

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE

“HOUARI BOUMEDIENE”

Faculté de Chimie



MEMOIRE

Présenté pour l'obtention du diplôme de **MAGISTER**

En : **CHIMIE**

Spécialité : **Chimie et Physique des Matériaux Inorganiques**

Par : **M^{elle} BENBESSA Wahiba**

Sujet :

**Etude de la Réactivité de Certains Principes Actifs sur
Quelques Ions Métalliques (Pd(II), Cu(II)). Synthèse des
Complexes, Caractérisation et Application.**

Soutenu publiquement le 17/ 12 /2013, devant le jury composé de:

Mme F. SADI	Professeur à l'USTHB	Présidente
Mme Z. HANK-KERKOUCHE	Professeur à l'USTHB	Directrice de mémoire
Mme F. BALEGROUNE	Professeur à l'USTHB	Examinatrice
M. Y. FOUJIL CHERIF	Professeur à l'USTHB	Examinateur

REMERCIEMENTS

Je remercie en premier lieu le Dieu tout puissant de m'avoir donné courage et patience afin d'accomplir ce travail.

*Les travaux de recherche présentés dans ce manuscrit ont été réalisés au « Laboratoire d'Electrochimie-Corrosion, Métallurgie et Chimie Minérale » de la Faculté de Chimie de l'USTHB, au sein de l'équipe de « Chimie Inorganique » sous la direction de Madame **Z. Hank-Kerkouche**.*

*Je tiens à remercier très sincèrement ma directrice de mémoire, Madame **Z. Hank-Kerkouche**, Professeur à l'USTHB. Madame, je vous remercie de tout mon cœur pour votre aide, vos conseils scientifiques et pédagogiques et pour votre soutien moral qui ont été à la base de la réussite de ce travail. Je resterai reconnaissante pour ce que vous m'avez offert comme expérience et formation.*

J'exprime ma profonde gratitude à Madame F.Saadi, Professeur à l'USTHB, qui me fait l'honneur de présider ce jury.

J'adresse également mes plus vifs remerciements à Madame F.Belgueroune, Professeur à l'USTHB et Monsieur Y. Foudil Cherif, Professeur à l'USTHB d'avoir accepté de juger et d'examiner ce travail.

Je souhaite remercier tout particulièrement Monsieur H. Baz, Professeur à l'ENS de Kouba pour avoir accepté d'effectuer les tests antibactériens.

*Je tiens à remercier Madame **K. Abdmeziem**, pour son soutien et ses encouragements.*

*Je suis reconnaissante à Madame **S. Boutamine**, pour ses aides et ses encouragements permanents.*

*Je tiens à remercier ma collègue **Hamrani Ouiza** pour son aide et son soutien.*

*Un grand merci également à mes collègues **Nora, Hennia, Hania, Radia, Yasmine** pour leur aide.*

Je n'oublie pas de remercier toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de ce document.

J'adresse un grand Merci à ma famille professionnelle, Les Laboratoires MERINAL, mes collègues Mr W. Bedjou, Madame R. Benmahdjoub et plus précisément mon directeur Technique Mr Samir LACHEHEB pour son aide, soutien et compréhension.

DEDICASES



Je dédie ce Travail à . . . 

A la mémoire de mon cher Père

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour toi papa .Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.

Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

A ma très chère mère

Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

*A mes très chères sœurs **Lamia** et **Souhila**.*

*A mes très chers frères **Abdelnour** et **Mehdi**.*

*A mes belles sœurs **Souhila** et **Fouzia**.*

A mes neveux et mes nièces.

A ma grande mère, ainsi qu'à toute ma famille.

*A tous mes **amis** et tous ceux qui me sont chers plus chaleureusement **Mohamed Farouk**.*

SOMMAIRE

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Introduction générale.....	1
Bibliographie.....	4
1. Généralités.....	8
1.1. Métaux.....	8
1.1.1. Le Cuivre et ses complexes	8
1.1.2. Le Palladium et ses complexes.....	11
1.2. Principes actifs (Ligands).....	14
1.2.1. Le Paracétamol.....	14
1.2.2. L'Indométacine.....	15
1.3. Méthodes de synthèse.....	16
1.3.1. Synthèse classique (par précipitation).....	16
1.3.2. Synthèse sous reflux	16
1.4. Techniques expérimentales de caractérisation	17
1.4.1. Méthodes physiques et chimiques d'analyse	17
1.4.1.1. Analyse élémentaire	18
1.4.1.2. Point de fusion	18
1.4.1.3. Conductimétrie	18
1.4.1.4. Etude gravimétrique.....	18
1.4.1.5. Analyse thermogravimétrique ATG.....	18
1.4.2. Méthodes spectrales d'analyse	20
1.4.2.2. Spectroscopie infrarouge.....	20
1.4.2.3. Résonance magnétique nucléaire.....	23
1.4.2.4. Spectrophotométrie ultraviolette.....	27
Bibliographie et sitographie.....	36
2. Synthèse et caractérisation	41
2.1. Synthèse des complexes.....	41
2.1.1. Complexes de cuivre.....	42
2.1.1.1. Complexe Cu-HL ¹ (C1)	42
2.1.1.2. Complexe Cu-HL ² (C2).....	42
2.1.2. Complexes de palladium	43
2.1.2.1. Complexe Pd-HL ¹ (P1)	43
2.1.2.2. Complexe Pd-HL ² (P2).....	43
2.2. Caractérisations.....	44
2.2.1. Caractérisation des ligands.....	44

2.2.1.1. Par spectroscopie IR.....	44
2.2.1.1.1. Paracétamol.....	44
2.2.1.1.2. Indométacine.....	46
2.2.1.2. Par résonance magnétique nucléaire.....	47
2.2.1.2.1. RMN du proton.....	47
2.2.1.2.2. RMN du carbone 13.....	50
2.2.1.3. Par spectrophotométrie UV-visible.....	53
2.2.1.4. Par analyse thermogravimétrique.....	55
2.2.2. Caractérisation des complexes.....	55
2.2.2.1. Caractéristiques physiques.....	55
2.2.2.2. Caractérisation des complexes paracétamolatos : Complexes C1 et P1	56
2.2.2.2.1. Etude par spectroscopie IR.....	57
2.2.2.2.2. Etude par RMN du proton.....	59
2.2.2.2.3. Etude par RMN du carbone 13.....	61
2.2.2.2.4. Etude par spectrophotométrie UV-visible.....	62
2.2.2.2.5. Etude par ATG.....	64
2.2.2.3. Caractérisation des complexes indométacinatos : Complexes C2 et P2	66
2.2.2.3.1. Etude par spectroscopie IR.....	66
2.2.2.3.2. Etude par RMN du carbone 13.....	68
2.2.2.3.3. Etude par RMN du proton.....	68
2.2.2.3.4. Etude par spectrophotométrie UV-visible.....	70
2.2.2.3.5. Etude par ATG.....	72
Bibliographie et sitographie.....	74
3. Application.....	76
Introduction.....	76
3.1. Quelques généralités sur les antibiotiques	76
3.2. Activité antibactérienne	77
3.2.1. Principe de la méthode des disques.....	77
3.2.2. Méthodologie.....	78
3.2.2.1. Matériel	78
3.2.2.2. Protocole expérimental.....	78
2.2. Résultats et discussion.....	81
Bibliographie.....	83
Conclusion générale.....	84

LISTE DES ABREVIATIONS

P (HL ¹):	Paracétamol
I (HL ²):	Indométacine
RMN :	Résonance Magnétique Nucléaire
RMN ¹ H :	Résonance Magnétique Nucléaire du proton
RMN ¹³ C :	Résonance Magnétique Nucléaire du carbone 13
IR :	Spectroscopie Infrarouge
UV-Visible :	Spectrophotométrie ultraviolette
ATG :	Analyse Thermogravimétrique
C1 :	Complexe paracétamolato de cuivre
C2 :	Complexe indométacinato de cuivre
P1 :	Complexe paracétamolato de palladium
P2 :	Complexe indométacinato de palladium
DMF:	Diméthylformamide
DMSO:	Diméthylsulfoxyde
TMS:	Tétraméthylsilane
D ₂ O :	Eau deutérée
CD ₃ OD :	Méthanol deutérée
(CD ₃) ₂ SO :	Diméthylsulfoxyde deutéré
CD ₃ Cl :	Chloroforme deutéré

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 2.1: Conditions opératoires de synthèse et notation des complexes.....	42
Tableau 2.2 : Principales bandes de vibrations IR du paracétamol.....	45
en pastille de KBr (cm^{-1}).	
Tableau 2.3: Principales bandes de vibrations IR de l'indométacine.....	46
en pastille de KBr (cm^{-1}).	
Tableau 2.4 : Résultats de l'analyse par RMN de H^1	48
Tableau 2.5 : Résultats de l'analyse par RMN de C^{13}	51
Tableau 2.6 : Résultats de l'étude des ligands par spectrophotométrie UV-visible.....	54
Tableau 2.7 : Propriétés physiques des complexes.....	56
Tableau 2.8 : Résultats de l'analyse élémentaire.....	56
Tableau 2.9 : Principales bandes de vibrations IR des complexes C1 et P1 en pastilles de KBr (cm^{-1})	59
Tableau 2.10 : Résultats de l'analyse par RMN du proton des complexes C1 et P1.....	61
Tableau 2.11 : Principales bandes de vibrations IR des complexes C2 et P2 en pastilles de KBr (cm^{-1})	68
Tableau 2.12 : Résultats de l'analyse par RMN du proton des complexes C2 et P2.....	69
Tableau 3.1 : Résultats des tests antibactériens.....	81

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1: Exemples de complexes au cuivre utilisés dans le traitement du cancer. a. Complexe d'un ligand de type thiosemicarbazone avec le cuivre. b. Casiopeina II-Gly. c. Molécule bi-fonctionnelle formée par un complexe au cuivre avec un ligand de type salen, d. Domaine de liaison métallique au sein de la Bléomycine, avec R1 et R2 correspondant respectivement à un domaine de liaison à l'ADN et à un dissaccharide. e. Complexe Cu-TETA, les groupements carboxylates non chelatants servant au couplage à un peptide ou un anticorps.....	11
Figure 1.2 : Métaux du groupe du platine.....	12
Figure 1.3 : Complexes de palladium ayant des propriétés comparables aux complexes du platine	13
Figure 1.4 : Complexes palladium/bipyridine/acide aminé.....	14
Figure 1.5 : Formule chimique du paracétamol.....	14
Figure 1.6 : Schéma du montage de chauffage à reflux.....	17
Figure 1.7 : Principe de l'ATG ; a : représentation schématique d'un appareil ATG (type Setaram TG- DTA 92 B) (le circuit de refroidissement a été omis) ; b : allure d'un spectre ATG.....	19
Figure 1.8 : Principe de la Spectroscopie IR.....	20
Figure 1.9 : Allure d'un spectre IR (a) et Attribution des Pics	23
Figure 1.10 : Principe d'un Spectromètre R.M.N.....	24
Figure 1.11 : Spectres RMN du méthanol ; a : du proton et b : du carbone 13.....	25
Figure 1.12 : Représentation de quelques déplacements chimiques ; a : ^1H et b : ^{13}C	27
Figure 1.13: Principe d'un Spectrophotomètre UV-visible.....	28
Figure 1.14 : Allure générale du spectre d'un complexe.....	29
Figure 1.15 : Diagrammes d'Orgel.....	32
Figure 1.16 : Diagramme de Tanabé-Sugano pour la configuration d^6	33
Figure 2.1 : Structures des Ligands.....	41

Introduction générale

L'intérêt porté aux complexes inorganiques n'est pas sans raison. D'un point de vue chimique, la complexité du lien métal-ligand est loin d'être parfaitement comprise, complexité qui se manifeste dans une variété d'effets propres à la chimie de coordination inorganique ou organométallique. On a qu'à penser à l'extrême variabilité de la nature de ces liens métal-carbone très covalent jusqu'au cas des liaisons ioniques de certains sels, ou à la très grande variabilité du nombre de coordination que les centres métalliques peuvent adopter. Physiquement, la structure électronique complexe des composés inorganiques donne aussi lieu à d'innombrables effets intéressants allant de composés biomimétiques, catalyseurs, composés pour l'optique non linéaire...etc) [1-19].

Nous pouvons citer à ce titre quelques exemples éloquentes qui reflètent l'intérêt de ces composés de coordination [20-29] :

- ✓ rôle des complexes de fer (III) et de manganèse (II) dans la croissance végétale (domaine de l'agriculture) [20, 21].
- ✓ rôle des complexes de fer et de cuivre comme antioxydants catalytiques (modèle de superoxyde dismutase et catalase) (domaine thérapeutique) [22-27].
- ✓ rôle des dérivés anticancéreux de platine dans la chimiothérapie anticancéreuse (domaine thérapeutique) [28].
- ✓ rôle des catalyseurs Ziegler-Natta dans la préparation du PMMA (plexiglas) et du polystyrène (domaine de l'industrie et de l'économie) [29].
- ✓ Les dernières décennies ont vu apparaître de nouveaux domaines d'application des complexes de métaux de transition tels leur utilisation dans la dépollution des sols [30-31] et des eaux ou la substitution de composés toxiques tels les pesticides par des analogues moins nocifs qui sont des composés à base de métaux (protection de l'environnement et chimie verte)

D'autre part, les recherches menées sur le monde du vivant ont montré l'importance du rôle que jouent les ions métalliques dans la machinerie cellulaire.

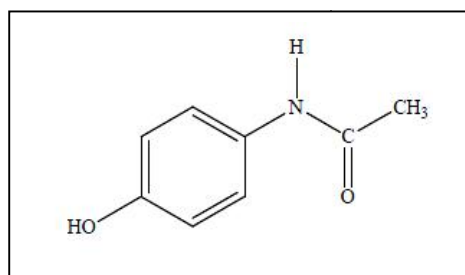
En effet, les éléments métalliques sont essentiels à la vie. La plupart d'entre eux perd facilement des électrons pour former des ions solubles dans les fluides biologiques. Ces cations peuvent alors interagir avec des molécules biologiques riches en doublets libres d'électrons comme les protéines et l'ADN. L'évolution a fait en sorte que les métaux soient

incorporés dans des enzymes et des protéines qui jouent des rôles essentiels dans le bon fonctionnement des cellules [32]. Par exemple, l'hémoglobine comporte un ion de fer(II) dont le rôle est de fixer le dioxygène puis d'assurer son transport dans le sang. De la même manière le cuivre, le zinc, le fer et le manganèse sont présents dans de nombreuses protéines avec un rôle structural et/ ou catalytique (exemple du zinc dans l'anhydrase carbonique).

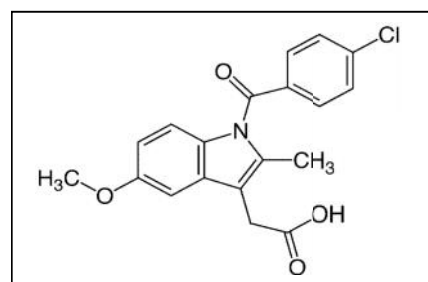
Il est également bien établi que de nombreuses situations pathologiques font intervenir une dérégulation au niveau du métabolisme des métaux : des réponses thérapeutiques sont alors nécessaires. Parmi ces réponses, les complexes métalliques de synthèse constituent une nouvelle classe de médicaments. Le premier fut le cis platine $Pt(NH_3)_2Cl_2$ ou cis-diamino dichloro platine (II) dont l'efficacité dans le traitement des cellules cancéreuses est bien avérée depuis les années 70 [33].

D'autres métaux, moins coûteux, tels le cuivre et le palladium ont montré leur capacité à former des composés dotés de propriétés thérapeutiques remarquables [34-37].

Dans ce contexte d'idées, nous nous sommes intéressés à l'étude de la complexation de ces deux métaux par des molécules médicamenteuses tels l'antalgique paracétamol HL^1 et l'anti inflammatoire non stéroïdien indométacine HL^2 . L'intérêt de cette étude est d'examiner les modifications que peut apporter le métal aux propriétés d'une molécule organique lorsque cette dernière lui est coordonnée.



HL^1



HL^2

Le choix des molécules médicamenteuses n'est pas fortuit. En effet, ces composés font l'objet d'études longues et rigoureuses avant leur mise sur le marché et leurs propriétés sont soigneusement répertoriées.

D'autre part, une recherche bibliographique minutieuse montre que la littérature rapporte très peu de travaux se rapportant à cette thématique [38-50].

Les principes actifs ont été gracieusement fournis par l'entreprise pharmaceutique SAIDAL.

Dans la première partie de notre travail, nous rapportons la synthèse des complexes isolés à l'état de poudre et à la caractérisation des ligands et des chélates formés.

Des tests bactériologiques (effet inhibiteur) de ces complexes, sur certaines bactéries: *Micrococcus luteus* Gram-positif, *Bacillus subtilis* Gram-positif, *Staphylococcus aureus* Gram-positif et *Escherichia coli* Gram-négatif, ont été menés. Les résultats, comparés à ceux obtenus avec les molécules médicamenteuses non liées, sont rapportés dans une deuxième partie.

Bibliographie

- [1] Kichou N., Gatri R., Fillaut J. L-Luc, Sahraoui B. and Niziol J. “Design of amorphous thin films of azobenzene containing ruthenium acetylides for optical data storage”, *Nonlinear Optics and Quantum Optics*, **38** (2009), 281.
- [2] Grazulevicius J. V. “Charge-transporting polymers and molecular glasses for optoelectronic applications”, *Polym. Adv. Technol.*, **1**, 9–10 (2005), 694.
- [3] Kraft A., Grimsdale A. C. and Holmes A. B., “Electroluminescent Conjugated Polymers – Seeing Polymers in a New Light”, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **37** (1998), 402.
- [4] Shirota Y. “Organic materials for electronic and optoelectronic devices”, *J. Mater. Chem.*, **10** (2000), 1.
- [5] Grigalevicius S. “3, 6 (2, 7), 9-Substituted carbazoles as electroactive amorphous materials for optoelectronics”, *Synth. Met.*, **156** (1) (2006), 1.
- [6] Tanino T., Yoshikawa S., Ujike T., Nagahama D., Moriwaki, K., Takahashi T., Kotani Y., Nakano H. and Shirota Y. “Creation of azobenzene-based photochromic amorphous molecular materials-synthesis, glass-forming properties, and photochromic response”, *J. Mater. Chem.*, **17** (2007), 4953.
- [7] Seki T., “Photoresponsive self-assembly motions in polymer thin films”, *Curr. Opin. Solid. State Mater Sci.*, **10** (5–6) (2006), 241.
- [8] Barrett C. J., Mamiya J., Yager K. G. and Ikeda T. “Photo-mechanical effects in azobenzene-containing soft materials”, *Soft. Mater*, **3** (2007), 1249.
- [9] Hebbache H., Hank Z., Boutamine S., Meklati M. H., Bruneau C. and Renaud J. L. “Iron salts catalyzed synthesis of β -N-substituted aminoacrylates”, *C. R. Chim.*, **11** (2008), 612.
- [10] Hebbache H., Hank Z., Bruneau C. and Renaud J. L. “Hydrogenation of β -N substituted and β -N, N-Disubstituted enamino esters in the presence of Iridium(I) as catalyst”, *Synthesis*, **15** (2009), 2627.
- [11] Hebbache H., Jerphagnon T., Hank Z., Bruneau C. and Renaud J. Luc. “Hydrogenation of β -N-substituted enaminoesters in the presence of ruthenium catalysts”, *J. Organomet. Chem.*, **695** (2010), 870.
- [12] Vanden Eynde J. J. and Mayence, A. “Synthesis and Aromatization of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines under Microwave Irradiation. An Overview”, *Molecules*, **8** (2003), 381.
- [13] Simon C., Constantieux T. and Rodriguez J. “Utilisation of 1,3-Dicarbonyl Derivatives in Multicomponent Reactions”, *Eur. J. Org. Chem.*, **24**(2004), 4957.
- [14] Hsung R. P., Kurdyumov A. V and Sydorenko N., “A Formal [3 + 3] Cycloaddition Approach to Natural-Product Synthesis”, *Eur. J. Org. Chem.*, **1** (2005), 23.

- [15] Tang Y., Oppenheimer J., Song Z., You L., Zhang X. and Hsung R. P., "Strategies and approaches for constructing 1-oxadecalins », *Tetrahedron*, **62 (47)** (2006), 10785.
- [16] Laschat S. and Dickner T., "Stereoselective Synthesis of Piperidines », *Synthesis*, **13** (2000), 1781.
- [17] Felpin F.-X., Lebreton J., «Recent Advances in the Synthesis of Spermine and Spermidine Analogs of the Shark Aminosterol Squalamine », *Eur. J. Org. Chem.*, **20** (2003), 3693.
- [18] Weintraub P. M., Sabol J. S., Kane J. M. and Borchering D. R. "Recent Advances in the Synthesis of piperidones and Piperidines", *Tetrahedron*, **59** (2003), 2953.
- [19] Buffat M. G. P. "Synthesis of Piperidine", *Tetrahedron*, **60** (2004), 1701.
- [20] Lee J., Hunt, J. A. and Groves, J. T., "Manganese porphyrins as redox-coupled, peroxynitrite reductases", *J. Am. Chem. Soc.*, **120** (1998), 6053.
- [21] Fernandez-Real J. M., Ricart W. and Trueta J. "Iron-related insulin resistance", *Endocrinologia y Nutricion*, **49(6)** (2002), 185.
- [22] Hostettler-Allen R., Tappy L. and Blum J. W. "Enhanced insulin-dependent glucose utilization in iron-deficient veal calves", *J. Nutr.*, **123(10)** (1993), 1656.
- [23] Kadima W. "Role of metal ions in the T- To R-allosteric transition in the insulin hexamer", *Biochem.*, **38 (41)** (1999), 13443.
- [24] Abdul-Salam A. G., Latif A. H. and Munir Q. "Effect of bis(acetato)tetrakis (imidazole) copper(II) in delaying the onset and reducing the mortality rate of strychnine- and thiosemicarbazide- induced convulsions", *Biol. Trace Elem. Res.*, **101(1)** (2004), 87.
- [25] T S. Oga, S.F. Taniguchi, R. Najjar, A.R. Souza, "Synthesis, characterization, and biological screening of a copper flurbiprofen complex with anti-inflammatory effects », *J. Inorg. Biochem.*, **42(1)** (1991), 45.
- [26] Billany M. R., McMullan J., Ranson C. and Sugden J. K. "Hydroxyl and hydroperoxy radical scavenging by copper (II) chelates related to non-steroidal anti-inflammatory drugs", *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, **121(1)** (1995), 107.
- [27] Fields M., Meira L., Charles, G. and Bureau I. "Aspirin reduces blood cholesterol in copper-deficient rats: a potential antioxidant agent?", *Metabolism*, **50(5)** (2001), 558.
- [28] Kidani Y., Suzuki K., Noji M. and Tashiro T. "Antitumor activity of steroid-containing platinum(II) complexes of 1R,2R-cyclohexanediamine and 2-(aminomethyl)cyclohexylamine isomers against leukemia L1210", *Biomed. Pharmacother.*, **43(4)** (1989), 261.

- [29] Zhang Z., Zhang W., Zhu X., Cheng Z. and Zhu J. “Living”/controlled free radical polymerization of MMA in the presence of cobalt(II) 2-ethylhexanoate: A switch from RAFT to ATRP mechanism”, *J. Polym. Sci. Pol. Chem.*, **45(24)** (2007), 5722.
- [30] Tran Ba L. and Seth Cohenn M. “Flavothionato metal complexes: implications for the use of hydroxyflavothiones as green pesticides”, *Chem. Commun.*, **22** (2006), 203.
- [31] Efremenko E. N. and Sergeeva, V. S. “Organophosphate hydrolase, an enzyme catalyzing degradation of phosphorus containing toxins and pesticides”, *Russ. Chem. Bull.*, **50** (2001), 1826.
- [32] Meunier B. ”Biomimetic oxidations catalysed by transition metal complexes”, Imperial College Press, Londres (2000).
- [33] Rosenberg B., Vancamp L., Trosko J. E. and Mansour V. H. “Platinum compounds: a new class of potent antitumour agents”, *Nature*, **222** (1969), 385.
- [34] Serebryanskaya T. V., Yung T., Bogdanov A. A., Shchebet A., Johnsen S. A., Lyakhov A. S., Ivashkevich L. S., Ibrahimava Z. A., Garbuzenco T. S., Kolesnikova T. S., Melnova N. I., Gaponik P. N., Ivashkevich O. A.” Synthesis, characterization, and biological evaluation of new tetrazole-basedplatinum(II) and palladium(II) chlorido complexes — Potent cisplatin analogues and their trans isomers”, *J. Inorg. Biochem.*, **120** (2013), 44.
- [35] Matović Z. D. Mrkalić E., Bogdanović G., Kojić, V., Meetsma A. and Jelić R. “Antitumor effects of a tetradentate amido-carboxylate ligands and corresponding square-planar palladium (II) complexes toward some cancer cells. Crystal structure, DFT modeling and ligand to DNA probe Docking simulation”, *J. Inorg. Biochem.*, **121** (2013), 134.
- [36]Tusek-Bozic, L., Juribasic M., Traldi P., Scarcia V. and Furlani A.”Synthesis, characterization and antitumor activity of palladium(II) complexes of monoethyl 8-quinolylmethylphosphonate”, *Polyhedron*, **27** (2008), 1317.
- [37] Chandra S., Tyagi M., Agrawal S., “Spectral and antimicrobial studies on tetraaza macrocyclic complexes of Pd^{II}, Pt^{II}, Rh^{III} and Ir^{III} metal ions”, *JSCS*, **15(1)** (2011), 49.
- [38] Kevin Nolan B. and Ali Soudi A. “Synthesis and characterisation of copper (II), zinc (II) and cobalt (II) complexes of salicylglycine, a metabolite of aspirin”, *Inorg. Chim. Acta*, **230** (1995), 209.
- [39] Efthimiadou E. K., Katsarou M. E., Karaliota and A., Psomas G. “Copper (II) complexes with sparfloxacin and nitrogen-donor heterocyclic ligands: Structure–activity relationship”, *J. Inorg. Biochem.*, **102** (2008), 910.
- [40] Patel M. N., Patel C. R. and Joshi H. N.” Synthesis, characterization and biological studies of mononuclear copper (II) Complexes with ciprofloxacin and N, O donor ligands”, *Inorg. Chem. Commun.*, **27** (2013), 51.

- [41] Onawumi O. O. E., Odunola O. A., Suresh E. and Paul, P.” Synthesis, structural characterization and microbial activities of mixed ligand copper (II) complexes of 2, 2'-bipyridine and acetylacetonate”, *Inorg. Chem. Commun.*, **14** (2011), 1626.
- [42] Patela M. N., Dosia P. A., Bhatta B. S. and Thakkarb V. R. ”Synthesis, characterization, antibacterial activity, SOD mimic and interaction with DNA of drug based copper (II) complexes”, *Spectroc. Acta A*, **78** (2011), 763.
- [43] Geetaa B., Shravankumar K., Reddy P. M., Ravikrishna E., Sarangapani M., Reddy K. K. and Ravindera V.” Binuclear cobalt (II), nickel (II), copper (II) and palladium (II) complexes of a new Schiff-base as ligand: Synthesis, structural characterization, and antibacterial activity”, *Spectroc. Acta A*, **77** (2010), 911.
- [44] Kumar U. and Chandra S., “Synthesis, spectral and antifungal studies of some coordination compounds of cobalt(II) and copper(II) of a novel 18-membered octaaza [N₈] tetradentate macrocyclic ligand”, *JSCS*, **15(2)** (2011), 187.
- [45] Patel M. N., Joshi H. N. and Patel C. R. “ Copper (II) complexes with norfloxacin and neutral terpyridines: Cytotoxic, antibacterial, superoxide dismutase and DNA-interaction approach”, *Polyhedron*, **40** (2012),159.
- [46] Sousa I., Claro V., Pereira J. L., Amaral A. L., Cunha-Silva L., Castro B., Feio M. J., Pereira E. and Gameiro P. ” Synthesis, characterization and antibacterial studies of a copper(II) levofloxacin ternary complex”, *J. Inorg. Biochem.*, **110** (2012), 64.
- [47] Efthimiadou E. K., Thomadaki H., Sanakis Y., Raptopoulou C. P., Katsaros N., Scorilas A., Karaliota A. and Psomas G. “Structure and biological properties of the copper(II) complex with the quinolone antibacterial drug N-propyl-norfloxacin and 2,20-bipyridine”, *J. Inorg. Biochem.*, **101** (2007), 64.
- [48] Psomas G., Tarushi A., Efthimiadou E. K., Sanakis Y., Raptopoulou C. P. and Katsaros N.“Synthesis, structure and biological activity of copper(II) complexes with oxolinic acid”, *J. Inorg. Biochem.*, **100** (2006), 1764.
- [49] Efthimiadou E. K., Katsaros N., Karaliota A. and Psomas G. “Mononuclear copper (II) complexes with quinolones and nitrogen-donor heterocyclic ligands: Synthesis, characterization, biological activity and interaction with DNA”, *Inorg. Chim. Acta*, **360** (2007), 4093.
- [50] Efthimiadou E. K., Sanakis Y., Raptopoulou C. P., Karaliota A., Katsarosa N. and Psomasa G. ”Crystal structure, spectroscopic, and biological study of the copper(II) complex with third-generation quinolone antibiotic sparfloxacin”, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16** (2006), 3864.

1. Généralités

Nous considérons ce travail comme une modeste contribution à une branche de la chimie en pleine expansion : la chimie bio-inorganique, qui au-delà de la chimie organique classique s'intéresse à tous les éléments du tableau périodique et en particulier aux métaux et à leur complexation. Dans ce contexte, nous avons étudié certains complexes au cuivre et au palladium. Il nous a donc paru important de développer plus en avant les connaissances que l'on a de ces métaux.

Nous avons également jugé opportun d'insérer dans ce chapitre les techniques de synthèse et d'analyse utilisées par le chimiste de coordination dans la caractérisation des composés qu'il isole. L'intérêt de cet apport est de faire de ce mémoire un support pédagogique simplifié et de faciliter sa lecture pour un lecteur non accoutumé à ces méthodes d'analyse. Néanmoins, nous ne traiterons que les techniques utilisées au cours de notre travail, car il faut savoir que d'autres techniques plus pointues sont requises pour décrire le plus fidèlement possible un complexe, notamment les mesures magnétiques, l'analyse par DRX et la RPE.

1.1. Métaux

1.1.1. Le Cuivre et ses complexes

Le cuivre est un métal de couleur rouge orangé ductile et malléable. Sa structure électronique de l'état fondamental est $3d^{10}, 4s^1$. Le métal de l'île de Chypre fut le premier métal travaillé par l'homme et marque l'entrée de l'Homme dans la civilisation métallurgique [1].

Ce métal est la douzième ressource non renouvelable amenée à disparaître du fait de l'exploitation humaine intensive.

Le stock est estimé à 490 millions de tonnes dans les gisements exploitables. En Juin 2008, il ne restait plus que 31 années de réserve et au rythme actuel de production qui est de 15,6 millions de tonnes par an, l'épuisement du cuivre sera donc définitif en 2039 [2].

Il est très utilisé en électricité et en électronique pour son excellente conductivité électrique, et dans la construction pour sa résistance à la corrosion

Le cuivre est un métal essentiel à la vie. Le corps humain en contient 100 mg, après le fer (2,5- 4g) et le zinc (2 g). La dose quotidienne recommandée est de 1,5 à 3 mg. On le trouve dans l'alimentation quotidienne. Comme tout produit essentiel à faible dose, il devient mortel à forte dose (dose létale, 15 mg par kg). Une carence entraîne l'anémie, un excès la maladie de Wilson.

Avec le fer et le zinc, le cuivre est un des principaux éléments métalliques indispensables à tout organisme vivant. En solution, il peut adopter deux étages d'oxydation différents et se trouver ainsi sous la forme Cu^+ ou Cu^{2+} . Cette propriété fait de lui un cofacteur clé dans de nombreuses réactions enzymatiques d'oxydoréduction, engendrant soit un processus de transfert électronique, l'activation et la réduction de l'oxygène moléculaire, de l'ion superoxyde, des nitrites ou du monoxyde d'azote [3,4]. A titre d'exemple, quelques protéines au cuivre peuvent être citées [4,5]. Le cytochrome-c oxydase est un complexe protéinique ancré dans la membrane interne des mitochondries [6]. Il catalyse la réduction de l'oxygène moléculaire en eau et utilise l'énergie produite par cette réaction pour créer un gradient de protons à travers la membrane dans le processus de respiration. La superoxyde dismutase est, quant à elle, localisée dans le cytoplasme où elle catalyse la dismutation des anions superoxyde. Le cuivre est indispensable à cette activité et aucun autre métal ne peut assurer cette fonction.

En fait, on retrouve le cuivre dans des processus biologiques aussi divers que la respiration, le transport du fer, la protection face au stress oxydatif, la production hormonale, la pigmentation, la coagulation du sang et la croissance cellulaire.

Cependant, ce métal est également impliqué dans des réactions d'oxydoréduction générant le radical hydroxyl qui cause des dommages irréversibles aux protéines, aux lipides et à l'ADN. Cette toxicité intrinsèque force les êtres vivants à adopter des stratégies visant à limiter la concentration de cuivre libre dans l'organisme.

D'autre part, parmi les métaux utilisés en médecine, le cuivre et ses complexes occupent une place de choix [7]. On distingue principalement trois types d'utilisation thérapeutique du cuivre (principalement sous sa forme Cu^{2+}) : dans le traitement des inflammations, des agressions infectieuses ou encore de certains cancers.

Ainsi, beaucoup d'anti-inflammatoires non stéroïdiens classiques (AINS), tels que l'aspirine et ses dérivés, ont une activité accrue et présentent moins de toxicité gastro-intestinale lorsqu'ils sont complexés au cuivre [7-13]. Si la structure de ces complexes à l'état solide est bien

connue, leur comportement dans les fluides biologiques et leur mécanisme d'action doit encore être éclairci.

L'action antimicrobienne du cuivre et de ses complexes constitue un deuxième champ d'application thérapeutique [7]. Tout comme son action anti-inflammatoire, elle est connue depuis l'antiquité : en 3000 AC, les égyptiens stérilisaient déjà l'eau avec du cuivre. Plus récemment, on mit en évidence dans les années 1920 que les ouvriers travaillant dans les mines de cuivre souffraient moins de tuberculose que le reste de la population. Cette observation conduisit à l'utilisation fructueuse de complexes au cuivre dans le traitement de cette maladie pendant l'entre deux guerres. Actuellement, on constate une activité accrue de nombreux agents anti-infectieux lorsqu'ils sont complexés au cuivre [7, 14-34]. On peut attribuer à ces complexes aussi bien des effets antiviraux, qu'antibactériens, fongicides, etc.... Leur mode d'action n'est cependant pas entièrement élucidé.

Une classe plus récente d'agents anticancéreux est celle des Casiopeinas [35-38], dont le dérivé le plus prometteur, le Casiopeina II-Gly est repris à la figure 1.1.b. Le complexe cuivrique correspondant affecte la réplication de l'ADN et de l'ARN.

L'ADN peut en outre être clivé par des complexes à base d'hydroxy-salicylidène-éthylènediamine (Salen) (Figure 1.1.c.) [39, 40]. Ces complexes Salen-Cu sont couplés à des groupements chimiques permettant un ancrage dans l'ADN. Le clivage est ensuite initié par un mécanisme d'oxydoréduction générant des radicaux libres. La bléomycine est un produit naturel utilisé dans le traitement de nombreux cancers humains (Figure 1.1.d.). Tout comme les Salen, elle complexe du cuivre ou du fer et possède un domaine d'ancrage à l'ADN.

Enfin, on utilise largement les complexes au cuivre en radiothérapie et en imagerie médicale [41-44]. En effet, de nombreux isotopes radioactifs du cuivre (^{62}Cu , ^{64}Cu et ^{67}Cu) ont diverses applications médicales car ils émettent des particules β ou des électrons Auger utilisés en radiothérapie, ou encore des rayons γ nécessaires aux techniques d'imagerie.

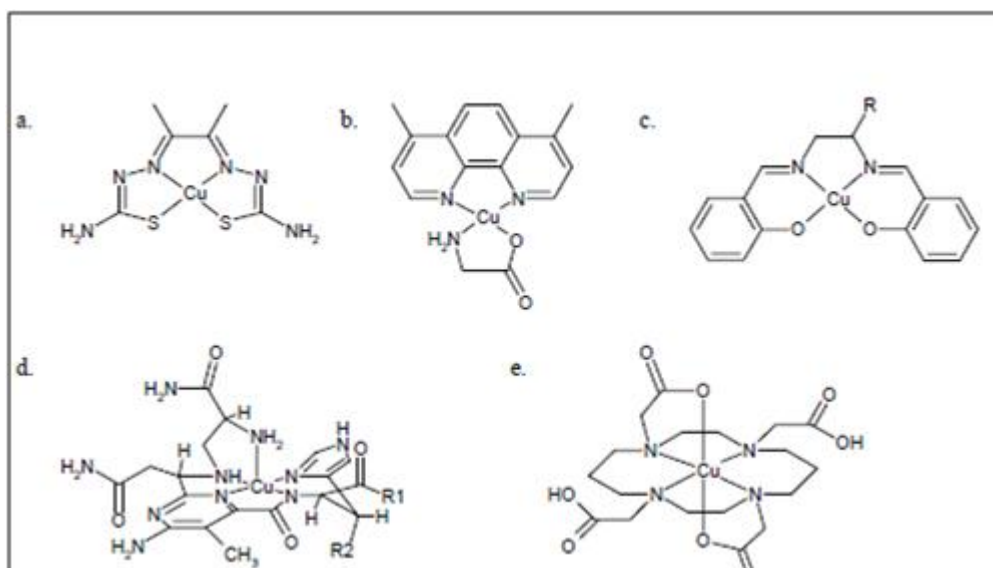


Fig. 1.1 : Exemples de complexes au cuivre utilisés dans le traitement du cancer. a. Complexe d'un ligand de type thiosemicarbazone avec le cuivre. b. Casiopeina II-Gly. c. Molécule bi-fonctionnelle formée par un complexe au cuivre avec un ligand de type salen, d. Domaine de liaison métallique au sein de la Bléomycine, avec R1 et R2 correspondant respectivement à un domaine de liaison à l'ADN et à un dissaccharide. e. Complexe Cu-TETA, les groupements carboxylates non chelatants servant au couplage à un peptide ou un anticorps [40]

1.1.2. Le Palladium et ses complexes

Le **palladium** est un élément chimique métallique rare (0,015 ppm dans la croûte terrestre), du groupe du platine, de symbole Pd et de numéro atomique 46.

Il est la cinquième ressource non renouvelable amenée à disparaître du fait de l'exploitation humaine intensive.

Le stock est estimé à 3480 tonnes dans les gisements exploitables. En Juin 2008, on estimait qu'il restait 15 années de réserve et le rythme actuel de production est de 232 tonnes par an [45,46].

Outre son usage dans les pots catalytiques (45% de l'utilisation), il sert en électronique (13%), pour réaliser des prothèses dentaires (11%), en joaillerie (20%), en catalyse et stockage de l'hydrogène (11%).

En électronique, le palladium est principalement utilisé pour la production de condensateurs multicouches en céramique (MLCC) qui entrent dans la fabrication de composants

électriques pour les téléphones portables, les ordinateurs ainsi que dans l'automobile ou l'électronique domestique.

D'autres applications du type électrodéposition pour les connecteurs et les composants de puces pour les circuits électroniques, et les circuits intégrés hybrides existent également.

Le palladium est également un métal versatile pour la catalyse homogène. La combinaison du palladium avec une grande variété de ligands permet des transformations chimiques hautement sélectives.

Tous les composés de palladium devraient être considérés comme fortement toxiques et comme cancérigènes. Le chlorure de palladium est toxique, nocif si avalé, inhalé ou absorbé par la peau. Il endommage la moelle, le foie et les reins chez les animaux de laboratoire. Cependant, le chlorure de palladium a été autrefois prescrit comme traitement contre la tuberculose au taux de 0,065 g par jour (approximativement 1 mg/kg) sans trop de mauvais effets secondaires.

Le complexe le plus connu aujourd'hui en thérapie anticancéreuse est le cisplatine. Depuis la découverte de son activité par Rosenberg [47] en 1969, les recherches se poursuivent afin d'obtenir des composés au moins aussi actifs que ce dernier mais avec moins d'effets secondaires. En effet, le cisplatine ou *cis*-diaminedichloro-platine (CDDP) a une toxicité générale assez importante notamment au niveau des reins et du système nerveux central.

On peut modifier les propriétés de ces complexes en utilisant d'autres métaux de transition. Parmi ces métaux, on distingue plus particulièrement certains éléments du bloc d. On peut distinguer au sein du « bloc d », un groupe de six éléments appelés « Métaux du Groupe du Platine » MGP ou PGM (Platinum Group Metals) en anglais (Figure 1.2).

44 101,07 Ru Ruthénium	45 102,91 Rh Rhodium	46 106,42 Pd Paladium
76 190,23 Os Osmium	77 192,22 Ir Iridium	78 195,08 Pt Platine

Fig. 1.2 : Métaux du groupe du platine

Ces métaux ayant des propriétés proches de celles du platine, les propriétés cytotoxiques de leurs complexes sont plus étudiées. Le palladium est plus particulier que les autres puisque les ions Pd (II) et Pt(II) se trouvent dans la même colonne et qu'il coûte environ 3 fois moins cher que le platine (6824 euro /kg pour le platine contre 2397 euro/kg pour le palladium) [48].

La plupart des analogues palladiés des complexes actifs du platine se sont toujours révélés pas ou peu actifs [49] jusqu'en 1984 où D. S. Gill et son équipe ont synthétisé des complexes avec des ligands amines qui ont révélé des activités comparables aux complexes de platine [50] (Figure 1.3) [51].

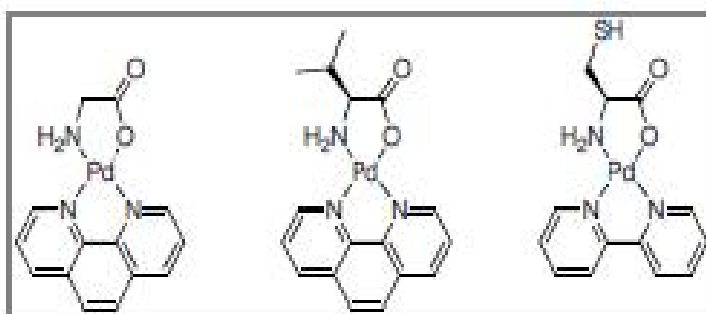


Fig. 1.3 : Complexes de palladium ayant des propriétés comparables aux complexes du platine

Depuis, plusieurs dérivés palladiés ont été synthétisés à partir d'amines ou d'acides aminés et ont montré des propriétés anticancéreuses et antivirales intéressantes. Ainsi, de nombreux complexes ont été synthétisés à partir des 20 acides aminés naturels et leurs propriétés cytostatiques ont été étudiées. D'autres complexes incorporant en plus la bipyridine ont été également élaborés (Figure 1.4).

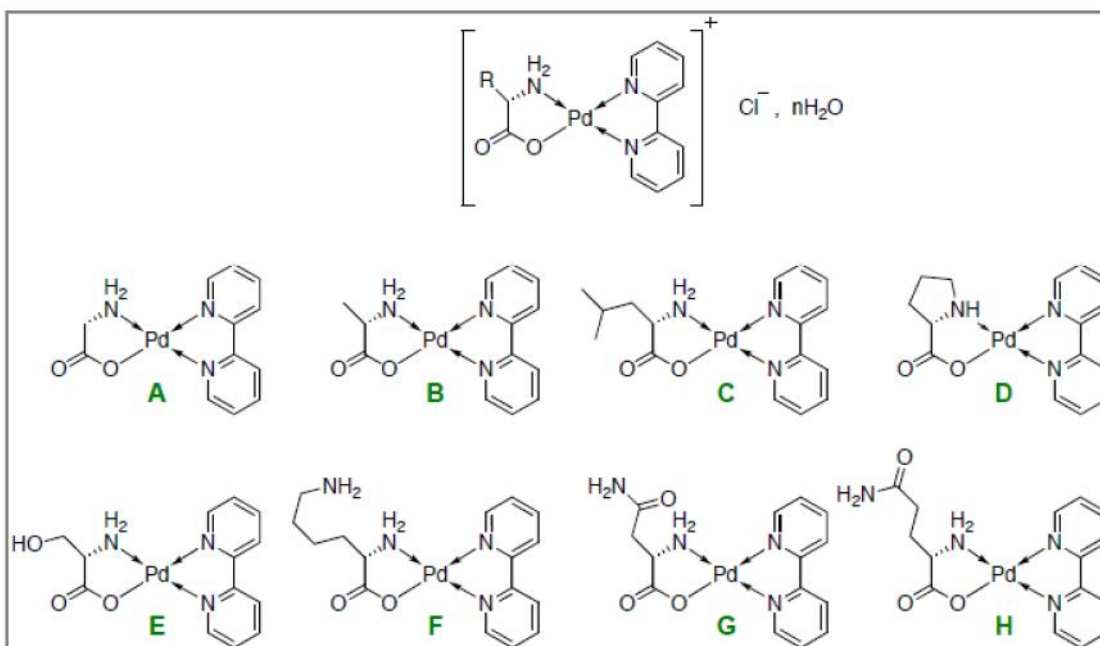


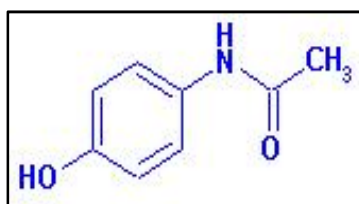
Fig. 1.4 : Complexes palladium/bipyridine/acide aminé

1.2. Principes actifs (Ligands)

1.2.1. Le Paracétamol

Introduit en médecine humaine dès 1893, le paracétamol n'a pourtant vu son utilisation s'intensifier qu'à partir des années 50 et ce tout d'abord dans des spécialités pédiatriques. Depuis, cet analgésique non morphinique connaît un très vif succès. En effet, on ne dénombre pas moins de 70 spécialités pharmaceutiques humaines qui en contiennent [52]. Principalement utilisé en tant qu'antipyrétique et antalgique, sa meilleure tolérance gastrique et son absence d'action anti-coagulante aux doses thérapeutiques le font préférer à l'aspirine chez les jeunes enfants et les personnes âgées, et en font un médicament clé de la pharmacie familiale.

Le paracétamol a été synthétisé pour la première fois par Morse [53], en réduisant du para-nitrophénol à l'aide de l'étain en milieu acétique : c'est le N-acétyl-para aminophénol. Chimiquement, il s'agit de l'hydroxy-1-acétamido-4-benzène .



C'est une molécule appartenant au groupe des anilides, possédant un noyau commun à plusieurs composés à propriétés antipyrétiques et analgésiques.

La molécule est constituée d'un cycle benzénique, substitué par un groupement Hydroxyle et par un groupement amide en position para. Le paracétamol ne comporte pas de carbone asymétrique et n'a pas de stéréo-isomère. Un des deux doublets libres de l'atome d'oxygène du groupement hydroxyle, le cycle benzénique, le doublet libre de l'atome d'azote et l'orbitale p du carbone du carbonyle forment un système conjugué (possibilité de mésomérie). Cette conjugaison réduit la basicité des oxygènes et de l'azote et rend le groupement hydroxyle plus acide (comme les phénols) car la délocalisation des charges s'effectue sur un ion phénolate.

Dans les conditions ordinaires, le paracétamol est une poudre blanche avec un léger goût, soluble [52] dans 70 volumes d'eau, 7 volumes d'alcool à 95 %, 13 volumes d'acétone, 40 volumes de glycérol ou 50 volumes de chloroforme. Cependant, il est insoluble [54] dans l'éther et le benzène. Le paracétamol est stable dans l'eau, mais sa stabilité diminue en milieu acide ou basique. Les mélanges à base de paracétamol sont stables dans des conditions humides. Cependant, les comprimés qui contiennent de la codéine ou du stéarate de magnésium se dégradent en diacétyl-*p*-aminophénol dans une atmosphère humide.

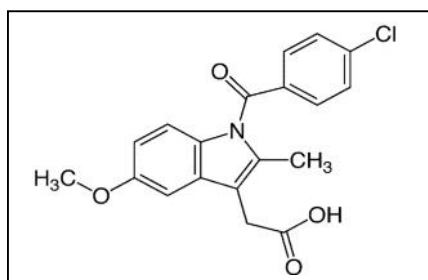
Son pKa est de 9.5 et son poids moléculaire est de 151.17 g/mol..

1.2.2. L'Indométacine

L'indométacine a été découverte en 1963. Son mécanisme d'action a été décrit pour la première fois en 1971, de même que divers autres AINS (anti inflammatoire non stéroïdien).

L'indométacine est un dérivé d'indole méthyle et un membre de la classe des acides arylalcanoïques, une subdivision des AINS. Sa formule chimique est $C_{19}H_{16}ClNO_4$ et son nom chimique est l'*acide 1-(4-chlorobenzoyl)-5-méthoxy-2-méthyl-1-H-indole-3-acétique*.

Elle est légèrement soluble dans l'alcool et encore moins dans l'eau. Son pKa est de 4,5 et son poids moléculaire est de 357.79 g/mol..



1.3. Méthodes de synthèse

L'élaboration de complexes de coordination requiert selon le duo métal-ligand étudié, l'utilisation de l'une ou l'autre des plusieurs techniques utilisées par le chimiste de coordination. Nous rapportons dans ce qui suit, le principe des deux techniques que nous avons mis en œuvre.

1.3.1. Synthèse classique (par précipitation)

En chimie, un précipité est la formation d'une phase dispersée hétérogène dans une phase majoritaire. La formation d'un précipité est la précipitation.

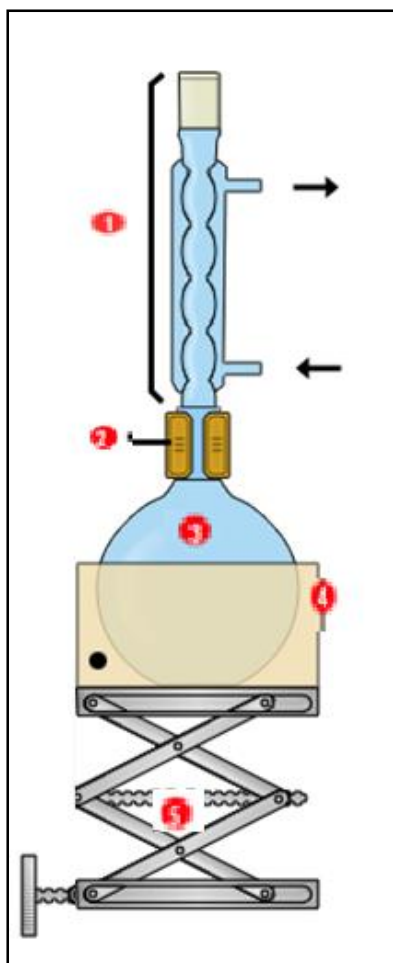
En synthèse des complexes métalliques, le ligand, souvent une molécule organique joue le rôle de précipitant. Le produit organométallique formé est couramment insoluble dans le milieu réactionnel ; il est alors séparé par filtration.

L'opération est généralement menée dans un simple bécher en maintenant une agitation magnétique régulière.

1.3.2. Synthèse sous reflux

Pour la grande majorité des réactions chimiques, la vitesse de réaction augmente avec la température. Il n'est cependant pas possible de travailler à des températures trop élevées sans risquer, soit de dégrader les espèces chimiques du mélange, soit de permettre des réactions chimiques indésirables. Il est alors toujours utile de pouvoir travailler à température fixe et connue. Ceci est possible tout simplement grâce à l'utilisation d'un montage à reflux [55] que nous représentons dans la figure 1.5.

Le reflux empêche la perte de réactif ou de produit par évaporation. Du fait de l'augmentation de la température certaines espèces chimiques s'évaporent. Ces espèces chimiques montent alors dans le réfrigérant à boules. De l'eau froide s'écoule en permanence dans ce réfrigérant, au contact des parois les gaz refroidissent et se condensent sous formes de gouttelettes sur les parois du réfrigérant et finissent par retomber dans le vase à réaction. Pour éviter les pertes de matières, on pourrait tout simplement fermer le vase à réaction, mais dans ce cas on ne pourrait pas travailler à pression constante et il y aurait un risque de surpression.



1. Réfrigérant à boules à eau
2. Pince mâchoire (pour maintenir le ballon et le réfrigérant en position verticale)
3. Ballon monocol
4. Chauffe-ballon
5. Système élévateur (ou support élévateur ou élévateur à croisillons)

Fig. 1.5 : Schéma du montage de chauffage à reflux

1.4. Techniques expérimentales de caractérisation

1.4.1. Méthodes physiques et chimiques d'analyse

La caractérisation des produits des différentes synthèses a nécessité l'emploi d'une large gamme de techniques physico-chimiques et spectrales. Nous rappelons, dans ce qui suit, l'intérêt et le but de l'emploi de chacune des techniques utilisées.

1.4.1.1. Analyse élémentaire

L'analyse élémentaire du carbone, de l'hydrogène et de l'azote a été effectuée au Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thio organique de l'Université de Caen (France). Cette technique permet de prévoir une formule brute du produit analysé et d'estimer sa masse moléculaire.

1.4.1.2. Point de fusion

Le point de fusion est l'une des caractéristiques physiques qui renseigne sur la pureté d'un produit. La détermination des points de fusion des différents composés a été effectuée sur un appareil Electrothermal 9300.

1.4.1.3. Conductimétrie

La nature électrolytique des complexes est déduite des mesures de leur conductivité molaire. Le procédé consiste à faire dissoudre une certaine masse du complexe dans un solvant approprié. Le mélange est introduit dans la cellule du conductimètre. Les mesures sont réalisées, à température ambiante, sur un appareil Tacussel type CD 810, préalablement étalonné par une solution de KCl (10^{-2} M) et muni d'une électrode de mesure Tacussel type CM 0.5/55, de constante égale à 0,79. La valeur affichée par le conductimètre représente la conductivité spécifique λ exprimée en ($\text{ohm}^{-1}.\text{cm}^{-1}$). Cette dernière est reliée à la conductivité molaire λ_M ($\text{ohm}^{-1}.\text{cm}^2.\text{mol}^{-1}$) par la relation :

$$\lambda_M = \lambda / C_M.$$

C_M : Concentration du complexe exprimée en mole/cm³.

1.4.1.4. Etude gravimétrique

Cette méthode permet de doser l'élément métallique présent dans les complexes. Ces derniers sont calcinés au four, sous forme d'oxyde, à des températures élevées (de l'ordre de 800°C). La masse du résidu de calcination permet de déduire la teneur en métal.

1.4.1.5. Analyse thermogravimétrique ATG

La thermogravimétrie (TG) mesure la variation de masse d'un échantillon, induite thermiquement, en fonction de la température appliquée. Par conséquent, les analyses de TG sont restreintes aux transitions provoquant des pertes ou des gains de masses et sont largement utilisées pour étudier les processus de solvatation et de décomposition thermique.

Le principe des mesures de thermogravimétrie est simple (Fig. 1.6): la masse d'un échantillon (chauffé ou refroidi) dans un creuset est enregistrée en continu. Cette masse est mesurée, en

général, au moyen d'une microbalance qui permet d'enregistrer des variations au milligramme près.

$$\begin{aligned} \Delta m &= f(t) \\ T &= g(t) \end{aligned} \quad \left. \vphantom{\begin{aligned} \Delta m &= f(t) \\ T &= g(t) \end{aligned}} \right\} \Delta m = h(T)$$

La plupart des phénomènes se traduisent par des variations de masse c'est pourquoi il faut relier chaque événement à un phénomène physico-chimique

- $\Delta m < 0$: désorption, évaporation, sublimation, décomposition, corrosion avec formation d'un composé volatil, certaines réactions chimiques...
- $\Delta m > 0$: adsorption, fixation d'un constituant de l'atmosphère (oxydation, chloration, fluoration, ...), certaines réactions chimiques...

Les courbes d'analyse thermique ont été obtenues à l'aide d'un appareil de type TA Instrument Q500 et enregistrées sous atmosphère d'azote. Le domaine exploité s'étend de la température ambiante à 600°C avec une vitesse de balayage de 10°C par minute.

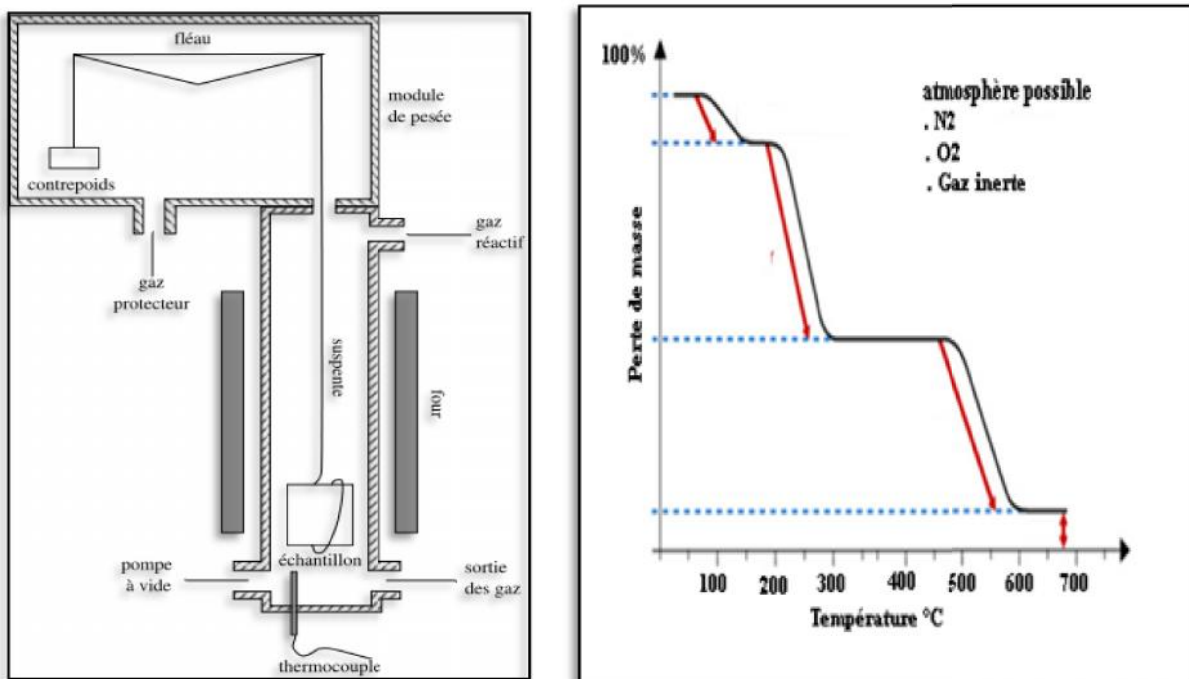


Fig. 1.6 : Principe de l'ATG ; a : représentation schématique d'un appareil ATG (type Setaram TG-DTA 92 B) (le circuit de refroidissement a été omis) ; b : allure d'un spectre ATG

1.4..2. Méthodes spectrales d'analyse

L'identification d'un composé complètement inconnu peut s'effectuer à l'aide de plusieurs techniques spectroscopiques. Parmi ces techniques, nous citons la spectroscopie infrarouge, la spectrophotométrie ultraviolette et la résonance magnétique nucléaire. Les données, ainsi accumulées, étendent considérablement le champ d'investigation et permettent de fournir des renseignements particulièrement importants en matière d'identification de composés inconnus.

1.4.2.2. Spectroscopie infrarouge [56]

L'interprétation d'un spectre IR peut nous renseigner sur la présence ou l'absence de groupements fonctionnels dans un composé renfermant une entité organique. Les radiations infrarouges constituent la partie du spectre électromagnétique dont les longueurs d'ondes sont supérieures à celle du visible et inférieures à celles des ondes radio ultracourtes. En fait, le domaine IR s'étend de 4000 à 400 cm^{-1} .

La plupart des analyses IR se font en transmission sur un spectrophotomètre IR dont le principe est illustré dans la figure 1.7.

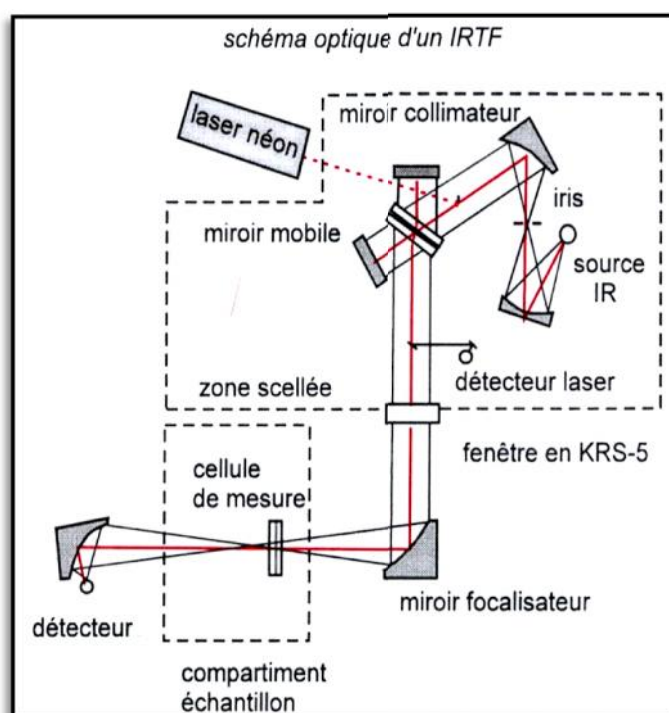
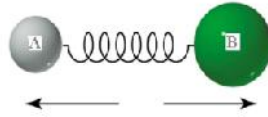


Fig. 1.7 : Principe de la Spectroscopie IR

On peut comparer la vibration de deux atomes liés par une liaison chimique à celle de deux boules de masses m_A et m_B reliées par un ressort de raideur k .



Dans l'approximation de l'oscillateur harmonique, la fréquence fondamentale de vibration ν est donnée par la relation (loi de Hooke) :

$$\nu = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{\mu}}$$

$$\mu = \frac{m_A m_B}{m_A + m_B}$$

Avec

- ν : fréquence de la vibration
- μ : masse réduite
- k : constante de force de la liaison
- m_A et m_B : masses des atomes A et B, respectivement.

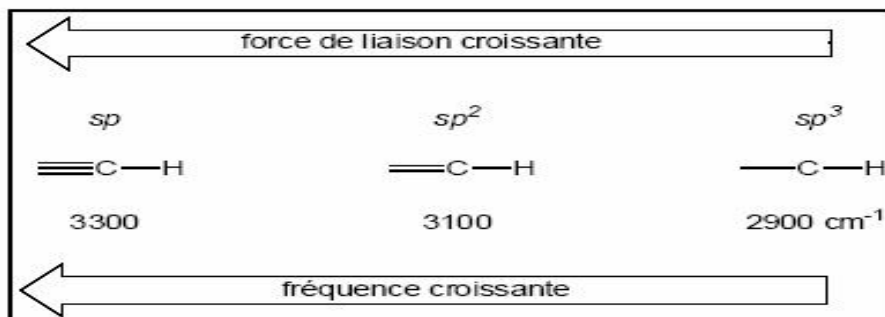
La grandeur pratique en spectroscopie vibrationnelle est le nombre d'onde.

$$\bar{\nu} [cm^{-1}] = \frac{1}{2\pi c} \sqrt{\frac{k}{\mu}}$$

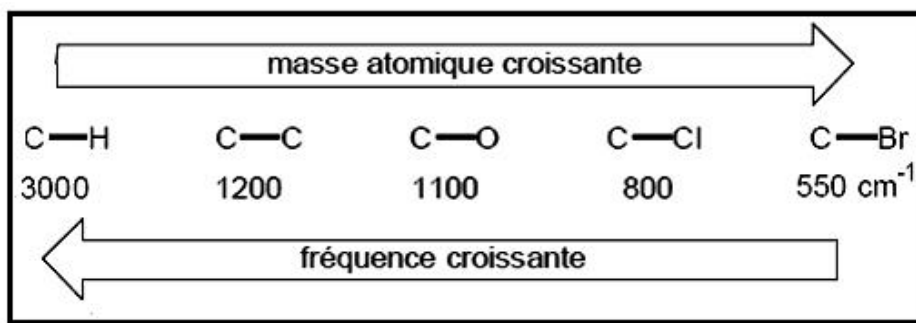
Il dépend de :

- la masse réduite μ du système A-B
- la constante de force de la liaison

Effet de k : La fréquence de vibration est proportionnelle a la constante de force k .



Effet de μ : La fréquence de vibration est inversement proportionnelle à la masse réduite μ .



De ce fait, l'interprétation d'un spectre IR peut nous renseigner sur la présence ou l'absence de groupements fonctionnels dans un composé renfermant une entité organique.

En pratique, un spectre infrarouge est souvent représenté comme la transmittance (%T) en fonction du nombre d'onde (cm⁻¹). Chaque bande est caractérisée par sa valeur de ν au maximum d'absorption; on précise également son intensité relative (F : Forte, m : moyenne, f : faible....).

La figure 1.8 représente l'allure d'un spectre IR (a) et l'attribution des absorptions aux différents groupes chimiques (b).

En chimie de coordination, la comparaison du spectre IR du complexe à celui du ligand permet de déterminer la nature de l'espèce complexante, de relever les modifications structurales que peut subir cette dernière lors du processus de complexation et de définir le mode de coordination du ligand par l'analyse des déplacements que subissent les bandes de vibration lors de la coordination.

Les spectres IR des chélates sont enregistrés en pastilles de KBr sur un spectromètre à transformée de Fourier de marque PERKIN ELMER. Les spectres représentent la transmittance (%) en fonction des nombres d'ondes ν (cm⁻¹).

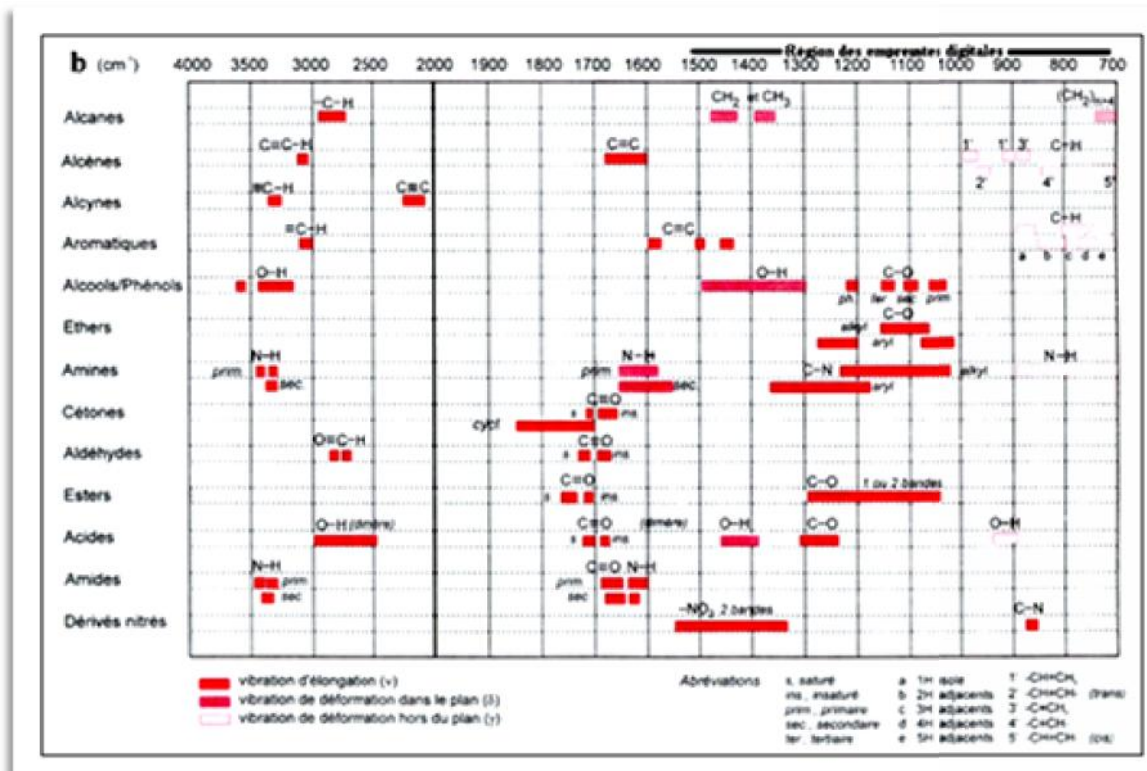
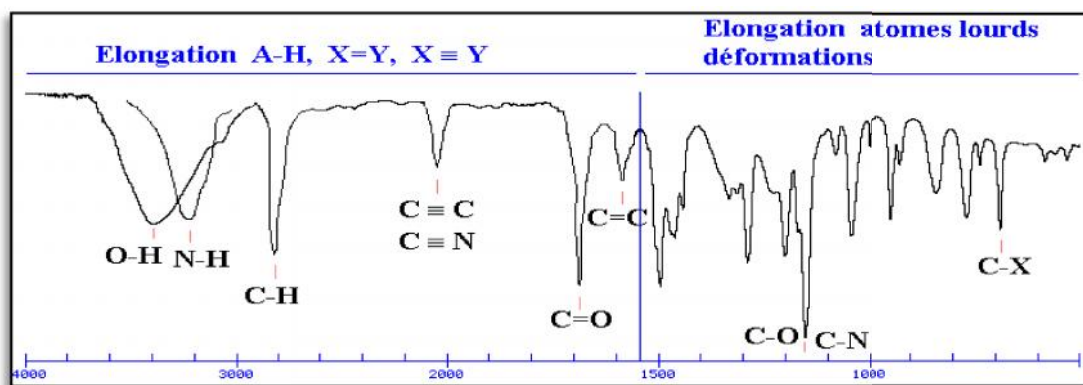


Fig. 1.8 : Allure d'un spectre IR (a) et attribution des pics (b)

1.4.2.3. Résonance magnétique nucléaire [57]

La spectroscopie de résonance magnétique nucléaire constitue une forme de spectroscopie d'absorption tout comme les spectroscopies infrarouge et ultraviolette. L'étude par RMN du proton ou de carbone d'un composé quelconque, permet de déterminer le nombre, la nature et l'environnement des hydrogènes ou des carbones. La valeur du champ nécessaire pour la résonance d'un atome dépend de son environnement immédiat, c'est à dire de la structure moléculaire.

De par cela, la RMN constitue une méthode d'analyse judicieuse aussi bien quantitative que qualitative.

Un noyau est observable par R.M.N. s'il présente des propriétés magnétiques caractérisées par l'existence d'un spin I non nul.

$I=1/2$ $I=3/2$ $I=5/2$	$^1\text{H}, ^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}, ^{31}\text{P}$ $^{11}\text{B}, ^{23}\text{Na}$ $^{17}\text{O}, ^{27}\text{Al}$
$I=1$ $I=3$	$^2\text{H}, ^{14}\text{N}$ ^{10}B

Les atomes d'hydrogène et de carbone 13 répondent à cette condition et se prêtent à l'étude par R.M.N..

Un noyau d'atome d'une molécule placée dans un champ magnétique peut absorber un quantum d'énergie lorsqu'il est exposé à certaines ondes électromagnétiques: la fréquence associée à ce quantum est appelée fréquence de résonance.

La spectroscopie par résonance magnétique nucléaire ou RMN est basée sur ce principe. La figure 1.9 représente le principe d'un spectromètre RMN.

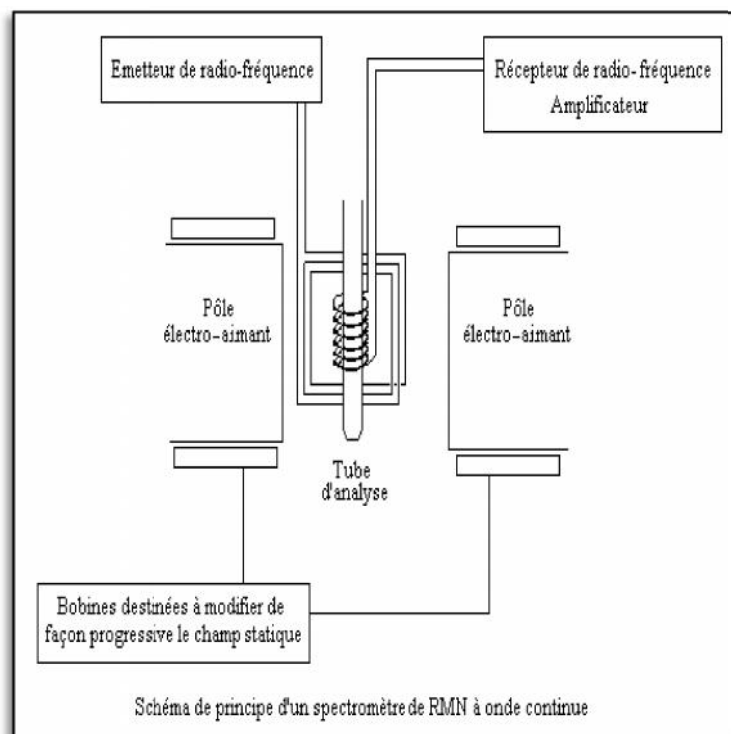


Fig. 1.9 : Principe d'un Spectromètre R.M.N.

Un spectre RMN est constitué par une série de pics d'absorption en fonction du déplacement chimique δ , exprimé en ppm, par rapport à une référence (TMS : $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ tétraméthylsilane).

La constante de couplage spin-spin J (exprimé en hertz), entre deux noyaux, fournit des informations sur le nombre et le type de protons liés aux atomes de carbone adjacents à celui portant le proton étudié.

L'allure des spectres RMN du proton et du carbone 13 est représentée dans la figure 1.10.

Pour interpréter un spectre RMN, il est recommandé de suivre la procédure suivante :

- ✓ Compter le nombre de signaux pour déterminer le nombre de groupes d'atomes équivalents.
- ✓ Utiliser la courbe d'intégration pour déterminer la proportion des atomes associée à chaque signal.
- ✓ Utiliser une table de valeurs de déplacement chimique (tableau ci-dessous : Fig. 1.11) pour vérifier la formule de la molécule obtenue à l'issue des étapes précédentes ou pour identifier la formule de la molécule s'il reste des ambiguïtés.

Tous les spectres RMN sont enregistrés, à température ambiante, sur un spectromètre RMN BRUKER AM 300 avec le TMS, pris comme référence.

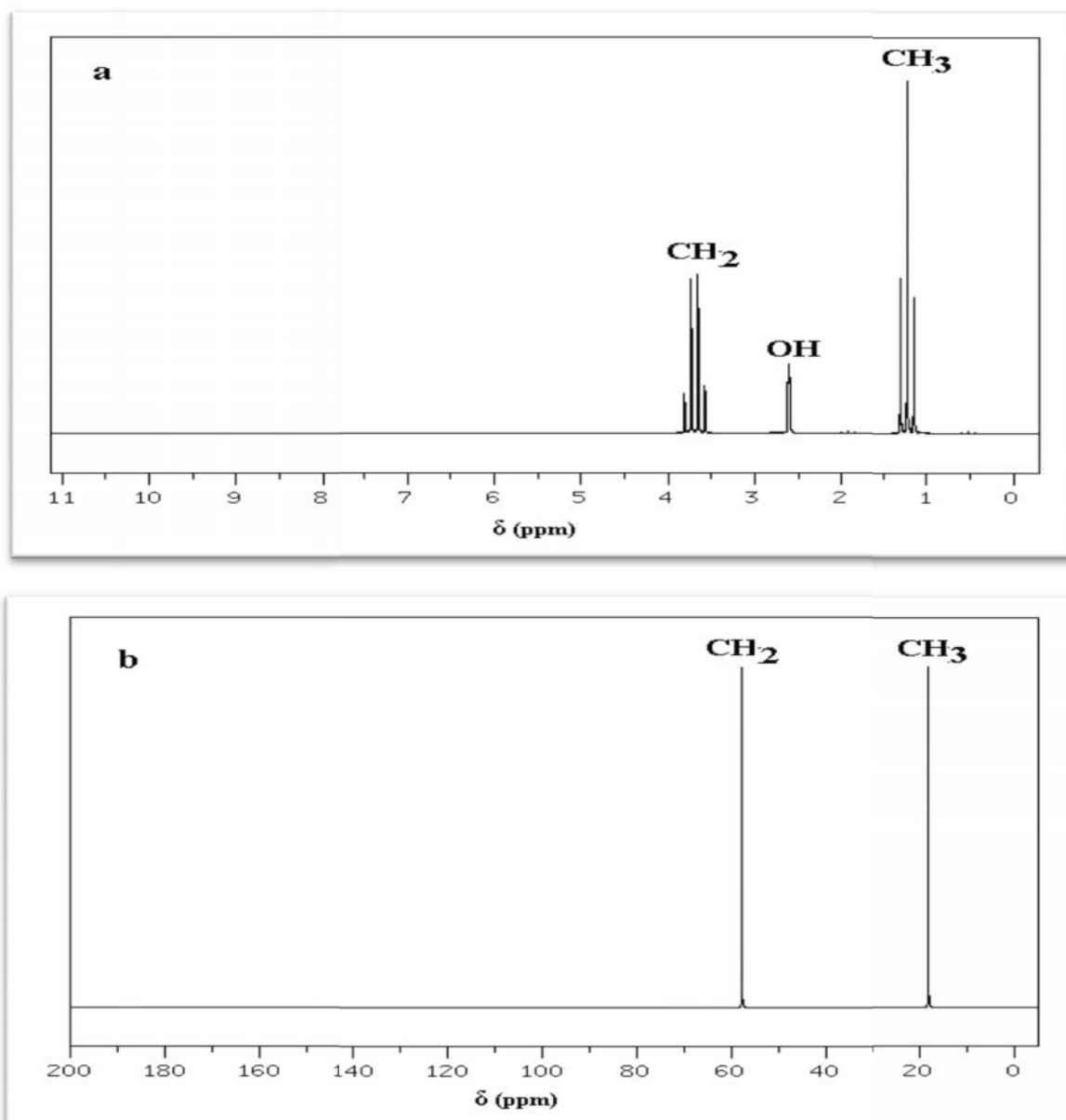


Fig. 1.10 : Spectres RMN du méthanol ; a : du proton et b : du carbone 13.

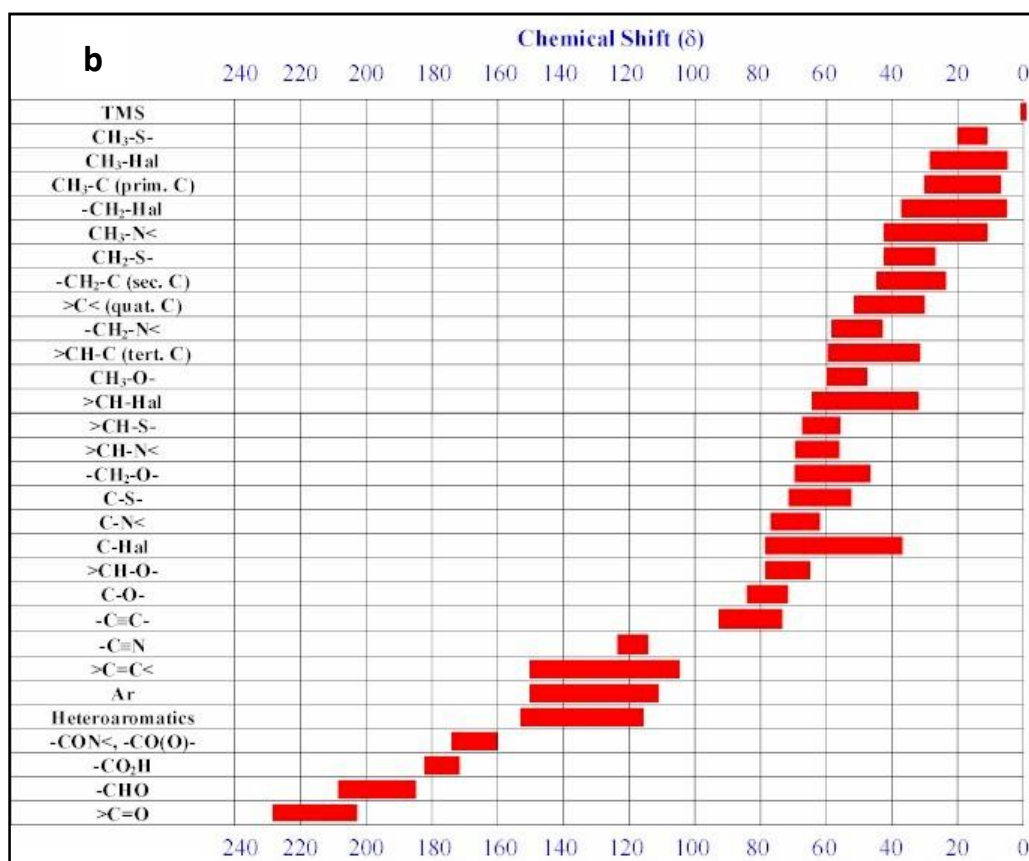
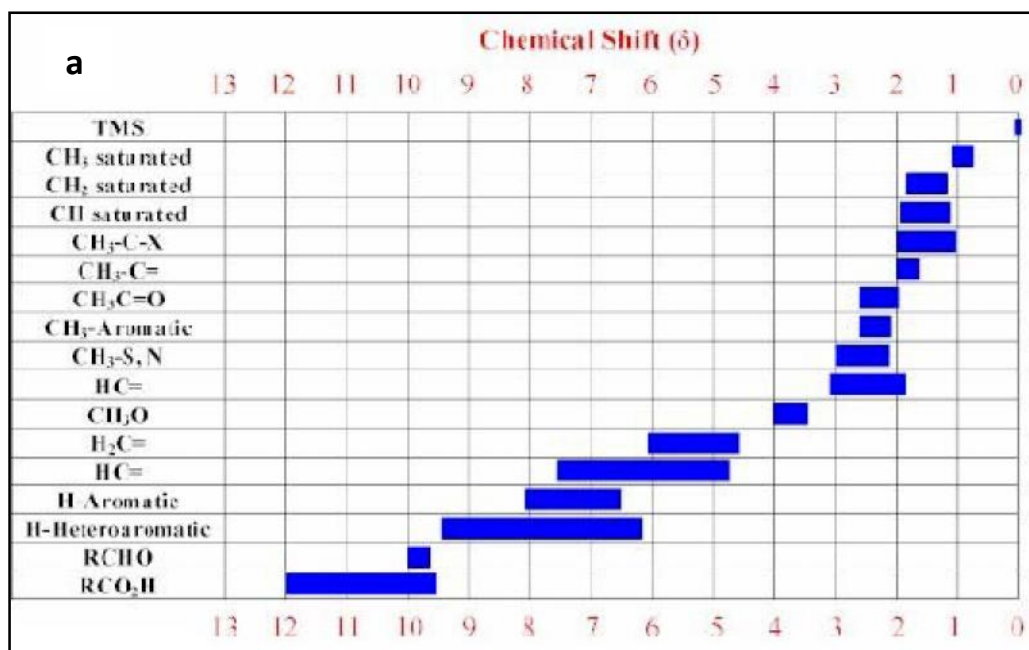


Fig. 1.11 : Représentation de quelques déplacements chimiques ; a : ^1H et b : ^{13}C

1.4.2.4. Spectrophotométrie ultraviolette

Un spectre ultraviolet est une courbe illustrant la variation d'absorption d'énergie d'une substance soumise aux rayonnements ultraviolets : le tracé de cette courbe représente,

en effet, l'intensité de l'absorption (absorbance) en fonction de la longueur d'onde ou de la fréquence.

Les mesures sont effectuées sur un spectrophotomètre UV-visible dont le principe est illustré par la figure 1.12.

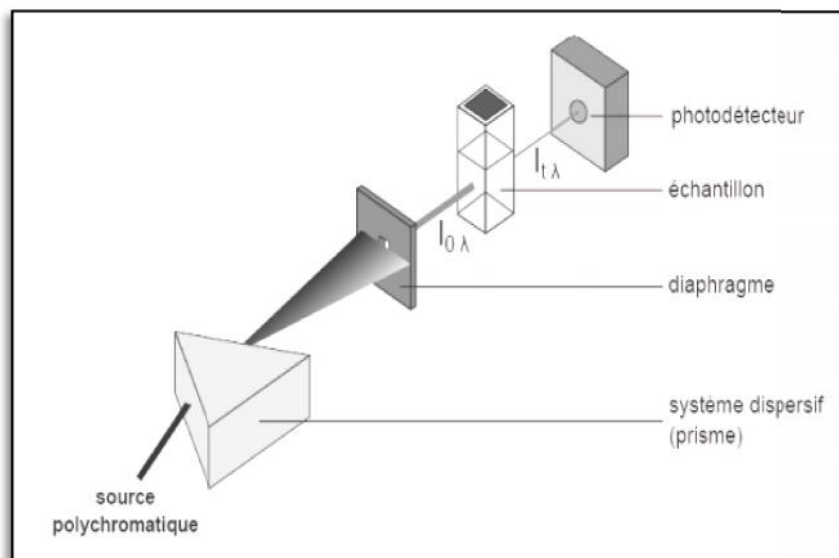


Fig. 1.12 : Principe d'un Spectrophotomètre UV-visible

La région ultraviolette du spectre électromagnétique s'étend de 10 à 380 nm. Le domaine du proche ultraviolet s'étend de 200 à 380 nm et l'UV lointain se situe au-dessous de 200 nm. Le visible s'étend de 380 nm à 780 nm. L'énergie absorbée dans la région UV-visible provoque des transitions électroniques au sein de des composés étudiés. L'absorption se traduit sur le spectre par une bande. Cette dernière est caractérisée par sa position λ_{\max} exprimée en nm et son coefficient d'absorption molaire ϵ_{\max} ($\text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{l}$).

Dans l'étude des complexes, on procède par comparaison des spectres des chélates avec ceux des ligands en identifiant les bandes intraligand $\pi \rightarrow \pi^*$ et $n \rightarrow \pi^*$ (situées dans le domaine de l'UV avec des coefficients d'absorption molaire très élevés), les bandes de transfert de charges (ligand-métal ou métal-ligand) et les transitions $d \rightarrow d$, caractéristiques de l'environnement du métal central. En effet, les positions des bandes $d \rightarrow d$ et les valeurs des coefficients d'absorption molaire constituent une source d'information sur la géométrie du chélate et sur l'environnement du centre coordinateur.

En général, les transitions électroniques dans un complexe (Fig. 1.13) renfermant un ligand organique insaturé peuvent être classées comme suit :

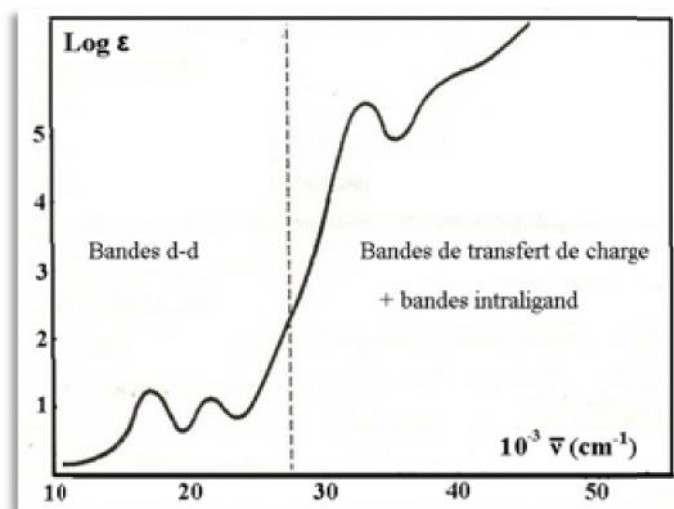
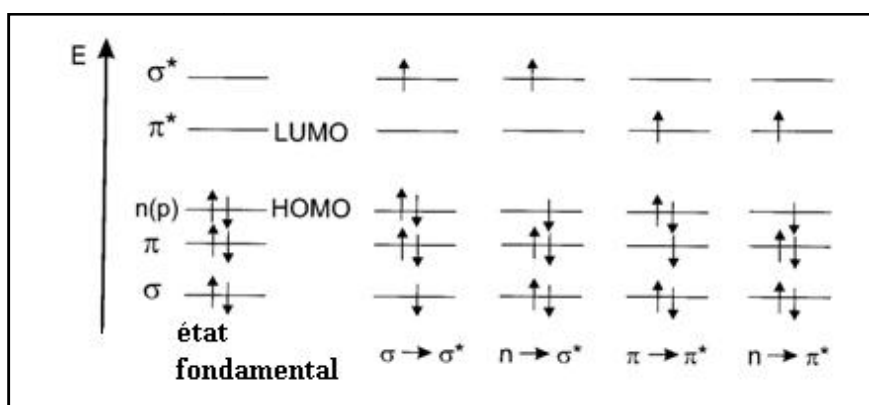


Fig. 1.13 : Allure générale du spectre d'un complexe

1 - Transitions entre niveaux localisés essentiellement sur les ligands. Ce sont des transitions $n \rightarrow \pi^*$ ou $\pi \rightarrow \pi^*$. Les bandes correspondant aux transitions $\pi \rightarrow \pi^*$ sont relativement intenses. Elles sont généralement localisées dans l'UV.

Le diagramme suivant illustre ceci pour des orbitales de type σ , π et n :

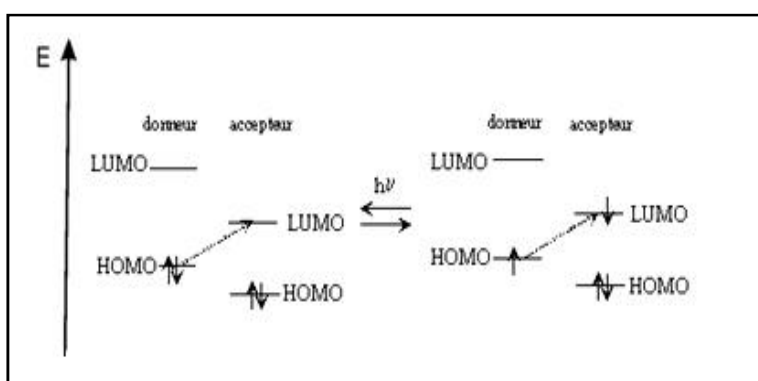


L'absorption d'un photon dans le domaine UV-visible peut souvent être attribuée à des électrons appartenant à de petits groupes d'atomes appelés chromophores ($C=C$, $C=O$, $C=N$, $C \equiv N$, $C \equiv C \dots$).

La longueur d'onde d'absorption dépend de la nature des orbitales mises en jeu.

2 - Transitions avec un transfert électronique du métal vers les ligands (M→L) ou inversement (L→M). Les bandes correspondantes sont souvent fortes et sont localisées dans l'UV ou le visible.

Un composé transparent dans un domaine spectral peut devenir absorbant s'il est mis en présence d'une espèce avec laquelle il interagit par un mécanisme du type donneur-accepteur (D-A). Ce phénomène est lié au passage d'un électron appartenant à une orbitale liante du donneur (le partenaire nucléophile) vers une orbitale vacante de l'accepteur (l'électrophile), d'un niveau d'énergie proche. La transition est appelée transition de transfert de charge dont le mécanisme est illustré ci-dessous.



HOMO : Haute orbitale occupée,
LUMO : Basse orbitale vide

La position de la bande d'absorption correspondante est fonction du potentiel d'ionisation du donneur.

3 - Transitions entre niveaux localisés essentiellement sur le métal (orbitales d). Elles sont appelées transitions d-d et donnent souvent lieu à des bandes de faible intensité en raison des règles de sélection. Elles se situent dans le visible ou le proche-IR ($12000-28000\text{ cm}^{-1}$). Des bandes additionnelles attribuables à des harmoniques des vibrations internes des ligands (ex. $2\nu_{\text{CH}}$, $2\nu_{\text{NH}}$) sont parfois observées dans le proche-IR.

Les règles de sélection ne sont pas rigoureusement respectées. Les raisons de cette relaxation des règles de sélection sont les suivantes :

a- le couplage spin-orbite : il mélange des termes de multiplicité de spins différents de sorte que des transitions interdites de spin peuvent acquérir une certaine activité. Il s'agit d'une levée de l'interdiction de spin. De telles transitions interdites de spin sont d'autant plus

activées que le couplage spin-orbite est plus fort. Elles gardent quand même de très faibles intensités comparées aux transitions d-d permises de spin.

b - le couplage vibronique : il rend active une transition orbitalement interdite. Exemple : cas d'une molécule avec centre de symétrie. Par couplage vibronique, il y a disparition temporaire du centre de symétrie par suite des mouvements de vibration.

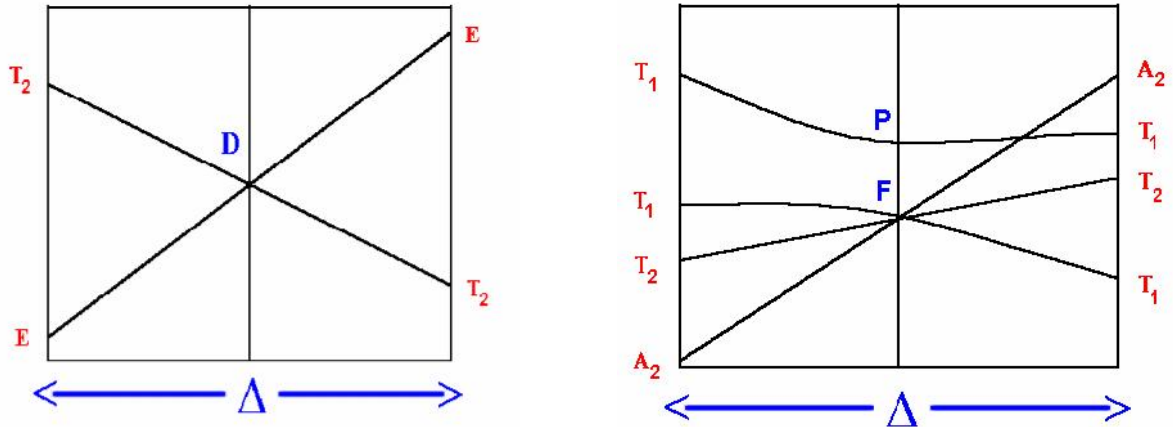
c - l'interaction de configuration : dans le cas de complexes non centrosymétriques, une interaction de configuration a lieu par mélange des orbitales d et p. Les transitions d-d sont alors permises. C'est le cas des complexes tétraédriques. Cela explique sans doute que les bandes d-d soient ≈ 10 fois plus fortes dans les complexes tétraédriques que dans les complexes octaédriques.

L'analyse d'un spectre électronique permet de déterminer la valence et la géométrie de l'ion métallique et d'avoir des informations sur la nature des liaisons M-L. La prévision du nombre d'absorptions ainsi que les types et les énergies de transition nécessite l'utilisation de diagrammes des niveaux d'énergie tels que ceux établis par Orgel ou par Tanabe et Sugano.

La détermination de la force du champ des ligands et de la nature des liaisons M-L nécessite, quant à elles, le calcul des paramètres Dq et B (où Dq et B sont les constantes de Racah) à partir des équations des énergies des états [58].

A- Diagramme d'Orgel

Les diagrammes d'Orgel (Fig. 1.14) donnent les états fondamentaux et excités de même multiplicité d'une configuration donnée. Ils représentent les énergies des états en fonction du paramètre Dq et ne traitent que les cas à champ faible. On constate que les symétries ont des effets inverses parce qu'un champ tétraédrique agit en fait comme un champ octaédrique négatif. D'autre part, ils mettent en évidence que les spectres visibles des complexes de transitions ne peuvent contenir qu'une bande pour les configurations de terme spectroscopique fondamental **D** et trois bandes pour celles correspondant au terme **F**.



d^1, d^6 tétraèdre d^1, d^6 octaèdre
 d^4, d^9 octaèdre d^4, d^9 tétraèdre

d^2, d^7 tétraèdre d^2, d^7 octaèdre
 d^3, d^8 octaèdre d^3, d^8 tétraèdre

Fig. 1.14 : Diagrammes d'Orgel

B- Diagrammes de Tanabe - Sugano

Pour traiter complètement les problèmes de l'interprétation des spectres, on utilise couramment les diagrammes dits de Tanabe-Sugano qui proposent une autre façon de décrire la variation d'énergie avec la force du champ. Comme on peut le voir sur la figure 1.15 correspondant à la configuration d^6 (donnée à titre d'exemple), les diagrammes de Tanabe-Sugano comprennent les champs faibles et les champs forts. Par conséquent, ils sont plus universels que les diagrammes d'Orgel. De plus, on peut en tirer plus aisément des informations quantitatives.

Dans ces diagrammes, les états sont portés sur le graphe en fonction de l'état fondamental pris comme origine. L'énergie E et la force du champ Dq sont exprimées en fonction du paramètre B , respectivement par E/B et Dq/B . La discontinuité indiquée par la droite verticale montre le passage à un champ fort pour les grandes valeurs de Dq/B .

Pour représenter les niveaux d'énergie avec précision, il a fallu faire quelques hypothèses sur les valeurs relatives de B et C . *Exemple* : pour l'ion d^6 , $C/B = 4,8$. Pour les ions de la plupart des métaux de transition, on peut estimer que $C \approx 4B$.

En fait, B et C sont les paramètres positifs introduits par Racah pour exprimer l'énergie d'un état spectroscopique : $E = aA + bB + cC$

Le paramètre B, exprimé en cm^{-1} , traduit la répulsion électronique pour l'ion libre. Il est connu pour les différents ions.

La levée de dégénérescence se traduit sur l'expression de l'énergie par le maintien des constantes de Racah et l'introduction du paramètre de dédoublement du champ cristallin Δ .
 $E = f(A, B, C \text{ et } \Delta)$

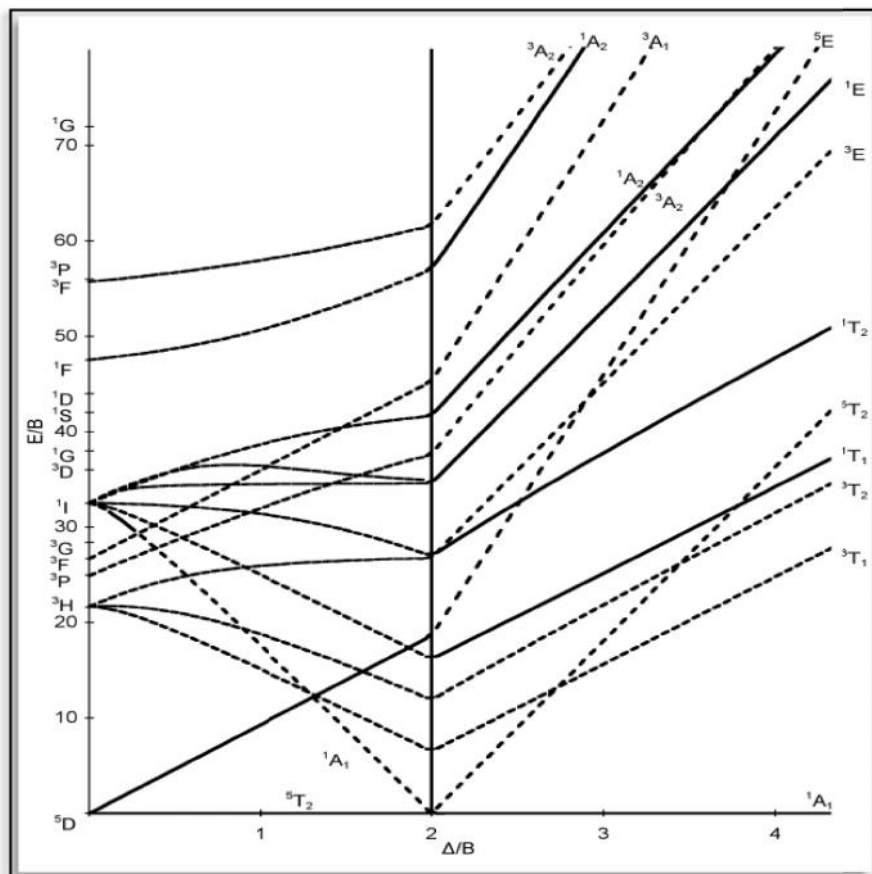


Fig. 1.15 : Diagramme de Tanabé-Sugano pour la configuration d^6

C- Analyse du spectre

La première étape consiste à situer les positions des bandes et à attribuer ces dernières en s'aidant des diagrammes des termes. La seconde étape consiste à calculer les paramètres Dq et B ou β soit en utilisant les équations d'énergie données par Lever et les fréquences expérimentales obtenues à partir des spectres soit par utilisation du diagramme de Tanabé-Sugano. Ces résultats permettent, par conséquent, de situer le ligand sur les deux séries qui classent les ligands à savoir, les séries spectrochimique et néphélauxétique.

Dans la théorie du champ de ligand (TCL), le paramètre du champ cristallin Dq reflète la force de l'interaction électrostatique entre l'ion métallique et les ligands.

Le degré de covalence, lui, peut être estimé à l'aide du paramètre néphélauxétique $\beta = B/B_0$ où B_0 est le paramètre de Racah de l'ion libre et B celui de l'ion dans le complexe.

En effet, le caractère de la liaison métal-ligand est estimé par la relation suivante :

% covalence = $100(1 - \beta)$ avec $0,3 < \beta < 1$ pour les éléments d.

Dq et β sont une fonction de M (charge et taille), de L et de la stéréochimie. M et L ont été classés selon Dq et β , respectivement en séries spectrochimique et néphélauxétique (du grecque, signifie : expansion du nuage).

Série spectrochimique

Cette série classe les coordinats par ordre de force croissante. Elle est donc donnée en fonction des valeurs de Dq croissantes.

* **Selon L** (pour un métal et une stéréochimie donnés), cette série est sujette à de très faibles variations d'un métal à un autre :

$I^- < Br^- < CrO_4^{2-} \approx Cl^- < S^{2-} < N_3^- < F^- < urée \approx OH^- \approx IO_3^{2-} < oxalate^{2-} \approx malonate^{2-} \approx O^{2-} < H_2O < SCN^- < pyridine \approx NH_3 < SO_3^{2-} < NO_2^- \approx dipyridyl \approx o\text{-phenanthroline} < CH_3^- \approx C_6H_5^- < CN^-$

Les ligands donneurs π sont classés au bas de l'échelle. Les ligands accepteurs π sont classés en haut de l'échelle. Au milieu, on trouve les ligands à tendance π faible ou nulle. Cet ordre est bien expliqué par la théorie des orbitales moléculaires (TOM).

* **Selon M**, pour un ligand et une stéréochimie donnés, la force du champ cristallin dépend du cation :

- elle augmente avec la charge du cation

- pour un degré d'oxydation donné, elle augmente avec la période ($5d > 4d > 3d$)

On peut donc construire également une série spectrochimique des cations :

$Mn(II) < Co(II) \approx Ni(II) < V(II) < Fe(III) < Cr(III) \approx V(III) < Co(III) < Mn(IV) < Mo(III)$

$< \text{Rh (III)} < \text{Ir (III)} < \text{Pt (IV)}$

En d'autres termes, Dq augmente avec l'augmentation du nombre d'oxydation et augmente d'environ 25-50 % par série de transition.

Série néphélauxétique

Elle est donnée en fonction de β (degré de covalence).

* Selon L, β diminue comme suit :

Ion libre $> \text{F}^- > \text{H}_2\text{O} > \text{CO} > (\text{NH}_2)_2 > \text{NH}_3 > \text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2 \approx \text{CO}_3^{2-} > \text{NCS}^- > \text{Cl}^- \approx \text{CN}^-$

$> \text{Br}^- > \text{S}^{2-} \approx (\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{PS}_2^{2-} \approx \text{I}^- > (\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{PSe}_2^{2-}$

Elle peut être exprimée en termes des atomes donneurs : $\text{F} > \text{O} > \text{N} > \text{Cl} > \text{Br} > \text{S} \approx \text{I} > \text{Se}$ qui est aussi l'ordre de la polarisabilité croissante de l'atome.

Les ligands ioniques tels que l'ion fluorure forment des complexes dans lesquels la valeur de β est proche de 1, alors que les ligands covalents tels que les donneurs de soufre donnent des valeurs de β qui peuvent être aussi faibles que 0,29.

* Selon M, B augmente avec l'augmentation du nombre d'oxydation ou du nombre d'électrons dans la sous-couche d.

En d'autres termes, plus l'ion métallique est polarisant, plus la liaison M-L est covalente.

L'ordre observé expérimentalement est le suivant :

$\text{Mn (II)} \approx \text{V (II)} > \text{Ni (II)} \approx \text{Co (II)} > \text{Mo (III)} > \text{Cr (III)}$

$\text{Fe (III)} > \text{Ir(III)} \approx \text{Rh(III)} > \text{Co(III)} > \text{Mn(IV)} \approx \text{Pt(IV)}$

L'analyse de nos échantillons par spectroscopie UV-visible a été effectuée sur un spectrophotomètre UV-JASCO V-650. Ce dernier est piloté par ordinateur avec une gamme de travail s'étalant entre 190 et 900 nm.

Bibliographie et Sitographie

[1] www.futura-sciences.com/fr/doc/

[2] <http://terresacree.org/cuivre.htm>

[3] Klinman J. P. "Mechanisms whereby mononuclear copper proteins functionalize organic substrate.", *Chem Rev*, **96** (1996), 2541.

[4] Solomon E. I., Sundaram U. M. and Machonkin T. E. "Multicopper oxidases and oxygenase.", *Chem Rev*, **96** (1996), 2563.

[5] Uauy R., Olivares M. and Gonzalez M. "Essentiality of copper in humans.", *Am J Clin Nutr.*, **67(5 Suppl.)** (1998), 952.

[6] Miller A. F. "Superoxide dismutases: active sites that save, but a protein that kills.", *Curr Opin. Chem. Biol*, **8(2)** (2004), 162.

[7] Sorenson J. R. J. "Copper Complexes Offer a Physiological Approach to Treatment of Chronic Disease", in *Progress in Medicinal Chemistry*, Ellis, G. P. and West, G. B., Editors. Elsevier Science Publishers, B.V., (1989).

[8] Jackson G. E., Mkhonta-Gama L., Voye A. and Kelly M., "Design of copper-based anti-inflammatory drugs.", *J. Inorg. Biochem.*, **79(1-4)** (2000), 147.

[9] Kovala-Demertzi D. "Transition metal complexes of diclofenac with potentially interesting anti-inflammatory activity.", *J. Inorg. Biochem.*, **79(1-4)** (2000), 153.

[10] Kovala-Demertzi D., Hadjikakou S. K., Demertzis M. A., and Deligiannakis Y. "Metal ion-drug interactions. Preparation and properties of manganese (II), cobalt (II) and nickel (II) complexes of diclofenac with potentially interesting anti-inflammatory activity: Behavior in the oxidation of 3, 5-di-tert-butyl-o-catechol.", *J. Inorg. Biochem.*, **69(4)** (1998), 223.

[11] Konstandinidou M., Kourounakis A., Yiangou M., Hadjipetrou L., Kovalademertzi D., Hadjikakou S. and Demertzis M., "Anti-inflammatory properties of diclofenac transition metalloelement complexes.", *J. Inorg. Biochem.*, **70(1)** (1998), 63.

[12] Hadjikakou S. K., Demertzis M. A., Miller J. R. and Kovala-Demertzi D., "Synthesis and characterisation of the first organotin complex of piroxicam. An extended network system via non-hydrogen, hydrogen bonding linkages and C-H... π contacts.", *J. Chem. Soc, Dalton Trans*, **22** (1999), 663.

[13] Cini R., Giorgi G., Cinquantini A., Rossi C. and Sabat M. "Metal Complexes of Antiinflammatory Drug Piroxicam.", *Inorg. Chem.*, **29(26)** (1990), 5197.

[14] Valent A., Melnik M., Hudecova D., Dudova B., Kivekkas R. and Sundberg M. R., "Copper (II) salicylidene-glycinate complexes as potential antimicrobial agents.", *Inorg. Chim. Acta*, **340** (2002), 15-20.

[15] Saha D. K., Padhye S., Anson C. E, and Powell A. K. "Hydrothermal synthesis, crystal structure, spectroscopy, electrochemistry and antimicrobial evaluation of the copper (II) ciprofloxacin complex: $[\text{Cu}(\text{cf})_2(\text{BF}_4)_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$." *Inorg. Chem. Comm.*, **5** (2002), 1022.

- [16] Kostova I. P., Changov L. S., Keuleyan E. E., Gergova R. T. and Manolov I. I. "Synthesis, analysis and in vitro antibacterial activity of new metal complexes of sulbacam.", *Il Farmaco*, **53** (1998), 737.
- [17] Jezowska-Bojczuk M., Bal W., and Kasprzak K. S. "Copper (II) interactions with an experimental antiviral agent, I- deoxynojirimycin, and oxygen activation by resulting complexes.", *J. Inorg. Biochem.*, **64(4)** (1996), 231.
- [18] Bottari B., Maccari R., Monforte F., Ottana R., Rotondo E. and Vigorita M. G. "Isoniazid-related copper(II) and nickel(II) complexes with antimycobacterial in vitro activity. Part 9.", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **10(7)** (2000), 657.
- [19] Dendrinou-Samara C., Psomas G., Raptopoulou C. P. and Kessissoglou D. P. "Copper(II) complexes with phenoxyalkanoic acids and nitrogen donor heterocyclic ligands: structure and bioactivity.", *J. Inorg. Biochem.*, **83(1)** (2001), 7.
- [20] Criado J. J., Rodriguez-Fernandez E., Garcia E., Hermosa M. R. and Monte E. "Thiourea derivatives of α -aminoacids. Synthesis and characterization of Ni(II), Cu(II) and Pt(II) complexes with L-valinate derivatives. Antifungal activity.", *J. Inorg. Biochem.*, **69(1-2)** (1998), 113.
- [21] Briganti F., Scozzafava A. and Supuran C.T. "Sulfonylamido derivatives of aminoglutethimide and their copper(II) complexes: a novel class of antifungal compounds.", *Eur. J. Med. Chem.*, **32** (1997), 901.
- [22] Gokhale N. H., Padhye S. B., Croft S. L., Kendrick H. D., Davies W., Anson C. E. and Powell A. K., "Transition metal complexes of buparvaquone as potent new antimalarial agents. 1. Synthesis, X-ray crystal structures, electrochemistry and antimalarial activity against Plasmodium falciparum.", *J. Inorg. Biochem.*, **95** (2003), 249.
- [23] Segla P., Mikloš D., Olejníková P., Kalináková B., Hudecová D., Palicová M., Švorec, J., Valko M., Melník M. and Glowiak, T. "Copper (II) pyridinecarboxylate adducts with chelating ligands as potential antimicrobial agents.", *Inorg. Chim. Acta.*, **357(14)** (2004), 4172.
- [24] Booth B. A. and Sartorelli A. C. "Synertic interactions of kethoxal bis(thiosemicarbazone) and cupric ions in sarcoma 180.", *Nature*, **210(31)** (1966), 104.
- [25] West D. X., Liberta A. E., Padhye S. B., Chikate R. C., Sonawane P. B., Kumbhar A. S. and Yerande R. G., "Thiosemicarbazone complexes of copper (II): structural and biological studies.", *Coord Chem Rev*, 123(1-2) (1993), 49.
- [26] Ainscough E.W., Brodie A. M., Denny W. A., Finlay G. J. and Ranford R. D., "Nitrogen, sulfur and oxygen donor adducts with copper (II) complexes of antitumor 2-formylpyridinethiosemicarbazone analogs: Physicochemical and cytotoxic studies.", *J. Inorg. Biochem.*, **70(3-4)** (1998), 175.
- [27] Ferrari M. B., Fava G. G., Leporati E., Pelosi G., Rossi R., Tarasconi P., Albertini R., Bonati A., Lunghi P. and Pinelli S. "Synthesis, characterisation and biological activity of three copper(II) complexes with a modified nitrogenous base: 5-formyluracil thiosemicarbazone.", *J. Inorg. Biochem.*, **70(2)** (1998), 145.

- [28] Geromichalos G. D., Katsoulos G. A., Hadjikostas C. C., Kortsaris A. H. and Kyriakidis D. A. "In vitro combined effect of a new series of copper (II) complexes with cisplatin or epirubicin on human breast and cervical cancer cell lines.", *Drug Exp. Clin. Res.*, **24**(2) (1998), 93.
- [29] Geromichalos G. D., Katsoulos G. A., Hadjikostas C.C., Kortsaris A. H. and Kyriakidis D. A. "In vitro synergistic effects of some novel Cu (II) complexes in combination with epirubicin and mitomycin C against HeLa-S3 cervical cancer cell line.", *Anti-Cancer Drugs*, **7** (1996), 423.
- [30] Blower P. J., Dilworth J. R., Maurer R. I., Mullen G. D., Reynolds C. A. and Zheng Y. "Towards new transition metal-based hypoxic selective agents for therapy and imaging.", *J. Inorg. Biochem.*, **85**(1) (2001), 15.
- [31] Afrasiabi Z., Sinn E., Padhye S., Dutta S., Padhye S., Newton C., Anson C. E. and Powell A. K. "Transition metal complexes of phenanthrenequinone thiosemicarbazone as potential anticancer agents: synthesis, structure, spectroscopy, electrochemistry and in vitro anticancer activity against human breast cancer cell-line, T47D.", *J. Inorg. Biochem.*, **95** (2003), 306.
- [32] Afrasiabi Z., Sinn E., Chen J., Ma Y., Rheingold A. L., Zakharov L. N., Rath N. and Padhye S., "Appended 1,2-naphthoquinones as anticancer agents 1: synthesis, structural, spectral and antitumor activities of ortho-naphthaquinone thiosemicarbazone and its transition metal complexes.", *Inorg. Chim. Acta*, **357**(1) (2004), 271.
- [33] Gokhale N., Padhye S., Rathbone D., Billington D., Lowe P., Schwalbe C. and Newton C. "The crystal structure of first copper (II) complex of a pyridine-2-carboxamidrazone - a potential antitumor agent.", *Inorg. Chem. Comm.*, **4** (2000), 26.
- [34] Gokhale N. H., Padhye S. S., Padhye S. B., Anson C. E. and Powell A. K. "Copper complexes of carboxamidrazone derivatives as anticancer agents. 3. Synthesis, characterization and crystal structure of [Cu(apcc)Cl₂], (apcc = N1-(2-acetylpyridine)pyridine-2-carboxamidrazone).", *Inorg. Chim. Acta*, **319** (2001), 90.
- [35] Marin-Hernandez A., Gracia-Mora I., Ruiz-Ramirez L. and Moreno-Sanchez R., "Toxic effects of copper-based antineoplastic drugs (Casiopeinas) on mitochondrial functions.", *Biochem. Pharmacol.*, **65** (2003), 1979.
- [36] De Vizcaya-Ruiz A., Rivero-Muller A., Ruiz-Ramirez L., Howarth, J. A. and Dobrota M. "Hematotoxicity response in rats by the novel copper-based anticancer agent: casiopeina II.", *Toxicology*, **194** (2003), 103.
- [37] De Vizcaya-Ruiz A., Rivero-Muller A., Ruiz-Ramirez L., Kass G. E., Kelland L. R., Orr R. M. and Dobrota M. "Induction of apoptosis by a novel copper-based anticancer compound, casiopeina II, in L1210 murine leukaemia and CH1 human ovarian carcinoma cells.", *Toxicol. in Vitro*, **14**(1) (2000), 1.
- [38] Arnaudeau C., Tenorio Miranda E., Jenssen D. and Helleday T., "Inhibition of DNA synthesis is a potent mechanism by which cytostatic drugs induce homologous recombination in mammalian cells.", *Mut. Res.*, **461** (2000), 221.

[39] Routier S., Bernier J. L., Catteau J. P., Colson P., Houssier C., Rivalle C., Bisagni E. and Bailly C. "Synthesis, DNA binding, and cleaving properties of an ellipticine-salen. copper conjugate.", *Bioconjug. Chem.*, **8(6)** (1997), 789.

[40] Ledecq M. « Les complexes métallo-organiques au cuivre (II), une nouvelle famille d'inhibiteurs de la protéase du virus de l'immunodéficience humaine de type 1 », Dissertation présentée en vue de l'obtention du grade de Docteur en Sciences, Facultés Universitaires Notre-Dame de la Paix ; Namur. (2004).

[41] Blower P. J., Lewis J. S. and Zweit J. "Copper radionuclides and radiopharmaceuticals in nuclear medicine.", *Nucl. Med. Biol.*, **23** (1996), 957.

[42] Cutler C. S., Wuest M., Anderson C. J., Reichert D. E., Sun Y., Martell A. E. and Welch M. J. "Labeling and in vivo evaluation of novel copper (II) dioxotetraazamacrocyclic complexes.", *Nucl. Med. Biol.*, **27(4)** (2000), 375.

[43] Lewis J. S., Dearling J. L., Sosabowski J. K., Zweit J., Carnochan P., Kelland L. R., Coley H. M. and Blower P. J. "Copper bis(diphosphine) complexes: radiopharmaceuticals for the detection of multi-drug resistance in tumours by PET [In Process Citation].", *Eur. J. Nucl. Med.*, **27(6)** (2000), 638.

[44] Moran J. K., Greiner D. P. and Meares C. F. "Improved synthesis of 6-(p-(bromoacetamido) benzyl)-1, 4, 8, 11-tetraacetic acid and development of a thin-layer assay for thiol-reactive bifunctional chelating agents.", *Bioconjugate Chem.*, **6** (1995), 296.

[45] <http://www.lenntech.fr/periodique/elements/pd.htm>

[46] <http://minerals.usqs.gov/>

[47] Rosenberg B., Van Camp L., Trosko J. E., Mansour V. H., *Nature* **222** (1969), 385.

[48] Cours des métaux du 10.10.2013 <http://www.prix-metaux.fr/>.

[49] Cleare M. J. and Hyde P. C. "Metal Ions in Biological Systems", H. Sigel Ed., Marcel Dekker New York, (1980).

[50] Gill D. S. "Platinum Coordination Complexes in Cancer Chemotherapy", M. P. Hacker, E. B. Douple, I. H. Krakff Eds, Nijhoff Boston, (1984).

[51] Accadbled F. « Nouvelles approches en thérapie anti-cancéreuse *via* des complexes du palladium et du platine », Thèse présentée pour obtenir le grade de Docteur de l'Université de Reims Champagne-Ardenne. (2010).

[52] VIDAL. « Le dictionnaire ». 77^e édition, Ed. Vidal, (2001).

[53] Morse, H. N. "Ueber eine neue Darstellungsmethode der Acetylamidophenole". *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **11(1)** (1878), 232.

[54] www.Pharmweb.net

[55] <http://culturesciences.chimie.ens.fr>

[56] « Introduction à la spectroscopie Infrarouge (I.R.) ». www.culturesciences.chimie.ens.fr/

[57] <http://jflemen.iutlan.univ-rennes1.fr/CHIMIE/RMN/rrmn10.htm#>

[58] Lever A. B. P. “Inorganic Electronic Spectroscopy” (Second Edition) Elsevier, Amsterdam (1997).

2. Synthèse et caractérisation

Dans ce travail, nous nous sommes appliqués à caractériser des complexes de cuivre et de palladium à base de molécules fonctionnalisées. Les molécules sélectionnées sont des principes actifs, en l'occurrence le paracétamol et l'indométacine. Les complexes sont isolés à l'état de poudre par synthèse classique.

Tous les produits utilisés sont des produits Fluka purs pour analyse.

2.1. Synthèse des Complexes

Les ligands utilisés sont : l'*hydroxy-1-acétamido-4-benzène (Paracétamol)* $C_8H_9NO_2$ CAS Registry No.: 103-90-2 et l'*acide 1-(4-chlorobenzoyl)-5-méthoxy-2-méthyl-1-H-indole-3-acétique (Indométacine)* $C_{19}H_{16}ClNO_4$ CAS Registry No.: 53-86-1

Ils sont, respectivement, notés : HL^1 et HL^2 et représentés dans la figure 2.1.

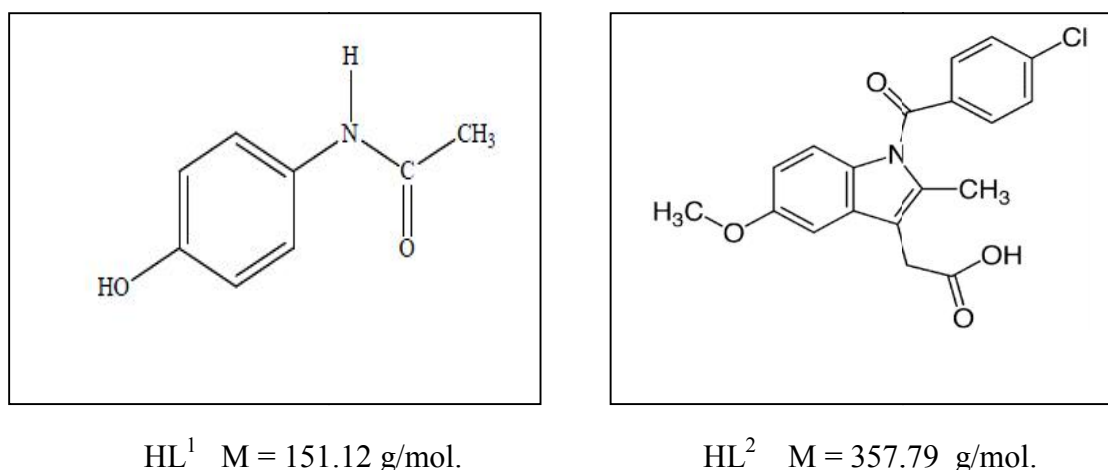


Fig. 2.1 : Structures des Ligands

Les complexes sont synthétisés par précipitation ou sous reflux à l'état de poudre, à partir d'un mélange eau-éthanol à 50% en volume.

Les complexes ainsi formés sont filtrés, lavés à l'eau distillée et avec un mélange eau-éthanol à 50% en volume. Ils sont ensuite séchés à l'étuve pendant quelques jours à 80°C. Le tableau 2.1 résume les conditions opératoires de synthèse des complexes ainsi que leurs notations.

Tableau 2.1: Conditions opératoires de synthèse et notation des complexes.

Métal		Ligand HL ¹	Ligand HL ²
Cuivre	Masse de CuCl ₂ (g)	2.180	0.242
	Masse du ligand (g)	2.722	0.715
	pH de complexation	9	11
	Couleur du précipité	marron	marron
	Notation	C1	C2
Palladium	Masse de Pd (CH ₃ COCHCOCH ₃) ₂ (g)	0.076	0.305
	Masse du ligand (g)	0.076	0.715
	pH de complexation	9	11
	Couleur du précipité	Jaune ocre	Marron jaune
	Notation	P1	P2

2.1.1. Complexes de cuivre

Les solutions de cuivre (II) ont été préparées à partir du chlorure de cuivre CuCl₂.6H₂O.

Les solutions organiques sont obtenues par dissolution de ligand dans un minimum d'éthanol. Une solution concentrée d'ammoniaque est utilisée pour fixer les pH des solutions métalliques au pH de maximum de complexation. Ce dernier est fixé à l'issue d'une étude spectrophotométrique UV-visible pour optimiser les conditions opératoires.

2.1.1.1. Complexe Cu-HL¹ (C1)

Le complexe est synthétisé dans un rapport (1/2) (métal/ligand). A 9 mmole (2.180 g) du CuCl₂.6H₂O dans un minimum d'eau, sont ajoutées 18 mmole (2.722 g) de paracétamol dissous au préalable dans un minimum d'éthanol. Le pH est ajusté à 9. Le mélange est alors agité pendant 6 heures sous reflux à une température maintenue inférieure 60°C. Le produit est récupéré par filtration sous vide.

Le complexe ainsi obtenu est lavé à l'eau distillée, puis avec un mélange eau-éthanol à 50 % en volume. Il est séché à l'étuve pendant quelques jours à 80° C.

2.1.1.2. Complexe Cu-HL² (C2)

Le complexe est synthétisé dans un rapport (1/2) (métal/ligand). A une mmol de sel cuivrique (0.242 g) dissoute dans un minimum d'éthanol (environ 5 ml), sont ajoutées 2 mmoles d'indométacine (0.715 g) dissoutes au préalable dans 20 ml d'éthanol et 5 ml d'éther pour assurer une dissolution totale de l'indométacine. Le pH du mélange est ajusté à 11. Le mélange ainsi obtenu est magnétiquement agité pendant 30 min sous reflux à une température ne dépassant pas les 30° C.

Le complexe est récupéré par filtration sous vide. Le complexe est ensuite lavé à l'eau distillée, puis avec un mélange eau-éthanol à 50 % en volume. Il est séché à l'étuve pendant quelques jours à 80° C.

2.1.2. Complexes de palladium

Les solutions de palladium (II) sont préparées à partir de l'acétylacétonate de palladium Pd (CH₃COCHCOCH₃)₂.

Les solutions organiques sont obtenues par dissolution du ligand dans un minimum d'éthanol. Une solution concentrée d'ammoniaque est utilisée pour fixer les pH des solutions métalliques au pH de maximum de complexation déterminé par une étude spectrophotométrique.

2.1.2.1. Complexe Pd-HL¹ (P1)

Le complexe est synthétisé dans un rapport (1/2) (métal/ligand). A 0.25 mmoles (0.076 g) de Pd (CH₃COCHCOCH₃)₂ dissoutes dans un minimum d'éthanol, sont ajoutées 0.5 mmoles (0,076 g) de paracétamol dissoutes au préalable dans un minimum d'éthanol. Le pH est ajusté à 9. On chauffe progressivement le mélange jusqu'à 60° C. Ce dernier est maintenu sous agitation pendant 24 heures.

L'excès de solvant est ensuite éliminé dans un rota vapeur. Le complexe est alors séché à l'étuve pendant quelques jours à 80°C

2.1.2.2. Complexe Pd-HL² (P2)

Le complexe est synthétisé dans un rapport (1/2) (métal/ligand). A une mmole de Pd(CH₃COCHCOCH₃)₂ (0.305 g) dissoute dans 20 ml d'éthanol additionnés de quelque ml d'éther pour parfaire la dissolution. A cette mixture, sont ajoutées 2 mmoles d'indométacine (0.715 g) dissoutes au préalable dans 20 ml d'éthanol (20 ml) et 5 ml d'éther (pour assurer

une dissolution totale de l'indométacine). Le pH du mélange est alors ajusté à 11. Le mélange est agité pendant 2 heures sous reflux à une température de 30° C.

Le complexe est récupéré par filtration sous vide. Le complexe est ensuite lavé à l'eau distillée, puis avec un mélange eau-éthanol à 50 % en volume. Il est séché à l'étuve pendant quelques jours à 80° C.

2.2. Caractérisations

2.2.1. Caractérisation des ligands

L'examen des spectres IR, RMN de ^1H et de ^{13}C des produits fournis par SAIDAL et la comparaison de ces derniers à ceux fournis par la littérature montrent clairement que ces composés sont purs.

2.2.1.1. Par spectroscopie IR

2.2.1.1.1. Paracétamol

La comparaison du spectre expérimental du paracétamol comparé à celui de la littérature [1] confirme la pureté du produit utilisé.

Sur le spectre IR du paracétamol (Fig. 2.2), apparaissent vers les faibles fréquences (3350-3000 cm^{-1}) les vibrations attribuables aux élongations des liaisons N-H et OH.

La largeur de la liaison OH est en faveur de liaisons hydrogènes intra et/ou intermoléculaires.

Les groupements méthyles sont identifiés par leurs élongations situées autour de 2750 cm^{-1} .

Dans la partie représentant l'empreinte digitale du spectre, la bande localisée à 1611 cm^{-1} revient à la vibration de déformation de la liaison N-H. La vibration localisée à 1666 cm^{-1} décrit correctement la fréquence d'élongation d'une liaison C=O.

Le groupement -C=C-H quant à lui, est signalé par les fréquences situées autour de 1561, 1508, 1513 et 1444 cm^{-1} .

Les déformations asymétrique et symétrique des groupements CH_3 apparaissent, respectivement, à 1376 et 1328 cm^{-1} .

Le tableau 2.2 regroupe les vibrations enregistrées sur les spectres IR expérimental et la figure 2.2 représente le spectre en pastille de KBr.

Tableau 2.2 : Principales bandes de vibrations IR du paracétamol en pastille de KBr (cm⁻¹).

Nombre d'onde (cm ⁻¹)	Liaison	Vibration
3326	N-H	Elongation libre
3200-3100	O-H	Elongation lié (liaison intramoléculaire)
3000-2850	=C-H	Elongation =C-H (cycle)
2800-2700	C-H	Elongation (asym, sym) CH ₃
1666	C=O	Elongation
1611	N-H	Déformation dans le plan
1561	C=C	Elongation du cycle benzénique
1508		
1513		
1444	CH (CH ₃)	Déformation asym
1376		
1328	CH (CH ₃)	Déformation sym
1281	C-N	
1261	C-N	
1244	C-N	
1228	C-O	
1173	=C-H	Déformation dans le plan
1109		
1016		
809	=C-H	Déformation hors du plan
797		
716		
521	C-C	

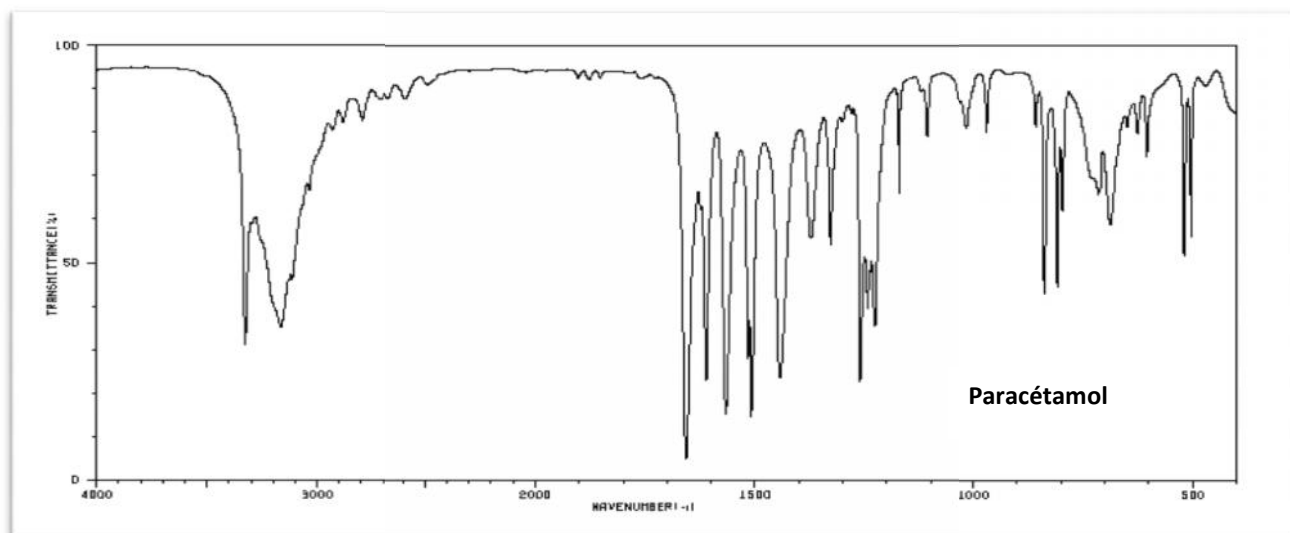


Fig. 2.2 : Spectre IR du Paracétamol en Pastille de KBr

2.2.1.1.2. Indométacine

La comparaison du spectre expérimental de l'indométacine à celui de la littérature [2] authentifie la pureté du produit utilisé.

Sur le spectre IR de l'indométacine (Fig. 2. 3), apparaissent vers les faibles fréquences autour de 3100 cm^{-1} la vibration attribuable à l'élongation de la liaison OH.

Les groupements benzyl sont identifiés par les leurs élongations situées autour de 2750 cm^{-1} .

Dans la partie représentant l'empreinte digitale du spectre, la vibration localisée à 1717 cm^{-1} décrit correctement la fréquence d'élongation d'une liaison C=O.

La bande localisée à 1692 cm^{-1} revient à la vibration de déformation de la liaison C=O (amide).

Le groupement -C=C-H quant à lui, est signalé par les fréquences situées autour de 1590 , 1479 et 1456 cm^{-1} .

Le tableau 2.3 regroupe les vibrations enregistrées sur le spectre IR expérimental et la figure 2.3 représente le spectre en pastille de KBr.

Tableau 2.3: Principales bandes de vibrations IR de l'indométacine en pastille de KBr (cm^{-1}).

Nombre d'onde (cm^{-1})	Liaison	Vibration
3090	O-H	Elongation
2965-3000	=C-H	Elongation
2800	C-H(CH ₃)	Elongation
1717	C=O (carboxylique)	Elongation
1692	C=O (amide)	
1590 1479 1456	=C=C	Elongation dans le plan
1399 1359	C-H (CH ₃) C-H (CH ₃)	Déformation asym Déformation sym
1222 1224	C-N C-O	Elongation Elongation
1189 1148 1088	=C-H	Déformation dans le plan
1029	-C-O (éther)	Elongation
1013 926	C-C	Elongation
840	=C-H	Déformation hors plan
804 754 659	C-Cl	
482	C-C	

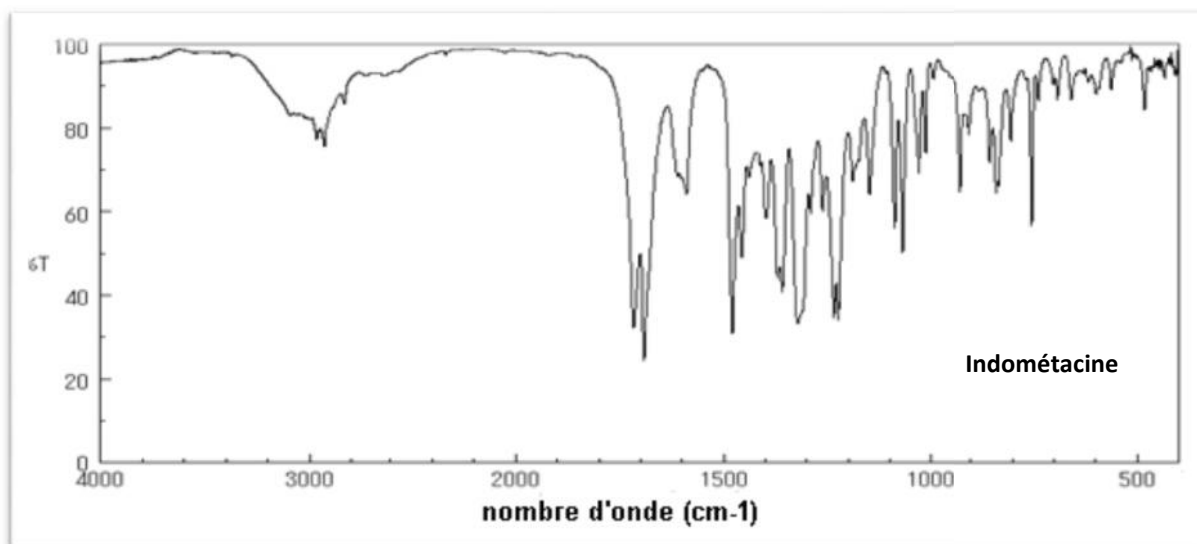


Fig. 2.3 : Spectre IR de l'indométacine en pastille de KBr (cm^{-1})

2.2.1.2. Par résonance magnétique nucléaire

L'analyse par RMN, corroborée par l'étude IR a également confirmé la pureté des produits utilisés. Les spectres enregistrés ont mis en évidence toutes les résonances attendues.

Les spectres expérimentaux ont été confrontés aux spectres des produits homologués et aux spectres simulés par des logiciels informatiques.

2.2.1.2.1. RMN du proton

Le tableau 2.4 résume les résultats des analyses RMN du proton des ligands.

❖ Pour le paracétamol, le spectre expérimental (Fig. 2.4) est obtenu par dissolution du paracétamol dans le CD_3OD . A haut champ (zone des carbones saturés), le signal d'intégration 3 protons, caractérise les protons du groupement méthylique ($\delta = 2,07$ ppm).

La région phényle ressemble, dans sa grande ligne, à celle des spectres littéraire et simulé. Les signaux protoniques de cette région sont parfaitement résolus et apparaissent sous forme de deux doublets situés à 6,72 et 7,29 ppm, d'intégration deux protons chacun.

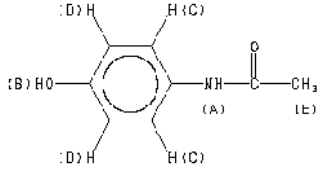
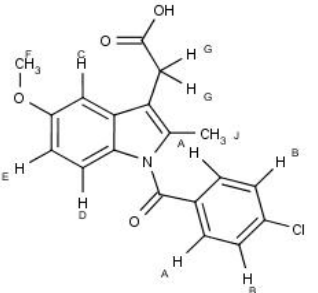
Du fait de la forte électronégativité du groupe carbonyle et l'effet mésomère attracteur du cycle benzénique (délocalisation), le proton lié à l'azote (H_A) et le proton phénolique (H_B) se retrouvent très déblindés (spectre a).

De même, la mobilité protonique et le phénomène d'échange avec le méthanol rendent inobservables les résonances des protons aminique et hydroxylique sur le spectre expérimental (spectre b).

❖ Pour l'indométacine, le spectre expérimental (Fig. 2.5), tracé dans le méthanol, affiche toutes les résonances prédites par le spectre simulé et présentes sur celui de la littérature.

Les protons du cycle benzénique ϕ_2 , sont répartis en deux groupes d'intensité 2 : 2, de déplacements chimiques respectifs 7,55 et 7,68 ppm. Le cycle ϕ_1 quant à lui, il est identifié par les trois signaux situés à 6,66, 6,90 et 6,99 ppm dans un rapport 1 : 1 : 1. Les deux groupements méthyliques résonnent à 2,30 et 3,79 ppm, respectivement. Le déblindage du second groupement s'explique par sa liaison à l'oxygène de la fonction éther. Les deux derniers protons, directement liés au cycle azoté résonnent à 3,37 ppm.

Tableau 2.4 : Résultats de l'analyse par RMN de H^1 .

Ligand	Formule	Littérature DMSO δ (ppm)		Expérimentale (CD_3OD) δ (ppm)		Simulé δ (ppm)	
HL ¹		A	9.660			A	8.00*
		B	9.140			B	5.00*
		C	7.350	C	7.29 (2 H)	C	7.47
		D	6.688	D	6.72 (2 H)	D	6.71
		E	1.987	E	2.07 (3 H)	E	2.02
HL ²		A	7.652	A	7.68 (2H)	A	7.82
		B	7.461	B	7.55 (2H)	B	7.55
		C	6.946	C	6.99 (1H)	C	6.75
		D	6.847	D	6.90 (1H)	D	6.69
		E	6.669	E	6.66 (1H)	E	6.22
		F	3.821	F	3.79 (3H)	F	3.73
		G	3.687	G	3.37 (2H)	G	3.37
		J	2.381	J	2.30 (3H)	J	2.30

*Les valeurs peuvent être erronées

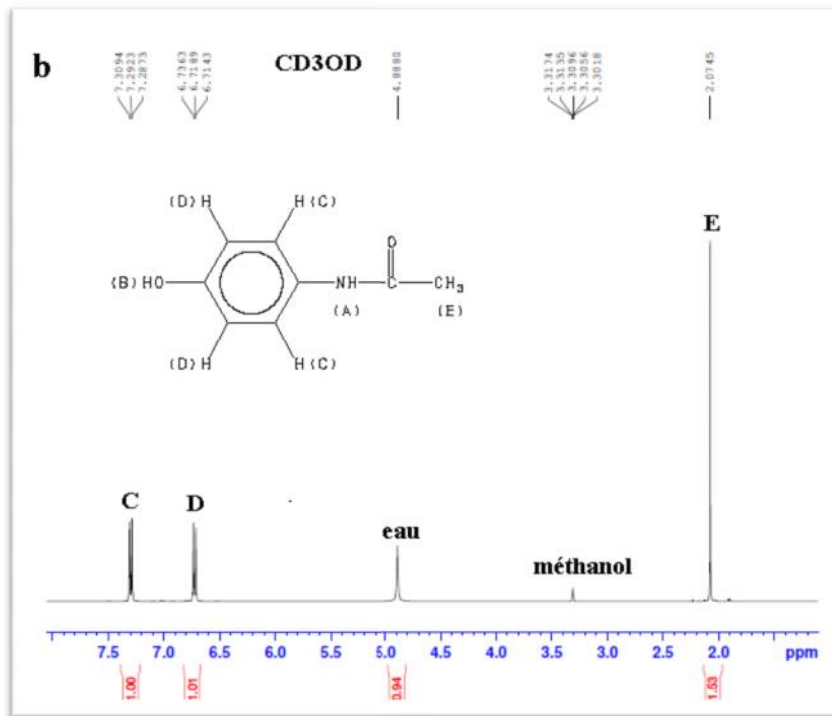
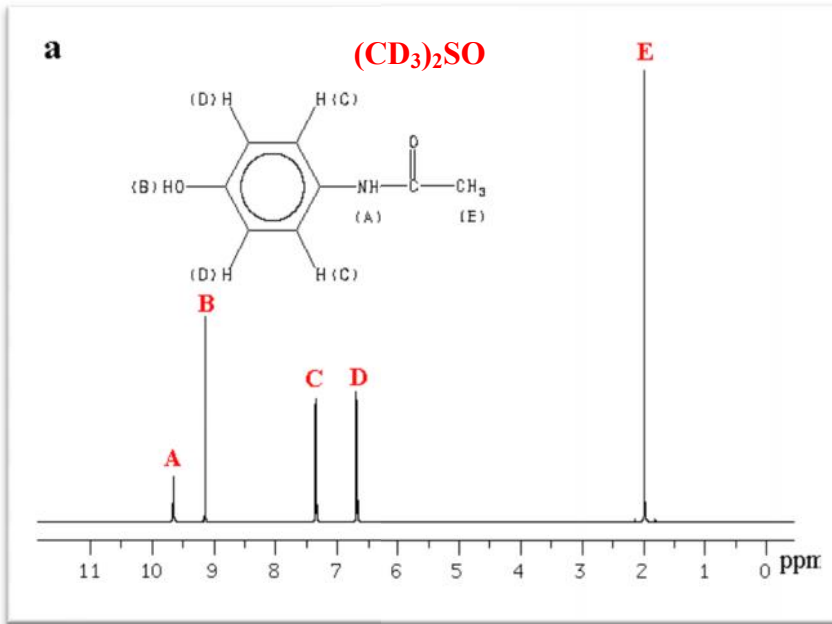


Fig. 2.4 : Spectre RMN de ^1H du paracétamol : (a) littérature et (b) expérimental.

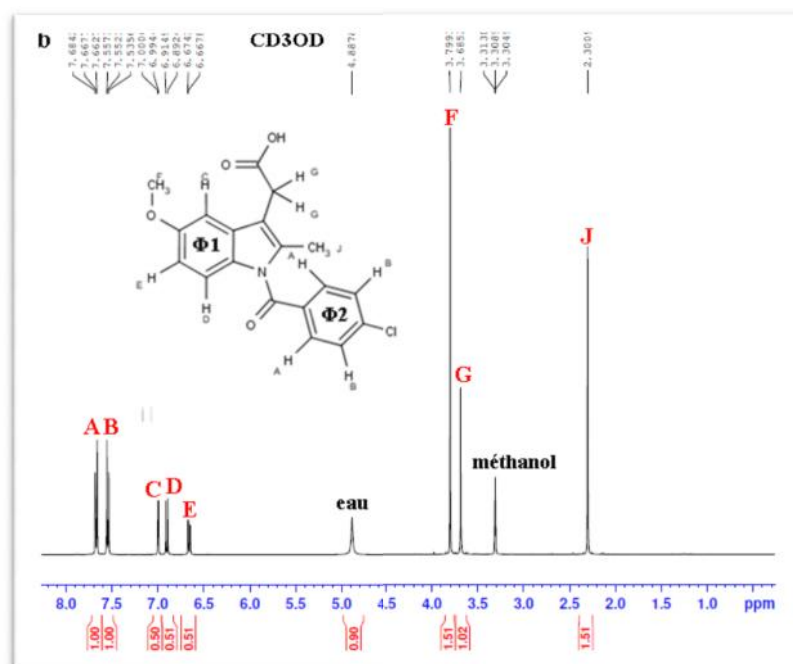
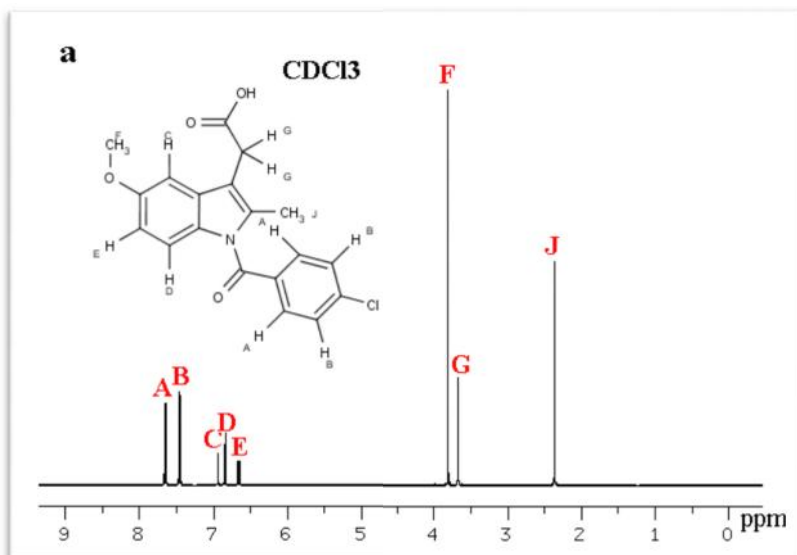
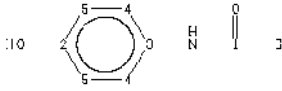
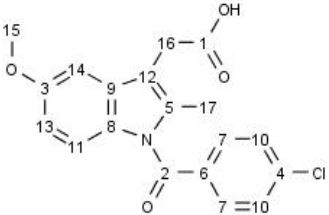


Fig. 2.5 : Spectre RMN de ¹H de l'indométacine : (a) littérature et (b) expérimental.

2.2.1.2.2. RMN du carbone 13

Les résultats de cette technique couramment utilisée dans l'identification des molécules organiques, corrélés aux analyses par RMN du proton ont contribué à l'identification rigoureuse des ligands et à prouver, encore une fois, la pureté des composés utilisés. Le tableau 2.5 résume cette étude.

Tableau 2.5: Résultats de l'analyse par RMN de ^{13}C .

Ligand	Formule	Littérature		Expérimentale		Simulé	
		DMSO δ (ppm)		(CD ₃ OD) δ (ppm)		δ (ppm)	
HL ¹		167.44	1	171.38	1	168.2	1
		153.15	2	155.39	2	152.9	2
		130.99	3	131.69	3	133.4	3
		120.91	4	123.38	4	121.8	4
		114.97	5	116.20	5	115.9	5
		23.61	6	23.51	6	17.6	6
HL ²		176.47	1	174.99	1	176.00	1
		168.28	2	169.95	2	170.00	2
		156.11	3	157.63	3	155.00	3
		139.36	4	140.16	4	134.30	4
		136.26	5	136.85	5	113.00	5
		133.83	6	135.75	6	138.10	6
		131.19	7	132.36	7	130.36	7
		130.82	8	132.36	8	133.00	8
		130.47	9	130.24	9	129.00	9
		129.14	10	130.24	10	134.30	10
		115.00	11	115.93	11	112.00	11
		111.81	12	114.86	12	113.00	12
		111.72	13	112.64	13	106.00	13
		101.31	14	102.38	14	105.00	14
		55.75	15	56.08	15	56.08	15
		29.98	16	30.54	16	28.50	16
		13.28	17	13.47	17	15.00	17

❖ Pour le paracétamol, d'après la structure du ligand, deux effets électroniques purement attracteurs sont à considérer.

- ✓ L'effet mésomère de la liaison C=O,
- ✓ L'effet inductif de la fonction alcool

La considération des deux effets électro-attracteurs permet de toute évidence, une attribution précise et rapide des signaux présents dans le spectre du ^{13}C de HL¹ (Fig. 2.6).

Le carbone carbonyle attracteur, résonne autour de 171 ppm.

L'effet inductif attracteur de ce même groupement et sa conjugaison avec le doublet libre de l'azote s'exerce également, sur les carbones du cycle benzéniques qui résonnent dans un rapport 1 : 1 : 2 : 2 à 155,39, 131,69, 123,38 et 116,20 ppm. Ces déplacements chimiques indiquent un écart important par rapport à la valeur standard 128,5 ppm. Le dernier carbone, celui du groupement méthylrique, influencé par l'attraction du groupement C=O, affiche une résonance à 23,51 ppm.

Les spectres catalogué et expérimental sont tout à fait concordants comme le montre la figure 2.6.

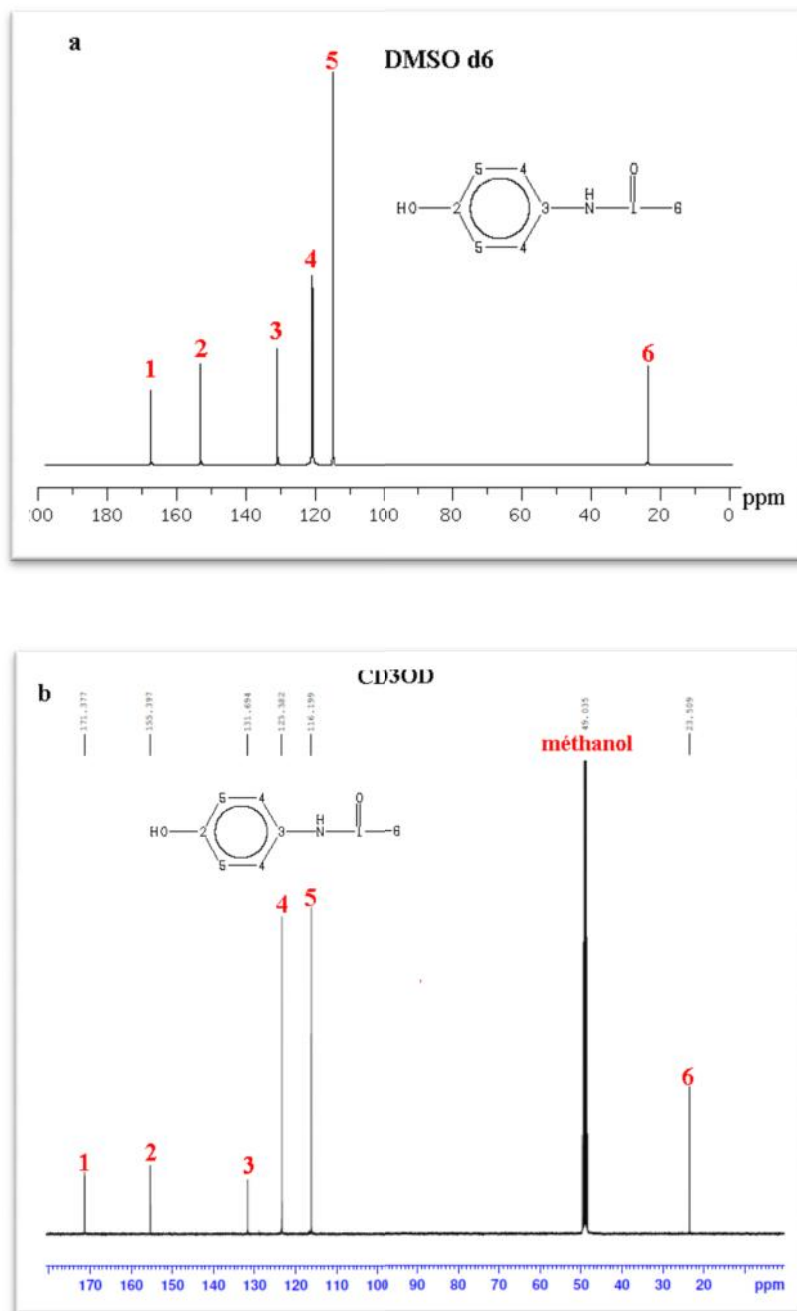


Fig. 2.6 : Spectre RMN de ^{13}C du paracétamol : (a) littérature et (b) expérimental.

❖ Pour l'indométacine, plusieurs effets électroniques attracteurs sont à considérer :

- ✓ L'effet mésomère de la liaison C=O,
- ✓ L'effet inductif de la fonction alcool
- ✓ L'effet inductif de l'atome de chlore
- ✓ L'effet inductif de la liaison COC

Tous ces effets conjugués sont traduits sur les spectres RMN de ^{13}C par leur richesse et leur complexité, puisque pas moins de 17 signaux sont enregistrés.

Sur les spectres RMN littéraire et expérimental (Fig. 2.7), la répartition globale de la densité électronique est celle que prédit le spectre simulé du carbone-13 (Tableau 2.5).

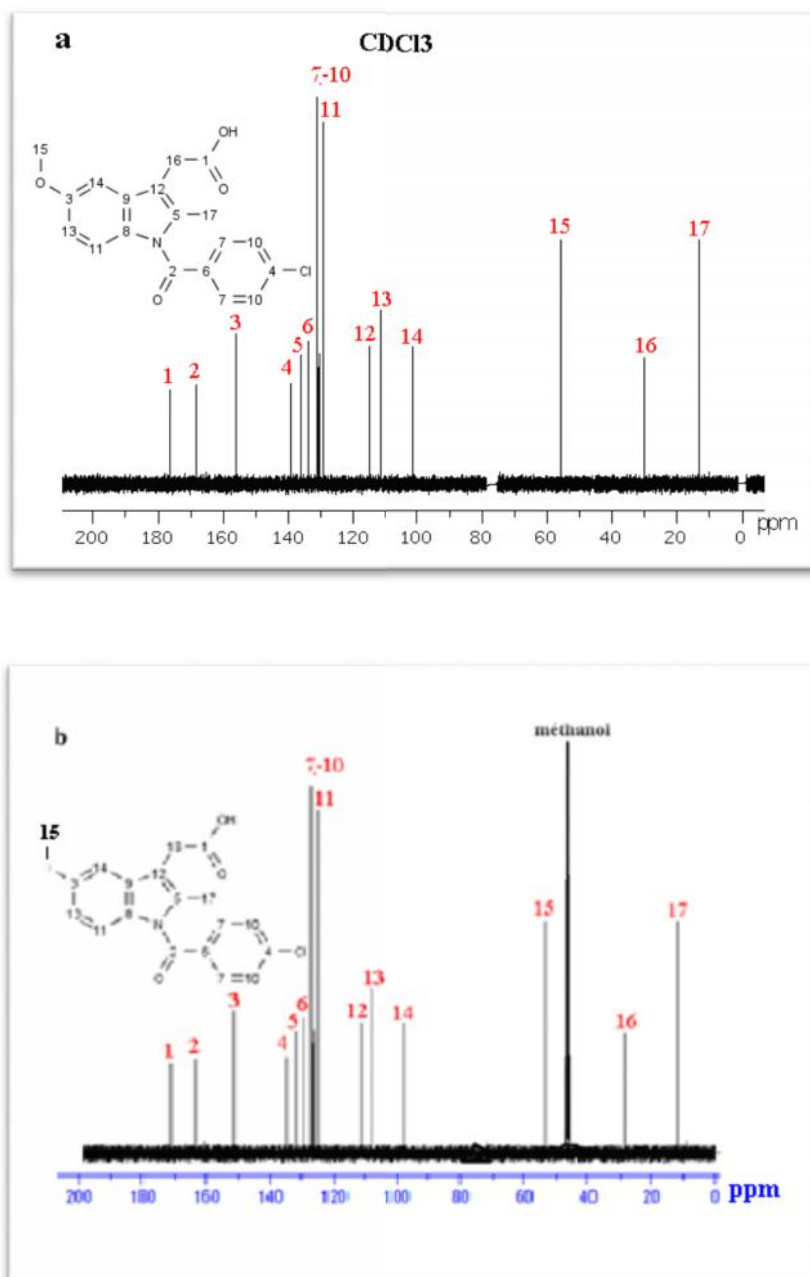


Fig. 2.7 : Spectre RMN de ^{13}C de l'indométacine : (a) littérature et (b) expérimental.

2.2.1.3. Par spectrophotométrie UV-visible

Les spectres UV-visibles des deux molécules ligands sont tracés en solution dans l'éthanol et sont représentés dans la figure 2.8.

L'examen de chacun des spectres met en évidence deux transitions intenses localisées dans le domaine ultraviolet.

Les deux bandes sont allouées aux transitions $\pi \rightarrow \pi^*$ et $n \rightarrow \pi^*$, respectivement de la plus énergétique à la moindre. Néanmoins, la transition $n \rightarrow \pi^*$ apparaît sous forme d'épaulement. Cette mauvaise résolution peut s'expliquer par le rapprochement des valeurs des deux transitions qui engendre un recouvrement des bandes. Le tableau 2.6 regroupe les résultats extraits des spectres.

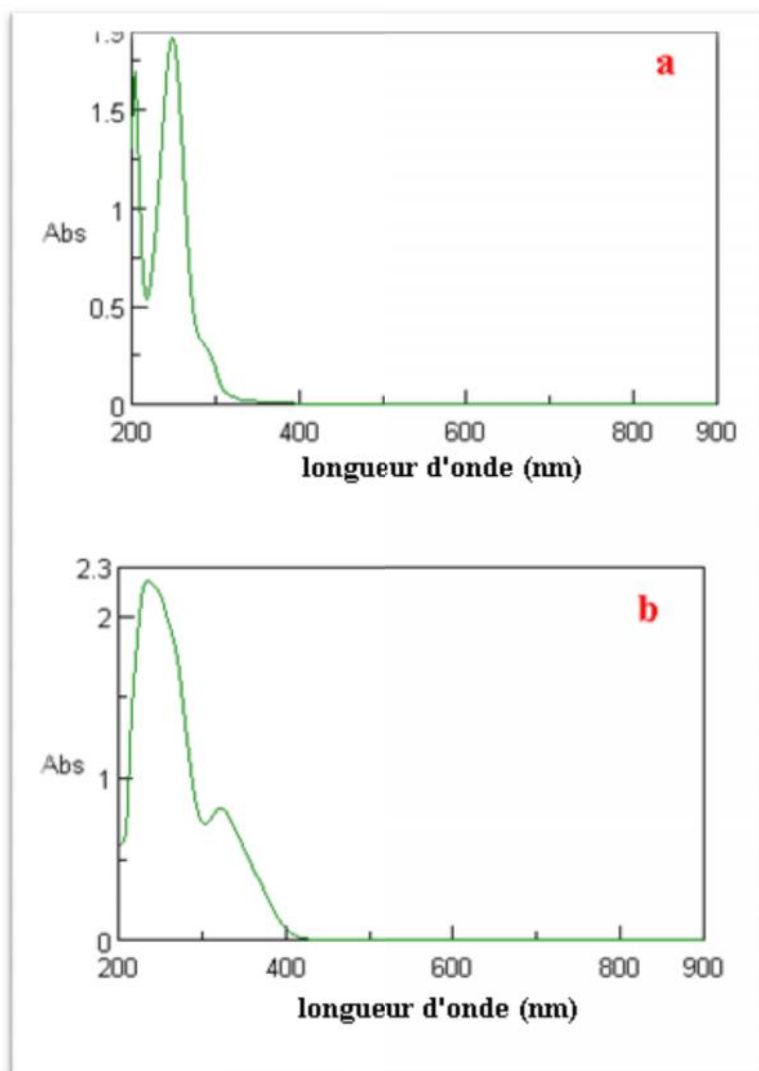


Fig. 2.8 : Spectres UV-visible du paracétamol (a) et de l'indométacine (b) dans l'éthanol.

Tableau 2.6 : Résultats de l'étude des ligands par spectrophotométrie UV-visible.

	Transition $\pi \rightarrow \pi^*$/nm (cm^{-1})	Transition $n \rightarrow \pi^*$/nm (cm^{-1})
Paracétamol	250 (40000)	280 (37714)
Indométacine	230 (43478)	310 (32258)

2.2.1.4. Par analyse thermogravimétrique

La figure 2.9 représentant les courbes ATG des deux ligands, illustre cette étude. Les deux courbes dévoilent une même allure avec une unique perte massique autour de 220°C pour le paracétamol et 275°C pour l'indométacine, respectivement.

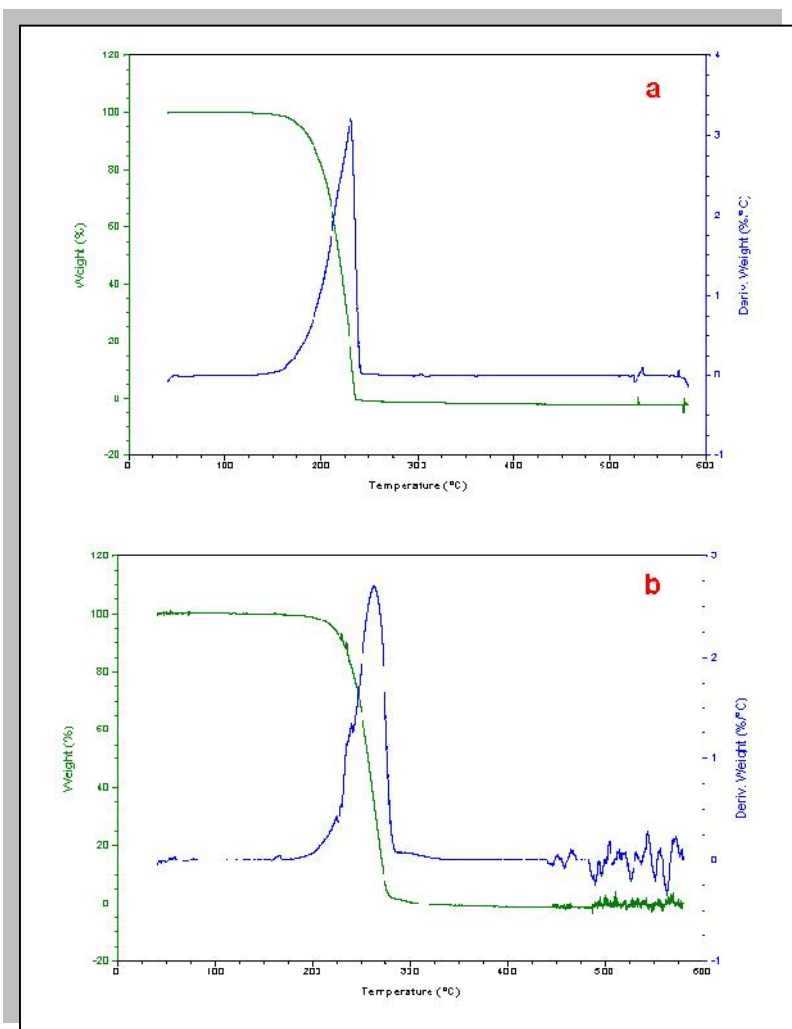


Fig. 2.9 : Courbes ATG du paracétamol (a) et de l'indométacine

2.2.2. Caractérisation des complexes

2.2.2.1. Caractéristiques physiques

Les complexes isolés sont des poudres stables à l'air et à l'humidité. Dans le tableau 2.7, sont regroupées certaines des propriétés physiques des chélates.

Tableau 2.7 : Propriétés physiques des complexes.

Com.	Λ^b	P_f^a	Solubilité								
			H ₂ O	DMF	DMSO	CHCl ₃	Méthanol	Ethanol	Pyridine	Acétonitrile	Acétone
C1	6,44 (DMF)	>400	INS	S	S	MS	S	S	MS	S	S
C2	10,34 (DMF)	>400	INS	S	S	PS	S	S	MS	S	S
P1	75,45 (éthanol)	295	S	MS	MS	INS	S	S	PS	S	S
P2	8,37 (éthanol)	>400	INS	MS	MS	MS	S	S	MS	S	S

^a : point de fusion en °C. ^b : conductivité en $\text{ohm}^{-1}.\text{cm}^2.\text{mol}^{-1}$ à 25°C. **T.S** : très soluble ; **S** : soluble ; **P.S** : peu soluble ; **TPS** : très peu soluble. ; **MS** : moyennement soluble ; **INS** : insoluble.

Le tableau 2.8 englobe les résultats expérimentaux des analyses élémentaires effectuées sur les composés isolés, ainsi que les pourcentages en C, H, N et M calculés correspondant aux formules structurales proposées.

Les faibles valeurs de conductivité molaire indiquent une nature non électrolytique pour les complexes **C1**, **C2** et **P2**. A l'inverse, la valeur de conductivité de 75,45 $\text{ohm}^{-1}.\text{cm}^2.\text{mol}^{-1}$ du complexe **P1** s'inscrit dans la gamme de conductivités mesurées dans le DMF pour des électrolytes de composition 1 : 2, à savoir 70-90 $\text{ohm}^{-1}.\text{cm}^2.\text{mol}^{-1}$ [3].

Les teneurs en métal sont déterminées par gravimétrie dans un four à moufle, dans des creusets en platine portés à 800° C pendant deux heures.

Tableau 2.8 : Résultats de l'analyse élémentaire.

Complexe/formule proposée		Analyse élémentaire théorique (expérimentale)				Masse molaire (g/mole)
		C(%)	N(%)	H(%)	M(%)	
C1	$\text{Cu}(\text{L}^1)_2$	52,76 (52,05)	7,69 (7,95)	4,40 (4,12)	17,49 (16,95)	363,89
C2	$\text{Cu}_2(\text{L}^2)_4$	58,67 (59,38)	3,60 (3,42)	2,33 (3,02)	8,19 (7,89)	1554,46
P1	$[\text{Pd}(\text{HL}^1)_2](\text{OH})_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$	40,19 (40,12)	5,86 (5,75)	4,98 (5,01)	22,27 (22,23)	478,66
P2	$\text{Pd}_2(\text{HL}^2)_2(\text{OH})_4$	45,76 (45,12)	2,81 (3,42)	4,22 (4,87)	21,36 (20,84)	996,40

2.2.2.2. Caractérisation des complexes paracétamolatos : Complexes C1 et P1

Les résultats des analyses effectuées sur le complexe de cuivre, de couleur marron, permettent d'émettre la formulation $\text{Cu}(\text{L}^1)_2$, de masse moléculaire $M=363,89$ g/mole. La nature neutre du complexe explique l'insolubilité de ce dernier dans l'eau et son point de fusion $>400^\circ\text{C}$ laisse présager une nature polymérique assurée par la formation de ponts hydrogènes N-H ou O-H intermoléculaires.

La formulation $[\text{Pd}(\text{HL}^1)_2](\text{OH})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ du complexe palladié est confirmée par sa nature électrolytique 1:2, nature révélée par les mesures de conductivité ainsi que par sa grande solubilité dans l'eau et les solvants polaires. La valeur du point de fusion est en faveur d'une nature monomérique

L'identification par les différentes méthodes spectrales et l'analyse élémentaire des complexes nous a permis de proposer les structures illustrées ci-dessous (Fig. 2.10).

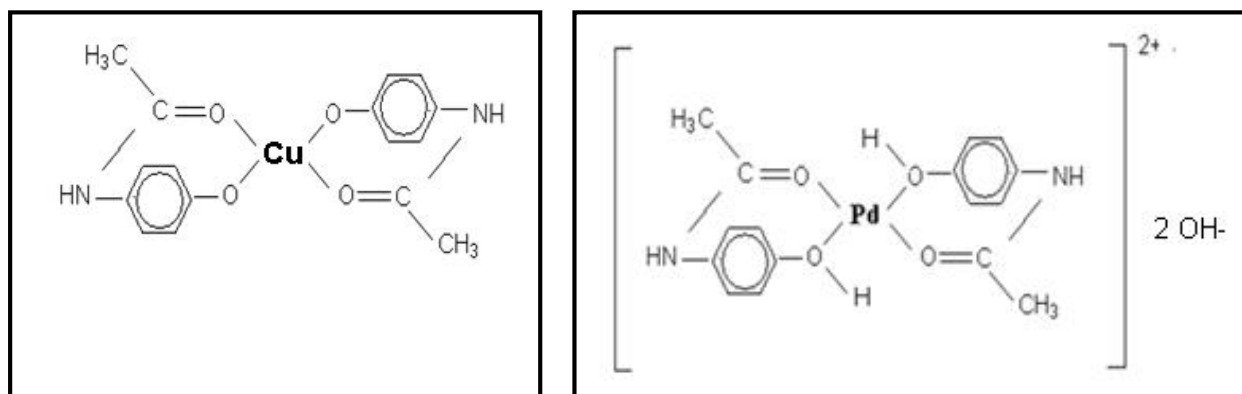


Fig. 2.10 : Structures plausibles des complexes C1 et P1

2.2.2.2.1. Etude par spectroscopie IR

Les spectres IR des complexes, par comparaison à celui du ligand, mettent en évidence les bandes caractéristiques du paracétamol (HL^1), ceci traduit la coordination de la molécule organique à l'ion métallique.

La figure 2.11 représentant le spectre du complexe paracétamolato de cuivre est donnée à titre d'exemple pour illustrer cette étude.

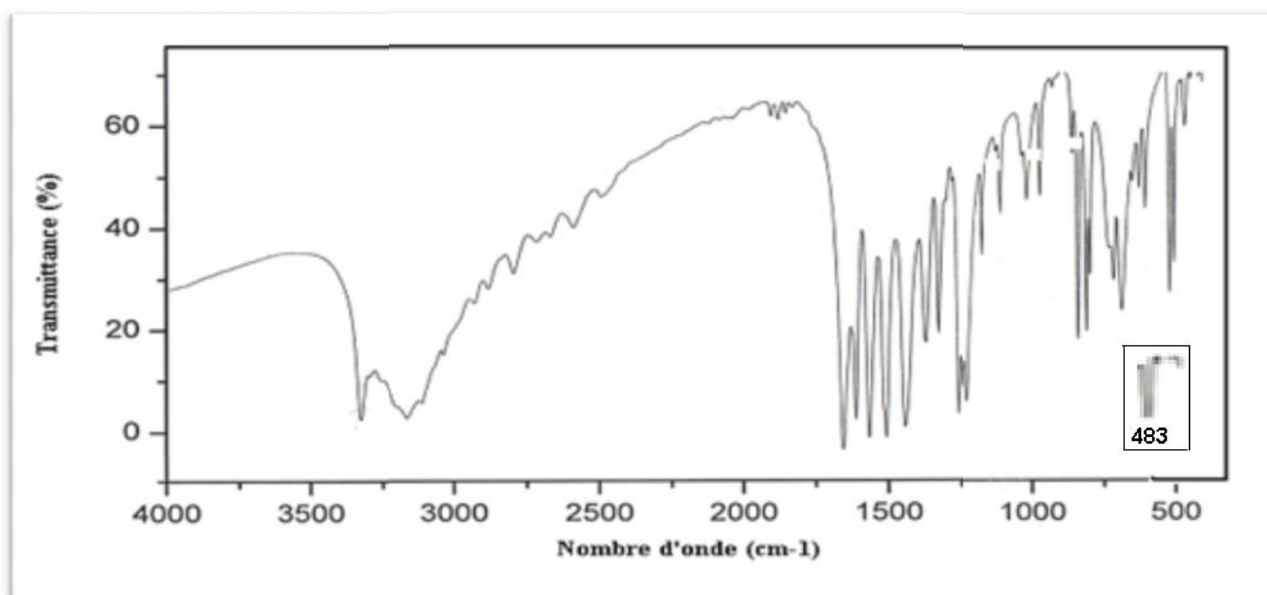


Fig. 2.11 : Spectre IR du complexe C1 en pastille de KBr

La vibration de la liaison C=O, initialement à 1666 cm^{-1} , se retrouve sur les spectres des complexes à 1656 et 1650 cm^{-1} respectivement, pour les complexes C1 et P1. Le déplacement bathochrome (vers les faibles fréquences) de la vibration de cette liaison reflète la coordination du paracétamol au métal par le biais de cet oxygène par une coordination métal $\leftarrow \text{O}=\text{C}$.

Le même scénario est observé pour la liaison N-H qui connaît un abaissement de fréquence. Ce glissement est probablement dû à l'implication du groupement carbonyle dans les liaisons de coordination. L'appauvrissement en densité de l'atome de l'oxygène très attracteur engendre un déplacement du nuage électronique de l'atome d'azote et ceci se traduit par un affaiblissement de la liaison NH.

Du fait de la complexation, de nouveaux pics, imputables aux vibrations de valence des liaisons métal-ligand, sont mis en évidence sur le spectre IR. Dans le domaine $600\text{-}400\text{ cm}^{-1}$, apparaissent les pics décrivant Cu-O et Pd-O, respectivement, à 483 [4, 5] et 529 [6, 7] cm^{-1} . Les résultats de cette étude sont regroupés dans le tableau 2.9.

Tableau 2.9 : Principales bandes de vibrations IR des complexes C1 et P1 en pastilles de KBr (cm^{-1}).

Bandes (cm^{-1}) et attributions	$\nu(\text{OH})$	$\nu(\text{NH})$	$\nu(\text{CH}_3)$	$\delta(\text{NH})$	$\nu(\text{C}=\text{O})$	$\nu(\text{C}=\text{C}-\text{H})$	$\nu(\text{C}-\text{N})$	$\delta(\text{CH}_3)$	$\delta(\text{C}=\text{C}-\text{H})$ dans le plan
Paracéamol	3200- 3100	3326	2800- 2700	1611	1666	1561 1508 1513 1444	1281 1244	1376 _{asym} 1328 _{sym}	1173 1109 1016
Complexe C1	3230 intermol.	3327	2800- 2700	1593	1656	1560 1510 1440	1279 1241	1370 _{asym} 1320 _{sym}	1172 1100 1013
Complexe P1	3435 eau de cristallisation 3150	3200 épau.	2800- 2700	1571	1650	1550 1474 1426	1296 1228	1354	1170 1101 1012

*épau. : épaulement ; intermol. : intermoléculaire

2.2.2.2. Etude par RMN du proton

L'allure des spectres RMN de ^1H des complexes paracétamolatos (Fig. 2.12) confirme l'existence de la molécule organique au sein des complexes. Néanmoins, l'examen approfondi des spectres des deux chélates laisse penser que des protons analogues ne résonnent pas à la même fréquence laissant supposer que les molécules entourant l'ion métallique subissent l'influence de ce dernier de manières nuancées. D'autre part, l'absence de la résonance du proton hydroxylique sur le spectre de C1 est en faveur d'une déprotonation de ce dernier lors du processus de complexation.

Pour le complexe P1, et dans le domaine de fréquences exploré, seules les résonances du groupement méthyle et des protons cycliques apparaissent. Cependant, et il est clair que les deux fréquences enregistrées pour CH_3 ne peuvent décrire que des protons différemment influencés c'est à dire que les deux groupements méthyles des deux molécules de paracétamol liées au Pd(II) ne résonneraient pas de façons identiques.

Sur la base des formulations structurales des complexes, les signaux relevés sur les spectres sont relatés dans le tableau 2.10.

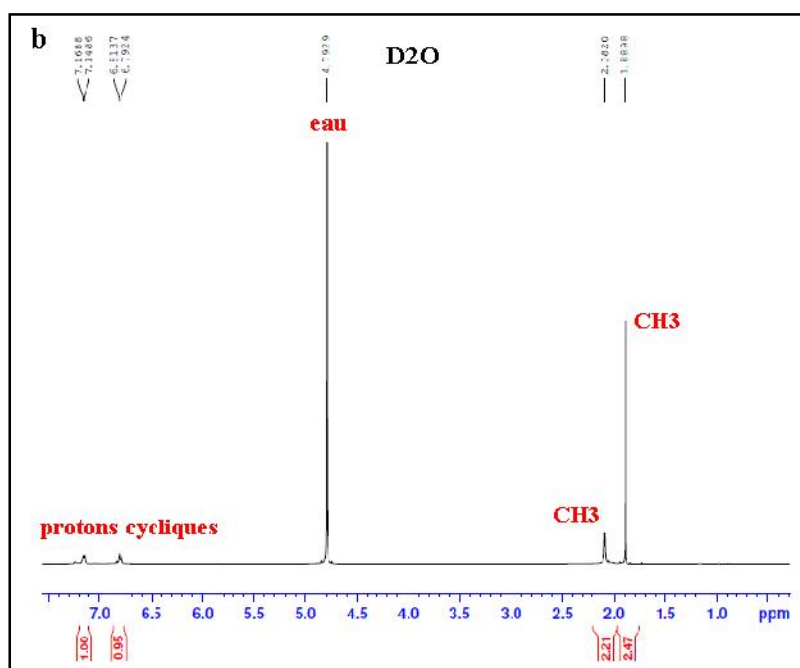
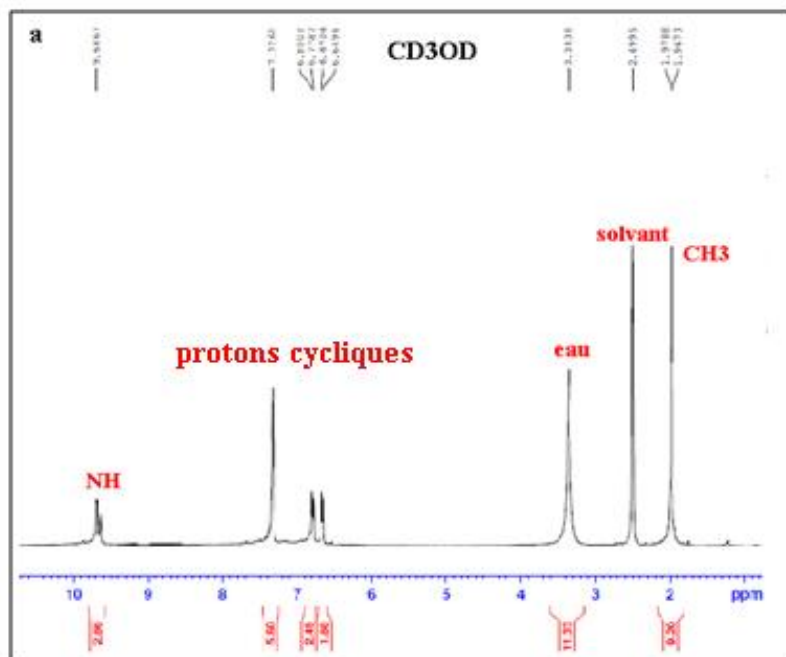
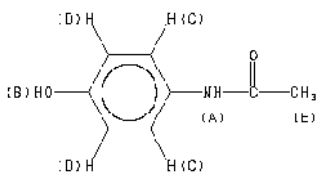


Fig. 2. 12 : Spectres RMN du proton des complexes paracétamolatos C1 (a) et P1 (b)

Tableau 2.10 : Résultats de l'analyse par RMN du proton des complexes C1 et P1.

Composé	HL ¹ dans CD ₃ OD/ δ (ppm)	C1 dans CD ₃ OD/ δ (ppm)	P1 dans D ₂ O/ δ (ppm)			
	A	9.66 (1H)	A	9.95 (2 H)	A	
	B	9.14 (1H)	B		B	
	C	7.35 (2 H)	C	7.37 (4 H)	C	7.35 (2 H)
	D	6.69 (2 H)	D	6.72 (2 H)	D	6.81 (2 H)
	E	1.99 (3 H)	E	6.60 (2 H)	E	2.08 (3 H)
			E	1.98 (6 H)		1.88 (3 H)

2.2.2.2.3. Etude par RMN du carbone 13

L'étude par RMN de ¹³C corrobore parfaitement les résultats de l'étude par RMN du proton. L'examen des spectres des deux complexes illustrés sur la figure 2.13 affichent une nette différence avec le spectre du paracétamol en mettant en évidence un nombre de résonances supérieur à celui attendu (on relève 11 pics sur le spectre de C1 et 10 pics sur celui de P1).

Ce constat laisse supposer que des carbones équivalents ne résonnent plus à la même fréquence indiquant des environnements différents dans les molécules de paracétamol lorsqu'elles sont liées au métal. Nous pensons que ce phénomène est inhérent à la géométrie des complexes. D'autre part, d'autres faits sont à relever ; nous les énumérons comme suit :

- ✓ Sur le spectre du complexe P1, deux résonances localisées à 22,21 et 21,35 ppm décrivent correctement des groupements méthyliques. Ce fait est également observé pour le carbone carbonyle qui affiche deux résonances à 181,47 et 172,89 ppm.
- ✓ Sur le spectre du complexe C1, c'est le carbone phénolique qui voit sa résonance se dédoubler en donnant deux pics localisés à 153,06 et 150,23 ppm.

Cette étude conforte une fois le fait que la présence d'un métal au sein d'une entité et son environnement immédiat influent notablement sur les propriétés des molécules qui lui sont liées en modifiant notamment la densité électronique des atomes les constituant.

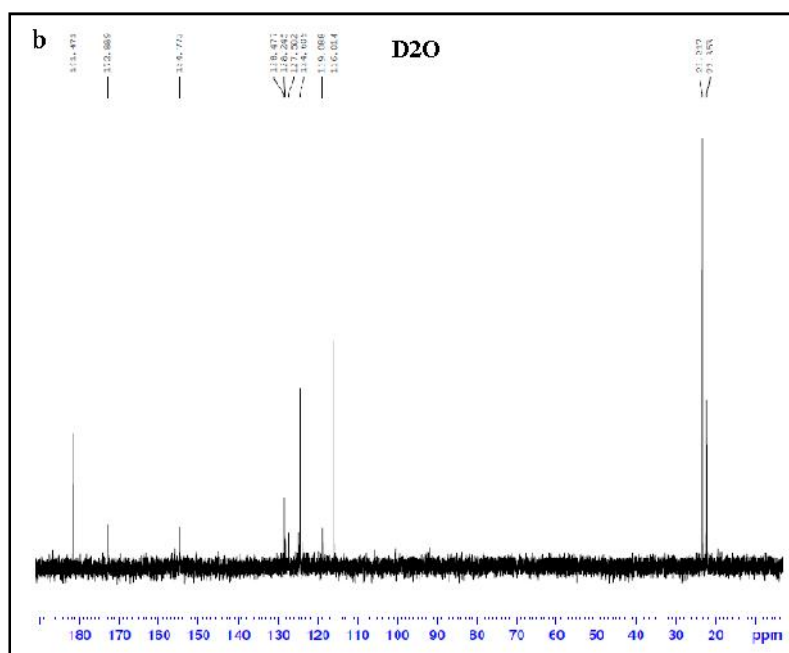
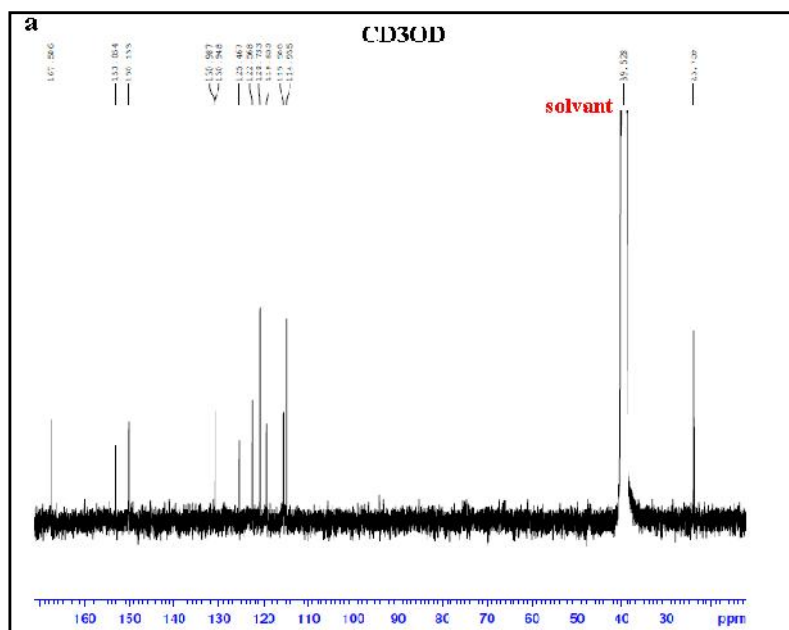


Fig. 2. 13 : Spectres RMN de ¹³C des complexes paracétamolatos C1 (a) et P1 (b)

2.2.2.2.4. Etude par spectrophotométrie UV-visible

L'environnement local de l'ion métallique dans les complexes est déterminé par la comparaison du spectre du ligand avec celui du complexe.

Les spectres UV-visibles des complexes sont représentés dans la figure 2.14. Ils mettent en évidence hormis les transitions intraligand $\pi \rightarrow \pi^*$ et $n \rightarrow \pi^*$, des transitions peu intenses pouvant convenir à des transitions $d \rightarrow d$ intra métallique.

Le glissement de la position des bandes intra ligand dans les complexes permet de confirmer la coordination du paracétamol à l'ion métallique.

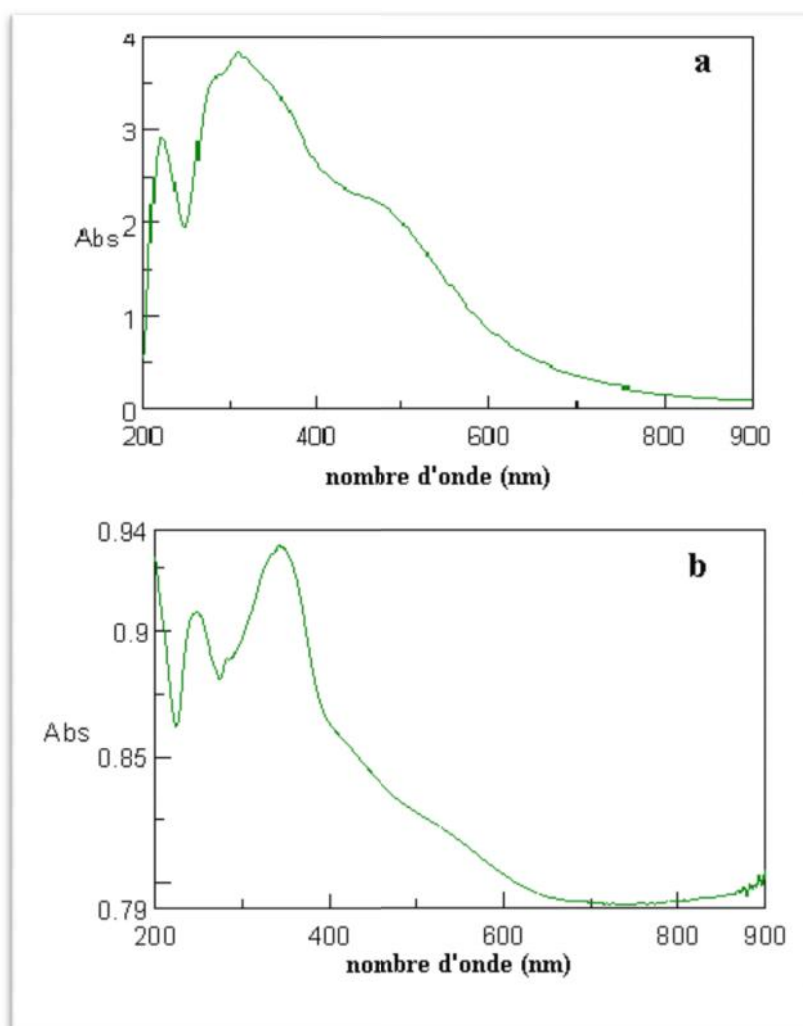
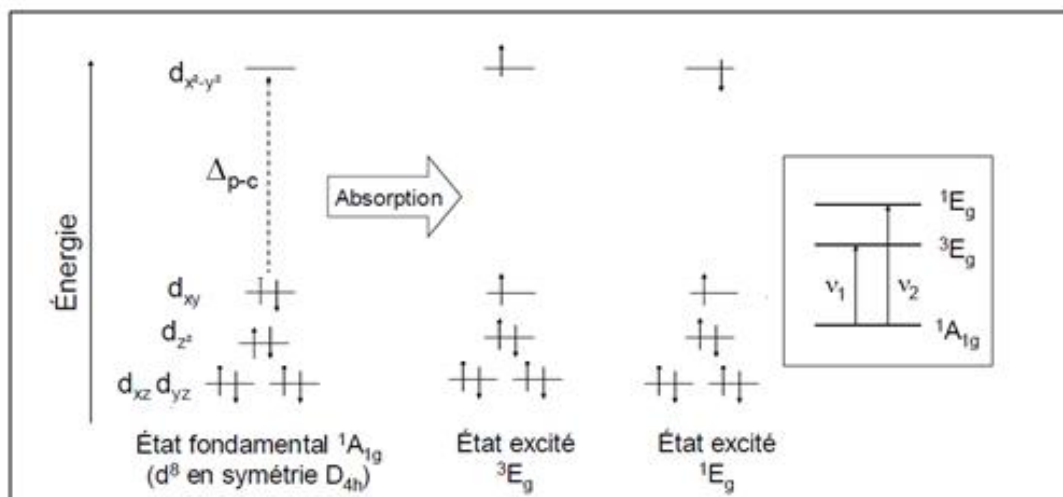


Fig. 2.14 : Spectres électroniques d'absorption du complexe C1 à l'état solide (a) et du complexe P1 en solution dans l'éthanol (b)

✓ Le spectre du complexe C1 présente une large bande autour de 20000 cm^{-1} renfermant les transitions ${}^2B_{2g} \rightarrow {}^2E_{1g}$ et ${}^2B_{2g} \rightarrow {}^2A_{1g}$ caractéristiques de la géométrie carrée plane d'une configuration d^9 [8].

Les bandes de grandes énergies à 33333 et 45455 cm^{-1} sont assignées aux transitions intra ligand.

✓ Le spectre du complexe P1 est typique des complexes plan carrés de Pd(II), de configuration d^8 [7, 9]. Dans un tel environnement, les orbitales d se scindent selon le schéma ci- dessous [10].



L'orbitale $d_{x^2-y^2}$ reste vide, et constitue la LUMO du système, alors que la HOMO est l'une des orbitales d interaxiales. Les transitions d→d représentées sur la figure sont interdites par la règle de Laporte, elles auront donc une faible intensité sur les spectres électroniques d'absorption par rapport à celles des transitions de transfert de charge (MLCT ou LMCT) ou des transitions intra ligand.

La transition d-d permise de spin $^1A_{1g} \rightarrow ^1E_g$ symbolisée par ν_2 , est d'intensité (coefficient d'absorption molaire) et d'énergie supérieure à celle interdite par le spin $^1A_{1g} \rightarrow ^3E_g$. Pour le complexe P1, la transition vers le triplet se situe à 18182 cm^{-1} , alors que la transition singulet-singulet se trouve à 23810 cm^{-1} . Ces attributions sont en totale conformité avec ceux rapportés par la littérature [11]. Les bandes plus énergiques, localisées à 40000 et 31250 cm^{-1} , reviennent aux transitions intra ligand.

2.2.2.2.5. Etude par ATG

Une étude thermogravimétrique menée sur les deux chélates a permis l'enregistrement des courbes représentées sur la figure 2.15.

L'examen des deux courbes met en évidence deux pertes successives autour de 200 et $400 \text{ }^\circ\text{C}$, allouées aux molécules du paracétamol (rappelons cependant ici, que dans le ligand libre, une seule perte, en une seule étape est enregistrée).

La courbe ATG du complexe C1 (Fig. 2.15 a) présente, dans le domaine de températures exploité, plusieurs pertes massiques correspondant à un total avoisinant $77,62\%$. Partant de

l'hypothèse que le résidu final obtenu à 600° C pourrait se formuler comme 2 CuO, la perte enregistrée conviendrait parfaitement à la valeur calculée sur la base de la formulation structurale proposée pour le complexe, à savoir 78,12 %.

L'examen de la figure 2.16 b représentant la courbe d'ATG du complexe P1 révèle une perte massique totale d'environ 55,25%.

Cette perte peut se justifier si nous admettons que le produit de calcination formé correspondrait à 2 Pd (la perte est alors estimée à 55,53%).

Dans ces conditions, la perte de 14,42% (la valeur calculée est 14,62%) enregistrée entre 40 et 110°C convient parfaitement à la perte des deux ions OH⁻ et des deux molécules d'eau d'hydratation.

Ces résultats viennent conforter ceux de l'analyse élémentaire, et renforcent l'hypothèse structurale des complexes.

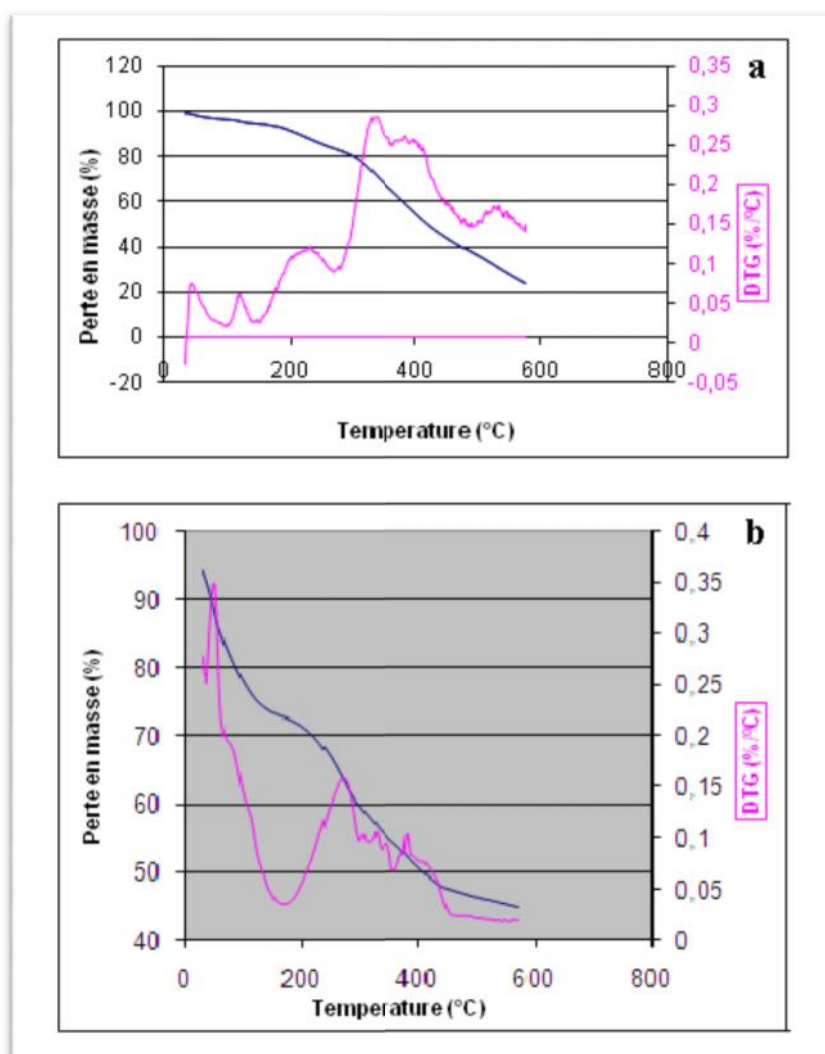


Fig. 2.15 : Courbes ATG des complexes C1 (a) et P1 (b)

2.2.2.3. Caractérisation des complexes indométacinatos : Complexes C2 et P2

Les résultats des analyses effectuées sur les deux complexes C2 et P2 permettent d'émettre les formulations respectives suivantes : $\text{Cu}_2(\text{L}^2)_4$ et $\text{Pd}_2(\text{HL}^2)_2(\text{OH})_4$. La nature neutre des complexes explique l'insolubilité de ces derniers dans l'eau et leurs faibles valeurs de conductivité molaires. D'autre, part, leurs points de fusion $>400^\circ\text{C}$, laisse supposer une nature polymérique ; nature assurée par l'établissement de liaisons hydrogènes intermoléculaires s'établissant entre les différents O et H.

La structure du complexe C2 est similaire à celle rapportée [12-15] pour un complexe similaire à base d'ibuprofène et ses dérivés ou d'aspirine.

L'identification par les différentes méthodes spectrales et l'analyse élémentaire des complexes nous a permis de proposer les structures illustrées ci-dessous (Fig. 2.16).

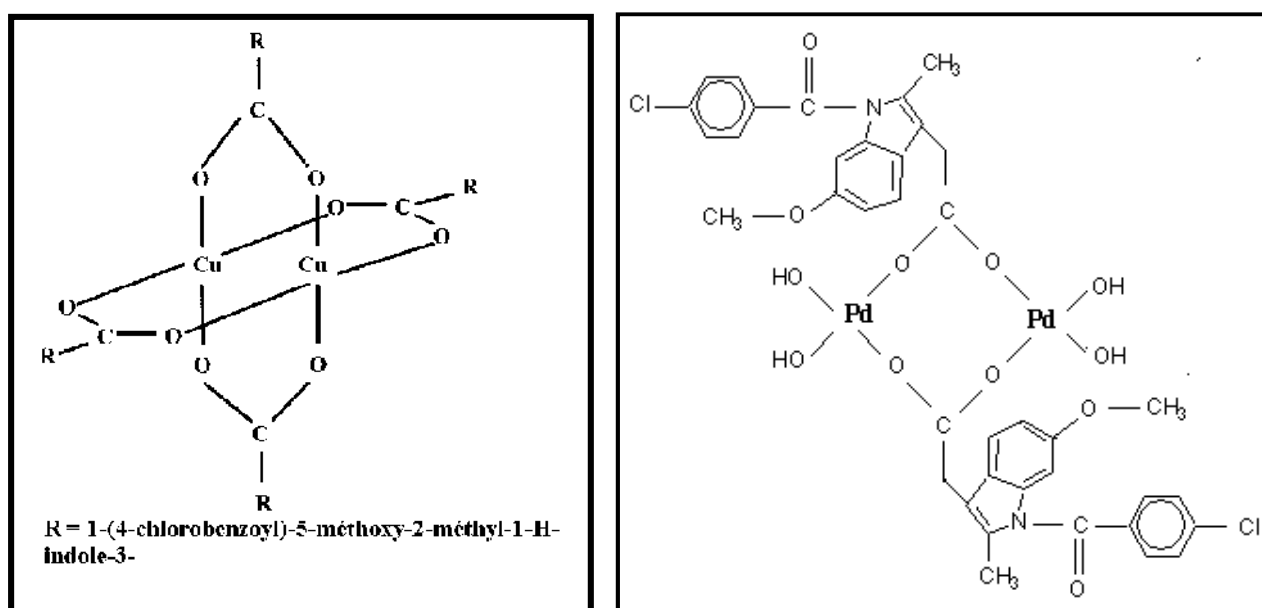


Fig. 2.16 : Structures plausibles des complexes C2 (a) et P2 (b)

2.2.2.3.1. Etude par spectroscopie IR

Les spectres IR des complexes, par comparaison à celui du ligand, mettent en évidence les bandes caractéristiques de l'indométacine (HL^2), ceci traduit la coordination de la molécule organique à l'ion métallique. La figure 2.17 représentant le spectre du complexe indométacinato de cuivre est donnée à titre d'exemple pour illustrer cette étude.

La vibration de la liaison C=O du groupement carboxylique, initialement à 1719 cm^{-1} , se retrouve sur les spectres des complexes à 1680 et 1604 cm^{-1} respectivement, pour les complexes C2 et P2. D'autre part, l'apparition d'une nouvelle vibration sur les spectres IR, autour de 1400 cm^{-1} représentant la $\nu_{(\text{OCO})_{\text{sym}}}$ prouve la coordination de l'ion carboxylate à l'ion métallique

La largeur de la bande OH sur le spectre du complexe P2 est en faveur de liaisons hydrogènes intra et/ou intermoléculaires ce qui conforte notre hypothèse de formation de pont hydrogènes assurant une nature polymérique.

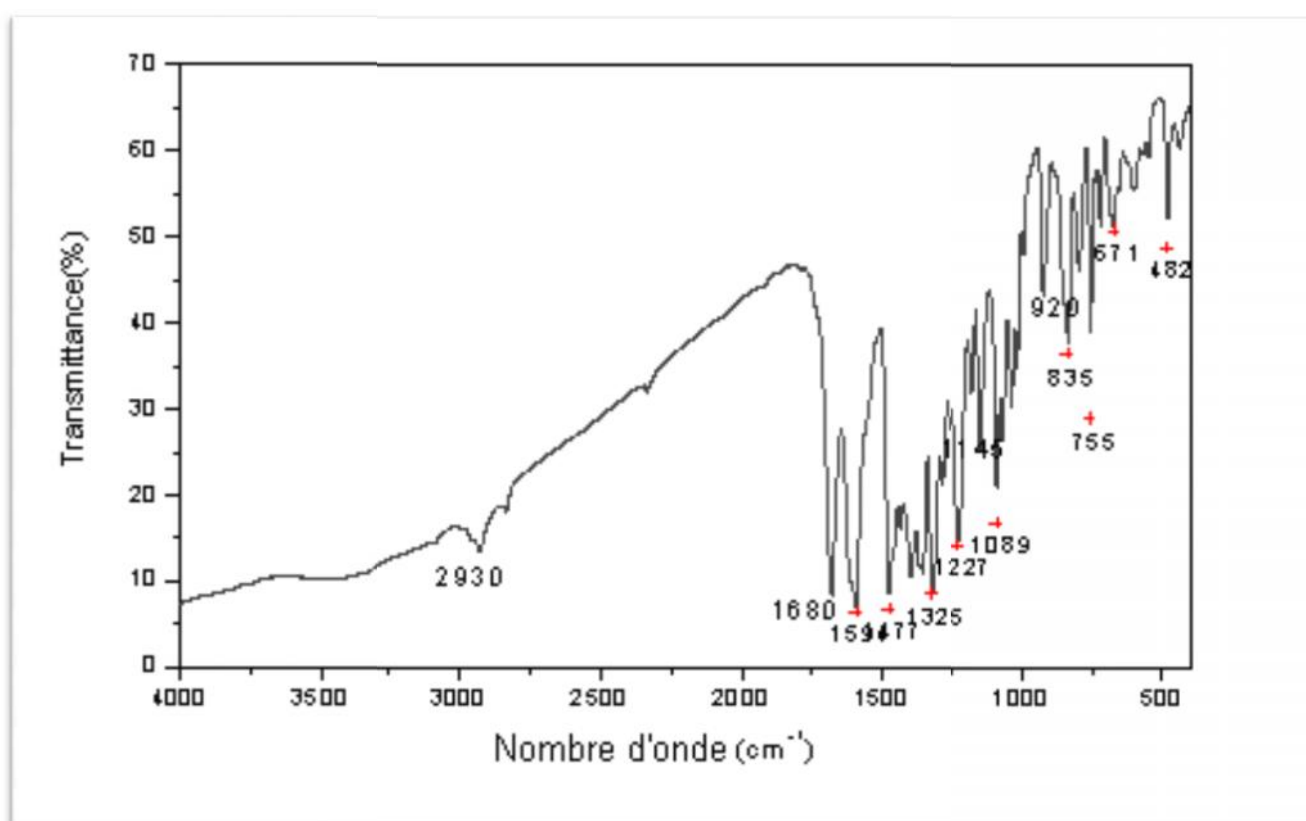


Fig. 2.17 : Spectre IR du complexe C2 en pastille de KBr

Du fait de la complexation, de nouveaux pics, imputables aux vibrations de valence des liaisons métal-ligand, sont mis en évidence sur le spectre IR. Dans le domaine $600\text{-}400\text{ cm}^{-1}$, apparaissent les pics décrivant Cu-O et Pd-O, respectivement, à 460 et 500 cm^{-1} . Les résultats de cette étude sont regroupés dans le tableau 2.11.

Tableau 2.11 : Principales bandes de vibrations IR des complexes C2 et P2 en pastilles de KBr (cm⁻¹).

Bandes (cm ⁻¹) et attributions	v(OH)	v(CH ₃)	v(C=O) carboxyl.	v(C=O) amide	v(C=C-H)	δ(CH ₃)	v(CO) éther
Indométacine	3150	3000- 2965	1719	1692	1590 1479 1456	1399 _{asym} 1359 _{sym}	1029
Complexe C2	3300 intermol.	2930- 2900	1700 épau	1610 épau	1594 1545 1477	1350 _{asym} 1325 _{sym}	1089
Complexe P2	3443	2800- 2700	1680	1604	1570 1500 1435	1389 _{asym.} 1354 _{sym}	1096

*épau : épaulement ; intermol : intermoléculaire

2.2.2.3.2. Etude par RMN du carbone 13

La faible solubilité des deux complexes dans les solvants communs pour l'étude par RMN du carbone 13, a rendu impossible cette investigation. Seules les résonances du solvant sont mises en évidence comme le montre le spectre du complexe C2 (Fig. 2.18).

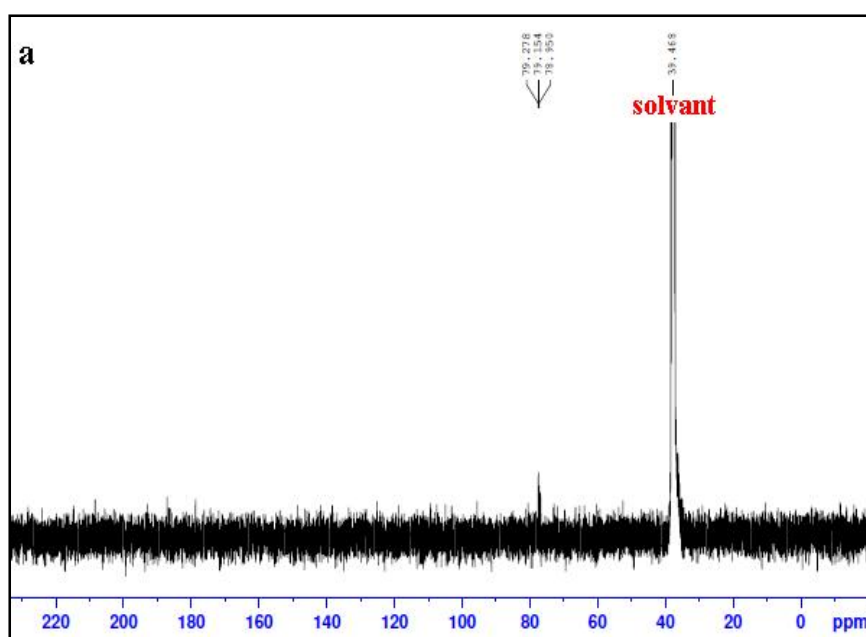


Fig. 2.18 : Spectre RMN de ¹³C du complexe indométacinato C2 dans le DMSO

2.2.2.3.3. Etude par RMN du proton

L'allure des spectres RMN de ^1H des complexes (Fig. 2.19) confirme l'existence de la molécule organique au sein des complexes.

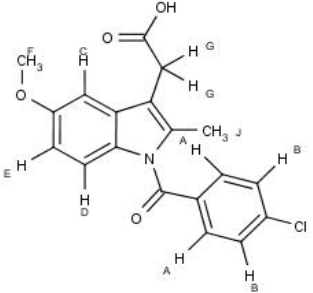
Pour le complexe C2, et dans le domaine de fréquences exploré, toutes les résonnances inhérentes à l'indométacine sont présentes tout en subissant un conséquent déblindage.

Pour le complexe P2, le même constat est fait. En effet, tous les pics de l'indométacine sont dédoublés soulignant ainsi l'existence, au sein du chélate de deux molécules d'indométacine dont les protons résonnent à des fréquences relativement différentes.

Nous attribuons cette situation à une probable déformation du carré du complexe induisant des contraintes et des diffusions des nuages électroniques.

Sur la base des formulations structurales des complexes, les signaux relevés sur les spectres sont relatés dans le tableau 2.12.

Tableau 2.12 : Résultats de l'analyse par RMN du proton des complexes C2 et P2.

Formule	HL ² dans CD ₃ OD/ δ (ppm)	C2 dans DMSO/ δ (ppm)	P2 dans DMSO/ δ (ppm)
	A 7.68 (2H)	A 7.83, 7.81 (2H)	OH lié 8.31 (4H)
	B 7.55 (2H)	B+C+D+E 7.29, 7.27, 7.31, 7.29 (5H)	A 7.97, 7.95 (2H) 7.85, 7.83 (2H)
	C 6.99 (1H)	F 3.79 (1H)	B 7,64, 7.59 (2H)
	D 6.90 (1H)	E 3.71 (1H)	7,30, 7.28 (2H)
	E 6.66 (1H)	F 3.69 (1H)	C 7.35 (1H)
	F 3.79 (3H)	G 3.45 (2H)	7.30, 7.28 (1H)
	G 3.37 (2H)	J 2.04 (3H)	D 7.17, 7.15 (1H) 7.06, 7.04 (1H)
	J 2.30 (3H)		E 6.98, 6.92 (1H) 6.79, 6.74 (1H)

Les spectres UV-visibles des complexes sont représentés dans la figure 2.20. Ils mettent en évidence hormis les transitions intraligand $\pi \rightarrow \pi^*$ et $n \rightarrow \pi^*$, des transitions peu intenses pouvant convenir à des transitions $d \rightarrow d$ intra métallique.

Le glissement bathochrome (vers les faibles fréquences) de la position des bandes intra ligand dans les complexes permet de confirmer la coordination de l'indométacine à l'ion métallique.

✓ Le spectre du complexe C2 présente une large bande autour de 16666 cm^{-1} renfermant les transitions ${}^2B_{2g} \rightarrow {}^2E_{1g}$ et ${}^2B_{2g} \rightarrow {}^2A_{1g}$ caractéristiques de la géométrie carrée plane d'une configuration d^9 [8].

Les bandes de grandes énergies à 26316 et 40000 cm^{-1} sont assignées aux transitions intra ligand.

✓ Le spectre du complexe P2 est typique des complexes plan carrés de Pd(II), de configuration d^8 [7, 9].

La transition $d-d$ permise de spin ${}^1A_{1g} \rightarrow {}^1E_g$, est d'intensité (coefficient d'absorption molaire) et d'énergie supérieure à celle interdite par le spin ${}^1A_{1g} \rightarrow {}^3E_g$. Ainsi, la transition vers le triplet se situe à 19230 cm^{-1} , alors que la transition singulet-singulet se trouve à 23256 cm^{-1} . Ces attributions sont en totale conformité avec ceux rapportés par la littérature [11]. Les bandes plus énergiques, localisées à 40000 et 32250 cm^{-1} , reviennent aux transitions intra ligand.

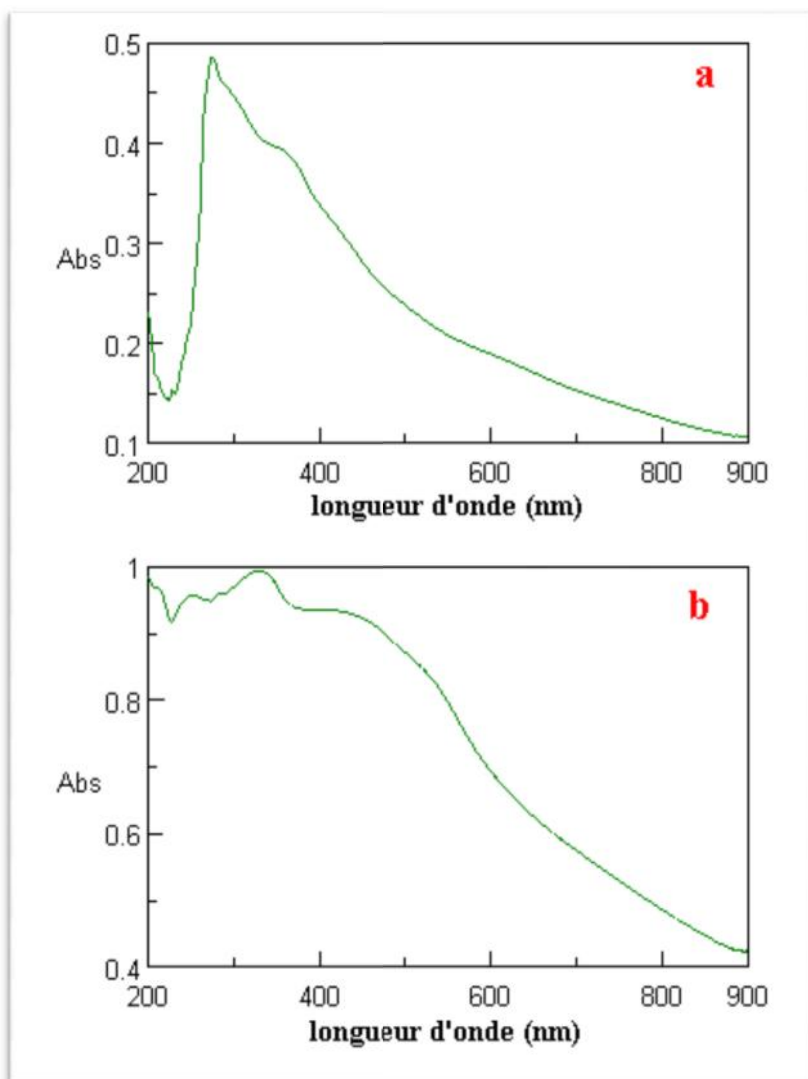


Fig. 2. 20 : Spectres électroniques d'absorption du complexe C2 (a) et du complexe P2 (b) en solution dans l'éthanol

2.2.2.3.5. Etude par ATG

Une étude thermogravimétrique menée sur les deux complexes a permis l'enregistrement des courbes représentées sur la figure 2.21.

L'examen des deux courbes met en évidence deux pertes successives autour de 200 et 400 °C, allouées aux molécules médicamenteuses (rappelons cependant ici, que dans le ligand libre, une seule perte, en une seule étape est enregistrée).

La courbe ATG du complexe C2 (Fig. 2.21 a) présente, dans le domaine de températures exploité, plusieurs pertes massiques correspondant à un total avoisinant 56%). Cette perte ne peut se justifier que si l'on admettait que la décomposition du complexe était partielle et que le résidu final obtenu à 600°C pourrait se formuler comme $\text{CuO} + \text{Cu}(\text{L}^2)_2$; la perte

enregistrée conviendrait parfaitement à la valeur calculée sur la base de la formulation structurale proposée pour le complexe, à savoir 55,12 %.

L'examen de la figure 2.21 b, représentant la courbe d'ATG du complexe P2 révèle une perte massique totale d'environ 74%.

Cette perte convient parfaitement à la perte estimée à 75,43% (sur la base de la formulation structurale proposée) si nous admettons que le produit de calcination formé correspondrait à 2 PdO.

Ces résultats viennent conforter ceux de l'analyse élémentaire et renforcent l'hypothèse structurale des complexes.

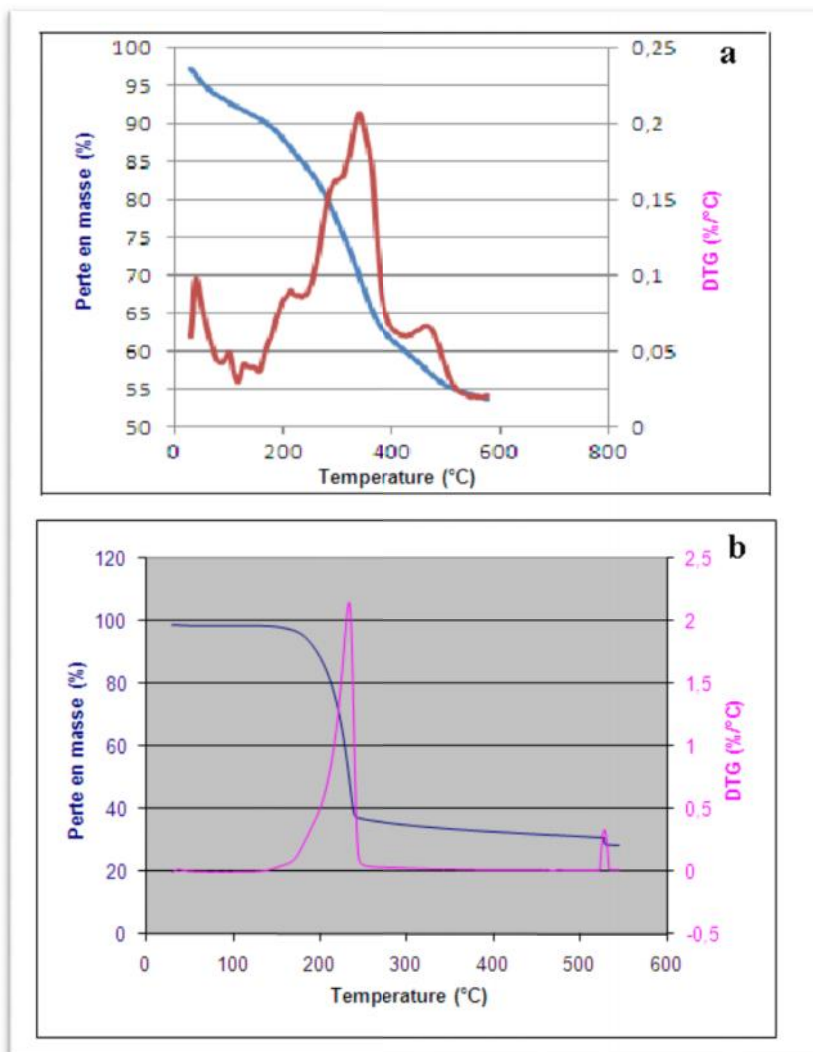


Fig. 2.21 : Courbes ATG des complexes C2 (a) et P2 (b)

Bibliographie et Sitographie

- [1] http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi
- [2] http://sdbs.riodb.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi
- [3] Geary W.J. « The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterisation of coordination compounds », *Coordination Chemistry Reviews*, (1970), 82.
- [4] Ahmed Iman T. « Spectroscopic, thermal and electrochemical characterization of synthesized divalent transition metal complexes with cysteine and 4-substituted thiosemicarbazides », *Transition Metal Chemistry*, **32** (2007), 674.
- [5] Chandra S. and Saneetika X., « Spectroscopic, thermal and electrochemical characterization of synthesized divalent transition metal complexes with cysteine and 4-substituted thiosemicarbazides », *Spectrochim. Acta*, **60** (2004), 147.
- [6] Efanov V. I., Fomichev V. V. and Buslaeva T. M., « IR absorption spectra of acido complexes of palladium with hexamethylenetetramine », *Žurnal neorganiceskoj himii A*, **2** (1986), 520.
- [7] Bekheit M. M., Elewady Y. A. and Taha F. I., « Synthesis and characterisation of palladium(II) complexes derived from aromatic thiosemicarbazides derivatives », *Bulletin de la Société Chimique de France A*, **2** (1991), 178.
- [8] Lever A. B. P., *Inorganic Electronic Spectroscopy*, Elsevier, Amsterdam, (1968).
- [9] Levasseur-Thériault G., « Spectroscopie sous pression de complexes plans carrés de palladium(II) et de platine(II): effets intra- et intermoléculaires mémoire » Mémoire pour l'obtention du diplôme Maître ès Sciences (M. Sc.) en Chimie Université de Montréal, (2006).
- [10] http://www.enseignement.polytechnique.fr/profs/chimie/Pascal.Le-Floch/chi553/CHI553_cours2].
- [11] Grey J. K. and Reber I. S., « Absorption and luminescence spectroscopy of transition metal compounds: from coordination geometries to excited-state properties », *C. Inorg. Chem.*, **42** (2003), 6503.
- [12] Frazier, D. R., Lynch S. K. and Carlisle G. O., « Synthesis and magnetic properties of bis[2-(4-isobutylphenyl)propionato]copper(II) ». *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*, **43** (1981), 11.
- [13] Abuhijleh A. L., « Mononuclear and binuclear copper(II) complexes of the anti-inflammatory drug ibuprofen : synthesis, characterization and catecholase-mimetic activity » . *J. Inorg. Biochem*, **55** (4) (1994), 255.
- [14] Latif A., Abuhijleh A. L., « Synthesis and characterization of copper-ibuprofenate complexes with 2,2'-bipyridine and 1,10-phenanthrolines and their hydrolytic activities in phosphate diester cleavage », *Polyhedron*, **16** (4) (1997), 733.

[15] Weder J. E., Dillon C. T., Hambley T. W., Kennedy B. J., Lay P. A., Biffin J. R., Regtop H. L. and Davies N. M., « Copper complexes of non-steroidal anti-inflammatory drugs : an opportunity yet to be realized », *Coord. Chem. Rev.*, **232** (2002), 95.

3. Application

Introduction

Notre motivation initiale lorsque nous avons entrepris ce travail était d'examiner les modifications que peut apporter le métal aux propriétés d'une molécule organique ou biologique lorsque cette dernière lui est coordonnée. L'intérêt était de montrer que la chimie bio-inorganique bien qu'elle soit une discipline assez jeune, elle connaît actuellement un essor particulier. En effet, cela ne fait que cinq décennies que l'on applique systématiquement les principes de la chimie inorganique pour élucider le rôle que jouent les métaux dans les systèmes biologiques [1]. Cette rapide évolution résulte, entre autres, du développement de méthodes spectroscopiques performantes qui permettent d'appréhender la structure, le comportement et la réactivité des biomolécules, qu'elles soient ou non en interaction avec des métaux [2-4]. Grâce à cette avancée, le rôle essentiel que jouent les espèces métalliques dans les processus biologiques est maintenant clairement établi [2, 5].

Le choix de molécules médicamenteuses comme biomolécules est délibéré. En effet, ces molécules font l'objet d'études longues et rigoureuses avant leur mise sur le marché et leurs propriétés sont scrupuleusement cataloguées.

De même, le choix de tester ces molécules comme composés antibiotiques ou bactéricides in vitro est dicté par la disponibilité et la facilité des procédures et des tests rapides et directs considérés comme des tests analytiques répondant à certaines conditions essentielles :

- . une réalisation rapide,
- . une obtention précoce de résultats,
- . une utilisation aisée sans interférence sur la qualité du résultat.

Les bactéries retenues sont des bactéries fréquentes en pathologie humaine telles que le *Staphylococcus*, l'*Escherichia coli*, le *Microccus luteus* et le *Bacillus subtilis*.

3.1. Quelques généralités sur les antibiotiques

Un antibiotique est une substance antibactérienne produite par des micro-organismes (champignons et bactéries) ou de synthèse chimique capable d'inhiber la multiplication ou détruire les microorganismes.

La classification des antibiotiques peut se faire selon :

- ✓ **l'origine** : élaboré par un organisme (naturel) ou produit par synthèse (synthétique ou semi synthétique).

- ✓ **le mode d'action** : paroi, membrane cytoplasmique, synthèse des protéines, synthèse des acides nucléiques.
- ✓ **le spectre d'activité**: liste des espèces sur lesquelles les antibiotiques sont actifs (spectre étroit ou large).
- ✓ **la nature chimique** : très variable, elle est basée souvent sur une structure de base (ex : cycle β lactame) [6-8].

3.2. Activité antibactérienne

C'est une méthode de mesure « in vitro » du pouvoir antibactérien des composées. La technique utilisée est la technique de contact direct qui compte deux méthodes, la méthode des puits et la méthode de diffusion également appelée méthode des disques. Nous avons opté pour la dernière. Bien que cette méthode soit ancienne ; elle est néanmoins toujours d'actualité puisqu'elle est encore utilisée fréquemment dans les laboratoires de bactériologie pour la mesure du pouvoir antibactérien des antibiotiques de synthèse.

Le principe consiste à placer la culture de bactéries en présence du ou des antibiotiques et à observer les conséquences sur le développement et la survie de celle-ci. On peut par exemple placer plusieurs pastilles imbibées d'antibiotiques sur une souche bactérienne déposée dans une boîte de Petri. Il existe trois types d'interprétation selon le diamètre du cercle qui entoure le disque d'antibiotique : souche ou bactérie sensible, intermédiaire ou résistante.

3.2.1. Principe de la méthode des disques

C'est une vieille méthode pour mesurer le pouvoir antibactérien des antibiotiques de synthèse (Fig. 3.1). La méthode est appelée aromatoگرامme par référence à l'antibiogramme, la seule différence est que l'antibiotique est remplacé par les composés étudiés (l'aromatoگرامme est à la phytothérapie ce que l'antibiogramme décrit par la pharmacopée française des antibiotiques est à la médecine) [9]. Inspiré de la méthode de SHROEDER et MESSING (1949), l'aromatoگرامme consiste à utiliser des disques de papier filtre imprégnés dans les solutions et placés à la surface des géloses ensemencées. Après incubation, les diamètres d'inhibition sont mesurés en mm ; ils correspondent aux zones où les germes avaient été inhibés ou détruits par la diffusion de composés.

La sensibilité [10, 11] d'un germe est :

- ✓ **Nulle (-)** pour un diamètre inférieur ou égal à 8 mm.
- ✓ **Sensible (+)** pour un diamètre compris entre 9 et 14 mm.
- ✓ **Très sensible (++)** pour un diamètre entre 15 et 19 mm.
- ✓ **Extrêmement sensible (+++)** pour un diamètre supérieur ou égal à 20 mm.

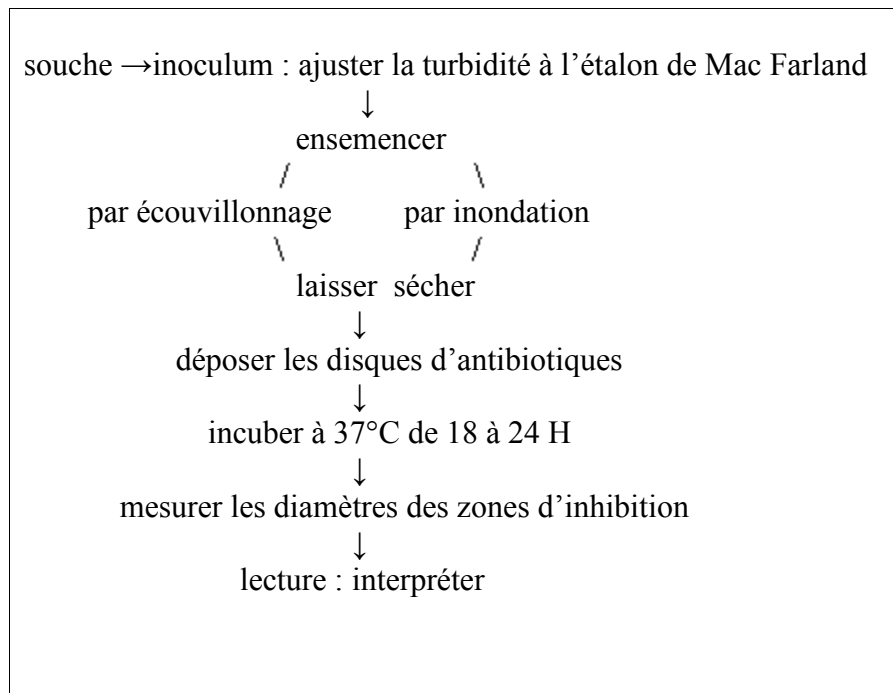


Fig. 3.1 : Principe de réalisation de tests antibactériens

3.2.2. Méthodologie

3.2.2.1. Matériel

- Milieu de culture en fonction des germes milieu Moeller Hilton
- Etalons de turbidité ou échelle de Farland [11]
- Ecouvillons stériles, pipettes stériles

3.2.2.2. Protocole expérimental

L'activité antibactérienne s'effectue en suivant un protocole minutieux réalisé en plusieurs étapes énumérées ci-dessous :

- Préparation de l'inoculum
- Ajustement de la turbidité de l'inoculum

- Ensemencement des boites
- Disposition des disques
- Lecture des diamètres des zones d'inhibition
- Interprétation

- **Préparation de l'inoculum**

- ✓ **Préparation de pré culture**

Les tests antibactériens doivent être effectués sur des bactéries issues de cultures jeunes (18 à 24 heures). La réactivation des souches est effectuée par ensemencement de l'espèce bactérienne dans un milieu liquide. Après incubation pendant 24 heures à 37°C, un deuxième repiquage est réalisé dans des boites Pétri contenant de la gélose nutritive (GN) puis, incuber à 37°C pendant 18 heures.

- ✓ **Préparation de la suspension bactérienne**

Prélever une colonie de bactérie avec la pipette, transvaser dans un tube contenant 2.5 ml de l'eau physiologique : émulsionner les colonies sur le bord du tube ensuite agiter.

Ajuster la densité de l'inoculum à celle de l'étalon 0.5 Mac Farland en y ajoutant soit un fragment de colonie, soit de l'eau physiologique.

Selon Mac Farland, on admet qu'une densité comprise entre 0.08 et 0.1 correspond à une concentration de 10^7 à 10^8 germes/ml.

Les deux tubes doivent être de même type et placés cote à cote et éclairés de même façon.

- **Ajustement de la turbidité de l'inoculum**

Selon les familles bactériennes

Entérobactérie : 10^6 UFC : diluer l'inoculum (0.5 Mac Farland) à 1/100.

Staphylococcus : 10^7 UFC : diluer l'inoculum (0.5 Mac Farland) à 1/10.

- **Ensemencement des boites**

- Inondation préconisée
- Ecouvillonnage
 1. Tremper un écouvillon stérile sec dans inoculum
 2. Eliminer l'excès d'inoculum (en pressant l'inoculum et en faisant rouler contre les parois du tube au dessus du niveau du liquide).

3. Ensemencement en stries sérés sur toute la surface de la boites trois fois avec une rotation de 120° de la boîte dans chaque ensemencement puis à la fin toujours avec l'écouvillon de faire passer sur le bord de la gélose en faisant le tour en droite et gauche
4. Laisser Sécher la boîte pendant quelques minutes à température ambiante le couvercle étant fermé
5. Incuber à $35-37^\circ$ (pour staphylococcus incuber à 30°C)

- **Choix et disposition des disques**

Le choix des disques se fait selon le genre de bactéries testées ou même l'espèce de souches pour tester la sensibilité à des substances pharmacologiques préalablement.

- **Disposition des disques**

Disposer les disques à l'aide d'une paire de pince ou d'un distributeur de disques. Bien flamber la pince avant chaque utilisation et laisser refroidir un peu pour que ça ne tue pas les bactéries

Respecter 25 à 30 mm entre les disques sur une boites de 90 mm disposer au max 7 disques.

Appuyer doucement sur chaque disque pour assurer un contact uniforme avec le milieu

Avant les 30 mn qui suivent la préparation, mettre les boites à 37° pendant 16 à 18 heures.

- **Lecture**

- ✓ Faire la lecture le lendemain
- ✓ Mesurer et noter le diamètre de chaque zone d'inhibition en mm (Fig. 3.2)
- ✓ Les résultats seront interprétés en fonction des diamètres critiques figurant dans les tableaux d'interprétation fournis par les fabricants des disques

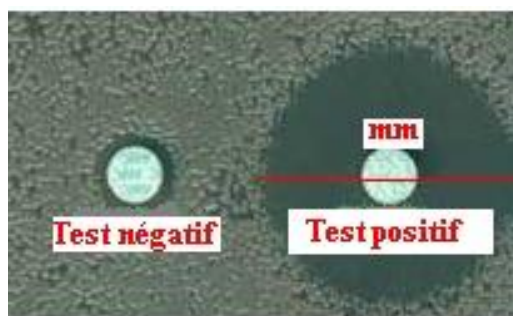


Fig. 3.2 : Aspect des disques après incubation

2.2. Résultats et discussion

Les résultats de cette étude sont regroupés dans le tableau 3.1 ci-dessous.

Tableau 3.1 : Résultats des tests antibactériens

Composé	<i>Micrococcus luteus</i> Gram-positif	<i>Bacillus subtilis</i> Gram-positif	<i>Staphylococcus aureus</i> Gram-positif	<i>Escherichia coli</i> Gram-négatif
Paracétamol	Test négatif (-)	Test négatif (-)	Test négatif (-)	Test négatif (-)
Indométacine	Test négatif (-)	Test négatif (-)	Test négatif (-)	Test négatif (-)
Complexe C1 (0.045g/4ml)	Test positif (++) 19 mm	Test positif (++) 14 mm	Test positif (+++) 20 mm	Test négatif(-)
Complexe C2	Test négatif (-)	Test négatif (-)	Test négatif (-)	Test négatif (-)
Complexe P1	Test négatif (-)	Test négatif (-)	Test négatif (-)	Test négatif (-)
Complexe P2	Test négatif (-)	Test négatif (-)	Test négatif (-)	Test négatif (-)

L'examen de ces résultats met en exergue clairement l'aptitude antibactérienne du complexe cuivrique avec le paracétamol.

Il est clair que la coordination du cuivre, et seulement du cuivre, à cette molécule analgésique à l'origine, a complètement modifié ses caractéristiques et ses propriétés thérapeutiques en le transformant en composé antibactérien et dont l'aptitude est presque aussi performante que celle d'un antibiotique puissant telle la spiramycine qui, dans les conditions opératoires

avoisinentes affiche les mêmes résultats (pour une concentration de 75 µg/ml on enregistre une inhibition de 29 mm).

Il devient clair que la parité métal-coordinat impose une nouvelle identité aux éléments de base constitutifs. En effet, l'ion métallique comme le ligand peuvent perdre leurs caractéristiques individuelles en faveur d'une nouvelle.

Bibliographie

- [1] Halpern, J. and Raymond, K. N. « At the interface of inorganic chemistry and biology », *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, **100 (7)** (2003), 3562.
- [2] Gray H. B. « Biological inorganic chemistry at the beginning of the 21st century », *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **100(7)** (2003), 3563.
- [3] Lehnert N., George S. D. and Solomon E. I. « Recent advances in bioinorganic spectroscopy », *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **5(2)** (2001), 176.
- [4] Hoffman B. M. « Electron-nuclear double resonance spectroscopy (and electron spin-echo envelope modulation spectroscopy) in bioinorganic chemistry », *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **100(7)** (2003), 3575.
- [5] Holm R. H. Kennepohl P. and Solomon E. I. « Structural and functional aspects of metal sites in biology », *Chem. Rev.*, **96** (1996), 2239.
- [6] Gademann K., Hintermann T. and Schreiber J. V. « β -Peptides: Twisting and Turning », *Curr. Med. Chem.*, **6(10)** (1999), 905.
- [7] Ojima I., Lin S. and Wang T. « Recent Advances in the Medicinal Chemistry of Taxoids with Novel β -Amino Acid Side Chains », *Curr. Med. Chem.*, **6(10)** (1999), 927.
- [8] Elander R. P. « Industrial production of β -lactam antibiotics », *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **61** (2003), 385.
- [9] Girault G. and Mary M. R « le guide de l'aromathérapie », Edition Albin Michel Paris. (2009).
- [10] Duraffourd C., Dhervicourt L. and Laparaz J. C. « Examen de Laboratoire Galénique : éléments thérapeutiques synergiques », T.1. 2ème Edition. Masson. Paris (1990).
- [11] Ponce A. G., Fritz R., Del Valle C. and Roura S. I. « Antimicrobial activity of essential oils on the native microflora of organic Swiss chard », *Lebensmittel-Wissenschaft und Technologie*, **4** (2000), 500.

Conclusion générale

L'intérêt original de ce travail était de montrer le rôle crucial et incontournable des métaux dans les molécules qui en contiennent. Pour cela, nous avons adopté une démarche très simple qui consistait à greffer un métal sur des molécules biologiquement actives et d'évaluer, dans un second temps l'activité des composés obtenus tout en la comparant à celle des molécules mères, en l'occurrence des molécules médicamenteuses.

Le travail de synthèse que nous avons mené avec succès s'est soldé par l'obtention de nouveaux composés de métaux de transition, à savoir le cuivre et le palladium.

La caractérisation structurale des complexes a nécessité l'emploi de plusieurs techniques spectrales.

Les études IR et RMN du proton furent concluantes quant à la coordination des ligands aux centres métalliques.

L'environnement immédiat du centre coordinateur a été formellement identifié dans chaque composé par spectrophotométrie UV-visible. En effet, la position et le nombre des bandes intramétalliques des transitions d-d étant spécifique à chaque coordination.

Dans la seconde partie de ce travail, nous nous sommes intéressés à l'application de nos complexes comme agents antibactériens.

L'étude montre que la parité métal-coordonat impose une nouvelle identité aux éléments de base constitutifs. En fait, l'ion métallique comme le ligand peuvent perdre leurs caractéristiques individuelles en faveur d'une nouvelle : celle du complexe.

Pour finir, il est clair que l'intérêt porté aux complexes inorganiques n'est pas sans raison car la complexité du lien métal-ligand est loin d'être parfaitement comprise, complexité qui se manifeste dans une variété d'effets propres à la chimie de coordination inorganique ou organométallique.

La thématique abordée sera poursuivie afin de valoriser ces composés et de trouver de nouvelles applications. Elle sera également élargie à d'autres éléments et d'autres ligands