

N° d'ordre :

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

UNIVERSITE MOULOU D MAMMERI DE TIZI-OUZOU

Faculté des Sciences
Département de Chimie



Domaine : **Science de la matière**
Filière : **Chimie**
Spécialité : **Chimie pharmaceutique**

Mémoire de Master

Thème

**Synthèse, caractérisation et évaluation du pouvoir
antioxydant des complexes mixtes de cuivre(II) et de
nickel(II) avec des ligands bidentates.**

Présenté par :
SAADI Yasmina

BEN BELKACEM Katia

Soutenu publiquement, le 12/07/2022, *devant le Jury composé de :*

M^{me} BENFEDDA Baya	Professeur	UMMTO	Présidente
M^{me} BOUGHERRA Hadda	MCB	UMMTO	Encadreur
M^r BERRADJ Omar	MCA	UMMTO	Co-encadreur
M^{me} KICHOU Nora	MCA	UMMTO	Examinatrice

Session 2021 / 2022

Remerciements

On remercie d'abord Dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé, le courage et la patience pour mener à bien notre travail.

*Nous remercions le professeur **ADKHIS Ahmed**, directeur du laboratoire de physique et chimie des matériaux (LPCM) de l'UMMTO de nous avoir accueillis au sein de son laboratoire.*

*Nos vifs remerciements sont adresser à madame **BOUGHERRA Hadda** et son époux **BERRADJ Omar** pour leur encadrement, leur généreuse disponibilité et pour leur grande professionnalité. Ils ont su mettre à disposition leurs connaissances pour nous permettre d'avancer dans notre recherche, nous avons énormément appris.*

*On remercie madame **BENFEDDA Baya** qui nous fait le grand honneur de présider ce jury de soutenance.*

*On remercie également madame **KICHOU Nora**, d'avoir accepté de faire partie de jury de notre soutenance et de bien voulu évaluer ce modeste travail.*

On tient à remercier tout le personnel du laboratoire de physique et chimie des matériaux qui a contribué à l'accomplissement de ce travail de mémoire.

Enfin, on tient à exprimer vivement nos remerciements avec une profonde gratitude à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce projet, car un projet ne peut pas être le fruit d'une seule personne.

Dédicaces

Dieu Merci.....

A nos parents

A nos frères et sœurs

A notre chère amie Sabrina

Liste des abréviations

Ade : adénine

A : ampère

°C : Degrés Celsius

DMF : diméthylformamide

DMSO : diméthylsulfoxyde

g : gramme

H2dmg : diméthylglyoxime

IR : Infra-Rouge

L M : ligand-métal

Lys-cl : lysine monochloridrique

M : mole par litre

Met : méthionine

ml : Millilitre

mmol : millimole(s)

NaOH : Hydroxyde de sodium

nm : nanomètre

Ω : ohm

P.F : point de fusion

pHi : pH isoélectrique

R : rendement

S : siemens

T : température

Tyr : tyrosine

UV : ultra-violet

ΛM : conductivité molaire

Liste des figures

Figure I.1. Isolement, extraction et structure de la curcumine.	5
Figure I.2. Les différentes structures de la curcumine.	6
Figure I.3. Structure de la diméthylglyoxime.	7
Figure I.4. Structure de la lysine monochloridrique.....	8
Figure I.5. Structure de la méthionine.	9
Figure I.6. Structure de la tyrosine.	9
Figure I.7. Structure de l'adénine.	10
Figure II.1. Dispositif de synthèse des complexes.	17
Figure II.2. Dispositif expérimentale de la filtration des complexes.	18
Figure II.3. Principe de fonctionnement d'un spectromètre UV-visible.	22
Figure III.1. Spectre IR du complexe [Ni(Cur)(Ade)].	29
Figure III.2. Spectre IR du complexe [Cu(Cur)(Met) ₂].	29
Figure III.3. Spectre IR du complexe [Ni(Hdmg)(Lys-Cl)].	30
Figure III.4. Spectre UV-Visible du complexe [Ni(Cur)(Tyr)].	34
Figure III.5. Spectre UV-Visible du complexe [Cu(Cur)(Lys-Cl) ₂].	34
Figure III.6. Spectre UV-Visible du complexe [Cu(Hdmg)(Lys-Cl) ₂].	35
Figure III.7. Micrographie du complexe [Ni(Cur)(Ade)].	36
Figure III.8. Micrographie du complexe [Cu(Cur)(Ade) ₂].	36
Figure III.9. Micrographie du complexe [Ni(Cur)(Tyr)]	37
Figure III.10. Micrographie du complexe [Cu(Cur)(Tyr) ₂]	37
Figure III.11. Micrographie du complexe [Cu(Cur)(Met) ₂]	37
Figure III.12. Micrographie du complexe [Cu(Cur)(Lys-Cl) ₂].	37
Figure IV.1. Mécanisme réactionnel du test DPPH [•]	39
Figure IV.2. Activité anioxydante des complexes en utilisant le dosage DPPH	41

Liste des tableaux

Tableau I.1. Propriétés physico-chimiques du nickel.	3
Tableau I.2. Propriétés physico-chimiques du cuivre.	4
Tableau I.3. Propriétés physico-chimiques de la diméthylglyoxime.	7
Tableau I.4. La classification des acides aminés.	8
Tableau I.5. Propriétés physico-chimiques des acides aminés utilisés.	9
Tableau I.6. Propriétés physico-chimiques de l'adénine.	10
Tableau II.1. Les solvants utilisés.	18
Tableau II.2. Les réactifs utilisés.	19
Tableau III.1. Propriétés physiques et chimiques des complexes	25
Tableau III.2. Données IR caractéristiques (cm^{-1}) des ligands.	27
Tableau III.3. Données IR caractéristiques (cm^{-1}) des complexes	28
Tableau III.4. Données des spectres d'absorption électroniques des ligands.	32
Tableau III.5. Données des spectres d'absorption électroniques des complexes.	33

Table des matières

Introduction	1
---------------------------	---

Chapitre I : Synthèse bibliographique

I.1. Aperçu théorique sur les métaux de transition:	3
I.1.1. Nickel	3
I.1.1. 1. Propriétés physico-chimiques	3
I.1.2. Cuivre :	4
I.1.2.1. Propriétés physico-chimiques	4
I.2. Aperçu théorique sur les ligands	5
I.2.1. Curcumine	5
I.2.1.1. Structure de la curcumine	5
I.2.1.2. Propriétés physico-chimique	6
I.2.1.3. Propriétés biologiques	6
I.2. 2. Diméthylglyoxime:	7
I.2.3. Acides Aminés	8
I.2.3.1. Lysine monochloridrique	8
I.2.3.2. Méthionine	9
I.2.3.3. Tyrosine	9
I.2.4. Propriétés physico-chimiques des acides aminés utilisés	9
I.2.5. Adénine :	10
I.3. Aperçu théorique sur les complexes	11
I.3.1. Définition d'un complexe	11
I.3. 2. Complexes synthétisés avec les ligands utilisés	11

Chapitre II: Techniques expérimentales

II.1. Appareillages et techniques de synthèse des complexes	17
II .1.1. Dispositif de synthèse des complexes	17
II .1.2. Filtration	18

II .1.3. Réactifs et solvants utilisés	18
II .2. Méthodes d'analyses et de caractérisation des complexes	19
II .2.1. Analyse conductimétrique	19
II .2.2. Point de fusion	20
II .2.3. Spectrométrie infrarouge	20
II .2.4. Spectroscopie UV-Visible	21
II .2.5. Microscopie électronique à balayage	22

Chapitre III: Synthèse et caractérisation des complexes

III.1. Synthèse des complexes	23
III.2. Propriétés physico-chimiques des complexes	25
III.3. Etudes des spectres infrarouges des complexes	26
III.4. Etude des spectres d'absorption électronique des complexes	32
III.5. Analyse par microscopie électronique à balayage	36

Chapitre IV: Etude antioxydante

IV.1. Définition des antioxydants	38
IV.2. Radical libre	38
IV.3. Méthode d'étude de l'activité antioxydante	39
IV.4. Résultats et discussion de l'activité antioxydante des complexes	40
Conclusion	42



Introduction

Alfred Werner (1866-1919, prix Nobel en 1913), un chimiste alsacien qui a passé une grande partie de sa vie à Zürich, est considéré comme le fondateur de la chimie de coordination [1]. Cette dernière est une discipline qui associe le plus souvent la chimie inorganique et la chimie organique [2]. Elle a connu un développement important, non seulement dans le domaine de la chimie structurale, des applications analytiques, mais également en raison des propriétés biologiques ou thérapeutiques d'un certain nombre de complexes [3].

L'étude des complexes de métaux de transition a attiré l'attention de nombreux chercheurs. Ces complexes ont retenu beaucoup d'attention à cause de leur rôle dans le développement de la chimie inorganique [4].

C'est en 1893 que Werner eut l'inspiration de définir le composé de coordination comme un complexe qu'est un édifice poly atomique constitué d'un atome central auquel sont liés des molécules appelées ligands [5]. Il est caractérisé par sa géométrie qui dépend de son indice de coordination. Les métaux de transition avec leur sous couches **d** incomplètes jouent un rôle important dans la formation et la stabilité des complexes [6].

Il existe une panoplie de ligands utilisés pour la synthèse des composés de coordinations. Ces composés peuvent être des composés organiques, des amines, des ions ou des molécules ayant des sites riches en électrons. Parmi ces ligands, figurent les acides aminés qui représentent les unités des protéines et les bases azotées qui sont des molécules entrant dans la composition des acides nucléiques (ADN et ARN) [7]. Ces deux types de ligands ont une grande aptitude à donner des complexes avec les métaux de transition.

D'autres ligands comme les dioximes et les polyphényles ont, aussi, leur importance dans la synthèse des complexes de métaux de transition. Parmi ces ligands la diméthylglyoxime et la curcumine, anciennement connus se lient à l'ion central, respectivement par les deux azotes de fonction oximes pour la diméthylglyoxime et les oxygènes des groupements carbonyle en forme énol de la curcumine.

Dans la littérature, beaucoup de travaux ont été effectués sur les complexes de métaux de transition avec des acides aminés et des bases azotées, et également la curcumine et la diméthylglyoxime comme ligands [8 ;9].

Cependant, dans notre recherche bibliographique nous avons constaté que très peu de travaux ont été réalisés sur la synthèse de complexes mixtes, en particulier ceux de cuivre et de nickel coordonnés avec des acides aminés ou bases azotées et la curcumine ou encore des acides aminés et la diméthylglyoxime.

Pour ces raisons, nous nous sommes intéressés à la synthèse et à la caractérisation de nouveaux complexes mixtes de Cu(II) et de Ni(II) avec la curcumine et la diméthylglyoxime comme ligands principaux, et les bases purique (adénine) ou acides aminés (tyrosine méthionine et la lysine monochlorodrique) comme ligands secondaire.

En plus de l'introduction et la conclusion générale, le plan adapté pour la présentation de ce travail est organisé comme suit :

- Le premier chapitre est consacré à la partie théorique et à la recherche bibliographique.
- Dans le deuxième chapitre, nous avons décrit les techniques et protocoles expérimentaux mises en œuvre pour réaliser ce travail.
- Le troisième chapitre est réservé à la synthèse et à la caractérisation des complexes.
- Le quatrième chapitre présente l'activité antioxydante des complexes synthétisés.



*Synthèse
bibliographique*

I.1. Aperçu théorique sur les métaux de transition

Les métaux de transition regroupent tous les éléments présent dans le bloc d du tableau périodique, qui s'étend de la 3^{ème} colonne à la 12^{ème} colonne mais qui n'inclut pas les lanthanides ni les actinides. Les éléments de transition ont tous leurs orbitale s saturée, mais différent par leur orbitale **d** incomplète. C'est précisément cette orbitale qui, n'est pas remplie, permet aux métaux de transition de former des complexes avec des ligands non métalliques [6].

I.1.1. Nickel

Le nickel a été utilisé pendant des siècles avant sa découverte réelle. Le scientifique Suédois A.F.CRONSTEDT a isolé le métal du minerai de cuivre-nickel en 1751 [7].

Le nickel est un métal blanc, brillant et dur, c'est un élément de transition du bloc d le plus léger du groupe 8 [10,11].

L'élément nickel a cinq états d'oxydation Ni (- I, 0, + II, + III, + IV), le plus fréquent est Ni²⁺. Le Ni(II) se complexe et se chélate facilement avec un certain nombre de substances d'intérêt biologique ; il existe sous forme d'une solution de couleur verte $[\text{Ni}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ [12, 13].

L'ion Ni(II) joue un rôle important dans les processus biologiques et géochimiques ; les complexes de nickel présentent une activité antibactérienne et anticancéreuse [14].

I.1.1. 1. Propriétés physico-chimiques

Les propriétés du nickel sont illustrées dans le tableau suivant :

Tableau.I.1. Propriétés physico-chimiques du nickel.

Propriété	Nickel (Ni)
Numéro atomique	28
Famille	Métaux de transition
Groupe, Période, Bloc	VIII, 4, d
Aspect	Métallique blanc, argenté
Masse volumique (g/cm ³)	8,9 à 20°C
Masse molaire (g/mol)	58,69
Configuration électronique	[Ar] 4s ² 3d ⁸
Degré d'oxydation	+ II , + III
Point de fusion (°C)	1455

I.1.2. Cuivre

Le cuivre est le plus vieux métal au monde puisqu'il a été utilisé plus de 8000 ans avant ère dans de nombreuses régions de Proche-Orient. Le cuivre est le deuxième métal non-ferreux employé industriellement, derrière l'aluminium, pour ses propriétés remarquables [15,16].

Le cuivre ($Z=29$) est un élément de transition appartenant au même groupe du tableau périodique que l'or et l'argent, ces composés sont caractérisés par des niveaux électroniques 3d incomplets.

Ce métal est malléable, très ductile, et c'est le meilleur conducteur de la chaleur et de l'électricité après l'argent. Dans le système biologique, il est principalement retrouvé sous deux états redox Cu^+ et Cu^{2+} [16,17].

Dans la cellule, le cuivre joue un rôle fondamental. Il est cofacteur de nombreuses enzymes et de protéines impliquées dans la synthèse d'énergies ou entrant en jeu dans les processus antioxydants [18].

I.1.2.1. Propriétés physico-chimiques

Les propriétés du cuivre sont illustrées dans le tableau I.2.

Tableau.I.2. Propriétés physico-chimiques du cuivre.

Propriété	Cuivre (Cu)
Numéro atomique	29
Famille	Métaux de transition
Groupe, Période, Bloc	I, 4, d
Aspect	Rouge brun
Masse volumique (g/cm^3)	8,9 à 20°C
Masse molaire (g/mol)	63,546
Configuration électronique	$[\text{Ar}] 4s^1 3d^{10}$
Degré d'oxydation	+I, +II
Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$)	1085

I.2. Aperçu théorique sur les ligands

Le ligand, appelé aussi coordinat est un composé nucléophile soit chargé négativement ou neutre avec un doublet d'électrons libre, permettant d'attaquer facilement les centres de faible densité électronique, tel que les ions des métaux de transition [19].

I.2.1. Curcumine

La curcumine (diféruoylméthane), est un composé polyphénol, et un principe actif extrait du rhizome de la plante vivace curcuma (*curcuma longa*) (figure I.1), une plante originaire d'Asie [20,21].

La curcumine est isolée pour la première fois en 1815, sa structure en tant que diféruoylméthane a été établie en 1910 par Miłobe Dzka, Von Kostanecki et Lampe, sa structure chimique a été confirmée en 1973 par ROUGHLEY et WHITING, et la structure en solution n'a été confirmée qu'en 2007 par PAYTON et AL [22].

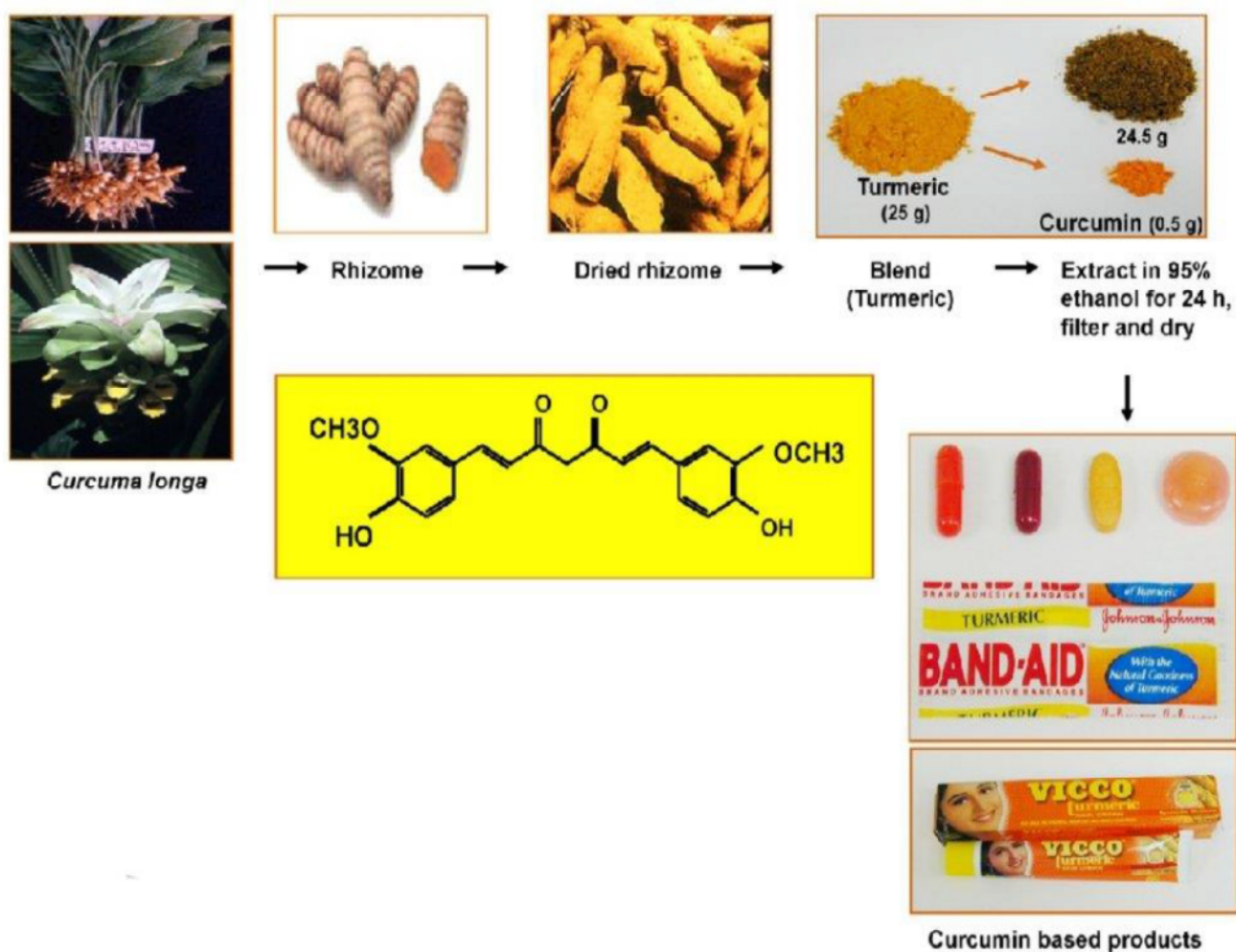


Figure I. 1. Isolement, extraction et structure de la curcumine.

I.2.1.1. Structure de la curcumine

La curcumine [nom chimique : 1,7-bis(4,hydroxy-3-méthoxyphényl)1,6-heptadiène-3,5-dione] et de formule brute $C_{21}H_{20}O_6$, existe sous la forme cétone dans les milieux à pH acide et neutre ; et sous la forme énoles dans les milieux à pH alcalin [20,22].

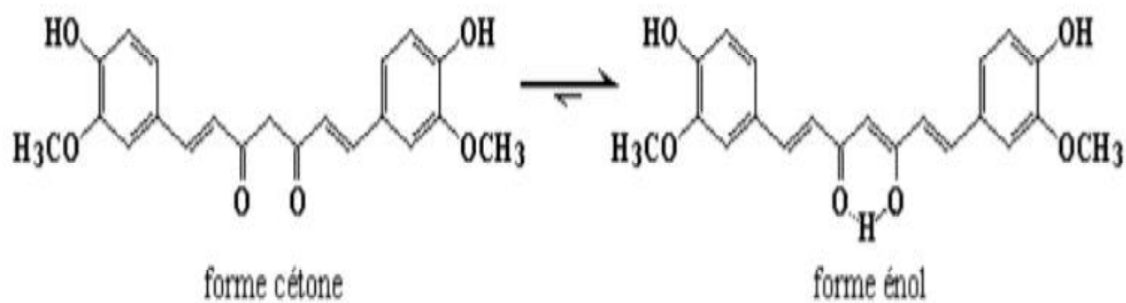


Figure I.2. Les différentes structures de la curcumine.

I.2.1.2. Propriétés physico-chimiques

La curcumine est un composé amphiphile car elle possède un centre et des extrémités polaires qui sont séparés par deux maillons insaturés apolaires.

La curcumine est facilement soluble dans l'éthanol, le diméthylsulfoxyde, l'acétone, le chloroforme et dans le corps gras ; mais elle est peu soluble dans l'eau. Elle agit comme un puissant donneur d'atomes d'hydrogènes, elle présente un poids moléculaire de 368,37 g/mol et un point de fusion de 183°C [22].

La curcumine prend une teinte jaune brillante à $2,5 < \text{pH} < 7$ et une couleur rouge à $\text{pH} > 7$ [20].

I.2.1.3. Propriétés biologiques

La recherche a révélé que la curcumine possède une gamme étonnamment large des propriétés bénéfiques, elle est un bon antioxydant, elle prévient l'oxydation de l'hémoglobine et inhibe la peroxydation des lipides, c'est un puissant antioxydant (active dix fois plus que la vitamine E), aussi la curcumine est efficace contre différentes maladies de la peau, notamment la carcinogénèse cutanée, le psoriasis, la sclérodermie et la dermatite [23].

De nombreux rapports suggèrent que la curcumine accélère la cicatrisation des plaies. En outre, elle prévient également la formation de cicatrices et joue un rôle dans la régénération musculaire après un traumatisme.

Il a été aussi démontré que la curcumine possède des effets antirhumatismaux, anti-arthritiques, antimicrobiennes, anticancéreuses, anti-inflammatoire et des effets cardioprotecteurs (La curcumine a été efficace contre l'athérosclérose et l'infarctus du myocarde) [24,25].

I.2. 2. Diméthylglyoxime

La diméthylglyoxime (figure I.3) est un composé chimique qui est décrit par la formule $\text{CH}_3\text{C}(\text{NOH})\text{C}(\text{NOH})\text{CH}_3$, son abréviation est le H_2dmg pour la forme neutre et Hdmg pour la forme anionique [26].

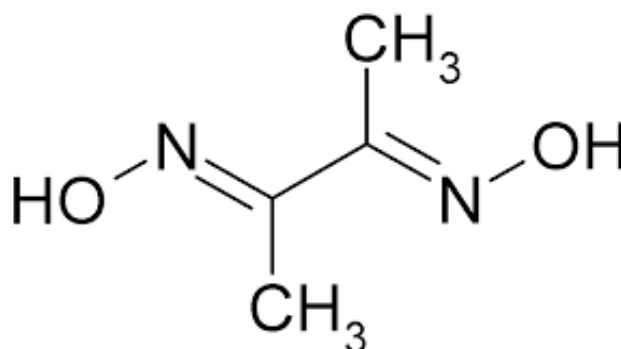


Figure I.3. Structure de la diméthylglyoxime.

Le H_2dmg est un ligand chélatant à une bonne capacité à former des complexes mono-, bi- ou trinucéaires, ses complexes de coordination présentent un intérêt catalytique en tant que catalyseurs [26,27].

Le tableau I.3 présente les propriétés physico-chimiques de la diméthylglyoxime.

Tableau .I.3. Propriétés physico-chimiques de la diméthylglyoxime.

Formule brute	Nom	Code	Masse molaire (g .mol ⁻¹)	T° de fusion (°C)	Densité (g/cm ³)	Solubilité dans l'eau
$\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$	Diméthylglyoxime	H_2dmg	116,12	240 à 241	1,37	Faible

I.2.3. Acides Aminés

Les acides aminés ou amino-acides, sont des molécules chimiques qui présentent deux fonctions: une fonction carboxylique COOH et une fonction amine primaire NH₂ [28].

Ils sont à la base de la constitution des protéines et autres peptides, en plus sont importants à la biosynthèse, au transport des neurotransmetteurs, et à d'autres processus biochimiques [29, 30].

Les acides aminés sont considérés comme des principaux agents complexant dans les milieux tampons d'ions métalliques et sont utilisés comme agents chélatants analytique [31].

Le tableau I.4 présente quelques acides aminés et leurs classifications.

Tableau. I.4. Classification des acides aminés.

Aliphatiques	Hydroxyles/Soufres	Cycliques	Aromatiques	Basique	Acides
Glycine	Sérine	Proline	Phénylalanine	Histidine	Acide aspartique
Alanine	Cysteine		Tyrosine	Lysine	Acide glutamique
Valine	Thréonine		Tryptophane	Arginine	
Leucine	Méthionine				
Isoleucine					

I.2.3.1. Lysine monochloridrique

La lysine monochloridrique (figure I.4) est l'un des acides aminés dibasique avec une longue chaîne carbone et une deuxième fonction amine [32].



Figure I.4. Structure de la lysine monochloridrique.

I.2.3.2. Méthionine

C'est l'un des acides aminés soufrés (figure I.5), il joue un rôle majeur dans la biosynthèse des protéines. Il possède une liaison trio-éther S-CH₃ ; il est apolaire. C'est également un antioxydant naturel [33].

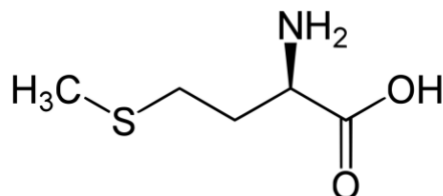


Figure I.5. Structure de la méthionine.

I.2.3.3. Tyrosine

Comme tout acide aminé, la tyrosine (figure I.6) est constituée des groupements COOH et NH₂ qui interviennent dans les liaisons peptidiques. Sa chaîne latérale est un noyau aromatique sur lequel est fixé un groupement hydroxyle. C'est un acide aminé aromatique et polaire. Elle est impliquée dans la production de dopamine, de noradrénaline et des hormones thyroïdiennes [33].

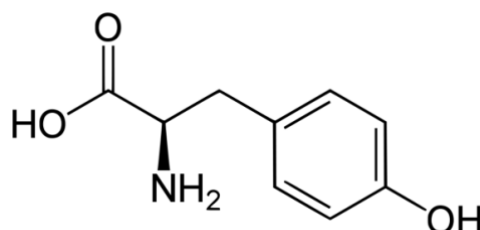


Figure I.6. Structure de la tyrosine.

I.2.4. Propriétés physico-chimiques des acides aminés utilisés

Les propriétés essentielles des acides aminés sont regroupées dans le tableau ci-dessous :

Tableau. I.5. Propriétés physico-chimiques des acides aminés utilisés.

Formule brute	Nom	Code	Masse molaire (g .mol ⁻¹)	T° de fusion (°C)	pH _i	pKa (COOH)	pKa (NH ₃ ⁺)
C ₆ H ₁₅ N ₂ O ₂ Cl	Lysine-Cl	Lys-Cl	182.65	224	-	-	-
C ₅ H ₁₁ NO ₂ S	Méthionine	Met	149.21	281	5.74	2.13	9.28
C ₉ H ₁₁ NO ₃	Tyrosine	Tyr	181.19	343	5.64	2.20	9.21

pH_i : potentiel hydrogène isoélectrique.

I.2.5. Adénine

Les bases puriques, principalement l'adénine et la guanine, sont les dérivés de la purine qui est constituée d'un cycle à 6 atomes de carbone conjugué à un cycle à 5 atomes d'azotes légèrement plus gros que les pyramides et sont les composés essentiels de l'ADN et d'ARN.

L'adénine est donc une molécule hétérocyclique possédant plusieurs atomes d'azotes associés en cycle avec des atomes de carbone. Elle est aussi l'un des quatre nucléotides présentent comme des éléments constitutifs de protéines [34].

L'adénine est un composé qui possède plusieurs utilités. Au cours de l'évolution, il semble que l'adénine est un composé apprécié par les organismes vivants de par son efficacité [35]

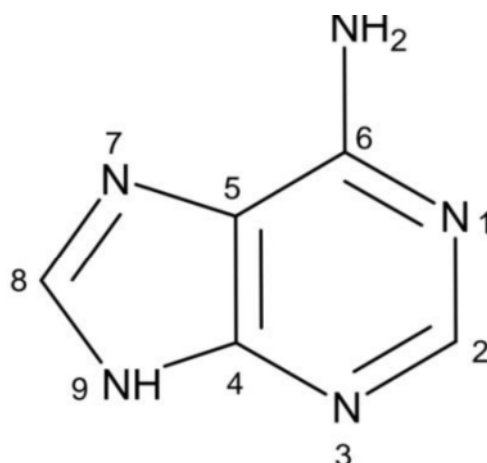


Figure I.7. Structure de l'adénine.

Le tableau I.6 présente les propriétés physico-chimiques de l'Adénine.

Tableau. I.6. Propriétés physico-chimiques de l'adénine.

Formule brute	Nom	Code	Masse molaire (g .mol ⁻¹)	T° de fusion (°C)	Densité (g/cm ³)	Solubilité dans l'eau
C ₅ H ₅ N ₅	Adénine	Ade	135,12	360 à 365	1,6	0,103 g / 100 ml

I.3. Aperçu théorique sur les complexes

I.3.1. Définition d'un complexe

Un complexe est un édifice poly-atomique constitué d'un cation métallique (moins fréquemment d'un atome métallique) central entouré d'ions ou molécules associés à l'atome central par des liaisons chimiques. Nous utilisons aussi le terme composé de coordination pour caractériser les complexes. Certains complexes sont constitués de plusieurs atomes centraux : on les appelle complexes polynucléaire.

L'ensemble des complexes ont une formule générale comme suit : $[MX_xLi]^z$

M : atome central (métal).

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

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

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

i : nombre de ligands de type L coordonnés.

x : nombre de ligands de type X coordonnés.

Dans la formule d'un complexe, on indique l'ion métallique en premier, suivi des ligands chargés négativement puis neutres et enfin ceux chargés positivement.

La classification des complexes se base sur le nombre d'ions (ou d'atomes) centraux qu'ils comportent. S'il comporte un seul ion central, ce sont des complexes monométalliques (on dit aussi mononucléaires). Si l'entité complexe comporte deux ou plusieurs ions métalliques on la désigne par les termes : bimétallique (binucléaire), trimétallique (trinucléaire), polymétallique (polynucléaire).

I.3.2. Complexes mixtes avec les ligands utilisés

➤ Avec la curcumine

La curcumine peut agir en tant que ligand chélateur vis-à-vis d'une variété des métaux de transitions pour former des complexes stables. Les dix dernières années les chimistes ont vu une augmentation spectaculaire des études portant sur la synthèse, la caractérisation et l'investigation biologique des complexes métalliques de curcumine.

• Des complexes de Cr(III), Mn(II), Fe(III), Co(II), Ni(II), Cu(II) et Zn(II) avec la Curcumine ont été synthétisés par **Moamen S. Refat**, ces complexes de formules $[Cr(Cur)_2(Cl)(H_2O)]2H_2O$, $[Mn(Cur)_2(H_2O)_2]2H_2O$, $[Fe(Cur)_2(Cl)(H_2O)]2H_2O$,

[Co(Cur)₂(H₂O)₂]6H₂O , [Ni(Cur)₂(H₂O)₂], [Cu(Cur)₂] et [Zn(Cur)₂]2H₂O ont été caractérisés par l'analyse élémentaire, la conductimétrie, les méthodes spectroscopiques, l'analyse de la diffraction des rayons X des échantillons en poudre et l'analyse thermique, ces complexes ont un point de fusion aigu rapporté on dessus de 280 C°.

Les données relatives aux activités antibactériennes et antifongiques du ligand curcumine et de ses complexes métalliques ont été introduites sous forme de diamètre de la zone d'inhibition (mm/mg d'échantillon). Les résultats de ces activités montrent que la curcumine et ses complexes n'ont pas enregistré d'inhibition significative contre quatre bactéries différentes, gram positif (*B. subtilis* et *S. aureus*), gram négatif (*E. coli* et *P. aeruginosa*) et deux souches de champignons *A. flavus* et *C. albicans* à l'exception du complexe de cobalt(II) qui présente une légère efficacité antibactérienne contre trois types de bactéries : *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*. L'activité biologique des complexes augmente avec l'augmentation de la concentration de la solution contenant les complexes et avec le caractère lipophile des complexes [36].

• Six complexes de formules chimiques [Cr(cur)₃],[Y(cur)₃], [La(cur)₃], [Pd(cur)₂], [Eu(cur)₃] et Ce(cur)₃], ont été synthétisés par **M.A-Subhan et coll.** Ces complexes ont été caractérisés par les méthodes spectroscopiques IR et UV-Visible ; les résultats ont montré que la curcumine est liée aux métaux d'une façon bidentate sous forme déportonnée. L'étude antibactérienne a indiqué que ces complexes ont une activités antibactérienne contre *Klebsiella pneumonia* , *Escherichia-Coli* et *E-psydomonus*.

Le complexe de Cr(III) a montré une meilleure activité antibactérienne par rapport aux autres complexes. Les complexes Y(III) et Pd(II) également montrent une petite activité contre les bactéries testées. Le complexe [Eu(cur)₃] a montré une excellente activité de clivage d'ADN [37].

• **Priya. R.S et coll.** ont synthétisé des complexes de curcumine avec Mn(II), Mg(II), Cu(II), Ni(II) et Co(II). La formule chimique des complexes obtenus est [M(Cur)(H₂O)Cl]. L'activité antioxydante des ces complexes était légèrement inférieure à celle de la curcumine libre.

La curcumine à l'état complexé conserve son comportement antioxydant, établissant ainsi l'importance du groupe phénolique dans le choix de son activité antioxydante. L'étude révèle la flexibilité à la formation de radicaux et qu'un piégeage suffisant du DPPH se produit par la formation d'ions phénoxyde [38].

➤ **Avec la diméthylglyoxime**

Une grande attention a été accordée à l'étude des complexes métalliques avec des ligands mixtes, au cours de ces dernières années, en raison de leurs larges applications dans divers domaines de l'activité chimique, et particulièrement en raison de leurs présences dans les systèmes biologiques.

• **H. Bougherra** a synthétisé de nouveaux complexes mixtes de cuivre(II) avec la diméthylglyoxime comme ligand principal, des acides aminés, les bases azotés et l'orthophénylènediamine comme ligands secondaires, $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{dmg})(\text{Trp})_2]$, $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{dmg})_2(\text{Glu})(\text{NO}_3)]$, $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{dmg})_2(\text{Gly})(\text{SCN})]\text{NO}_3$, $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{dmg})_2(\text{Pro})]2\text{NO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{dmg})(\text{Arg})(\text{NO}_3)]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{dmg})(\text{Val})(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]$, $[\text{Cu}_2(\text{Hdmg})(\text{Ade})(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]$, $[\text{Cu}_2(\text{Hdmg})(\text{Gua})_2(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]$, $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{dmg})(\text{Ade})(\text{NO}_3)_2]$, $[\text{Cu}(\text{Hdmg})(\text{Gua})(\text{NO}_3)]$, $[\text{Cu}(\text{Hdmg})(\text{OPD})(\text{NO}_3)]$ et $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{dmg})(\text{OPD})(\text{Br})_2]$.

Ces complexes ont été caractérisés par l'analyse élémentaire, la spectroscopie UV-Visible et IR ainsi que par la conductimétrie, cette dernière a révélée que la majorité de des complexes sont non électrolytes.

Les résultats de caractérisation par les méthodes spectroscopiques ont montrés que les complexes ont des géométries différentes (plan carré, pyramide à base carré et octaédrique). Une application électrochimique a été réalisée sur ces complexes pour étudier leurs propriétés redox. L'activité antibactérienne et antifongique des complexes a été déterminée en utilisant la méthode de diffusion sur disque. Les résultats de ces activités montrent que les complexes $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{dmg})_2(\text{Glu})(\text{NO}_3)]$ et $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{dmg})(\text{Val})(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]$ sont actifs contre les bactéries (*Escherichia coli* et *Bacillus cereus*) et contre la souche fongique (*Candida albicans*) comparés à l'antibiotique ampicilline utilisé comme contrôle positif pour l'activité antibactérienne [39].

• **Osunlaja, AA et coll.** ont synthétisé, en 2008, des complexes de diméthylglyoxime avec le Cu(II), Ni(II) et Co(II). Les formules obtenues sont : $[\text{Cu}(\text{Hdmg})_2]$ $[\text{Cu}(\text{Hdmg})_2(2\text{aph})(\text{H}_2\text{O})]$, $[\text{Cu}(\text{Hdmg})_2(\text{dea})_2]$, $[\text{Cu}(\text{Hdmg})_2(\text{MO})(\text{H}_2\text{O})]$, $[\text{Ni}(\text{Hdmg})_2]$, $[\text{Ni}(\text{Hdmg})_2(2\text{aph})(\text{H}_2\text{O})]$, $[\text{Ni}(\text{Hdmg})_2(\text{dea})_2]$, $[\text{Ni}(\text{Hdmg})_2(\text{MO})(\text{H}_2\text{O})]$, $[\text{Co}(\text{Hdmg})_2]$, $[\text{Co}(\text{Hdmg})_2(2\text{aph})(\text{H}_2\text{O})]$, $[\text{Co}(\text{Hdmg})_2(\text{dea})_2]$, $[\text{Co}(\text{Hdmg})_2(\text{MO})(\text{H}_2\text{O})]$. Avec 2aph : 2-aminophénol ; MO : l'acide molonique et dea : La diéthanolamine.

Tous les complexes synthétisés ont été caractérisés par l'analyse des métaux, le point de fusion, la conductivité, la spectroscopie IR et UV-visible. Les activités antimicrobiennes de ces complexes ont été testées sur *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Aspergillus niger* et *Aspergillus flavus*.

Les spectres infrarouges ont indiqué que les complexes se coordonnaient par l'intermédiaire des atomes d'azote des groupements oximes de la diméthylglyoxime et des atomes d'oxygène du 2-aminophénol ou l'acide molonique. Le criblage antimicrobien in vitro des complexes a montré qu'ils sont des agents antibactériens et antifongiques potentiels contre les microorganismes testés à 10 mg/ml. Les résultats ont montré qu'à une faible concentration 1mg/ml, il n'y avait aucune activité contre les deux bactéries. Alors qu'à 10 mg/ml seules l'acide molonique et la diméthylamine présentent une activité bactériostatique contre *E.coli*. En général, les complexes de Co(II) montrent la plus grande activité d'inhibition contre *S.aureus*, et *E.coli* suivi de Ni(II) et de Cu(II).

L'activité antifongique des ligands et des complexes ont montré différents schémas. Tous les ligands ont empêché la croissance des champignons à une concentration de 10mg/ml, mais de façon moins significative que 1mg/ml. Les complexes de Ni(II) ont montré une inhibition de la croissance de 100% contre *A.flavus* suivi de Co(II) puis de Cu(II). Le complexe $[\text{Co}(\text{Hdmg})_2]$ montre la plus faible activité de 37.5%.

Il a été observé que tous les complexes qui ont une activité antifongique à 75% provoquent la mutation des champignons. En général, *A. flavus* était plus sensible à tous les complexes de 10 mg/ml, et la complexation de l'ion de métal (II) avec le ligand pourrait être responsable de la mutation des champignons [40].

➤ avec les acides aminés

Ces dernières années, beaucoup de travaux ont été menés sur la chimie de coordination et de nombreux articles ont été publiés sur la complexation (métal-acide aminé) parce que ces complexes sont connus pour être des agents antibactériens et anti-inflammatoires. La coordination du métal avec l'acide aminé se fait soit par l'oxygène du groupement carboxylique soit par l'azote du groupement amine ou encore par les deux sites, ce qui forme des complexes très stables.

• **Dan Rucu et coll.** ont synthétisé en solution aqueuse des complexes du cobalt avec la lysine et la méthionine, les formules des complexes obtenus sont $[\text{Co}(\text{Lys H}_2\text{O})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ et $[\text{Co}(\text{Met H}_2\text{O})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Ces complexes ont été caractérisés par analyse élémentaire, analyse thermogravimétrique et différentielle, absorption atomique, IR et UV-VIS.

Les spectres IR montrent que les acides aminés agissent comme des ligands bidentates avec une coordination impliquant l'oxygène du carboxyle et l'atome d'azote du groupe amino. Les spectres électroniques confirment la symétrie locale octaédrique pour le cobalt.

Les complexes de cobalt, en particulier ceux avec la méthionine se sont avérés avoir la plus grande activité contre *Candida albicans* et *Saccaromices cerevisiae* [41].

• Un nouveau complexe polymère de zinc (II) de formule $\{[\text{Zn}(\text{tyr})_2(\text{H}_2\text{O})]\text{H}_2\text{O}\}_n$ contenant de la L-tyrosine a été préparé sous forme cristalline par Marek **Daszkiewicz et coll.** Ce complexe a été caractérisé par des méthodes de diffraction des rayons X, de spectroscopie électronique UV-Vis et de spectroscopie vibratoire IR-FIR. Le complexe a une géométrie octaédrique [42].

• **T. Rosu et coll.** ont synthétisé le complexe de Cu(II) avec la 2,2 bipyridine comme ligand primaire et la L-tyrosine comme ligand secondaire, sa formule est $[\text{Cu}(\text{bpy})(\text{L-Tyr})\text{NO}_3]3\text{H}_2\text{O}$.

Le complexe a été caractérisé par des angles RPE, une spectroscopie IR, des spectres électroniques, une analyse thermogravimétrique et une analyse élémentaire.

L'analyse du résultat indique que le complexe a une géométrie pyramide à base carré [43].

➤ Avec l'adénine

Les composés avec les bases azotés et leurs dérivés sont intéressants à cause de leur large domaine d'application. Ils jouent particulièrement un rôle significatif dans beaucoup de systèmes biologiques.

L'adénine se lie avec le métal à travers les atomes d'azote N3, N7, et N9 pour donner des complexes mononucléaires, la géométrie de ces complexes est variable. Généralement, le site de coordination le plus préféré du métal est N(9) car c'est le plus basique d'où une perte du proton résulte.

• **Beringhelli** et son équipe ont préparé une série de complexes avec l'adénine de formule générale $[ML_nCl_2]$ ($n = 1,2$) ($M = Co, Ni, Cu, Zn, Cd, Hg$) ($L = adénine, adénosine$), les propriétés magnétiques, électroniques et vibrationnelles ont été étudiées. Il a été constaté que la symétrie du champ du ligand est celle d'un tétraèdre déformé, alors que la géométrie des composés de Ni, Cd, Hg et Cu est celle d'un octaèdre déformé [44].

• **Hammud HH. et coll.**, ont préparé une série de nouveaux complexes de cuivre(II) avec l'adénine comme ligand primaire. Ces complexes de cuivre-adénine avec divers ligands (Cl^- , SCN^- , BF_4^- et acac) ont été synthétisés et caractérisés par analyse élémentaire, spectroscopie infrarouge et analyse thermique. Les formules de ces complexes sont : $[Cu(acac)(Hade)] H_2O$, $[Cu(Hade)_2Cl_2] 2H_2O$, $[Cu(acétate)(Hade)(SCN)] 0.5CH_3OH$, $[Cu(Hade)_2(BF_4)_2] 2EtOH$, $Cu_2(Hade)_4Cl_4 \cdot 2EtOH$ avec $EtOH = \text{éthanol}$, $acac = \text{acétylacétonate}$, $Hade = \text{adénine neutre}$ [45].

• Un complexe binucléaire de Cu(II) contenant à la fois de l'adénine et de la phénanthroline a été synthétisé, caractérisé et évalué par **FátimaMartel et coll.** pour son effet anticancéreux in vitro.

Le complexe $[Cu_2(\mu\text{-adenine})_2(\text{phen})_2(H_2O)_2]^{2+}$ a été identifié comme un agent anti-prolifératif puissant contre les cellules cancéreuses HeLa et Caco-2 [46].



***Techniques
expérimentales***

II.1. Appareillages et techniques de synthèse des complexes

II.1.1. Dispositif de synthèse des complexes

Les complexes de cuivre et de nickel ont été synthétisés en utilisant un montage expérimental avec un chauffage à reflux (figure II.1) permettant de chauffer un mélange réactionnel contenu dans un ballon, à pression atmosphérique et sans perte de matière. En effet, les vapeurs qui se dégagent se condensent et retombent dans le ballon pour participer à la transformation.

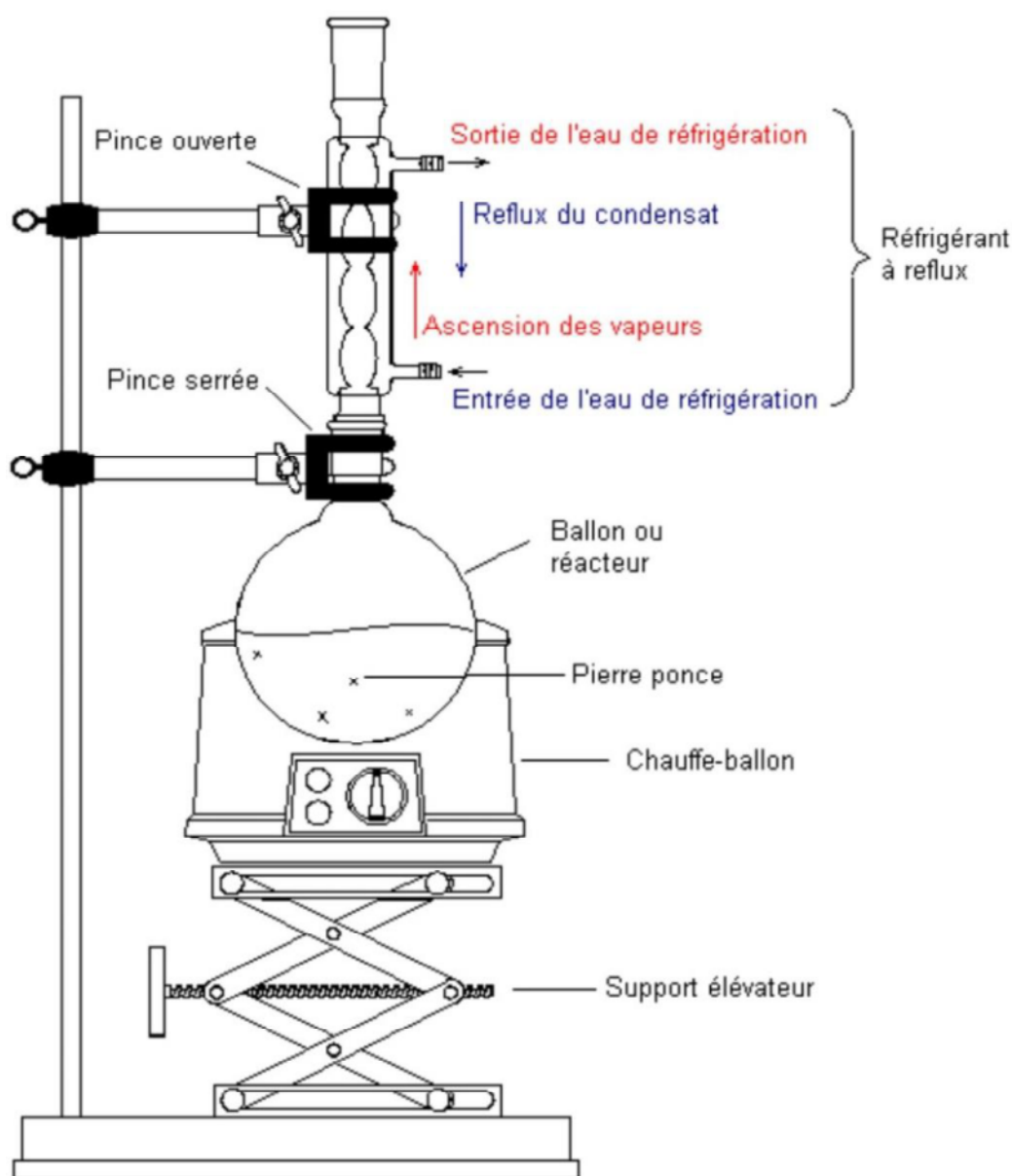


Figure II.1. Dispositif de synthèse des complexes.

II.1.2. Filtration

La filtration est un procédé de séparation permettant de séparer les constituants d'un mélange qui possède une phase liquide et une phase solide à travers un milieu poreux. Tous les précipités obtenus sont filtrés à travers un filtre en verre fritté de porosités 3 ou 4 (figure II.2).

Le filtre est maintenu par une bague en caoutchouc placée dans le col d'un erlenmeyer destiné.

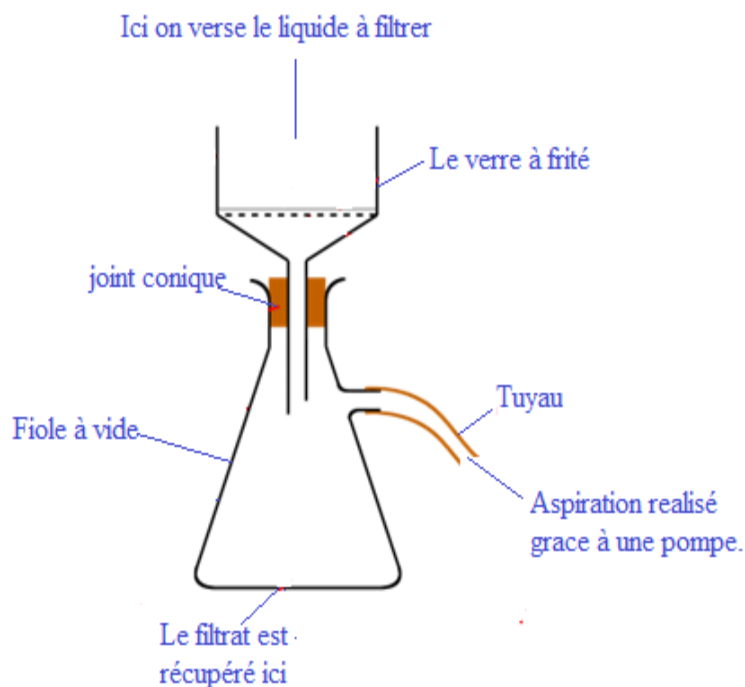


Figure II.2. Dispositif expérimentale de la filtration des complexes.

II.1.3. Réactifs et solvants utilisés

Les propriétés essentielles des solvants et réactifs utilisés dans notre travail de synthèse sont regroupés dans les tableaux II.1 et II.2.

Tableau II.1. Les solvants utilisés.

Solvant	Formule	Masse molaire (g/mol)	Densité	Pureté	Caractère
Ethanol	C ₂ H ₅ OH	46	0.79	96	Protique et polaire
Dimethylsulfoxyde	C ₂ H ₆ OS	78	-	90	Aprotique et polaire

Tableau II.2. Les réactifs utilisés.

Réactifs	Formule	Etat physique	Couleur	Masse molaire (g/mol)
Nitrate de cuivre	$\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	Poudre	bleu	241.6
Nitrate de nickel	$\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	Poudre	verte	290.79
Adénine	$\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_5$	Poudre	blanche	135.13
Méthionine	$\text{C}_4\text{H}_{11}\text{O}_2\text{SN}$	Poudre	blanche	149.21
Lysine chloridrique	$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$	Poudre	blanche	182.65
Diméthylglyoxime	$\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$	Poudre	blanche	116.12
Curcumine	$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_6$	Poudre	orange	368.38
Complexe de nickel avec la tyrosine	$[\text{Ni}(\text{Tyr})_3]$	Poudre	rose	600.26
Complexe de nickel avec l'adénine	$[\text{Ni}(\text{Ade})_2]4\text{H}_2\text{O}$	Poudre	rose	398.95
Complexe de cuivre avec la tyrosine	$[\text{Cu}(\text{Tyr})_2]$	Poudre	bleu	425.92
Complexe de cuivre avec la méthionine	$[\text{Cu}(\text{Met})_2]$	Poudre	gris	361.96

II.2. Méthodes d'analyses et de caractérisation des complexes

II.2.1. Analyse conductimétrique

La mesure de la conductivité σ d'une solution et de son évolution permet d'obtenir de nombreuses informations sur les phénomènes chimiques qui ont eu lieu au sein de la solution. La conductivité de la solution σ est liée à la conductivité ionique molaire λ_i des ions présents dans la solution en concentration C_i par la relation :

$$\sigma = \sum C_i \lambda_i$$

L'emploi de la conductivité suppose un contrôle très précis de la température du milieu en raison de la variation de la conductivité en fonction de la température. L'emploi d'un solvant possédant une forte constante diélectrique est également nécessaire afin de conserver une proportionnalité entre la conductance du milieu et la concentration des espèces présents.

Les mesures conductimétriques ont été effectués à l'aide d'un appareil de type CONSORT C 3030 préalablement étalonné par une solution étalon des complexes dissous dans l'eau et dans le DMSO est prise à 10^{-3} M.

Le passage de la conductivité spécifique σ (affichée sur l'appareil) exprimée en $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ à la conductivité molaire Λ_{M} exprimé en $\Omega^{-1}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{mol}^{-1}$ est réalisé au moyen de la formule suivante :

$$\Lambda_{\text{M}} = \sigma / C_{\text{M}}$$

Λ_{M} : conductivité équivalente molaire ($\Omega^{-1}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{mol}^{-1}$) .

σ : conductivité spécifique ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$), mesure affichée sur le conductimètre.

C_{M} : concentration molaire ($10^{-3}\text{ mol}/\text{cm}^3$).

II.2.2. Point de fusion

Le point de fusion ou la température de fusion d'un corps représente la température à une pression donnée à laquelle un élément pur ou un composé chimique fond, c'est-à-dire passe de l'état solide à l'état liquide.

Le point de fusion des composés étudiés ont été déterminés en utilisant des tubes capillaires à l'aide d'un appareil à point de fusion-série MPM-H2.

II.2.3. Spectrométrie infrarouge

La spectroscopie infrarouge recouvre une large gamme de techniques, elle est idéale pour confirmer la présence des groupements fonctionnels. L'analyse spectroscopique infrarouge fournit au chimiste des renseignements sur la nature de la structure des molécules (arrangement des atomes et distance entre atomes). Les radiations infrarouges des fréquences (nombre d'onde) comprise entre $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$ sont absorbées par une molécule en tant qu'énergie de vibration moléculaire.

Il existe deux types de vibrations distinctes :

- Les vibrations de valence, qui sont les vibrations que nous étudierons plus précisément à notre niveau ; elles se situent, pour la plupart d'entre elles, dans la zone d'étude $4000\text{ - }1500\text{ cm}^{-1}$, et notées ν .
- Les vibrations de déformations que l'on rencontre le plus souvent dans la zone de l'empreint digitale entre $1500\text{ et }400\text{ cm}^{-1}$, et sont notées δ .

Les analyses I.R de nos complexes ont été réalisées à l'aide d'un spectrophotomètre FTIR L1600400 spectrum TWO DIGITS. Les spectres ont été enregistrés et déposés dans une fenêtre spectrale comprise entre 4000 et 400 cm^{-1} .

II.2.4. Spectroscopie UV-visible

La spectrophotométrie UV-visible constitue une technique de choix pour l'analyse qualitative et surtout quantitative d'un grand nombre d'espèces organiques et inorganiques. Cette technique nous renseigne sur les propriétés optiques de l'échantillon à analyser, comme la transmission et l'absorption de la lumière. Les domaines de longueurs d'onde considérés sont, pour la radiation ultraviolette (UV), compris entre 200 et 400 nm et entre 400 et 800 nm pour la radiation du visible (vis).

L'interaction de la radiation visible et la radiation ultraviolette avec la matière, en particulier avec une cellule contenant une substance sous forme moléculaire (figure II.3), fournit des informations qualitative et quantitative sur cette substance. Celles-ci sont déduites de l'observation du spectre obtenu en portant l'absorbance et la transmission en fonction de la longueur d'onde. La transmittance notée T est donnée par la relation suivante.

$$T = \frac{I}{I_0}$$

Cette grandeur optique est définie comme étant le rapport entre l'intensité de la lumière transmise (I) à travers un matériau par rapport à l'intensité de la lumière incidente à sa surface (I_0). L'absorbance est définie par :

$$A = \epsilon lc = \log\left(\frac{I_0}{I}\right) = -\log T$$

Avec :

A : Absorbance de la solution (sans unité)

L : Longueur du chemin lumineux à travers l'échantillon (cm).

C : Concentration de la solution (mol.L^{-1}).

ϵ : Coefficient d'extinction molaire ($\text{L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$).

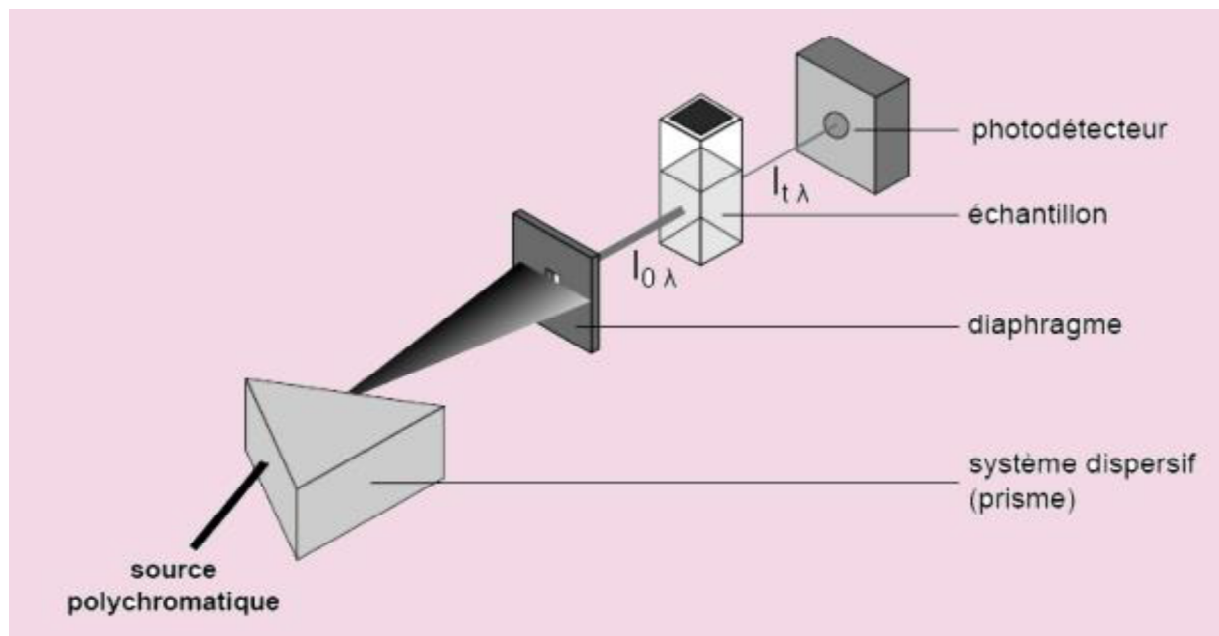


Figure II.3. Principe de fonctionnement d'un spectromètre UV-visible.

Les spectres UV-visible des complexes ont été enregistrés en solution dans le DMSO à des concentrations comprises entre 10^{-2} et 10^{-5} mol/l à l'aide d'un spectrophotomètre de type SHIMADZU UV-160PC.

Le compartiment échantillon est doté de cellules en quartz de 1 cm d'épaisseur.

II .2.5. Microscopie électronique à balayage

La microscopie électronique à balayage (MEB) est une technique de microscopie électronique basée sur le principe des interactions électro-matière, capable de produire des images en haute résolution de la surface d'un échantillon.

L'analyse est faite par le MEB de type Phillips ESEM XL 30 à filament de tungstène couplé à un système complet de la microanalyse X.

- [1] Jean Michel Chézeau Il y a cent ans : Alfred Werner, prix Nobel de chimie (2013) - n° 380 p38.
- [2] FOSSET B., B.BAUDIN J., LAHITETE F., Chimie tout-en-un 2013 p 464.
- [3] Masouad et al., Spectrochimica Acta Part 60 (2004) 1907-1915
- [4] Chakravarty A., Coord; Chem. Rev.13 (1974) 1.
- [5] G. Schwarzenbach, Alfred Werner and his Accomplishments, HELVETICA CHIMICA ACTA (1967) 38-63.
- [6] Juliette.Trepreau, 2011 ; perception du stress métallique (nickel/cobalt) par le système de signalisation transmembranaire Cnr chez cupriavidus metallidurans CH34.
- [7] Fay M., Wilbur S., Abadin H., Ingerman L., Sarts S.G., J. Research, Toxicological profile for Nickel. Ed, U.S,1. (2005).
- [8] Ibrahim D A, Elmetwally A M :Eur J.Med.Chem, 45(2010)1158-1166.
- [9] O. Berrad. A. Adkhis. H. Bougherra.G. Bruno. F. Michaud :JournalMolecular Structure. 1131 (2017) 266-274.
- [10] Lauwerys R., Nickel, Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles, 3^e édition, Masson : p192-197.
- [11] Jacques GRILLIAT, Bernard PIRE, Michel RABINOVITCH, Jacques SALBAING, « NICKEL », Encyclopedia Universalis.
- [12] Allen V., Barker, David J., Pilbeam.,Handbook of plant nutrition (2007) 41-426.
- [13] Maouche R. Kadi C.(2016). Complexes de Cu(II), Ni(II) et Co(II) avec des bases de Schiff dérivées d'acides aminés: synthèse, caractérisation et propriétés biologiques. Master en Chimie, Chimie des MatériauxUniversité A. MIRA – Bejaia, Faculté des Sciences Exactes, Département de Chimie.
- [14] Skyriano K.C., Psychairs V ., Raptopaulon C.P., Psomas G., J. Inorg. Biochem. 105 (2011) 63-74.
- [15] ELFADIL Elhorrok, le cuivre est ses alliages SCRIBD (2012).
- [16] (Isabella GADYTOXICOLOGIE DU CUIVRE A L'EAU DEBOISSON thèse pour le diplôme d'état de docteur de médecine (2000).
- [17] BOUAOUD Salah Eddine ; Synthèse Etude Structural des complexes de Coordination magnétiques : université Mentouri de(Constantine), (2011).
- [18] CUIVRE Encyclopédia Universalis , Paris, (1995) 932-938.
- [19] Vosburg W .C ., Copper, J.Am. Chem. Soc. (1941) 63. 437.

- [20] Kunnumakkara B., Baharat B., Aggarawal ; Curcumin as “curecumin” from kitchen to clinic. *Biochemical pharmacology* 75 (2008) 787-809.
- [21] Francois Jean André Gaascht, Découverte, identification et caractérisation de molécules d'origine naturelle capables de cibler les voies de transduction, de prolifération, d'inflammation et de mort cellulaire dans des cellules cancéreuse (2013).
- [22] Purusotam Basnet, Naatasa Skalko Basnet. Curcumin : An Anti-inflammatory molecule From a curry spice on the path to cancer Treatment (2011).
- [23] Simon Wanninger, Volker Lorenz, Abdus Subhan and Frank T. Edelman Metal complexes of curcumin – synthetic strategies, structures and medicinal applications, *Chem Soc. Rev.*, 44(2015), 4986-5002.
- [24] Hatcher H., Planalp R., Cho J., Torti FM., Torti SV., *Sciences de la vie cellulaire et moléculaire* ; 65(2008) 1631-1652,.
- [25] SHISHIR SHISHODIA, GAUTAM SETHI, AND BHARAT B. AGGARWAL, Curcumin: Getting Back to the Roots 1056 (2005) 206–217.
- [26] Girolami,GS., Rauchfuss TB., Angelici RJ., *Synthèse et technique en chimie inorganique : un manuel de laboratoire* (3^e éd) (1999) 213-215.
- [27] Eduard coropceanu, Lilia Croitor , Maria Gdaniec , Barbara Wicher , Marina Fonari. *Inorganica Chimica Acta* 362 (2009) 2151-2158.
- [28] Pr.CHIKOUCHE A., Dr.HABAK N., *Acides Aminés, Peptides et Protéines, Cours BIOCHIMIE.*
- [29] Ghiles Ca., *les Acides Aminés, PLANET VIE* [en ligne] (2016).
- [30] *Outils de references sur les Acides Aminés, FICHER SCIENTIFIQUE.* [en ligne].
- [31] Mohamed A., Zaher G., Khafagy, Azza A., Ali M.M., and Nabwia M.Ismail,*Journal of Inorganic and Organometallic polymers* 14 N°2 (2004) 117-129.
- [32] Dorothee duchemin, 2012 ; Tyrosine, bienfaits, dans quels aliment la trouver ; *Santé-journal des femmes.*
- [33] *Cours Biochimie Acides Aminés, Peptides et Protéines; Université de BREST* (2017-2018).
- [34] Adenine-Definition-and-Function. ResearchTweet [en ligne] (2019).
- [35] CHAOUCHE S ; DJENADI N.(2019). Etudes des complexes de CU(II) et de Ni (II) avec la diméthylglyoxime, une série d'acides aminées et une série des bases puriques : chimie pharmaceutique :UMMTO.

- [36] Moamen S.Refat Synthesis and characterization of ligational behavior of curcumin drug to wards some transition metal ions: Chelation effect on their thermal stability and biological activity. ELSEVIER (2013).
- [37] Subhan M. A., Synthesis and Characterization of Metal Complexes Containing Curcumin (C₂₁H₂₀O₆) and Study of their Anti-microbial Activities and DNA Binding Properties Journal of Scientific Research. Res. 6 (2014), 97-109.
- [38] Pruya. R. S Reactive Centres of Curcumin and the Possible Role of Metal Complexes of Curcumine as Antioxidants. Universal Journal of physics and Application 3(2015) 6-16.
- [39] Bougherra Hadda. (2018) Synthèse et caratérisation de complexes du cuivre () avec la diméthylglyoxime, une serie d'acides aminés, les bases puriques et l'ortho-phénylènediamine. Application biologique. Doc : chimie : UMMTO.
- [40] Osunlaja A. A., Synthesis, physico-chemical and antimicrobial properties of Co(II), Ni(II) and Cu(II) mixed-ligand complexes of dimethylglyoxime - Part I. African Journal of Biotechnology Vol. 8 (2009) 004-011.
- [41] dan rusu, andreea stanila, iuliu ovidiu marian, calin ovidiu marian, mariana rusu, roxana lucaciu ; Synthesis and Characterization of Some Cobalt (II) Complexes with Amino Acids Having Biological Activities 2009, 939- 943.
- [42] Marek Daszkiewicz et coll, Polymeric Zn(II) and Cu(II) complexes with exobidentate bridging l-tyrosine:Synthesis, structural and spectroscopic properties. Polyhedron 28(2009) 1481-1489.
- [43] Rosu T. et coll, complexcombination ofCu(II) with mixed ligands. Analele universitatii din Bucuresti-chimie, Anul XIV (serienoua), vol. I-II, 153-159.
- [44] Beringhelli T., Freni H., Morazzoni F., Romiti P., Servida R.; Spectrochimica Acta, 37(1981) 763-771.
- [45] Hammud HH., Nemer G., Sawma W., Touma J., Barnabe P., Bou-Mouglabey Y., Ghannoum A., El-Hajjar J., Usta J., Chemico-biological Interactions, 173 (2008) 84-96.
- [46] FátimaMartel et coll, Synthesis, structural characterization, cytotoxic properties and DNA binding of a dinuclear copper(II) complex. Journal of Inorganic Biochemistry (2016) 9.



Synthèse et caractérisation des complexes

Dans ce chapitre nous allons présenter les deux méthodes de préparations des complexes : La première méthode est générale ou d'addition, elle consiste à mettre en contact les quantités stœchiométriques de sel métalliques dissout dans l'eau distillé et de différents ligands dans l'éthanol absolu, le solvant le plus utilisé pour dissoudre les ligands. La deuxième méthode est de substitution où des complexes mixtes sont synthétisés à partir des complexes mixtes préparés au par avant par voie d'addition. Les formules chimiques des binaires sont choisies sur la base des résultats d'analyse élémentaires et d'études spectrales (spectres infrarouges et spectres électroniques).

III.1. Synthèse des complexes

Tous les réactifs chimiques et solvants utilisés dans la synthèse de nos complexes sont des produits Fulka et utilisés sans purification.

- **Complexe [Ni(Cur)(Tyr)]**

Dans un ballon de 250 ml, nous avons dissous 0,5 mmol du complexe [Ni(Tyr)₃] dans une quantité suffisante d'éthanol et placé sous agitation et chauffage à reflux ; après la dissolution totale de ce complexe, nous avons ajouté 1mmol de la curcumine dissoute dans l'éthanol. Au bout de quelques heures un précipité de couleur rose claire est formé, ce précipité est filtré, lavé puis séché.

- **Complexe [Ni(Cur)(Ade)]**

Le complexe a été préparé en mélangeant 1mmol de la curcumine dissoute dans l'éthanol avec 1mmol du complexe [Ni(Ade)₂].4H₂O dissoute dans l'éthanol absolue. Le mélange est porté à reflux pendant 3h du temps, un précipité rose foncé est formé, ce précipité est filtré, lavé et séché.

- **Complexe [Cu(Cur)(Tyr)₂]**

Ce complexe a été obtenu par addition de 0,5 mmol du complexe [Cu(Tyr)₂] dissoute dans l'éthanol absolu avec 0,5 mmol de la solution de la curcumine.

Le mélange a été mis sous agitation et chauffage à reflux. Au bout de quelques heures un précipité bleu rose est formé. Ce précipité est filtré, lavé puis séché.

- **Complexe [Cu(Cur)(Met)₂]**

A une solution de 1 mmol du complexe [Cu(Met)₂] dissoute dans l'éthanol absolu, et sous agitation et chauffage à reflux nous avons ajouté 1 mmol de curcumine dissoute dans l'éthanol absolu.

Le mélange est laissé sous agitation et chauffage à reflux pendant quelques heures. Il se forme un précipité vert qui est ensuite filtré, lavé et séché.

- **Complexe [Cu(Cur)(Ade)₂]**

Nous avons dissous 1mmol de nitrate de cuivre trihydrate dans l'eau distillée, puis nous avons ajouté 2 mmol de l'adénine dissoutes dans l'éthanol avec ajout de quelques gouttes de NaOH de PHconcentré (1M). La solution obtenue est maintenue sous agitation et chauffage à reflux, puis 1mmol de la solution curcumine est ajoutée. Le précipité marron obtenu a été filtré, lavé puis séché.

- **Complexe [Cu(Cur)(Lys-Cl)]**

Le complexe a été synthétisé en mélangeant 1 mmol de nitrate de cuivre trihydraté dissoute dans l'eau distillée et une solution de lysine monochloridrique 2mmol dissoutes dans l'éthanol. Le mélange résultant est placé sous agitation et chauffage à reflux. Après quelques minutes nous avons ajouté une solution de 1 mmol de curcumine. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant deux heures. Le pH de la solution a été ajustée par une solution de NaOH concentré et un précipité noir est obtenu. Ce dernier est filtré, lavé et séché.

- **Complexe [Ni(Hdmg)(Lys-Cl)]**

Nous avons dissous 1 mmol de nitrate de nickel hexahydraté dans une quantité de l'eau distillée, puis nous avons rajouté une solution de lysine chloridrique (2mmol) dissoute dans l'éthanol.

Le mélange résultant est placé sous agitation et chauffage à reflux. Après quelques minutes, une quantité de H₂dmg (1mmol) dissoute dans un volume suffisant d'éthanol a été ajouté à la solution précédente. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation et chauffage à reflux. Au bout de quelques minutes, un précipité de couleur rouge brique est obtenu. Le produit est filtré, lavé puis séché.

- **Complexe [Cu(Hdmg)(Lys-Cl)₂]**

Ce complexe a été préparé par la même procédure que celle utilisée pour la synthèse du complexe [Ni(Hdmg)(Lys-Cl)], mais en utilisant le sel de cuivre au lieu le sel de nickel.

III.2. Propriétés physico-chimiques des complexes

Les propriétés des différents complexes synthétisés sont présentées dans le tableau ci-après.

Tableau III.1. Propriétés physico-chimiques des complexes

Complexes	N°	Couleur	R(%)	Point de fusion (°c)	Conductivité ($\Omega^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$)
[Ni(Cur)(Ade)]	1	Rose	57	285	3,8
[Cu(Cur)(Ade) ₂]	2	Marron	69	>350	11,10
[Ni(Cur)(Tyr)]	3	Rose	86	273	2,1
[Cu(Cur)(Tyr) ₂]	4	Bleu roi	43	255	1,34
[Cu(Cur)(Met) ₂]	5	Vert militaire	40	>350	3,22
[Cu(Cur)(Lys-Cl)]NO ₃	6	Violet foncé	50	>350	81,5
[Ni(Hdmg)(Lys-Cl)]	7	Rouge brique	61	310	2,83
[Cu(Hdmg)(Lys-Cl) ₂]	8	Marron	59	273	4.2

Tous les complexes synthétisés à l'état solide sont stables à l'air et à température ambiante et nécessite pas de conditions particulières de conservation. Ces complexes sont insolubles dans l'eau, l'éthanol et méthanol mais soluble dans la diméthylsulfoxyde (DMSO) et le diméthylformamide (DMF).

Les mesures de la conductivité réalisées dans le DMSO à 25°C avec une concentration de 10⁻³ M ont montré que sept sur huit de nos complexes sont non ioniques.

III.3. Etudes des spectres infrarouges des complexes

La technique de la spectroscopie infrarouge permet de savoir s'il y'a complexation ou non par comparaison du spectre IR du ligand avec celui du composé obtenu. En effet, l'engagement d'une molécule comme ligand dans un complexe métallique s'accompagne de modification de son spectre IR. Ces modifications sont représentées par :

- Déplacement de certaines bandes.
- Apparition de nouvelles bandes.
- Disparition de certaines bandes.
- Multiplication de certaines bandes.

Les données spectrales IR des ligands et de leurs complexes sont regroupées dans les tableaux III.2 et III.3. Les spectres typiques des complexes 1, 5 et 7 sont représentés dans les figures III.1, III.2 et III.3. Les autres spectres sont donnés dans l'annexe.

Tableau III.2. Données IR caractéristiques (cm⁻¹) des ligands.

Ligands	$\nu(\text{H-O})$	$\nu(\text{C=O})$	$\delta(\text{C-O})_{\text{phé}}$ $\delta(\text{C-O})_{\text{éno}}$	$\nu(\text{C=C})_{\text{aro}}$ $\nu(\text{C=C})_{\text{ali}}$	$\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$	$\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)$	$\delta(\text{NH}_2)$	$\nu(\text{C-NH}_2)$	$\nu(\text{NH}_3^+)$	$\delta(\text{NH}_3^+)$	$\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$	$\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$	$\nu(\text{C=N})$	$\nu(\text{N-O})$	$\delta(\text{N-O})$
Curcumine	3490	1625	1262 1429	1498 1595	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Adénine	—	—	—	—	3286	3114	1668	1250	—	—	—	—	—	—	—
Tyrosine	—	—	—	—	—	—	—	—	3190	1611	1585	1364	—	—	—
Lysine-Cl	—	—	—	—	—	—	—	—	2934	1506	1583	1415	—	—	—
Methionine	—	—	—	—	—	—	—	—	2966	1615	1583	1409	—	—	—
diméthylglyoxim e	3209	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1447	1143	750

Tableau III.3. Données IR caractéristiques (cm⁻¹) des complexes

Complexes	$\nu(\text{H-O})$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C=C})$ $\nu(\text{C=C})$ ali	$\delta(\text{C-O})$ $\delta(\text{C-O})$ éphé $\delta(\text{C-O})$ éno	$\nu(\text{NH}_2)$ coord	$\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$	$\delta(\text{NH}_2)$	$\nu(\text{NH}_2)_{\text{as}}$ $\nu(\text{NH}_2)_{\text{s}}$	$\nu(\text{C-NH}_2)$	$\nu(\text{C=N})$	$\nu(\text{N-O})$	$\delta(\text{N-O})$	$\nu(\text{M-O})$ $\nu(\text{M-N})$
1	3455	1562	1409-1451 1510	1235 1362	–	–	1599	3188 3118	1316	–	–	–	519-568 488-463
2	3487	1580	1461 1511-1550	1265 1392	–	–	1638	3251 3123	1216	–	–	–	568 437-458
3	3491	1578	1409 1451	1236 1361	3198	1510 1323	–	–	–	–	–	–	519-558 431
4	3466	1570	1435 1500	1230 1390	3300	1460 1329	–	–	–	–	–	–	514-530 427-470
5	3490	1610	1425 1560	1265 1395	3230 3297	1455 1320	1585	–	–	–	–	–	550-580 460-480
6	3455	1627	1456 1578	1260 1390	2970 3200	1480 1215	–	–	–	–	–	–	550 430-470
7	3108	–	–	–	3197	1604 1448	1578	–	–	1512	1098	736	490-527 423-450
8	3227	–	–	–	3434	1604-1631 1452	1576	–	–	1512	1084	736	496-553 450

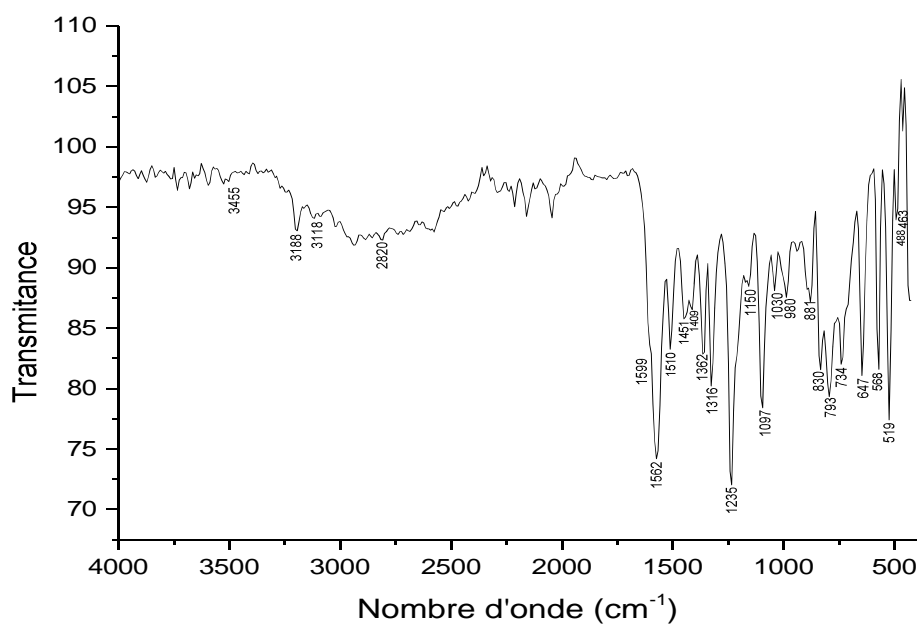


Figure. III.1. Spectre IR du complexe [Ni(Cur)(Ade)].

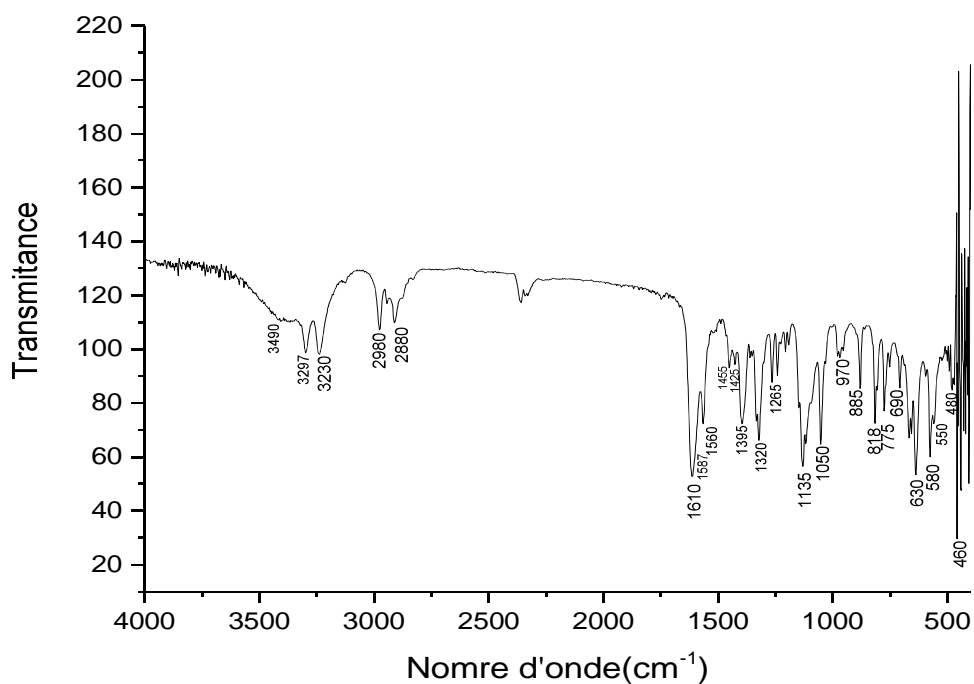


Figure. III.2. Spectre IR du complexe [Cu(Cur)(Met)₂].

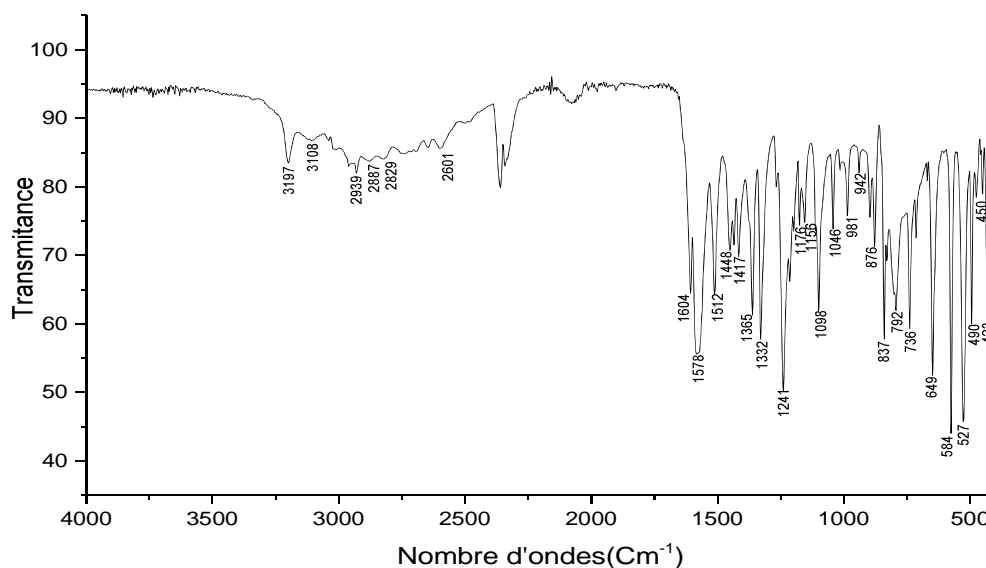


Figure. III.3. Spectre IR du complexe [Ni(Hdmg)(Lys-cl)].

Les spectres IR des complexes 1-6 qui sont des complexes à base de curcumine montrent une bande dans la zone 3455-3491 cm^{-1} , cette bande existe presque à la même fréquence dans la curcumine libre, ce qui indique que le groupement OH de la curcumine n'est pas impliqué dans la complexation [1]. Cette conclusion est confirmée par la présence d'une bande intense dans la zone 1230- 1265 cm^{-1} dans tous les spectres IR des complexes de curcumine qui est attribuée au $\delta(\text{C-O})_{\text{phénol}}$. Cette dernière est localisée à 1262 cm^{-1} dans la curcumine libre. Par contre, toutes les autres bandes caractéristiques de la curcumine libre ($\nu(\text{C=O})$, $\delta(\text{C-O})_{\text{énol}}$, $\nu(\text{C=C})_{\text{arom}}$, $\nu(\text{C=C})_{\text{aliph}}$) sont déplacées dans les spectres IR de leurs complexes ; cela veut dire que la coordination de la curcumine avec le métal (Cu ou Ni) est effectuée avec les oxygènes des groupements carbonyle en forme énol [1].

Le spectre IR de la diméthylgloxime montre une bande d'intensité moyenne à 1447 cm^{-1} , attribuée à (C = N) de l'oxime. Cette bande est décalée vers une fréquence plus élevée (1512 cm^{-1}) dans les complexes de ce ligand (complexe 7 et 8) [2, 3]. La bande de forte intensité observée à 1143 cm^{-1} dans le spectre infrarouge de diméthylgloxime libre qui due à $\nu(\text{N-O})$ du groupe oxime est déplacée dans le complexe 7 à 1098 cm^{-1} et à 1084 cm^{-1} dans le complexe 8 [4, 5]. Par ailleurs, l'apparition d'une bande dans les deux complexes à 736 cm^{-1} est due à la vibration de déformation du C=N-O d'oxime, cette bande est localisée dans le ligand libre à 750 cm^{-1} [5, 6]. Toutes ces caractéristiques indiquent que le H₂dmg est coordonné à l'ion métallique par l'atome d'azote de la fonction oxime.

La bande à 3108 et à 3227 cm^{-1} dans les complexes 7 et 8, respectivement, est attribuée à $\nu(\text{OH})$ de l'oxime, cette bande est située dans celui de ligand libre à 3209 cm^{-1} [7-10].

La bande de fréquence de vibration NH_2 asymétrique de l'adénine libre observée à 3286 cm^{-1} a été déplacée vers des fréquences plus basses dans le complexe 1 et 2. Par contre, celle du NH_2 symétrique observée à 3114 cm^{-1} dans l'adénine libre a été décalée vers des nombres d'ondes plus élevés dans ces complexes. La fréquence de déformation $\delta(\text{NH}_2)$ de l'adénine libre observée à 1668 cm^{-1} est décalée à une valeur inférieure du nombre d'onde dans les deux complexes. De plus, la bande à 1250 cm^{-1} dans le spectre de l'adénine qui due à $\nu(\text{C-NH}_2)$ ou $\delta(\text{NH})$ est décalée vers un nombre d'onde plus élevé dans le complexe 1 et plus faible dans le complexe 2. Ceci confirme que le groupe NH_2 exocyclique de l'adénine est coordonné à l'ion métallique dans ces complexes [11-13]. Le spectre d'adénine montre une bande d'absorption à 1230 cm^{-1} assignée à $\nu(\text{C8-N7})$, ce dernier est décalé à 1150 cm^{-1} dans le complexe 1 et à 1147 cm^{-1} dans le complexe 2, indiquant que la liaison de l'adénine au métal a été réalisée avec l'azote du cycle.

La valeur de $\nu(\text{NH}_3^+)$ des acides aminés libres (Lys-cl, Met et Tyr) se situe dans la gamme 2934-3190 cm^{-1} . Cette valeur n'est pas observée dans les spectres des complexes à base d'acide aminé, celle observée correspond à la bande caractéristique de $\nu(\text{NH}_2)$ dans la région 2970-3434 cm^{-1} [14,15]. Ce qui montre que (NH_3^+) est déprotoné avant de se lier à l'atome métallique. Alors que la fréquence de déformation $\delta(\text{NH}_3^+)$ des acides aminés libres apparaît à la région 1506-1615 cm^{-1} .

Dans les spectres des complexes avec l'acide aminé, la fréquence de déformation du groupe NH_3^+ des acides aminés libres est remplacée par celle de la fonction NH_2 après coordination. Cette bande est localisée dans le domaine 1576-1585 cm^{-1} . Les spectres des acides aminés libres affichent également une bande à 1583 cm^{-1} qui est due à la fréquence asymétrique du groupement COO^- , et une bande dans la zone 1364-1415 cm^{-1} qui correspond à la fréquence symétrique du groupement COO^- . Dans les complexes métalliques, les bandes $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ et $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ sont situées, respectivement, dans les régions 1455-1631 cm^{-1} et 1320-1452 cm^{-1} [16, 17]. Le glissement de la position des bandes $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ et $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ dans les complexes par rapport aux ligands permet de penser que les acides aminés sont coordonnés au métal par le groupement COO^- .

Les spectres infrarouges de tous les complexes préparés ont montré des nouvelles bandes faibles dans la région 490-568 cm^{-1} et 422-488 cm^{-1} . Ces bandes sont attribués à $\nu(\text{M-O})$ et $\nu(\text{M-N})$ respectivement [18-20].

III.4. Etude des spectres d'absorption électronique des complexes

Les spectres électroniques sont généralement obtenus lorsqu'il y avait des transitions électroniques au sein des orbitales atomiques. Ces spectres sont caractérisés par la présence des bandes dans le visible (400-800 nm) et des bandes dans l'ultra-violet [200-400 nm].

Ce nombre de bandes et leurs positions dépendent :

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

Les bandes obtenues sont bandes de type :

- d-d
- Transfert de charge ligand-métal (TCLM)
- Intra-ligands ($n \rightarrow \pi^*$ et $\pi \rightarrow \pi^*$)

Tous les spectres électroniques des ligands et des complexes ont été enregistrés dans le DMSO. Les résultats numériques sont regroupés dans les tableaux III.4 et III.5 et les spectres typiques d'absorption électronique des complexes 2, 3 et 8 sont représentés sur les figures III.4, III.5 et III.6. Les autres spectres sont donnés dans l'annexe.

Tableau III.4. Données des spectres d'absorption électroniques des ligands.

Ligands	λ (nm)	ν (cm^{-1})	ϵ ($\text{l.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$)	Transition
Curcumine	268	37453	610	$\pi - \pi^*$
	417	23041	2160	$n - \pi^*$
Tyrosine	288	34364	325	$\pi - \pi^*$
Méthionine	283	35336	20	$\pi - \pi^*$
	259	38610	30	$\pi - \pi^*$
Lysine-Cl	286	34965	1500	$\pi - \pi^*$
Adénine	286	34965	2800	$\pi - \pi^*$
Diméthylglyoxime	270	37037	1300	$\pi - \pi^*$
	290	34483	100	$\pi - \pi^*$

Tableau III.5. Données des spectres d'absorption électroniques des complexes.

Complexes	λ (nm)	ν (cm ⁻¹)	ϵ (l.mol ⁻¹ .cm ⁻¹)	Transition
1	270	37037	2240	$\pi - \pi^*$
	330	30303	1830	$n - \pi^*$
	380	26315	1640	TCLM
	560	17857	1200	d - d
2	271	36900	2080	$\pi - \pi^*$
	422	23696	1400	TCLM
	740	13513	14	d - d
3	268	37313	1540	$\pi - \pi^*$
	329	30395	450	$\pi - \pi^*$
	381	26446	380	TCLM
	603	16583	150	d - d
	780	12830	140	d - d
4	275	36363	1370	$\pi - \pi^*$
	590	16949	640	d - d
5	261	38314	1180	$\pi - \pi^*$
	270	37037	1260	$\pi - \pi^*$
	352	28409	1200	$n - \pi^*$
	432	23148	177	TCLM
	596	16750	83	d - d
6	269	37313	920	$\pi - \pi^*$
	357	27011	660	$n - \pi^*$
	422	23696	490	TCLM
	580	16949	240	d - d
	762	13123	100	d - d
7	269	37174	1740	$\pi - \pi^*$
	325	30769	2380	$\pi - \pi^*$
	379	26385	2160	TCLM
	558	17921	1740	d - d
	682	14662	1440	d - d
8	274	36500	1610	$\pi - \pi^*$
	318	31480	2280	$\pi - \pi^*$
	425	23530	298	TCLM
	662	15105	97	d - d

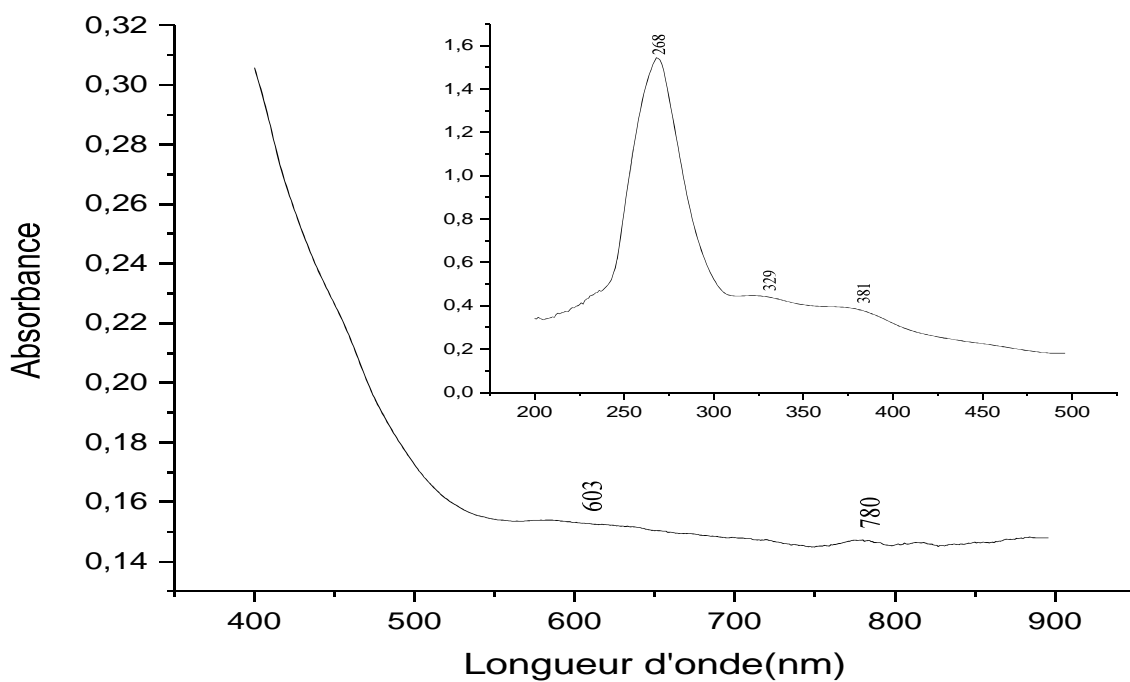


Figure. III.4. Spectre UV-Visible du complexe [Ni(Cur)(Tyr)]

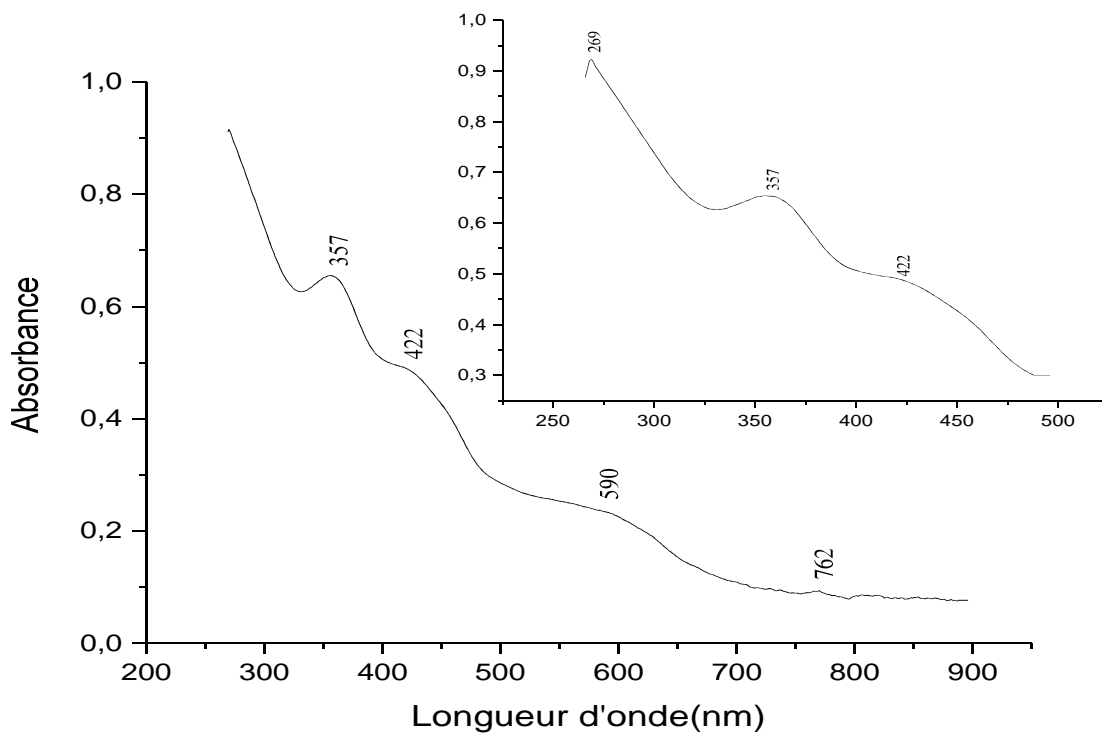


Figure. III.5. Spectre UV-Visible du complexe [Cu(Cur)(Lys-Cl)₂].

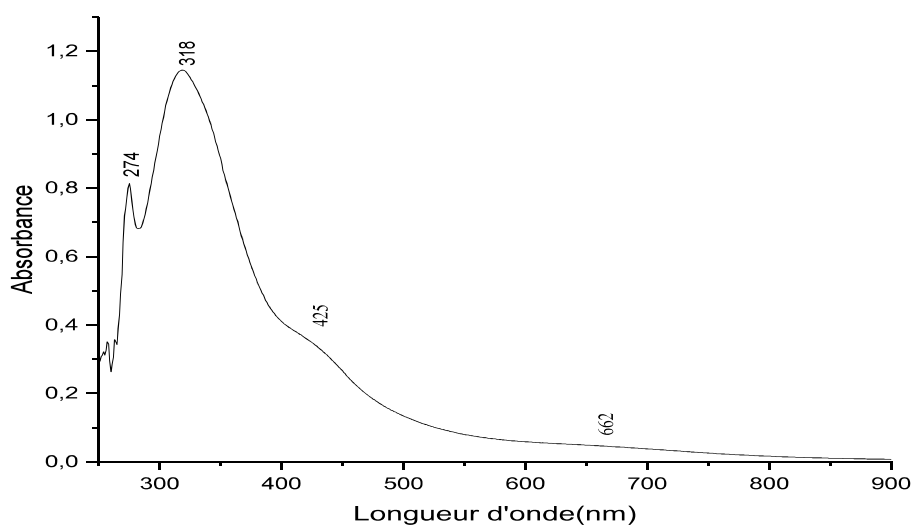


Figure. III.6. Spectre UV-Visible du complexe $[\text{Cu}(\text{Hdmg})(\text{Lys-Cl})_2]$

Tous les spectres de transition électronique des complexes montrent des bandes dans le domaine d'ultra-violet dans le domaine $27011\text{-}38314\text{ cm}^{-1}$ qui se trouve un peu déplacés par rapport aux valeurs des ligands libres, ceci confirme la complexation des ligands au métal [21,22].

A l'exception du complexe de cuivre avec la tyrosine (complexe 4), les autres complexes affichent une bande dans la région $432\text{-}379\text{ nm}$ qui est attribuée à une transition de transfert de charge du ligand vers le métal [23].

➤ Analyse des spectres d'absorption électroniques des complexes de cuivre

Les spectres visibles des complexes 2, 4, 5 et 8 présentent une bande unique dans la région $590\text{-}740\text{ nm}$, elle est attribuée à la transition ${}^2\text{E}_g \rightarrow {}^2\text{T}_{2g}$ et qui se conforme à une géométrie octaédrique [24,25]. Par contre le spectre visible du complexe de cuivre à la base de la curcumine et de la lysine chlorhydrique (complexe 6) montre deux bandes : à 580 et à 672 nm qui sont assignées aux transitions ${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{B}_{2g}$ et ${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{E}_{2g}$ caractérisant une géométrie plan-carré autour de l'ion $\text{Cu}(\text{II})$ [25].

➤ **Analyse des spectres d'absorption électroniques des complexes de nickel**

Les complexes 3 et 7 présentent deux bandes dans le visible : la première est située à 603 nm pour le complexe 3 et à 558 nm pour le complexe 7, et qui correspond à la transition $^1A_{1g} \rightarrow ^1A_{2g}$, la deuxième bande est localisée à 780 nm (12830 cm^{-1}) et à 682 nm (14662 cm^{-1}) pour les complexes 3 et 7, respectivement. Ces bandes peuvent être assignées à la transition $^1A_{1g} \rightarrow ^1B_{1g}$. Ces transitions sont en accord avec une géométrie plan-carré autour de l'ion Ni(II) [26,27].

Par ailleurs, le complexe de nickel avec la curcumine et l'adénine (complexe 1) présente une bande unique dans le visible à 560 nm qui est probablement due à la transition $^3B_{1g} \rightarrow ^3A_{2g}$. Ceci est le résultat d'une déformation tétragonale d'un complexe d⁸ tétraédrique.

III.6. Analyse par microscopie électronique à balayage

Les résultats de l'étude des complexes par microscopie électronique à balayage (MEB) sont représentés dans les figures suivantes (figures III.7, III.8, III.9, III.10, III.11 et III.12).

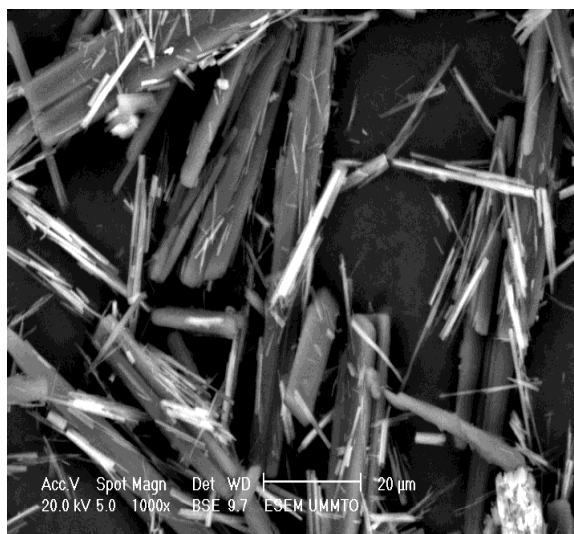


Figure. III.7. Micrographie du complexe [Ni(Cur)(Ade)]

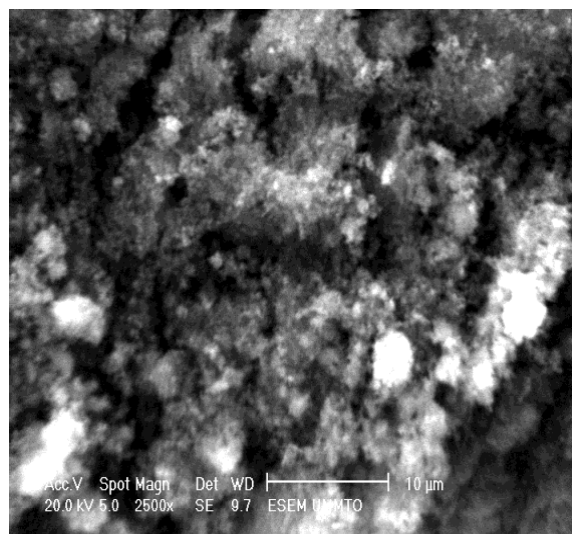


Figure. III.8. Micrographie du complexe [Cu(Cur)(Ade)₂]

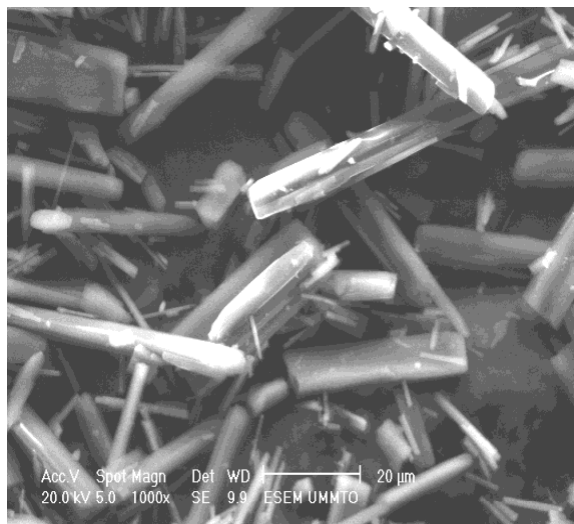


Figure. III.9. Micrographie du complexe [Ni(Cur)(Tyr)]



Figure. III.10. Micrographie du complexe [Cu(Cur)(Tyr)₂]

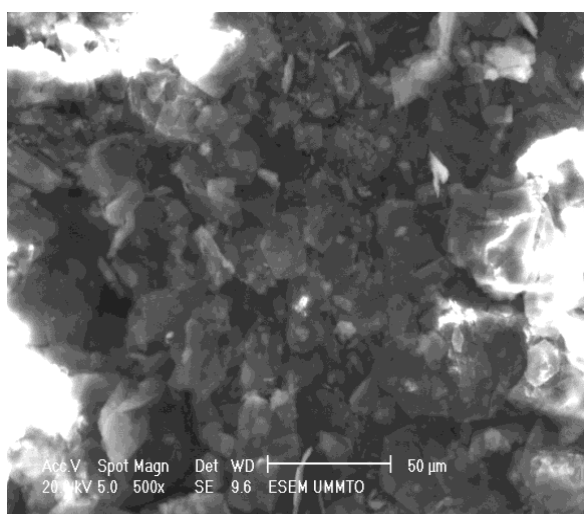


Figure. III.11. Micrographie du complexe [Cu(Cur)(Met)₂]

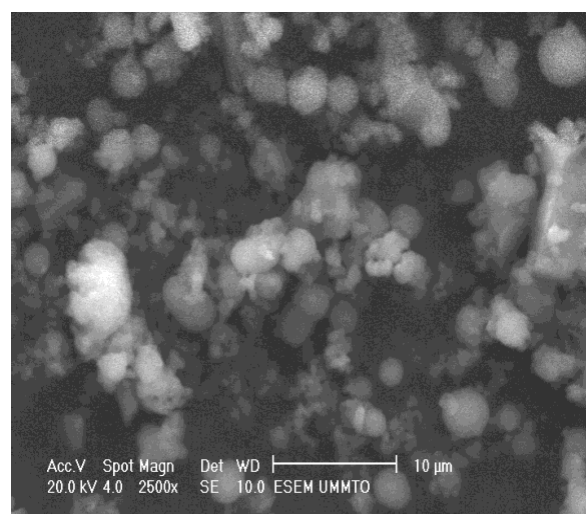


Figure. III.12. Micrographie du complexe [Cu(Cur)(Lys-Cl)₂]

Les complexes [Ni(Cur)(Ade)], [Ni(Cur)(Tyr)] et [Cu(Cur)(Tyr)₂] ont des structures plus ordonnées, et pour lesquels on peut tenter des recristallisations afin d'obtenir des formes cristallines.



Etude antioxydante

L'oxydation est le phénomène qui fait rouiller les métaux, qui fait flétrir les légumes et les fruits et rancir les graisses. Il modifie le goût et la couleur des aliments.

L'organisme subit également le phénomène d'oxydation, mais il est équipé pour lutter contre ces altérations, un énorme système de défense est en permanence en place, avec des systèmes enzymatiques et/ou des systèmes de régénération des complexes mettant en jeu par exemple l'acide ascorbique (vitamine) ou le glutathion [28].

IV.1. Définition des antioxydants

Un antioxydant est défini comme étant toute substance qui peut retarder ou empêcher l'oxydation des substrats biologiques. Les antioxydants sont des composés qui réagissent avec les radicaux libres pour les rendre inoffensifs.

La raison pour laquelle les antioxydants sont importants vient du fait que l'oxygène est un élément potentiellement toxique puisqu'il peut être transformé en formes plus réactive telles que:

- le superoxyde.
- le peroxyde d'hydrogène H_2O_2
- l'oxygène singulier et les radicaux hydroxyles ($HO\cdot$) collectivement connu sous le nom

d'oxygène actif [29].

Il existe deux types d'antioxydants [30]:

- Les antioxydants primaire ou radicalaires ou vrais ; qui permettent l'interruption de la chaîne auto-catalytique.
- Les antioxydants secondaires ou préventifs qui assurent l'inhibition de la production des radicaux libres (carotenes, acidecitrique, léchithines...).

IV.2. Radical libre

Un radical libre RL est une espèce chimique possédant un électron célibataire sur sa couche périphérique. Cette caractéristique le rend instable et lui procure une grande réactivité vis-à-vis de molécules environnantes. Les radicaux libres sont produits dans l'organisme au cours du métabolisme normal, mais plus encore en cas d'exposition à diverses agressions de l'environnement (agents infectieux, pollution, UV, fumé de cigarettes, rayonnement).

IV.3. Méthode d'étude de l'activité antioxydante

➤ Principe du test avec DPPH[•]

La méthode de mesure du pouvoir antioxydant par le DPPH (2,2 diphenyl 1 picrylhydrazyl) repose sur la capacité d'un composé à réduire le radical DPPH[•]. La réduction se traduit par un changement de couleur de la solution qui vire du violet au jaune (figure IV.1) en présence d'un composé antiradicalaire. La réaction est alors quantifiée en mesurant l'absorbance de la solution par spectrophotométrie à 517nm, et le changement de la coloration du violet au jaune est proportionnel au pouvoir antioxydant.

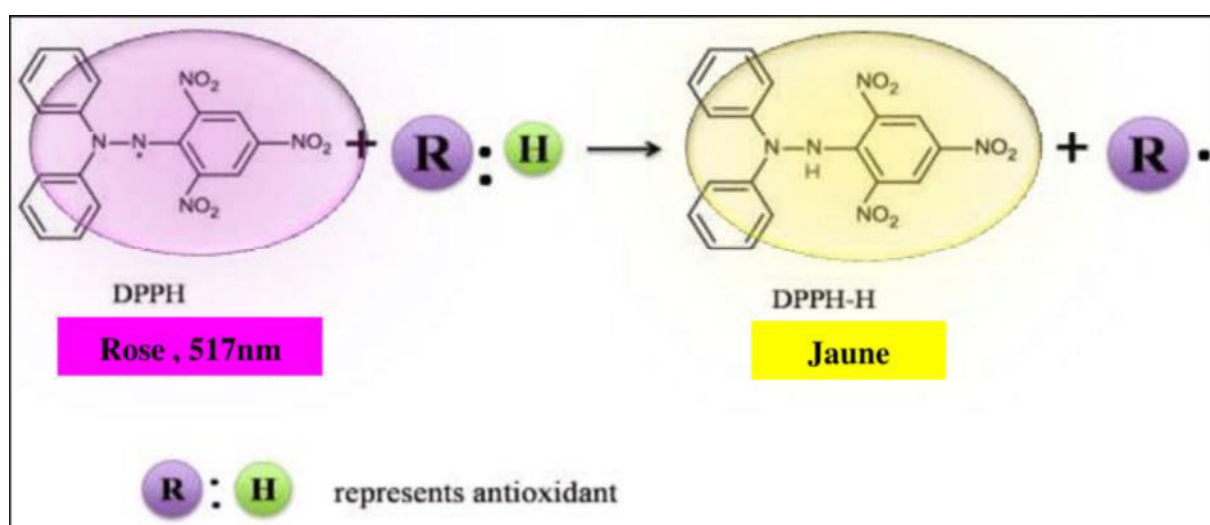


Figure. IV.1. Mécanisme réactionnel du test DPPH[•].

➤ Mode opératoire

L'activité du balayage du radical DPPH[•] a été mesurée selon le Protocole décrit par **wong et coll.** Une quantité de 4mg de poudre de DPPH[•] a été dissoute dans 100ml d'éthanol et la solution obtenue a été conservée à l'abri de la lumière pendant plus d'une heure.

Dans des tubes en verre, on prépare une série de dilution des complexes dans le DMSO avec une concentration de la solution mère de 30 mmol/l à fin d'obtenir les concentrations de 15, 7,5, 3,75 et 1,88 mmol/l, puis on introduit 2ml de la solution de DPPH dans chaque tube. Parallèlement, un contrôle négatif est préparé en mélangeant 40µl de DMSO avec 2ml de la solution DPPH. Après agitation, les tubes sont placés à l'obscurité à température ambiante pendant 1h et 30min. La lecture est effectuée par la mesure de l'absorbance à 517 nm à l'aide d'un spectromètre UV-visible.

Les résultats peuvent être exprimés en tant qu'activité anti-radicalaire ou d'inhibition des radicaux libres en pourcentages (I%) en utilisant la formule suivante :

$$\%I = [1 - (\text{Abs échantillon} / \text{Abs contrôle négatif})] * 100$$

Ou :

%I : pourcentage de l'activité anti radicalaire.

Abs échantillon : absorbance de l'échantillon.

Abs contrôle négatif : absorbance de contrôle négatif.

IV.4. Résultats et discussion de l'activité antioxydante des complexes

L'évaluation du pouvoir antioxydant des complexes a été réalisée en utilisant la méthode de réduction de 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl (DPPH).

Les valeurs de IC₅₀ (concentration d'échantillon nécessaire pour l'obtention de 50% de la forme réduite du radical DPPH) sont déterminées à partir de la courbe [% inhibition = f (concentrations)]. A noter que le pouvoir antioxydant d'un composé est d'autant plus élevé que son IC₅₀ est petit.

Quatre complexes ont montré une activité antioxydante comparée à celle de contrôle positive de l'acide ascorbique (AA) avec des valeurs d'IC₅₀ variant entre 1.89-15.33 mg/ml (Figure IV.2.), tandis que l'acide ascorbique (témoin positif) présentait une valeur de 0.13 mg/ml [31].

L'activité de tous ces complexes est principalement due à la présence des groupes OH de la curcumine et des acides aminés (complexes 3,4 et 5) non déprotonés lors de la complexation, et qui peut facilement libérer un hydrogène pour réduire le DPPH.

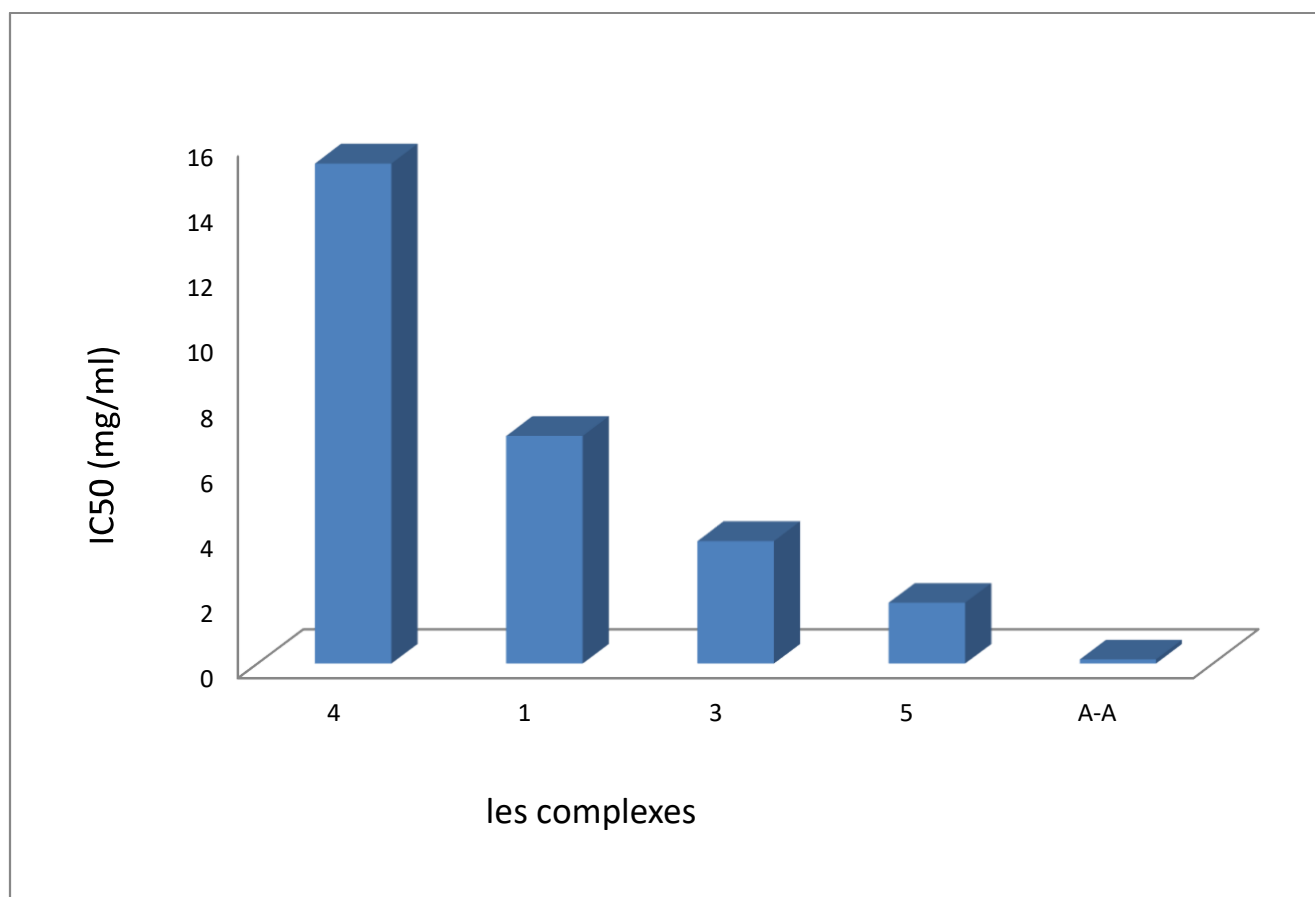


Figure. IV.2. Activité anioxydante des complexes en utilisant le dosage DPPH
(IC₅₀ = mg/ml)

- 1 → [Ni(Cur)(Ade)]
- 3 → [Ni(Cur) (Tyr)]
- 4 → [Cu(Cur) (Tyr)₂]
- 5 → [Cu(Cur) (Met)₂]



Conclusion

Au cours de ce travail, nous avons synthétisé des complexes solides de Cu(II) et de Ni(II) avec la curcumine, l'Adénine, la diméthylglyoxime et quelques acides aminés.

Les complexes synthétisés sont solides ; non soluble dans l'eau, l'éthanol et le méthanol, mais solubles dans le DMSO et le DMF.

La mesure de la conductivité a montré que les complexes obtenus sont non électrolytes à l'exception du complexe de cuivre à base de curcumine et de la lysine monochlorhydrique $[\text{Cu}(\text{Cur})(\text{Lys-Cl})]\text{NO}_3$.

L'étude par spectroscopie infrarouge a révélé que tous les ligands utilisés dans notre travail sont coordonnés de manière bidentate soit par les atomes d'oxygènes des groupements carbonyles en forme énol de la curcumine, soit par les sites NN de l'adénine et de la diméthylglyoxime ou encore par NO des acides aminés.

L'étude par spectroscopie d'absorption électronique nous a permis de proposer des géométries variables pour les différents complexes: Plan carré, octaédrique ou tétraédrique.

La microscopie électronique à balayage a permis d'avoir la morphologie des complexes qui en général amorphe. Les complexes $[\text{Ni}(\text{Cur})(\text{Ade})]$, $[\text{Ni}(\text{Cur})(\text{Tyr})]$ et $[\text{Cu}(\text{Cur})(\text{Tyr})_2]$ ont des structures plus ordonnées, et pour lesquels on peut tenter des recristallisations afin d'obtenir des formes cristallines.

L'étude de l'activité antioxydante par la méthode DPPH· a montré que les complexes $[\text{Ni}(\text{Cur})(\text{Tyr})]$, $[\text{Ni}(\text{Cur})(\text{Ade})]$, $[\text{Cu}(\text{Cur})(\text{Tyr})_2]$ et $[\text{Cu}(\text{Cur})(\text{Met})_2]$ ont une activité antioxydante importante comparé à celle de l'acide ascorbique (AA) utilisé comme antioxydant de référence dans ce travail.

Ces complexes méritent d'être étudiés de façon plus approfondie et complétés par certaines analyses, telles que l'analyse élémentaire, l'absorption atomique, dégradation thermique (ATD et ATG), voltamétrie cyclique et activité biologiques.

- [1] Moamen S., Refat, spectrochimica Acta part A : Molecular and biomolecular spectroscopy 105 (2017) 266-274.
- [2] Staarr EJ., Naidoo M., Hutton AT., Moss JR., Journal of Organometallic Chemistry, 526 (1996) 321-327.
- [3] Caleb Noble Chandar S., Sangeetha D., Arumugham MN., Transition Met Chem, 36 (2011) 211-216 .
- [4] Zhan SZ., Dai Q., Yuan CW., Transition Met. Chem., 24 (1999) 74-76.
- [5] Adkhis A., Benali-Baitich O., Djebbar S., Kadri A., Khan M., Bouet G., Synth. React .Met.Org. Chem., 33 (2003) 35-50.
- [6] Alexander V., J. Inorg. Chim., Acta., 204 (1993) 109.
- [7] Jadhav SS., Kolhe NH., Athare AE., Internat J Pharma. and Bio Sciences, 4(2013) 45-54.
- [8] Osunlaja AA., Ndahi NP., Ameh JA., African J Biotech., 8 (2009) 4-11.
- [9] Cardoso WS., Dias VLN, Costa WM., Rodrigus IA. Marques EP, SoussaAG, Cicero J, Chaojie Song WBB., Liu H., Aldaléa JZ, Marques LB., J Appl. Electrochem, 39 (2009) 55-64
- [10] Das JK., Dash KC., Transition Metal. Chemistry, 12(1987) 69-73.
- [11] Stanila A., Marcu A., Rusu D., David L., J Mol. Struct., 834 (2007) 364-368.
- [12] Lever A.B-P., Inorganic Electronic Spectroscopy, Elsevier Amsterdam.
- [13] Zaworotko MJ., Hammud HH., Kabbani A., Mcmanus GJM., Ghannoum AM., Masoud MS., J Chem. Crystallog., 39 (2009) 853-863.
- [14] Rabindra Reddy P., Mohan Reddy A., Pro. Indian Acad. Chem. Sci., 112(2000) 593-600.
- [15] Wangner CC., Maria H., Tore MH., Enrique J. Baran L., J. Pharm., 27 (2008) 197-202.
- [16] El-Ghami MA., Khafagy ZA., Ali AM, Ismail NM., J Inoorg and Organomet Polymers, 14 (2004) 117-129.
- [17] Rosu T., Negoiu M., Circu V., Analele universitatii din Bucuresti, 2005.
- [18] Tidjani-Rahmouni N., Bensiradj NH., Djebbar S., Benali-Baitich O., J Molec Struct, 1075 (2014) 254-263.
- [19] Stanila A., Marcu A., Rusu D., David L., J Mol. Struct., 834 (2007) 364-368.
- [20] Masoud MS., Amira MF., Ramdan AM., El-Ashry GM., J Spectro chim Acta., 69 (2008) 230-238.
- [21] Tidjani-Rahmouni N., Bensiradj N H., Djebbar S., Benali-Baitich O., J Molec struct, 1075 (2014) 254-263.

- [22] Stanila A., Marcu A., Rusu D., David L., J Mol. Struct., 834 (2007) 364.
- [23] Masaoud M.S., Amira M.F., Ramdan A.M., El-Ashry GM, J Spectrochimica Acta, 69(2008) 230-238.
- [24] Amina A., Soayed and Heba M. Refaat, J Chilean chemical society, 58 (2013) 1-9.
- [25] Zahid HC., Arif M., Sarfraz M., Appl. Organometal. Chem., 21 (2007) 294-302.
- [26] Balasubramanian B., Krishnan C.N., Polyhedron 5 (1956) 669- Academic Press, New York, 1971.P61.
- [27] Sacconi L., Coord. Chem. Revs., 1(1-2), 192(1996).
- [28] ABBES.A., Evaluation Des activités Antioxydantes des huiles essentielles D'aromoides végétales « NOUKHA » De la région De TELEMEN : Amélioration de la production végétale : TELEMEN (2014).
- [29] Yohan R., burgundy Botanical Extracts, Actiparc de pont de vaux, Les cappelles sud, 001190 Reysouze-France. Antioxydants naturels végétaux.
- [30] Finaud, J., et al., Oxidative stress., 2006,36 (4), 327-58.
- [31] Bougherra Hadda, 2018 Synthèse et caractérisation de complexes du cuivre (II) avec la diméthylglyoxime, une série d'acides aminés, les bases puriques et l'ortho-phénylènediamine. Application biologique. Doctorat chimie, UMMTO.



Annexes

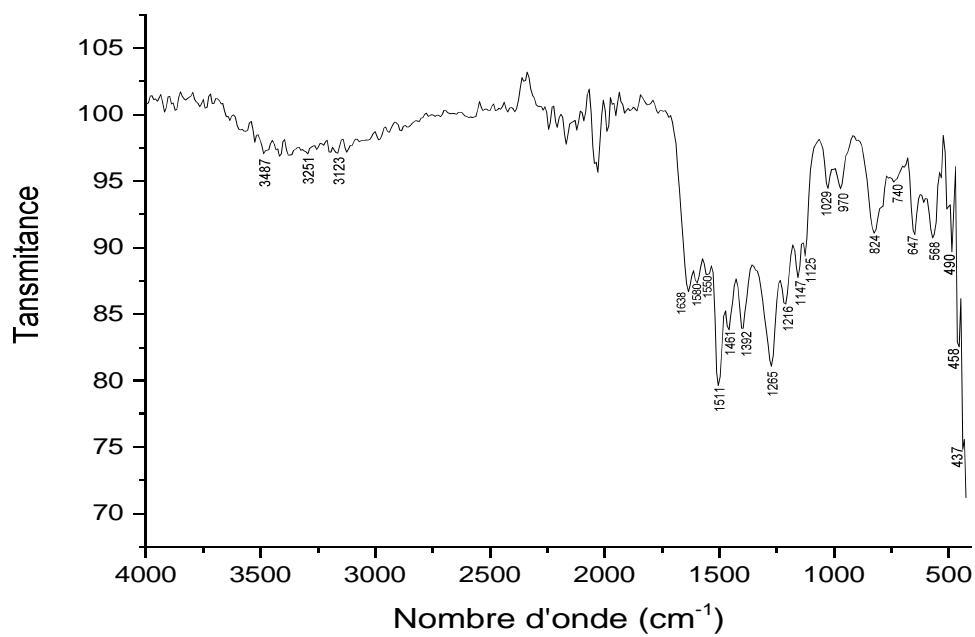


Figure.1. Spectre IR du complexe [Cu(Ade)(Cur)].

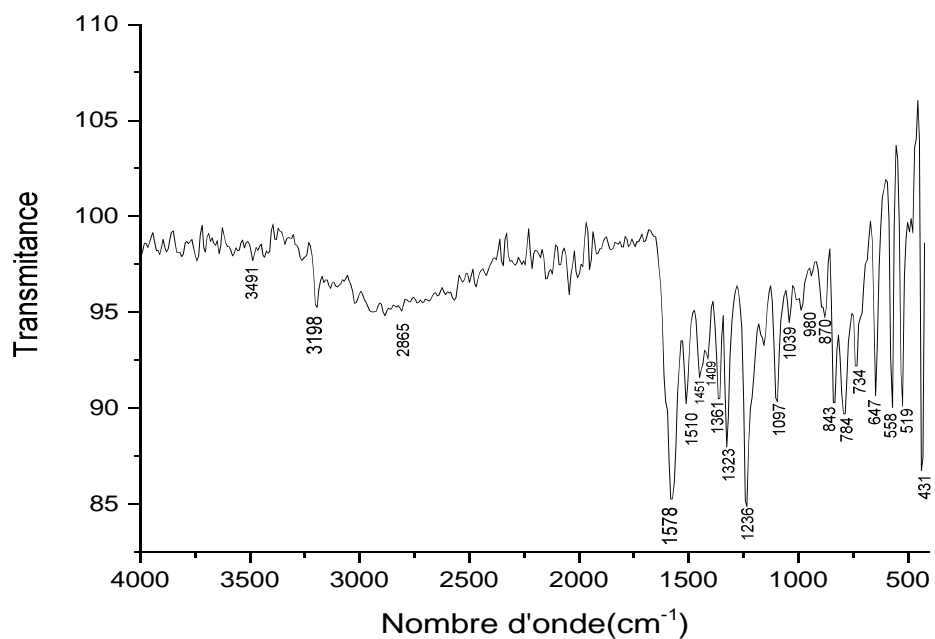


Figure.2. Spectre IR du complexe [Ni(Tyr)(Cur)].

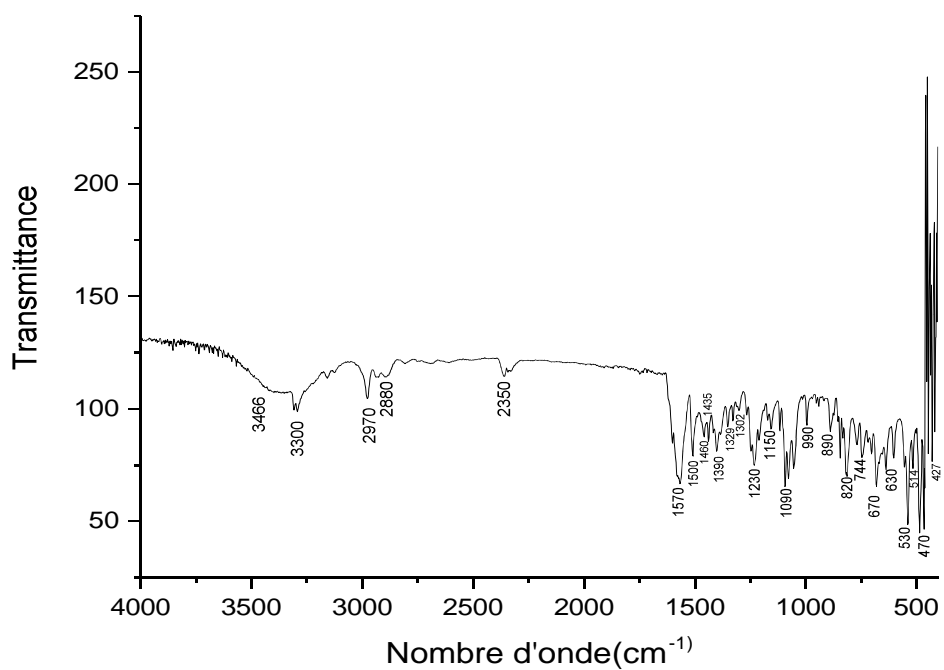


Figure.3. Spectre IR du complexe $[Cu(Tyr)(Cur)]$.

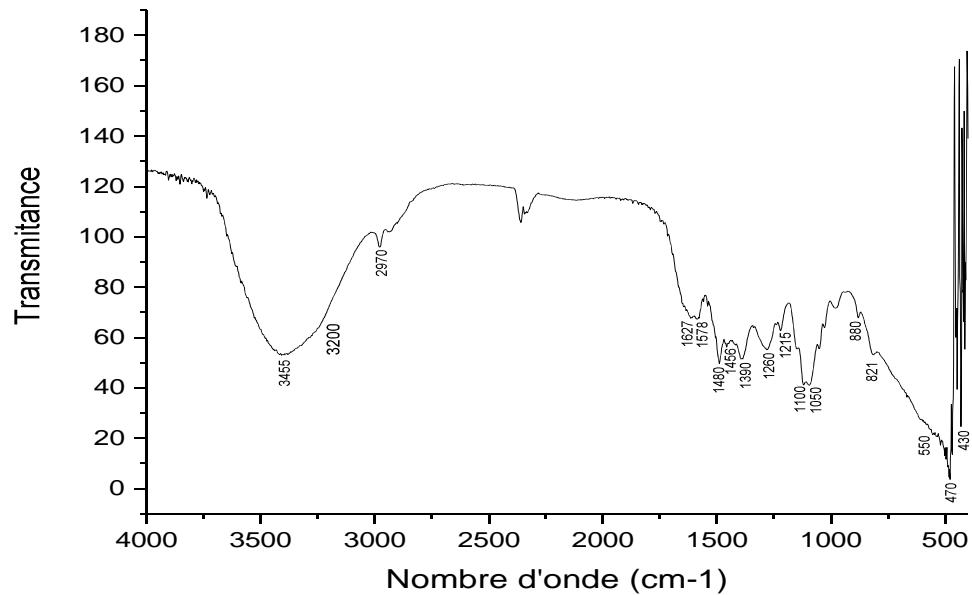


Figure.4. Spectre IR du complexe $[Cu(Lys-Cl)(Cur)]$.

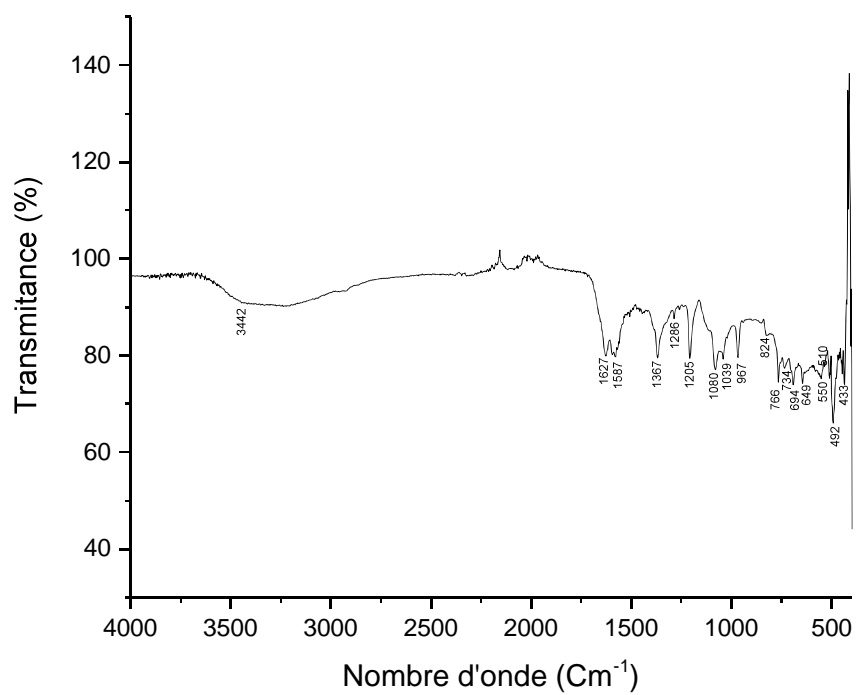


Figure.5. Spectre IR du complexe $[Cu (H_2dmg) (Lys-cl)_2]$.

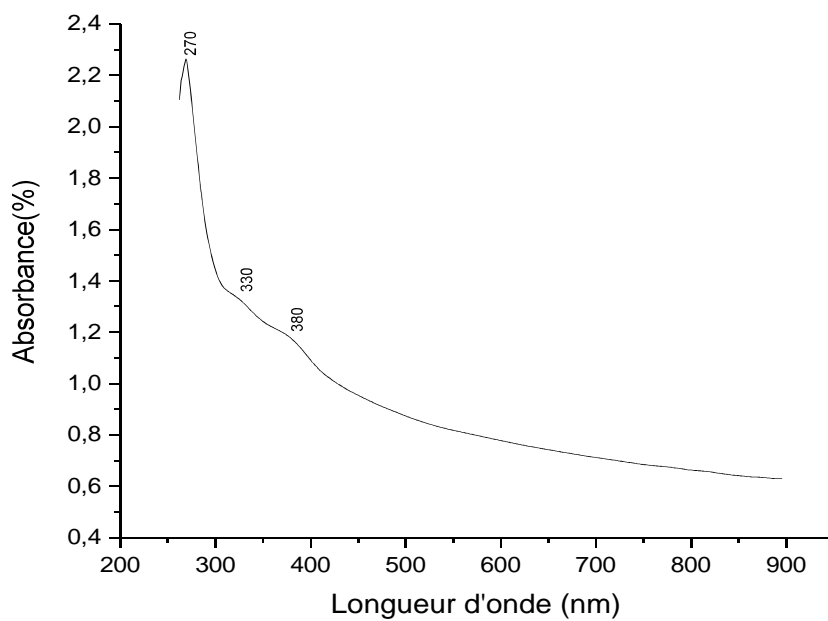


Figure.6. Spectre UV-Visible du complexe [Ni(Ade) (Cur)].

1

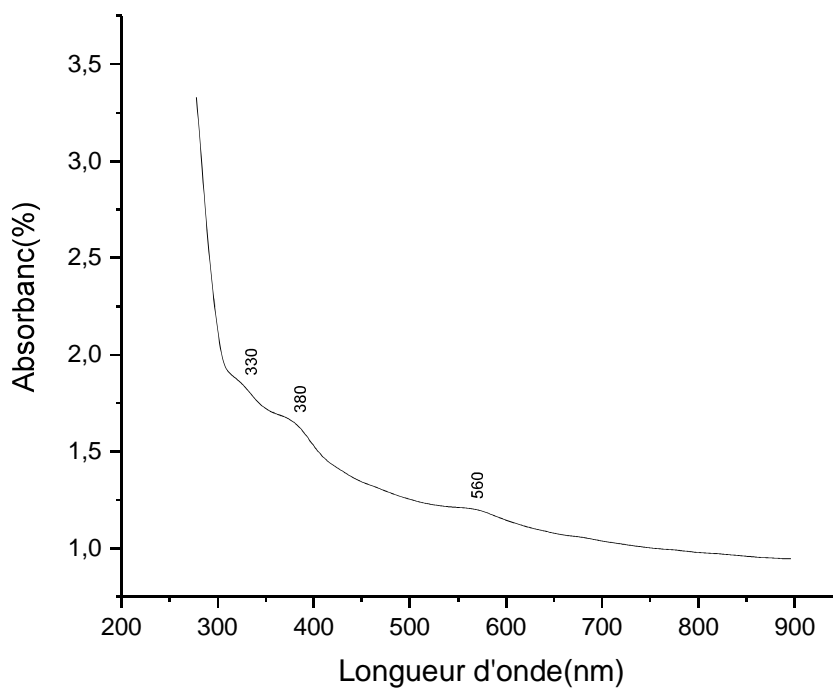


Figure.7. Spectre UV-Visible du complexe [Ni(Ade) (Cur)].

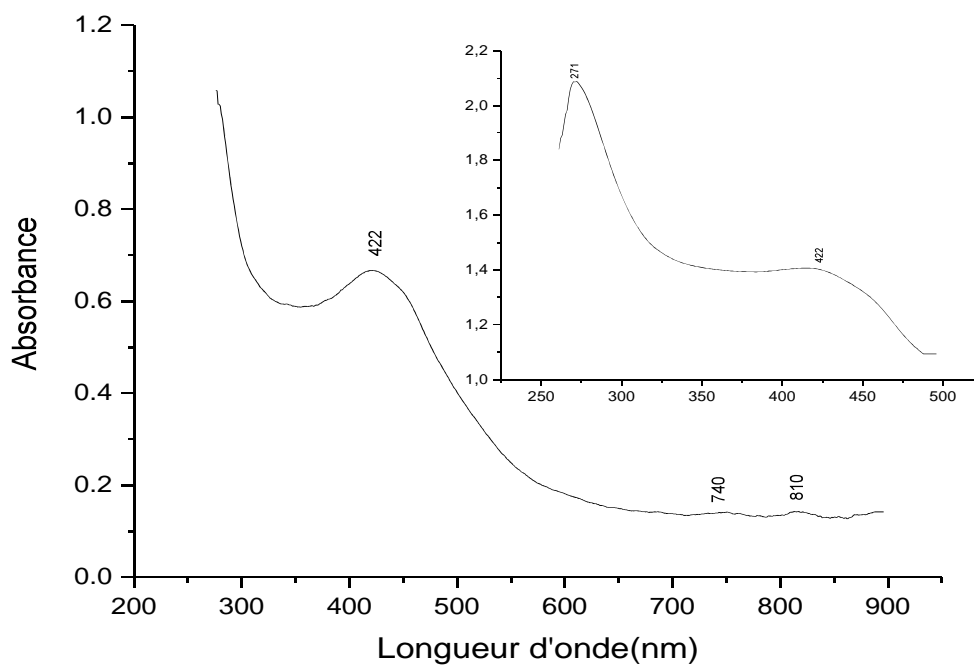


Figure.8. Spectre UV-Visible du complexe $[\text{Cu}(\text{Ade})_2 (\text{Cur})]$.

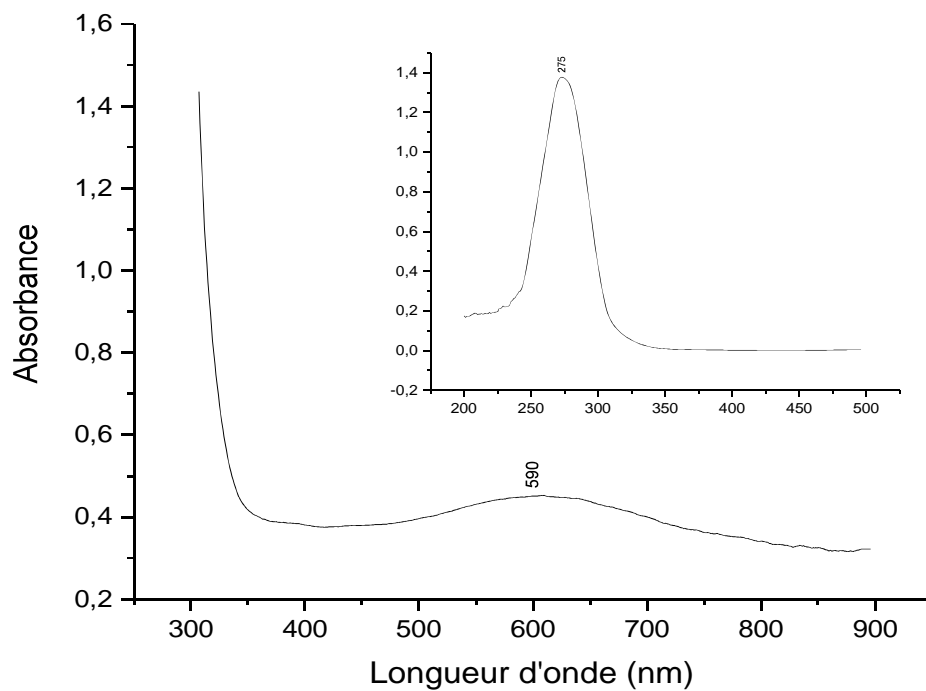


Figure.11. Spectre UV-Visible du complexe $[\text{Cu}(\text{Tyr})_2 (\text{Cur})]$.

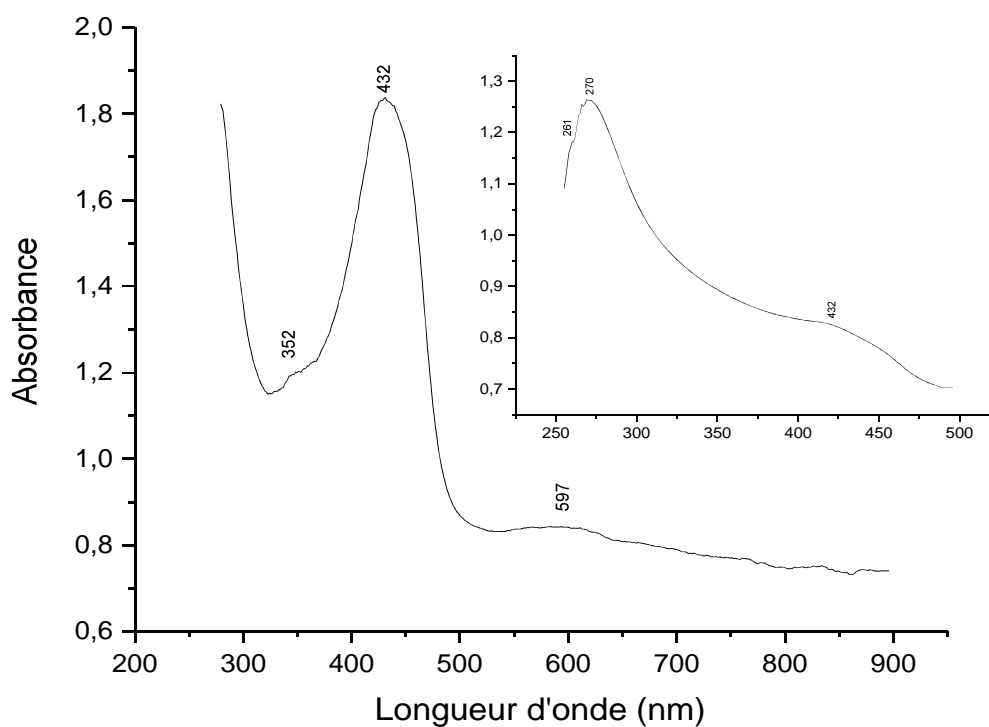


Figure.15. Spectre UV-Visible du complexe [Cu(Met)₂ (Cur)].

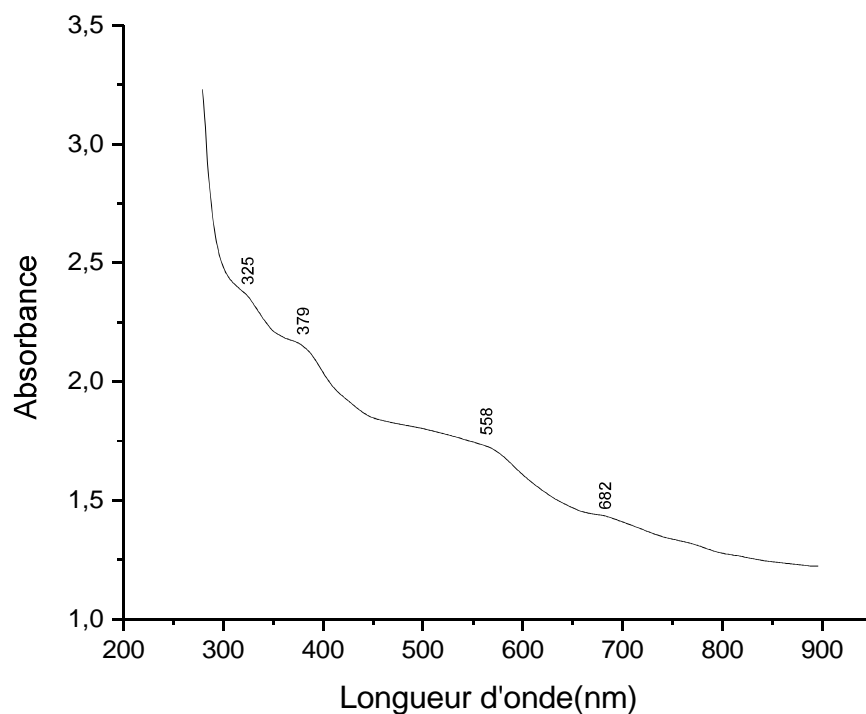


Figure18 Spectre UV-Visible du complexe [Ni(lys-cl)(Hdmg)].

