5 équivalents de **FeCl₂** c'est-à-dire les rapports (1:50), (1:10),(1:5) , même si en ajoute 1 équivalent l'intensité de fluorescence atteint **783** u.a.

On peut remarquer une relation directe entre la concentration et l'intensité de fluorescence moléculaire.

2-aminopyridine LP05

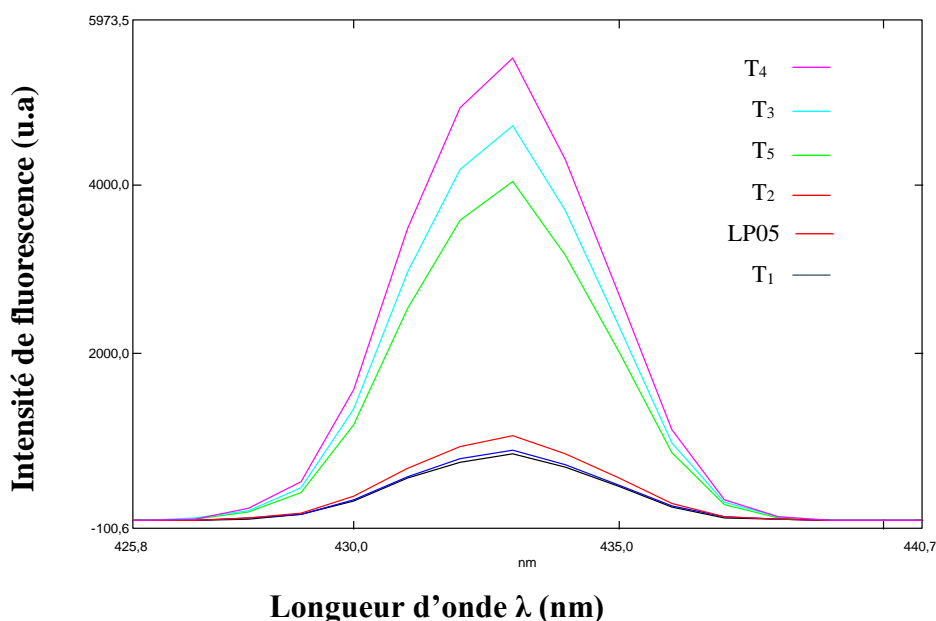


Figure 45: Effet de concentration de métaux sur l'intensité de la fluorescence.

L'intensité de fluorescence atteint le max **5518** u.a lors de l'ajout du 50 10 et 5 équivalents de **FeCl₂** c'est-à-dire les rapports (1:50), (1:10), (1:5), même si en ajoute 1 équivalent l'intensité de fluorescence atteint **1006** u.a.

III. Conclusion

À partir des résultats obtenus, nous pouvons conclure ce qui suit :

- Les 2-Aminopyridines LP02 et LP05 a donné une intensité de fluorescence plus élevée que l'intensité de fluorescence d'AMP.
- Pour LP02 et LP05 la concentration pour LP02 et LP05 est celle de 10^{-4} M qui a une intensité de fluorescence plus élevée comparée à l'autre de 10^{-6} M.

- L'intensité de fluorescence de 2-Aminopyridines AMP, LP02, LP05 augmente progressivement lors de l'ajout d'un métal.
- Il existe une relation entre l'intensité de la fluorescence et la formation d'un complexe, Et nous en concluons qu'à haute intensité, un complexe se forme
- Pour les 2-Aminopyridines AMP on conclue qu'on a une formation d'un complexe avec les métaux de transition et les métaux pauvres sulfaté et chloré (FeSO_4 , ZnSO_4 , CuCl_2).
- Nous avons démontré aussi que les 2-Aminopyridines LP05 on a une faible déférence entre les intensités de la fluorescence lors de l'utilisation les métaux (Hg, Ni, Ba), nous pouvons dit quand on a une formation d'un complexe avec les deux métaux sulfaté et chloré.
- Par contre pour les autres métaux on a une grande déférence entre les intensités de la fluorescence lors de l'utilisation des métaux de transition sulfaté (Fe, Cu) atteint le maximum, aussi une intensité maximale pour ZnCl_2 , nous pouvons dit-on à une formation d'un complexe avec ces métaux sulfaté et chloré.
- Les 2-Aminopyridine LP02 et LP05 ont donné chacun une intensité de fluorescence avec déférents rapporte molaire.
- 2-Aminopyridines AMP, pour T1 il peut ne pas être considéré comme une concentration optimale puisqu'on ne dispose pas d'une solution métallique donc peut considérer T3 comme une concentration optimale.
- Le 2-aminopyridine Lp02 pour T5 ne peut pas être considérée comme une concentration optimale.
- Le 2-Aminopyridines Lp05 pour T4 ne peut pas être considérées comme des concentrations optimales.

I. Etude de fluorescence sur nos 2-Aminopyridine

I.1. Appareillage

Les mesures de fluorescence ont été réalisées sur un fluorimètre SHIMADZU spectrofluomètre RF-6000 dans des cellules en quartz, travaillant dans la fenêtre 400-450 nm et la longueur d'onde d'excitation est prise au maximum d'absorption pour chaque composé avec l'excitation à la longueur d'onde λ_{max} la plus faible énergétique du spectre d'absorption. La largeur de la bande des fentes d'excitation et d'émission de ces mesures était de 3,0 nm.



Figure 46: Un spectrophotomètre SHIMADZU RF-6000

Balance Analytique

C'est une balance analytique très sensible, Son design innovant permet à la balance analytique Nimbus d'occuper un espace minime tout en conservant un haut niveau de performance. La construction monobloc offre une plus grande stabilité pour des résultats très reproductibles. Nous avons utilisé cette balance analytique (model : NBL 214 (210 g *0.0001g) aux laboratoires (LCSCO) à l'université de Tlemcen.



Figure 47 : Balance Analytique Nimbus

Ultraviolet radiation

Les rayons ultraviolets (UV) sont une forme de radiation non ionisante émise par le soleil et les sources artificielles. Le rayonnement UV est largement utilisé dans les processus industriels et dans les cabinets médicaux et dentaires à diverses fins, telles que tuer les bactéries, créer des effets fluorescents, durcir les encres et les résines... etc. Nous avons utilisé un appareil du type VL-4. LC avec une longueur d'onde 365 nm, a laboratoire d'université Belhadj Bouchaib Ain t'émouchent.



Figure 48 : Le rayonnement ultraviolet.

I.2. Les solvants utilisés

L'Acetonitrile, H₂O sont utilisés comme solvants pour l'étude de la fluorescence moléculaire et l'acétone utilisée pour le lavage.

Les 2-Aminopyridines choisies pour étudier les LP02, LP05 et AMP préalablement synthétisés et commercial sont utilisées comme fluorophores pour étudier leur fluorescence moléculaire.

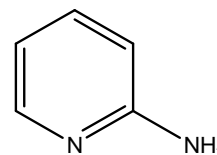
❖ 2-Aminopyridine (AMP) :

Formule brute : C₅H₆N₂

Masse molaire : 94.05 g/mol.

Point de la fusion: 481.52 °C.

Aspect : solide



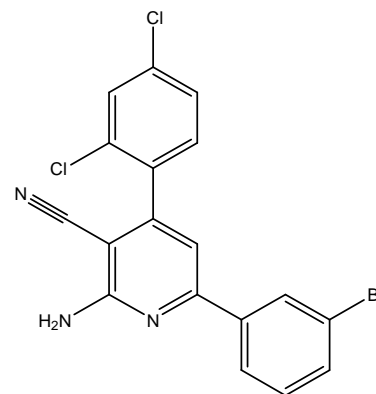
❖ 2-Amino-6-(3-bromophenyl)-4-(2,4-dichlorophenyl) nicotimonitrile LP02

Formule brute : $C_{18}H_{12}BrCl_2N_3$

Masse molaire : 416.94 g/mol

Point de la fusion : 1080.13 °C

Aspect : solide



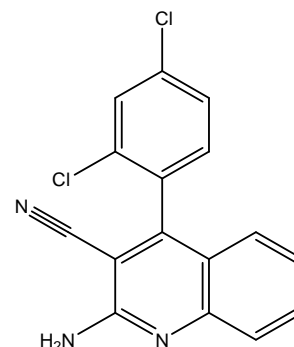
❖ 2-Amino-4-(2,4-dichlorophenyl) quinoline-3-carbonitrile LP05

Formule brute : $C_{16}H_9Cl_2N_3$

Masse molaire : 334.09 g/mol

Point de la fusion: 947.63 °C

Aspect : solide



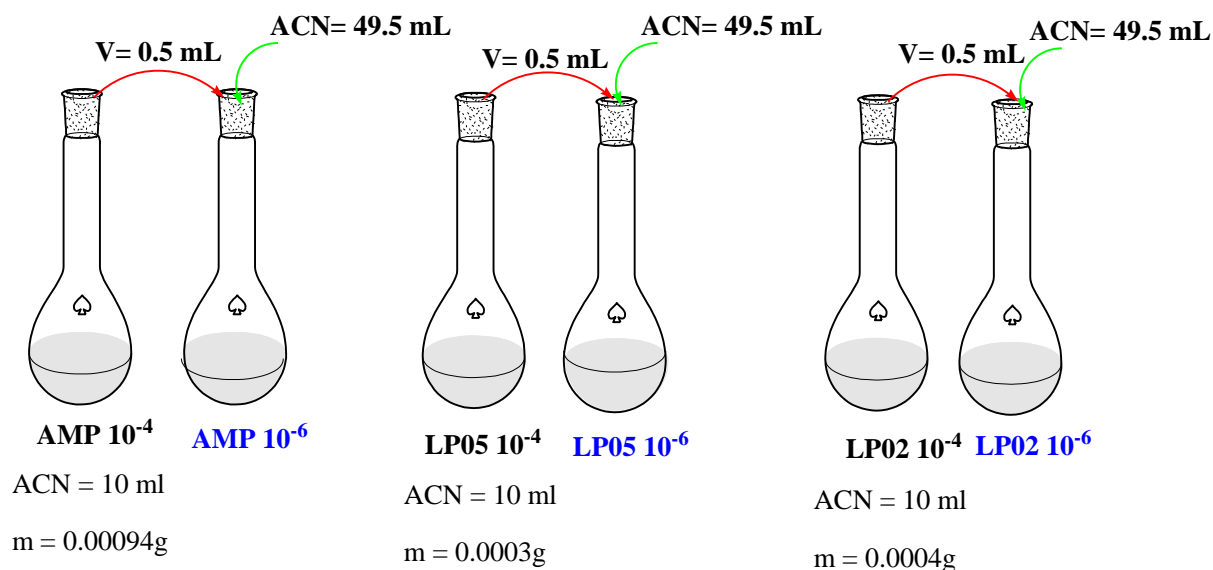
II. Préparation des échantillons fluorescents

II.1. L'effet de concentration de produit sur la fluorescence

- Mode opératoire général

Pour obtenir des solutions de différente concentration de 10^{-4} , 10^{-6} M on doit passer par les étapes suivantes : Pour les essais des 3 produits (AMP-LP02-LP5) déjà préparé on doit avoir 6 tubes à essai, 2 tubes pour chaque produit.

- Dans le premier tube on verse **0.00094** g d'AMP+ 10 mL d'ACN pour obtenir une solution mère **S1** de concentration 10^{-4} M.
- Dans le deuxième tube on verse **0.5** mL de S1 + **49.5** ml d'ACN pour obtenir une solution S2 de concentration 10^{-6} M.



II.2. Effet de métaux sur la fluorescence du nos 2-Aminopyridine

- **Mode opératoire général**

- Pour obtenir les solutions avec la concentration de 10^{-6} M, 6 tubes à essai sont préparés. Pour cette manipulation on a utilisé nos 3 produits préparés précédemment (AMP-LP02-LP05) dont on ajoutera 36 types de solution métallique (eau /métal : CuCl_2 , $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, NiCl_2 , $\text{CrCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, FeCl_2 , FeCl_3 , $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, ZnCl_2 , CaCl_2 , FeSO_4 , ZnSO_4 , MgSO_4 , $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, BaSO_4 , NiSO_4 , HgSO_4 , $\text{MnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$).
- **Essai N°1** : En prend 18 tubes, chaque tube contient la masse du métal + 10mL de H_2O pour préparer une solution S1 (10^{-2} M) sauf que le métal utiliser diffère d'un tube a un autre. On poursuit le même principe pour les 2 produits restants.
- Après avoir obtenu la solution S1 d'une concentration de 10^{-2} M on procède a l'obtention d'autres solutions d'une concentration de 10^{-4} M a la base de la première solution de concentration 10^{-2} M pour cela il faut préparer 18 tubes a essai dont chaque tube contiendra 5mL S1 + 45mL de H_2O pour préparé une solution S2 sauf que le métal utiliser diffère d'un tube a un autres. Le même principe s'applique aux 2 produits restants.

Les masses des métaux employés sont groupées dans le tableau suivant:

Métal (chloré)	La masse(g)	Métal (sulfaté)	La masse(g)
CuCl_2	0.0013	FeSO_4	0.0056
$\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	0.0024	ZnSO_4	0.0016
NiCl_2	0.00129	MgSO_4	0.0012

CrCl ₂ .6H ₂ O	0.00266	CuSO ₄ .5H ₂ O	0.0025
FeCl ₂	0.00127	BaSO ₄	0.0023
FeCl ₃	0.00162	NiSO ₄	0.0028
CoCl ₂ .6H ₂ O	0.00238	HgSO ₄	0.0029
BaCl ₂ .2H ₂ O	0.00244	MnSO ₄ .H ₂ O	0.00169
ZnCl ₂	0.00136		
CaCl ₂	0.0011		

Tableau 01 : Les masses des métaux utilisées.

✚ l'analyse

Dans une cuve en quartz, prendre 1 ml de solution métallique + 1 mL de solution de produit pour étudier l'effet des métaux sur l'intensité de fluorescence.

II.3. Effet de concentration de métaux sur la fluorescence du nos 2 –Aminopyridine

- **Mode opératoire** : Pour cette manipulation, nous avons utilisé :

- Nos 3 produits préparé précédemment (AMP 10^{-6} M, LP02 10^{-4} M, LP05 10^{-4} M)
- Une solution de FeSO₄.9H₂O de concentration 10^{-4} M.
- une solution tampon (**Tmp**)

✚ préparation de solution tampon (**Tmp**)

- Dans une fiole, introduire **0.1063 g** de monophosphate + **0.319g** d'acide acétique et ajouter l'eau à **50 ml**.
- Pour les essais des 3 produits (LP02-LP05-AMP) déjà préparés il faut avoir 15 tubes à essai, 5 tubes pour chaque produit (T₁, T₂, T₃, T₄, T₅).
- **Essai N°1** : En prend 5 tubes, chaque tube contient **0.1ml** de la solution (produit) + **9.9 ml** de solution tampon sauf que les volumes des solutions tampons et des solutions des ions utiliser diffère d'un tube a un autres.

Les valeurs des volumes utilisées sont regroupées dans le tableau ci- dessous :

Tube	RM	V _P	N _P	N _I	V _I	V _{tmp}
T1	(1.0)	0.1	$10 \cdot 10^{-9}$	0	0	9.9
T2	(1.1)	0.1	$10 \cdot 10^{-9}$	$10 \cdot 10^{-9}$	$10 \cdot 10^{-2}$	9.8
T3	(1.5)	0.1	$10 \cdot 10^{-9}$	$50 \cdot 10^{-9}$	$50 \cdot 10^{-2}$	9.4
T4	(1.10)	0.1	$10 \cdot 10^{-9}$	$100 \cdot 10^{-9}$	$100 \cdot 10^{-2}$	8.9
T5	(1.50)	0.1	$10 \cdot 10^{-9}$	$500 \cdot 10^{-9}$	$500 \cdot 10^{-2}$	4.9

Tableau 01 : Les valeurs des volumes utilisées

 **l'analyse**

Les échantillons préparés précédemment sont portés dans des cuves en quartz et passent dans le fluorimètre afin d'étudier l'influence de la concentration de métal sur l'intensité de fluorescence.



**CONCLUSION
GENERALE**

Conclusion générale

Le travail présenté dans ce mémoire est basé sur l'application de la spectroscopie de fluorescence moléculaire à de nouveaux fluorophores de type 2-Aminopyridines LP02, LP05, AMP synthétisées au sein de laboratoire de catalyse et synthèse en chimie organique, avec plusieurs métaux (Ca, Co, Cu, Zn, Ba, Fe, Al, Cr, Mn, Hg). Ensuite une introduction sur le concept de la fluorescence moléculaire dans le cadre de la recherche de nouvelles sondes fluorescentes dans le domaine de la biologie, nous présenterons les résultats obtenus pour l'étude de la fluorescence de nos produits synthétisées et son influence vis-à-vis la variation de concentration sur l'intensité de la fluorescence et des métaux sur l'intensité de la fluorescence.

Nous avons d'abord étudié la fluorescence moléculaire de nouveaux fluorophores synthétiques d'intérêt biologique ou thérapeutique ainsi que l'influence de divers facteurs sur ce phénomène. Nous avons choisi de développer et de tester la technique de la fluorescence sur nos 2-Aminopyridine dans différentes conditions.

Nous avons également, étudié l'effet de concentration sur l'intensité de la fluorescence de 2-Aminopyridine LP02 et LP05 donne une meilleure fluorescence à une concentration de 10^{-4}M dans l'acétonitrile, d'autre part le produit AMP représente une faible intensité à une concentration de 10^{-6}M .

Nous avons, étudié l'effet de métaux sur l'intensité de la fluorescence, La formation d'un complexe dépende une grande intensité donc pour le produit AMP et LP02 nous pouvons dit-on à une formation d'un complexe avec les deux métaux sulfaté et chloré. Par contre pour le produit LP05 nous pouvons dit-on à une formation d'un complexe avec les deux métaux sulfatés. On peut conclue que les trois produits donnent une meilleure intensité de la fluorescence avec les métaux sulfaté (c'est l'effet de contre ion).

Nous avons aussi, étudié l'effet de concentration de métaux sur l'intensité de la fluorescence des 2-Aminopyridine intensités de fluorescence des trois produits AMP LP05 LP02 dépende la concentration donc en peut conclue que le produit LP05 donne une meilleure intensité de la fluorescence.

Cette étude montre que les 2-Aminopyridine substituées par un substituant cyclique et polaire donnent une meilleure fluorescence. Plus le substituant du cycle pyridine est polaire et cyclique et présente un effet mésomère et inductif donneur plus le produit est fluorescent.

ملخص :

تشكل حلقات النيتروجين غير المتجانسة مجموعة ذات أهمية عالية جدا في الكيمياء العضوية بسبب تفاعلها من ناحية وجودها في عدد كبير من الجزيئات ذات الأصل الطبيعي والاصطناعي من ناحية أخرى. يلعبون دورا رائدا في العديد من المجالات (الصيدلة، الطب، البيولوجيا والهندسة الزراعية).

الهدف من عملنا تطبيق التحليل الطيفي الفلوري الجزيئي على الفلوروفورات الجديدة من النوع 2-امينوبيريدين. لقد حاولنا تطوير واختبار تقنية التآلق على الأربطة لدينا وكذلك على المجمعات التي تشكلت على أساس 2-أمينوبيريدين مع المعادن (Hg, Mn, Cr, Al, Fe, Ba, Zn, Cu, Co, Ca).

لدينا ثلاث دراسات لتحليل التآلق، وتأثير التركيز على شدة التآلق 2-امينوبيريدين. لتحديد التركيز الأمثل للمنتج لمزيد من الدراسات، وتأثير المعادن على شدة التآلق.

الكلمات المفتاحية: 2-أمينوبيريدين، تفاعلات متعددة المكونات، تآلق جزيئي، شدة التآلق، أربطة، تركيز مثالي، تنسيق معقد.

Résumé

Les hétérocycles azotés forment un groupe de très haute importance en chimie organique du fait de leur réactivité d'une part et de leur présence dans un grand nombre de molécules d'origine naturelle et synthétique d'autre part. Ils jouent un rôle de premier plan dans de nombreux domaines (pharmacie, médecine, biologie, agronomie).

L'objectif de nos travaux repose sur l'application de la spectroscopie de fluorescence moléculaire aux nouvelles fluorophores de type 2-Aminopyridines. Nous avons essayé de développer et de tester la technique de la fluorescence sur nos ligands ainsi sur les complexes formés à base de 2 Aminopyridines avec des métaux (Ca, Co, Cu, Zn, Ba, Fe, Al, Cr, Mn, Hg).

Nous avons trois études pour l'analyse de fluorescence, l'effet de concentration sur l'intensité de fluorescence des 2-Aminopyridines pour déterminer la concentration optimale du produit pour des études supplémentaires, l'effet de métaux sur l'intensité de la fluorescence des 2-Aminopyridines et l'effet de concentration des métaux sur l'intensité de la fluorescence.

Les mots clés: 2-Aminopyridines, les réactions multicomposantes, la fluorescence moléculaire, l'intensité de la fluorescence, les ligands, la concentration optimale, les complexes de coordination.

Abstract

Nitrogen heterocycles form an important group in organic chemistry because of their reactivity on the one hand and their presence in a large number of molecules of natural and synthetic origin on the other hand. They play a leading role in many fields (pharmacy, medicine, biology, agronomy).

The objective of our work is based on the application of molecular fluorescence spectroscopy to new 2-Aminopyridine type fluorophores. We have tried to develop and test the fluorescence technique on our ligands as well as on the complexes formed based on 2-Aminopyridines with metals (Ca, Co, Cu, Zn, Ba, Fe, Al, Cr, Mn, Hg).

We have three studies for fluorescence analysis, effect of concentration on fluorescence intensity of 2-Aminopyridines to determine optimal product concentration for further studies, effect of metals on fluorescence intensity of 2-Aminopyridines and the effect of metal concentration on fluorescence intensity.

Keywords: 2-Aminopyridines, multicomponent reactions, molecular fluorescence, fluorescence intensity, ligands, optimal concentration, coordination complexes.