

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

UNIVERSITE MOULOU D MAMMERI DE TIZI-OUZOU

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE CHIMIE



## THESE DE DOCTORAT ES-SCIENCE

SPECIALITE : CHIMIE

Option : chimie de coordination

Présentée par : BOUGHERRA Hadda, ép. BERRADJ

### *Thème*

***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***

*Soutenu publiquement, le ..... devant le Jury composé de*

<b>Mr. SAHMOUNE Amar</b>	Professeur, UMMTO	<i>Président</i>
<b>Mr. ADKHIS Ahmed</b>	Professeur, UMMTO	<i>Rapporteur</i>
<b>Mme DERRIDJ Fazia</b>	Professeur, UMMTO	<i>Examinatrice</i>
<b>Mme DJEBBAR Safia</b>	Professeure, USTHB	<i>Examinatrice</i>
<b>Mr. DJAIDJA Abdelhamid</b>	Professeur, UMO-Bouira	<i>Examineur</i>
<b>Mr. TRARI Mohamed</b>	Professeur, USTHB	<i>Examineur</i>

## REMERCIEMENTS

*Ce travail de thèse a été réalisé au laboratoire de Physique et Chimie des Matériaux (LPCM) de la faculté des sciences de l'université MOULOUD MAMMERI de Tizi-ouzou.*

*Tout d'abord je tiens à remercier vivement, mon promoteur Monsieur le professeur Ahmed Adkhis, qui m'a fait l'honneur de réaliser ce travail sous sa direction, pour sa grande patience, pour sa disponibilité et ses conseils judicieux.*

*Je remercie Monsieur le professeur Amar Sahmoune de l'UMMTO, pour avoir accepté de présider ce jury. Je remercie également Monsieur Abdelhamid Djaidja, professeur à l'UMO-Bouira d'avoir bien voulu examiner ce travail.*

*Mes remerciements vont également à Monsieur Mohamed Trari, professeur de l'USTHB, d'avoir accepté de faire partie de ce jury.*

*Mes plus sincères remerciements à Madame la professeur Safia Djebbar de l'USTHB et Madame Fazia Derridj, Professeur à l'UMMTO pour avoir mobilisé leur temps et leur compétences pour examiner ce travail.*

*Je remercie également Monsieur Taher Amrouche, Maître de Conférences à l'UMMTO pour m'avoir permis de réaliser la partie biologique dans son laboratoire à la faculté des sciences biologiques et des sciences agronomiques.*

*Que toutes les personnes du laboratoire de Physique et Chimie des Matériaux, trouvent ici mes sincères remerciements.*

*Enfin, Je remercie toute personne ayant contribué de près ou de loin directement ou indirectement à la réalisation de ce travail. Un grand merci à tous.*

## Dédicaces

Avec l'aide de Dieu tout puissant et tous les gens qui m'aiment et qui m'ont soutenu j'ai pu achever ce travail que je dédie à :

Mes chers parents,

Mon mari,

Mes enfants,

Mes frères et sœurs,

Ma belle-famille,

Toute ma famille.

# *LISTE DES FIGURES*

# LISTE DES FIGURES

## Partie théorique

### Chapitre I

#### Synthèse bibliographique sur le cuivre(II) et les ligands

<b>Figure I.1</b>	Cuivre.....	4
<b>Figure I.2</b>	Configuration électronique du cuivre.....	5
<b>Figure I.3</b>	Centre binucléaire du cuivre.....	7
<b>Figure I.4</b>	Centre de type Cu <sub>A</sub> , Cu <sub>B</sub> et Cu <sub>Z</sub> .....	8
<b>Figure I.5</b>	Structure de la diméthylglyoxime.....	9
<b>Figure I.6</b>	Synthèse de la diméthylglyoxime.....	10
<b>Figure I.7</b>	Structure générale des acides aminés.....	11
<b>Figure I.8</b>	Les deux énantiomères L et D d'un acide aminé.....	15
<b>Figure I.9</b>	Caractère amphotère des acides aminés.....	16
<b>Figure I.10</b>	Structures des bases azotées.....	21
<b>Figure I.11</b>	La forme cétone et la forme énol de la guanine.....	23
<b>Figure I.12</b>	Structure de l'ortho-phénylèndiamine.....	24

### Chapitre II

#### Etude bibliographiques des complexes de cuivre(II)

<b>Figure II.1</b>	Structure du $\{[\text{Cu}_4(\text{dmg})_2(\text{Hdmg})_2(\text{H}_2\text{dmg})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{ClO}_4)_2\}_\infty$ .....	27
<b>Figure II.2</b>	Structure du $[\text{Cu}_3(\text{dmg})_2(\text{Hdmg})_2(4,4'\text{-bpy})]_n$ (a) et de $[\text{Cu}(\text{Hdmg})_2(4,4'\text{-bpy})]$ (b) dans le complexe $\{[\text{Cu}_3(\text{dmg})_2(\text{Hdmg})_2(4,4'\text{-bpy})]_n \cdot n[\text{Cu}(\text{Hdmg})_2(4,4'\text{-bpy})] \cdot 0.5n\text{H}_2\text{dmg} \cdot 5n\text{H}_2\text{O}\}$ .....	28
<b>Figure II.3</b>	Structure du $[\text{Cu}_2(\mu\text{-Hdmg})_4]$ .....	28
<b>Figure II.4</b>	Structure du $[\text{Cu}_4(\mu\text{-Hdmg})_2(\mu\text{-dmg})_2(\text{bpy})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ .....	29
<b>Figure II.5</b>	Structure du $[\text{Cu}_2(\mu\text{-Hdmg})(\mu\text{-dmg})(\text{bpy})(\text{H}_2\text{O})]^+$ .....	29
<b>Figure II.6</b>	Structure du $[\text{Co}(\text{Hdmg})_2(\text{NH}_3)_2\text{CuCl}_3]$ .....	30

<b>Figure II.7</b>	Structure du $[\text{Cu}_2(\mu\text{-Hdmg})_2(\text{Hdmg})] \text{ClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ .....	30
<b>Figure II.8</b>	Structure du $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{dmg})\text{Cl}(\mu\text{-Cl})]_2$ .....	31
<b>Figure II.9</b>	Structure des complexes de formule $[\text{Cu}(\text{Hdmg})_2(\text{B})(\text{H}_2\text{O})]$ avec B = 2aph ou MOH.....	31
<b>Figure II.10</b>	Structure du $[\text{Cu}(\text{Hdmg})(\text{B})_2]$ avec B = diéthylamine.....	32
<b>Figure II.11</b>	Structure du complexe $[\text{Cu}(\text{urid})(\text{trp})(\text{H}_2\text{O})(\text{Cl})]$ .....	33
<b>Figure II.12</b>	Structure du $[\text{Cu}(\text{L-trp})(\text{bpy})] \text{ClO}_4$ .....	33
<b>Figure II.13</b>	Structure du $[\text{Cu}(\text{bpy})(\text{L-trp})(\text{NO}_3)] \text{H}_2\text{O}$ .....	34
<b>Figure II.14</b>	Structure du $[\text{Cu}(\text{CDhm})(\text{L-trp})\text{H}_2\text{O}]^+$ .....	34
<b>Figure II.15</b>	Structure des complexes de formule $[\text{Cu}(\text{L-trp})(\text{B})(\text{H}_2\text{O})] \text{NO}_3$ (1-3).....	35
<b>Figure II.16</b>	Structure du $[\text{Cu}(\text{dpa})(\text{Trp})] \text{ClO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ .....	35
<b>Figure II.17</b>	Structure du $[\text{Cu}(\text{L-trp})(\text{phén})] (\text{ClO}_4) \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ .....	36
<b>Figure II.18</b>	Structure du ${}^2_\infty[\text{Cu}_2(\mu\text{-L-trpo})_2(\mu\text{-4,4'-bpy})(\text{H}_2\text{O})_2] 2(\text{NO}_3)$ .....	36
<b>Figure II.19</b>	Structure du $[\text{Cu}(\text{l-pro})(\text{pz})(\text{ClO}_4)]$ .....	37
<b>Figure II.20</b>	Structure du $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})(\text{bipy})(\text{L-pro})]^+$ .....	38
<b>Figure II.21</b>	Structure du $[\text{Cu}(\text{L-arg})_2] \text{X}$ .....	38
<b>Figure II.22</b>	Structure du $[\text{Cu}(\text{L-arg})_2] (\text{p-pa}) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ .....	39
<b>Figure II.23</b>	Structure du $[\text{Cu}(\text{L-arg})_2] 2(\text{NO}_3)$ .....	40
<b>Figure II.24</b>	Structure du $[\text{Cu}(\text{L-arg})_2] 2(\text{NO}_3) \cdot 3(\text{H}_2\text{O})$ .....	40
<b>Figure II.25</b>	Structure du $[\text{Cu}(\text{L-arg})_2]_2 (\text{pma}) \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ .....	41
<b>Figure II.26</b>	Structure du $[\text{Cu}(\text{L-arg})_2(\text{EDMA})(\text{ClO}_4)] \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ .....	41
<b>Figure II.27</b>	Structure du $[\text{Cu}(\text{L-arg})_2(\text{H}_2\text{O})] \text{C}_2\text{O}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .....	42
<b>Figure II.28</b>	Structure du $[\text{Cu}(\text{L-arg})(\text{LCl})] \text{Cl}$ avec L = bpy, phén, dpq ou dppz.....	43
<b>Figure II.29</b>	Structure du $[\text{Cu}(\text{L-arg})(\text{phénCl})] \text{Cl} \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$ .....	43
<b>Figure II.30</b>	Représentation schématique de la structure du $[\text{Cu}(\text{phén})(\text{L-argCl})]_2 7\text{H}_2\text{O}$ ....	44
<b>Figure II.31</b>	Structure du $[\text{Cu}(\text{L-arg})_2(\text{H}_2\text{O})]_2 (\text{P}_4\text{O}_{12}) \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ .....	44
<b>Figure II.32</b>	Structure du $[\text{Cu}(\text{L-arg})_2(\mu\text{-4,4'-bpy})]^{2+}$ .....	45
<b>Figure II.33</b>	Structure du trans $[\text{Cu}(\text{valo})_2]$ (a) et cis $[\text{Cu}(\text{valo})_2(\text{H}_2\text{O})]$ (b).....	46
<b>Figure II.34</b>	Structure du $[\text{Cu}_2(\text{L-val})_2(4,4'\text{-bpy})(\text{H}_2\text{O})_2] 2(\text{NO}_3)$ .....	46

<b>Figure II.35</b>	Structure du $[\text{Cu}(\text{valo})(\text{phén})(\text{H}_2\text{O})]^+$ .....	47
<b>Figure II.36</b>	Structure du $[\text{Cu}(\text{acaa})_2(\text{adé})]$ EtOH.....	48
<b>Figure II.37</b>	Structure du $[\text{Cu}(\text{N-alkyl-IDA})(\text{Hadé})(\text{H}_2\text{O})]$ $\text{H}_2\text{O}$ .....	48
<b>Figure II.38</b>	Structure du $[\text{Cu}(\text{glygly})(\text{Hadé})(\text{H}_2\text{O})]$ .....	49
<b>Figure II.39</b>	Structure du $[\text{Cu}(\text{N-benzyl-IDA})(\text{Hadé})(\text{H}_2\text{O})]$ $\text{H}_2\text{O}$ .....	49
<b>Figure II.40</b>	Structure du $[\text{Cu}(\text{IDA})(\text{Hadé})(\text{H}_2\text{O})]$ .....	50
<b>Figure II.41</b>	Structure du $\{[\text{Cu}(\mu\text{-ox})(\text{Hadé})(\text{H}_2\text{O})] \cdot [\text{Cu}(\mu\text{-ox})(\text{Hadé})(\mu\text{-H}_2\text{O})]\}$ .....	50
<b>Figure II.42</b>	Structure du $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{adé})\text{Br}_2]^{2+}$ .....	51
<b>Figure II.43</b>	Structure du $[\text{Cu}(\text{adé})_2\text{Cl}]_2 \text{Cl}_2 2\text{EtOH}$ et $[\text{Cu}(\text{adé})_2(\text{EtOH})_2\text{Cl}_4$ .....	52
<b>Figure II.44</b>	Structure du $[\text{Cu}(\text{adé})_2]$ $\text{Cl}_2$ .....	52
<b>Figure II.45</b>	Structure du $[\text{Cu}(\text{adé})(\text{Cl})(\text{H}_2\text{O})]$ .....	53
<b>Figure II.46</b>	Structure du $[\text{Cu}_2(\mu_2\text{-adé})_4(\text{H}_2\text{O})_2]$ $7\text{H}_2\text{O}$ .....	53
<b>Figure II.47</b>	Structure du $[\text{Cu}_3(\text{H}_2\text{adé})_2\text{Cl}_8]$ $4\text{H}_2\text{O}$ .....	54
<b>Figure II.48</b>	Structure du $[\text{Cu}_2(\text{NBzIDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2(\mu\text{-Hadé})]$ $3\text{H}_2\text{O}$ .....	54
<b>Figure II.49</b>	Structure du $[\text{Cu}(\text{gly})(\mu_2\text{-Hadé})(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]_n$ .....	55
<b>Figure II.50</b>	Représentation schématique d'un complexe polynucléaire $\{(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cu}_2(\mu_3\text{-adé})_4[\text{Cu}(\text{oda})(\text{H}_2\text{O})]_4\}$ $6\text{H}_2\text{O}$ .....	56
<b>Figure II.51</b>	Représentation schématique d'un complexe polynucléaire $\{[\text{Cu}(\text{II})(\text{IDA})(\text{H}_2\text{O})]_2[\text{Cu}(\text{I})_2(\mu_3\text{-adé})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\}$ $2\text{H}_2\text{O}$ .....	56
<b>Figure II.52</b>	Structure du $[\text{CuCl}_2(\text{H}_2\text{gua})(\mu\text{-Cl})]_2$ .....	57
<b>Figure II.53</b>	La représentation schématique des complexes de formule $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{gua})\text{X}_3]_2$ avec $\text{X} = \text{F}, \text{Cl}$ ou $\text{Br}$ .....	58
<b>Figure II.54</b>	Structures du $[\text{Cu}(\text{gua})_2(\text{H}_2\text{O})(\text{HCOO})]^+$ .....	58
<b>Figure II.55</b>	Structure du $\{[\text{Cu}(\text{Hgua})(\text{H}_2\text{O})_3](\text{BF}_4)(\text{SiF}_6)_{1/2}\}_n$ (a), $\{[\text{Cu}(\text{gua})(\text{H}_2\text{O})_3](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}\}_n$ (b).....	59
<b>Figure II.56</b>	Structure du $[\text{Cu}(\text{gua})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ $0.5\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ .....	59
<b>Figure II.57</b>	Structure du $[\text{Cu}(\text{gua})_3\text{Co}(\text{Cl})_3]$ $2\text{H}_2\text{O}$ .....	60
<b>Figure II.58</b>	Structure du $[\text{Cu}(\text{C}_6\text{H}_4(\text{NH}_2)_2)_2(\text{NO}_3)_2]$ .....	61

## *Partie expérimentale*

### *Chapitre I*

#### *Techniques expérimentales*

<b>Figure I.1</b>	Voltampérogramme cyclique entre $E_i$ et $E_f$ d'un système rapide.....	75
<b>Figure I.2</b>	Schéma du montage à reflux.....	76
<b>Figure I.3</b>	Structure chimique du radical libre DPPH.....	80
<b>Figure I.4</b>	Réduction du radical DPPH.....	80

### *Chapitre II*

#### *Synthèse et propriétés des complexes*

<b>Figure II.1</b>	Structures des ligands utilisés dans ce travail.....	82
<b>Figure II.2</b>	Synthèse des complexes 4, 5 et 6.....	84
<b>Figure II.3</b>	Synthèse des complexes 7 et 8.....	86
<b>Figure II.4</b>	Synthèse des complexes 9-11.....	87

### *Chapitre III*

#### *Caractérisation des complexes*

<b>Figure III.1</b>	Spectre infrarouge du complexe $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{dmg})(\text{Trp})_2]$ .....	92
<b>Figure III.2</b>	Spectre UV-Vis du complexe $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{dmg})_2(\text{Glu})(\text{SCN})] \text{NO}_3$ dans DMSO (cuve = 1 cm, $C = 10^{-3}\text{M}$ ) .....	95
<b>Figure III.3</b>	Voltamogramme cyclique de (a): $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ et (b): $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{dmg})_2(\text{Pro})] 2(\text{NO}_3)$ . $2(\text{H}_2\text{O})$ , $10^{-3}\text{M}$ , dans le DMSO, $10^{-1}\text{M}$ $\text{NaClO}_4$ en utilisant la vitesse $50\text{mV/s}$ .....	97
<b>Figure III.4</b>	Spectre infrarouge du complexe $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{dmg})(\text{Gua})(\text{NO}_3)]$ .....	101
<b>Figure III.5</b>	Spectre UV-Vis du complexe $[\text{Cu}(\text{Hdmg})(\text{OPD})(\text{NO}_3)]$ dans DMSO (cuve = 1 cm, $C = 10^{-3}\text{M}$ ) .....	105
<b>Figure III.6</b>	Voltammogramme cyclique de (a): $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ et (b):	

[Cu<sub>2</sub>(Hdmg)(Adé)<sub>2</sub>(NO<sub>3</sub>)(H<sub>2</sub>O)], 10<sup>-3</sup> M, dans le DMSO, 10<sup>-1</sup> M NaClO<sub>4</sub> en utilisant la vitesse 50 mV/s.....108

## ***Partie Application biologique***

### ***Chapitre I : Activité antibactérienne et antifongique***

<b>Figure I.1</b>	Image microscopique des différents micro-organismes utilisés.....	115
<b>Figure I.2</b>	Structure générale d'une bactérie.....	116
<b>Figure I.3</b>	Structure de la paroi cellulaire et de la membrane cytoplasmique d'une cellule fongique.....	118
<b>Figure I.4</b>	Résultats de la coloration de Gram observée au Gx1000 des deux souches étudiées.....	120
<b>Figure I.5</b>	Photos observées au Gx400 montrant l'aspect microscopique des souches fongiques testées.....	121
<b>Figure I.6</b>	Effet du DMSO sur les bactéries étudiées (A) B. cereus (B) E. coli.....	121
<b>Figure I.7</b>	Effet de l'antibiotique de référence sur les bactéries étudiées (A) E. coli (B) B. cereus.....	122
<b>Figure I.8</b>	Valeurs du diamètre de la zone d'inhibition (mm) obtenues par les complexes testés avec E. coli (Gram <sup>-</sup> ) et B. cereus (Gram <sup>+</sup> ).....	123
<b>Figure I.9</b>	Effet inhibiteur des complexes sur la croissance des bactéries testées (A) E. coli (complexe 2) et (B) B. cereus (complexe 6).....	123
<b>Figure I.10</b>	Valeurs du diamètre de la zone d'inhibition (mm) obtenues par les complexes testés avec C. albicans et A. niger.....	125
<b>Figure I.11</b>	Comparaison entre les activités antimicrobiennes obtenues par des complexes sélectionnés et les composés naturels disponibles dans le commerce. Les complexes 2, 3, 5 et 6 ont été testés à la même concentration (10 mg / ml), tandis que l'huile essentielle du thym et de l'acide citrique ont été dilués à un ratio optimal de 1:8 et 1:10 (v:v) respectivement.....	126

**Chapitre II**  
**Activité antioxydante**

<b>Figure II.1</b>	Activité de piégeage des radicaux libres DPPH de l'acide ascorbique standard et des composés synthétisés.....	129
<b>Figure II.2</b>	Activité antioxydante des complexes 1, 2, 3 et 5 en utilisant le dosage DPPH (IC <sub>50</sub> = mg / ml).....	130
<b>Figure II.3</b>	L'activité antioxydante des complexes 9, 11 et 12 en utilisant le dosage DPPH (CI <sub>50</sub> = µg / ml).....	131

*LISTE DES TABLEAUX*

# LISTE DES TABLEAUX

## *Chapitre II*

### *Synthèse et propriétés des complexes*

<b>Tableau II.1</b>	Résultats analytiques des complexes avec les acides aminés.....	89
<b>Tableau II.2</b>	Résultats analytiques des complexes avec les bases puriques et l'ortho-Phénylènediamine.....	90

## *Chapitre III*

### *Caractérisation des complexes*

<b>Tableau III. 1</b>	Données IR caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ ) des ligands.....	93
<b>Tableau III.2</b>	Données IR caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ )des complexes (1-6).....	94
<b>Tableau III.3</b>	Données des spectres d'absorption électroniques des ligands.....	96
<b>Tableau III.4</b>	Données des spectres d'absorption électroniquesdes complexes (1-6).....	96
<b>Tableau III.5</b>	Données électrochimiques des ligands.....	98
<b>Tableau III.6</b>	Données électrochimiques des complexes (1-6).....	99
<b>Tableau III.7</b>	Données IR caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ ) des ligands .....	102
<b>Tableau III.8</b>	Données IR caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ )des complexes (7-12).....	103
<b>Tableau III.9</b>	Données des spectres d'absorption électroniques des ligands.....	105
<b>Tableau III.10</b>	Données des spectres d'absorption électroniquesdes complexes (7-12).....	106
<b>Tableau III.11</b>	Données électrochimiques des ligands.....	107
<b>Tableau III. 12</b>	Données électrochimiques des complexes (7-12).....	109

# *TABLE DES MATIERES*

**TABLE DE MATIERE**

INTRODUCTION GENERALE .....	1
-----------------------------	---

**PARTIE A: PARTIE THEORIQUE***CHAPITRE I**SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LE CUIVRE(II) ET LES LIGANDS*

I-1	Généralités sur le cuivre(II).....	4
I-2	Cuivre, réactivité chimique et coordination.....	5
I-3	Cuivre en biologie.....	6
I-3-1	Protéines de cuivre.....	7
I-3-2	Dérèglements liés au Cuivre.....	8
I-3-3	Propriétés antibactériennes.....	9
I-4	Diméthylglyoxime.....	9
I-4-1	Propriétés physiques et chimiques de la diméthylglyoxime.....	10
I-5	Acides aminés.....	10
I-5-1	Classement des acides aminés.....	11
I-5-2	Propriétés physiques des acides aminés.....	14
I-5-3	Propriétés ioniques des acides aminés.....	15
I-5-4	Propriétés chimiques des acides aminés.....	16
I-5-5	Rôle biologiques des acides aminés utilisés dans ce travail.....	18
I-5-5-1	Tryptophane.....	18
I-5-5-2	Acide glutamique.....	19
I-5-5-3	Proline.....	19
I-5-5-4	Arginine.....	20
I-5-5-5	Valine.....	20
I-6	Bases azotées.....	21

I-6-1	Bases pyrimidiques.....	21
I-6-2	Bases puriques.....	21
I-6-2-1	Adénine.....	21
I-6-2-2	Guanine.....	22
I-6-3	propriétés physiques et chimiques des bases puriques.....	22
I-7	Ortho-phénylènediamine.....	24
I-7-1	Réactions et utilisations.....	24
I-7-2	propriétés physiques de l'ortho-phénylènediamine.....	25
I-7-3	propriétés chimiques de l'ortho-phénylènediamine.....	25

## **CHAPITRE II**

### **ETUDE BIBLIOGRAPHIQUES SUR LES COMPLEXES DE CUIVRE(II)**

II-1	Généralités sur les complexes.....	26
II-2	Complexes du cuivre avec la diméthylgloxime.....	26
II-3	Complexes du cuivre avec les acides aminés.....	32
II-3-1	Complexes au tryptophane.....	32
II-3-2	Complexes à l'acide glutamique.....	37
II-3-3	Complexes à la proline.....	37
II-3-4	Complexes à l'arginine.....	38
II-3-5	Complexes à la valine.....	45
II-4	Complexes du cuivre avec les bases puriques.....	47
II-4-1	Complexes à l'adénine.....	47
II-4-2	Complexes à la guanine.....	57
II-5	Complexes du cuivre avec l'ortho-phénylènediamine.....	60
II-6	Intérêt biologique des complexes du cuivre(II).....	61
	<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>63</b>

**PARTIE B: PARTIE EXPERIMENTALE**

**CHAPITRE I**

**TECHNIQUES EXPERIMENTALES D'ANALYSE**

I-1	Techniques expérimentales.....	72
I-1-1	Méthodes d'analyse.....	72
I-1-2	Méthodes spectroscopiques.....	73
I-1-3	Méthode électrochimique.....	74
I-1-4	Synthèse des complexes.....	76
I-2	Techniques expérimentales pour l'étude de l'activité biologique.....	76
I-2-1	Activité antibactérienne.....	76
I-2-2	Activité antifongique.....	78
I-2-3	Activité antioxydante.....	79

**CHAPITRE II**

**SYNTHESE ET PROPRIETES DES COMPLEXES**

II-1	Introduction.....	82
II-2	Synthèse des complexes.....	82
II-2-1	Synthèse des complexes du cuivre avec la diméthylglyoxime et les acides aminés..	83
II-2-1-1	Synthèse de complexe de tryptophane.....	83
II-2-1-2	Synthèse des complexes du glutamate.....	83
II-2-1-3	Synthèse des complexes de la proline.....	83
II-2-1-4	Synthèse des complexes de l'arginine et de la valine.....	83
II-2-2	Synthèse des complexes du cuivre avec la diméthylglyoxime et les bases puriques....	85
II-2-2-1	Synthèse des complexes binucléaires .....	85
II-2-2-2	Synthèse des complexes mononucléaires .....	85
II-2-3	Synthèse des complexes du cuivre avec la diméthylglyoxime et l'ortho- Phénylènediamine.....	85

II-3	Résultats analytiques et propriétés physico-chimiques des complexes.....	88
II-3-1	Résultats analytiques.....	88
II-3-2	Propriétés physico-chimiques des complexes.....	88

### ***CHAPITRE III***

#### ***CARACTERISATION DES COMPLEXES***

III-1	Introduction.....	91
III-2	Caractérisation des complexes du cuivre(II) avec les acides aminés.....	91
III-2-1	Analyse des spectres infrarouges des ligands et des complexes.....	91
III-2-2	Analyse des spectres d'absorption électronique .....	95
III-2-3	Etude électrochimique .....	97
III-3	Caractérisation des complexes du cuivre(II) avec les bases puriques et l'ortho- Phénylènediamine.....	99
III-3-1	Analyse des spectres infrarouges des ligands et des complexes.....	99
III-3-2	Analyse des spectres d'absorption électronique .....	104
III-3-3	Etude électrochimique.....	106
	<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>110</b>

## **PARTIE C: APPLICATION BIOLOGIQUE**

### ***CHAPITRE I***

#### ***ACTIVITES ANTIBACTERIENNE ET ANTIFONGIQUE DES COMPLEXES***

I-1	Introduction.....	114
I-2	Micro-organismes.....	114
I-2-1	Bactéries.....	115
I-2-1-2	Champignons.....	117
I-3	Agents antimicrobiens testés.....	119
I-4	Mécanismes d'action des complexes.....	119

I-5	Etude préliminaire (screening).....	120
I-5-1	Confirmation des souches bactériennes.....	120
I-5-2	Confirmation des souches fongiques.....	120
I-6-	Résultats et discussions.....	121
I-6-1	Résultats du témoin négatif.....	121
I-6-2	Résultats du témoin positif.....	122
I-6-3	Résultats des complexes.....	122

## ***CHAPITRE II***

### ***ACTIVITE ANTIOXYDANTE DES COMPLEXES***

II-1	Introduction.....	127
II-2	Définition des antioxydants.....	127
II-2-1	Antioxydants naturels.....	127
II-2-2	Antioxydants synthétiques.....	128
II-3	Définition des radicaux libres.....	128
II-4	Mécanismes d'action des antioxydants.....	129
II-5	Résultats et discussions de l'activité antioxydante des complexes avec les acides aminés.....	129
II-6	Résultats et discussions de l'activité antioxydante des complexes avec les bases puriques et l'ortho-phénylènediamine.....	131
	<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>132</b>
	<b>CONCLUSION GENERALE.....</b>	<b>135</b>
	<b>ANNEXES</b>	

*INTRODUCTION GENERALE*

L'être vivant, qu'il soit végétal ou animal est composé de cellules. Ces cellules sont le siège de nombreuses réactions chimiques. Parmi les molécules qui constituent ces cellules, nous pouvons distinguer une catégorie particulière : les complexes, constitués de cations métalliques et de ligands.

Les cations métalliques jouent un rôle important dans le fonctionnement cellulaire et la transformation des molécules naturelles. Treize métaux sont considérés comme essentiels à la vie. Parmi ces treize éléments neuf métaux appartiennent au bloc d de la classification périodique et existent à l'état de trace (Fe, Zn, Cu) ou d'ultra-trace (V, Cr, Mn, Co, Ni, Mo). Les plus abondants d'entre eux sont le fer et le cuivre. Malgré le rôle essentiel de ces métaux dans l'organisme, leur concentration est extrêmement régulée par divers processus biologiques. En effet, en excès ils peuvent être toxiques. Tout problème dans l'homéostasie de ces métaux entraîne de graves conséquences pour l'organisme. Certains métaux, qui possèdent un caractère d'oxydo-réducteur, peuvent engendrer la formation de radicaux et donc une augmentation du stress oxydant s'ils s'accumulent dans l'organisme (surcharges métalliques).

Le cuivre, à très faible dose est un oligo-élément indispensable à la vie (hommes, plantes, animaux, et microorganismes). Il intervient dans la formation de complexes mixtes dans un certain nombre de processus biologiques [1]. La principale fonction du cuivre est le transport et le stockage du dioxygène, le transfert d'électrons ou encore une activité catalytique.

Il est bien connu que la complexation du Cu(II) joue un rôle important dans le profil pharmacologique des agents antimicrobiens [2]. Ainsi, cette complexation a été largement utilisée dans des applications cliniques, dans les activités d'inhibition enzymatique [3], antibactérienne [4,5], antivirale [6-8] et anticancéreuse [9-11].

La diméthylglyoxime ( $H_2dmg$ ) est un diacide qui a été utilisé comme réactif de précipitation analytique typique pour l'ion Ni(II), elle forme trois types de complexes métalliques avec des ions de métaux de transition divalents,  $[M(H_2dmg)_2]^{2+}$ ,  $[M(Hdmg)_2]$ ,  $[M(dmg)_2]^{2-}$  [12]. La diméthylglyoxime est un ligand potentiellement tétradenté ainsi qu'un ligand mono-, bi- et tri-denté. La chimie de coordination des complexes d'oxime a un intérêt général dans divers domaines de la chimie tels que : les organométalliques analytiques et la biochimie. La chimie des complexes oxime-métal a été étudiée activement depuis la première synthèse du nickel(II) diméthylglyoximate et la reconnaissance du chélate [13].

Les acides aminés sont les éléments constitutifs chimiques des protéines présentes dans tous les organismes vivants. Ils sont essentiels pour divers processus biochimiques qui assurent la permanence de la vie chez les individus [14]. Ils sont de bons agents chélatants et peuvent coordonner les métaux de transition à travers leurs groupes amino ou carboxyliques [15]. Les complexes d'acides aminés avec des ions métalliques biologiquement actifs, en particulier avec le cuivre(II), ont suscité beaucoup d'attention car ils se sont avérés être des agents antibactériens utiles, des apports nutritifs pour les humains et les animaux et aussi des

métalloprotéines [16]. La complexation du cuivre(II) avec différents acides aminés tels que le tryptophane, l'arginine, la proline, la valine et le glutamate a été largement étudiée.

L'adénine (Ade) et la guanine (Gua), constituent les deux bases puriques, ce sont les éléments constitutifs de l'ADN (l'acide désoxyribonucléique) et de l'ARN (l'acide ribonucléique) jouant un rôle crucial dans le stockage de l'information génétique et dans la biosynthèse des protéines [17]. Les complexes métalliques avec les bases puriques ont de nombreuses applications dans la reconnaissance moléculaire [18], le magnétisme [19], la luminescence [20], la catalyse [21], l'électronique moléculaire [22] et l'absorption de gaz [23]. La complexation des ions métalliques par l'adénine a été bien étudiée et les sites de liaison ont également été élucidés. Divers sites de coordination ont été observés pour l'adénine dans les complexes du cuivre, comme il a été indiqué par des études de rayons X. Parmi les quatre azotes N1, N3, N7 et N9 pour l'adénine, le N9 est le plus basique et porte donc un proton qui en fait les sites de liaison des métaux les plus préférés [24].

L'ortho-phénylènediamine (OPD) est un composé organique de formule  $C_6H_4(NH_2)_2$ . Cette diamine aromatique est un précurseur important pour de nombreux composés hétérocycliques. Il est isomérique avec la méta-phénylènediamine et la para-phénylènediamine, il est communément appelé OPD [25]. Les complexes d'OPD et de base de Schiff dérivés de ce ligand ont une variété d'applications, biologiques, médicales et analytiques [26]. L'OPD est utilisé dans le cuivre catalysé de quinoxalines [27]. Les bases de Schiff d'OPD sont utilisées dans la synthèse d'insecticides, de fongicides de colorants, d'inhibiteurs de corrosion et de pigments [28].

Dans ce travail, nous avons rapporté la synthèse et la caractérisation de nouveaux complexes mixte de cuivre(II) avec la diméthylglyoxime comme ligand primaire, une série d'acides aminés (tryptophane, glutamate, proline, arginine et valine), les bases puriques (adénine et guanine) et l'ortho-phénylènediamine comme ligands secondaires.

Une étude électrochimique a été réalisée sur ces complexes afin d'évaluer leurs propriétés redox.

Notre travail a consisté également à étudier le pouvoir biologique de ces complexes. Cette étude biologique comprenant l'activité antibactérienne, antifongique et antioxydante.

En plus de l'introduction et de la conclusion le manuscrit de cette thèse est organisé en trois parties principales :

➤ **Partie A:** regroupe deux chapitres :

- Le premier chapitre est consacré à la synthèse bibliographique sur le cuivre(II) et tous les ligands utilisés dans ce manuscrit
- Le deuxième chapitre est consacré toujours à l'étude bibliographique qui traite des complexes de cuivre(II) avec les ligands testés.

- **Partie B:** est divisée en trois chapitres :
  - Le premier chapitre est exposé les appareils et méthodes d'analyse et de caractérisation
  - Une description de la synthèse et propriétés physico-chimiques des complexes de Cu(II) constitue le second chapitre
  - La caractérisation des complexes par les méthodes spectroscopiques tels que l'infrarouge, UV-Visible et la Voltamétrie cyclique représente le troisième chapitre
  
- **Partie C :** traite des applications biologique, cette dernière partie de ce travail a été consacrée à l'étude des applications des complexes synthétisés. Cette partie regroupe deux chapitres :
  - L'un consacré aux activités antibactérienne et antifongique
  - Et l'autre à l'activité antioxydante

*PARTIE THEORIQUE*

*CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE  
DU CUIVRE(II) ET DES LIGANDS*

### I-1 Généralités sur le cuivre(II)

Le cuivre est un des rares métaux qui existe à l'état natif (Figure I.1). Ce fait d'ailleurs expliquant probablement qu'il fut le premier métal utilisé par les hommes. Ce métal a été trouvé dans plusieurs sites, et notamment à Chypre, ce qui lui a donné son nom : Aes Cyprium (métal de l'île de Chypre) simplifié par la suite en Cuprum.



Figure I.1: Cuivre

Le cuivre est un élément chimique de symbole Cu et de numéro atomique 29, il appartient au groupe (IB) de la classification périodique des éléments. Un métal de couleur rougeâtre, il possède une exceptionnelle conductivité thermique et électrique. C'est un métal très pur et très résistant à la corrosion, mais aussi très malléable. Le cuivre possède une orbitale s occupée par un seul électron et une sous-couche d totalement remplie, ce qui permet la formation de liaisons métalliques tandis que le nickel, le cobalt et le reste des métaux 3d ont l'orbitale s totalement occupée et des sous-couches d partiellement remplies. Les composés de cuivre présentent cinq états d'oxydation :

-Le cuivre(0) (le cuivre massif) est relativement inerte et est utilisé, dans la tuyauterie.

En présence de l'oxygène et avec des oxydants puissants, le Cu(0) se dissout facilement.

-Le cuivre(I) souvent nommé cuivreux: la coordination du Cu(I) est liée à sa configuration électronique  $d^{10}$  produisant une répartition symétrique de la charge électronique. Cette situation favorise une disposition tétraédrique, exemple: chlorure de cuivre(I) CuCl.

-Le cuivre(II) souvent nommé cuivrique: le Cu(II) est le plus utile en comparaison avec les autres composés, il adopte typiquement une géométrie de coordination plan carré, parfois octaédrique ; exemple: l'acétate de cuivre(II)  $(Cu_2(OAc)_4)$ .

-Le Cu(III): les composés de cuivre(III) sont peu courants mais sont impliqués dans une grande variété de réactions en biochimie non organique et en catalyse homogène. Le Cu(III) peut avoir une géométrie octaédrique, exemple: hexafluorocuprate de potassium(III)  $(K_3CuF_6)$ .

-Le cuivre(IV): sous forme des sels de l'hexafluorocuprate(IV) ( $\text{CuF}_6^{2-}$ ), est très rare.

De nos jours, le cuivre joue un rôle majeur dans diverses applications. Il est rarement utilisé pur, sauf pour les conducteurs électriques et dans le cas où l'on recherche une grande conductivité thermique. Les alliages du cuivre, par contre, sont très largement utilisés dans de nombreux domaines. Les plus célèbres sont certainement le laiton (Cu-Zn) et le bronze (Cu-Sn).

## I-2 Le cuivre, réactivité chimique et coordination

En solution, le cuivre forme majoritairement des ions cuivreux Cu(I) et cuivriques Cu(II). Sous forme métallique, les électrons du cuivre se répartissent suivant la configuration électronique  $[\text{Ar}] 3d^{10} 4s^1$  (figure I.2). L'ion cuivreux Cu(I) est obtenu par la perte d'un électron de la sous couche 4s et l'ion cuivrique Cu(II) est obtenu par la perte d'un second électron de la couche 3d. Les ions cuivriques en solution dans l'eau sont de couleur bleue, cela est dû à une transition électronique d-d qui se situe dans la région du visible. Les propriétés d'oxydoréduction du cuivre sont fortement liées à la distribution de ses électrons sur ses orbitales électroniques. Le potentiel standard d'oxydoréduction du couple  $\text{Cu}^+/\text{Cu}^{2+}$  est de 0.16 V.

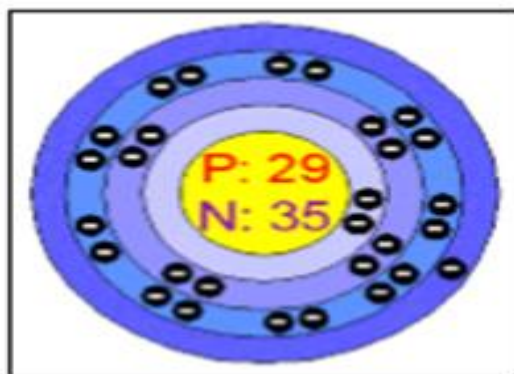


Figure I.2: Configuration électronique de cuivre

Le cuivre se situe dans la colonne 11, la même colonne que l'argent et l'or. Ces trois métaux ont des propriétés chimiques et de coordination similaires. Ils ne sont pas oxydés par les ions  $\text{H}^+$  dans les conditions standards et ce caractère noble explique leur usage en joaillerie.

La différence de réactivité chimique entre les ions cuivriques et cuivreux s'explique par la théorie «Hard and Soft Acids and Bases» (HSAB). Ralph Pearson [29] a introduit la théorie HSAB dans le début des années soixante. Cette dernière est très largement utilisée en chimie pour expliquer la stabilité de composés et leur réactivité. Pearson a divisé les espèces métalliques ou acides de Lewis en trois catégories, dur (Hard), mou (Soft) et intermédiaire (Borderline). Il en est de même pour les bases. Le terme dur s'applique aux acides ou ions métalliques qui sont petits (rayon ionique  $< 90$  pm), avec un état d'oxydation élevé, ils sont peu polarisables et ont une faible électronégativité de Pauling (0.7 - 1.6).

Le terme mou s'applique aux acides ou ions métalliques (comme  $\text{Cu}^+$ ) qui sont gros (rayon ionique  $> 90$  pm), avec un état d'oxydation bas (+1 ou +2), ils sont très polarisables et ont une électronégativité de Pauling assez élevée (1.9 - 2.54). La catégorie des intermédiaires regroupe les acides ou ions métalliques (comme  $\text{Cu}^{2+}$ ) qui ont des propriétés intermédiaires entre celles des acides durs et celles des acides mous. En ce qui concerne les bases, celles qui sont dites dures sont celles qui ont une électronégativité de Pauling très élevée (3.44 - 3.98) et sont les plus petites des non-métaux (rayon ionique  $\approx 120$  pm). Les bases dites molles ont une électronégativité modérée (2.1-2.96) et sont les plus grosses des non-métaux (rayon atomique  $> 170$  pm).

Cette théorie permet d'expliquer les différences de comportement lors des complexations entre ligands et cations en termes de donneur d'électrons et d'accepteur d'électrons. Les cations métalliques appartenant à la même classe auront des similarités en termes de réactivité et de coordination. Selon Pearson, l'ion cuivrique est donc plus dur que l'ion cuivreux. Les deux cations auront donc des comportements différents. Le premier aura tendance à se lier avec des ligands N-donneurs de type histidine, amine...ou O-donneurs de type carboxylate ou alcool. Le second, aura une affinité plus prononcée pour les ligands mous comme les thiols. Quant à leur coordination, les complexes de  $\text{Cu}^+$ ,  $\text{Ag}^+$  et  $\text{Au}^+$  sont souvent linéaires. Cette tendance à la coordination linéaire est due à la similitude énergétique des orbitales externes ns, np et (n-1)d qui permet la formation d'hybrides «spd» colinéaires. Cependant, ils peuvent aussi former des complexes tétraédriques et trigonaux. Les complexes plans carrés sont plus courants pour  $\text{Cu}^{2+}$ . Le cuivre(II) a tendance, en solution, à avoir une coordination de 4 (plan carré), 5 (bipyramide à base triangulaire ou pyramide à base carrée) ou 6 (octaédrique). Le cuivre(II) est entouré de quatre voisins dans une géométrie plane et un 5<sup>ème</sup> ou 6<sup>ème</sup> ligand est connecté selon un axe perpendiculaire. Notons aussi que le cuivre(II) est paramagnétique. Ces propriétés permettent d'étudier les complexes de cuivre(II) par Résonance Paramagnétique Electronique.

### **I-3 Cuivre en biologie**

Les couples d'ions  $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$  et  $\text{Cu}^+/\text{Cu}^{2+}$  sont les systèmes rédox les plus communs des processus biologiques. Pour cela, le cuivre est présent dans un grand nombre d'enzymes. Mais, le cuivre libre est toxique pour l'être vivant, voilà pourquoi sa concentration est extrêmement contrôlée par l'organisme. Dans le vivant, le cuivre existe sous les deux degrés d'oxydation +I et +II. Le cuivre(II) est principalement celui qu'on trouve dans le sang. Dans les cellules, le cuivre est, quant à lui, au degré d'oxydation +I en raison du milieu réducteur des cellules dû à la présence notamment de glutathion. Au sein de l'organisme, le cuivre va donc être pris en charge par différents types de protéines qui vont l'utiliser, le transporter ou le stocker.

### I-3-1 Protéines à cuivre

Les protéines à cuivre sont des enzymes qui possèdent des sites actifs présentant un ou plusieurs atomes de cuivre. Ce dernier a un rôle de cofacteur et il intervient donc dans de nombreux processus tels que le transfert d'électrons, le transport de l'oxygène, le métabolisme du fer, la régulation des neurotransmetteurs et des neuropeptides, la synthèse des phospholipides, le fonctionnement du cerveau, la pigmentation ...

L'utilisation du cuivre par le vivant est étroitement liée aux propriétés d'oxydo-réduction du couple  $\text{Cu}^+/\text{Cu}^{2+}$  dont le potentiel standard redox, est de 160 mV. Le cuivre a aussi une capacité à former des liaisons de coordination stables avec les groupements thiolate et imidazole. Les protéines à cuivre peuvent se classer en différents types selon la structure du site liant le cuivre.

#### - Les protéines avec un site de type I

Les protéines de type I ont dans leur site actif un seul atome de cuivre ayant une géométrie tétraédrique. Cet atome de cuivre est coordiné par deux histidines et une cystéine formant une structure trigonale plane et un quatrième ligand, variable, vient se lier selon un plan axial. Ce type de protéine est aussi appelé protéine bleue. Cette appellation vient de la bande de transfert de charge  $\text{S}^{2-} \rightarrow \text{Cu}^{2+}$  située à 600 nm qui a une couleur d'un bleu très intense [30-32].

#### - Les protéines avec un site de type II

Ces enzymes ont un atome de cuivre avec une géométrie plan carré. Il est coordiné par des ligands de types N-donneurs ou N/O-donneurs. Aucun atome de soufre ne coordine l'atome de cuivre, les enzymes n'ont donc pas de couleur bleue.

#### - Les protéines avec un site de type III

Ces enzymes présentent un centre binucléaire comportant deux atomes de cuivre pontés par un oxygène moléculaire. Chaque cuivre est lié par trois histidines (Figure I.3).

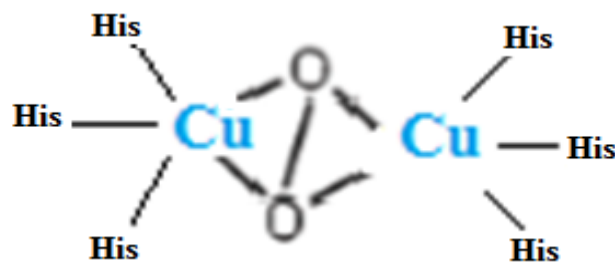


Figure I.3: Centre binucléaire de cuivre

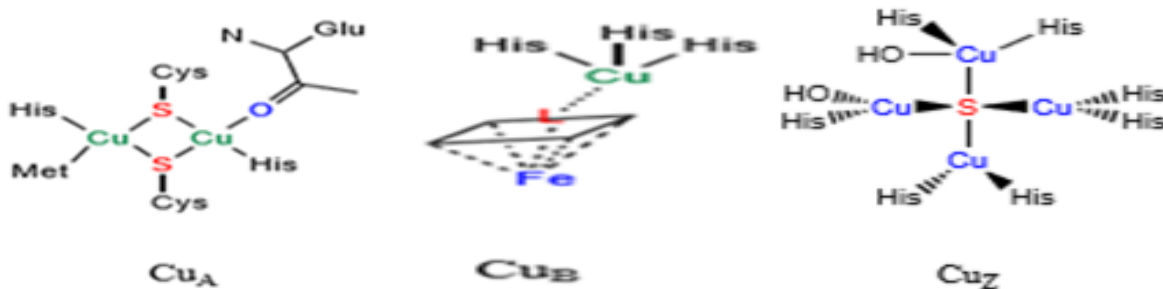
#### - Les protéines avec un site tétranucléaire

Dans ces enzymes, le centre possédant le cuivre, se compose de sites de type I, de type II et de type III. Elles contiennent au final quatre atomes de cuivre.

### - Les autres sites plus complexes

Certaines enzymes sont constituées de sites plus complexes de type,  $Cu_A$  (Figure I.4) [36] où les atomes de cuivre sont liés par des histidines, une méthionine, un carbonyle d'un acide aminé et sont pontés par un atome de soufre d'une cystéine, ou de type  $Cu_B$  où le cuivre est coordonné par trois histidines dans une géométrie trigonale (Figure I.4) ou plus complexe encore, avec d'autres ions métalliques tels que le fer, le manganèse ou le zinc.

Enfin, le site  $Cu_Z$  que l'on rencontre dans l'enzyme oxyde nitreux réductase est quant à lui constitué de quatre atomes de cuivre, entourés par 7 histidines et reliés par un atome de soufre pontant (Figure I.4) [33].



**Figure I.4:** Centre de type  $Cu_A$ ,  $Cu_B$  et  $Cu_Z$

### I-3-2 Les dérèglements liés au Cuivre

Le cuivre est un élément essentiel à l'organisme car présent comme cofacteur dans un grand nombre de processus biologiques. Sa concentration est extrêmement régulée par l'organisme par différentes protéines. Si un problème survient au niveau de sa régulation, ou un dysfonctionnement au niveau de protéines à cuivre peut contribuer à l'apparition de nombreux symptômes et notamment des troubles neurologiques et donc de maladies neurologiques. Du fait de son caractère oxydoréducteur, le cuivre, sous forme libre, intervient donc dans la formation d'espèces radicalaires et provoque des dommages neurologiques sévères. Il existe cependant d'autres types de maladies liées au dérèglement de l'homéostasie du cuivre. Ces maladies sont génétiques. Elles sont dues à des mutations des gènes codant pour les protéines ATPase (adénosine triphosphate): ATP7A et ATP7B. Ces maladies sont respectivement la maladie de Menkes et la maladie de Wilson. Malgré que le cuivre intervient dans un grand nombre de maladies mais il reste toujours un élément essentiel à l'organisme par son activité redox, mais à forte concentration, il peut être toxique. Sa toxicité peut alors être diminuée en utilisant des chélateurs du cuivre (complexes) [34].

### I-3-3 Propriétés antibactériennes

Depuis l'Antiquité, le cuivre est utilisé par l'homme notamment pour soigner les infections et prévenir les maladies. Avant la découverte des micro-organismes, l'homme a utilisé des préparations à base de cuivre pour leurs maux de gorge, éruptions cutanées et pour l'hygiène quotidienne. Au XIX<sup>e</sup> siècle, après la découverte du lien de causalité entre le développement de germes pathogènes et la déclaration des maladies, de nombreux scientifiques se sont intéressés à l'exploitation des propriétés antibactériennes du cuivre. Actuellement, le cuivre est utilisé par l'industrie pharmaceutique, dans des applications allant des antiseptiques et antimycosiques aux produits de soins et d'hygiène (crèmes, ampoules d'oligo-éléments, etc.).

En mars 2008, l'Agence américaine de protection de l'environnement [35] a homologué le cuivre et ses alliages en tant qu'agents antibactériens capables de lutter contre la prolifération de certaines bactéries responsables d'infections potentiellement mortelles. Le cuivre, le bronze et le laiton sont ainsi les premiers matériaux officiellement autorisés à revendiquer des propriétés sanitaires aux États-Unis. Cette reconnaissance est une étape importante pour l'utilisation du cuivre comme agent antibactérien.

Les propriétés antibactériennes et antifongiques de cuivre, sa résistance à la corrosion et son imperméabilité sont à l'origine d'une application de ce matériau dans les canalisations d'eau. Ces canalisations en cuivre contribuent à prévenir et limiter le risque de contamination des réseaux d'eau par certaines bactéries comme les légionelles, responsables de la légionellose, maladie pulmonaire mortelle dans 10 % des cas.

Les propriétés antibactériennes sont à l'origine aussi d'une nouvelle application: l'utilisation de surfaces de contact en cuivre (poignées de porte, tirettes de chasse d'eau, barres de lits) dans le but de limiter les risques d'infections nosocomiales [36]. Les résultats de l'expérimentation montrent que les surfaces en cuivre permettent d'éradiquer 90 à 100 % des micro-organismes tels que le staphylocoque doré résistant à la méticilline en milieu hospitalier.

### I-4 Diméthylglyoxime (H<sub>2</sub>dmg)

La diméthylglyoxime est un composé chimique décrit par la formule CH<sub>3</sub>C(NO<sub>2</sub>)C(NO<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub> (Figure I.5). Son abréviation est H<sub>2</sub>dmg pour la forme neutre, et Hdmg pour la forme anionique, où H représente l'hydrogène. Ce solide incolore est le dérivé de dioxime du dicétone butane-2, 3-dione (également connu sous le nom de diacétyle).

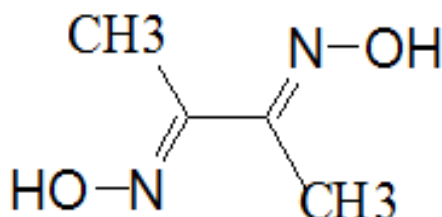


Figure I.5: Structure de diméthylglyoxime

La diméthylglyoxime peut être préparée à partir du butanone d'abord par réaction avec le nitrite d'éthyle puis avec le monosulfonate d'hydroxyl amine sodique (Figure I.6).

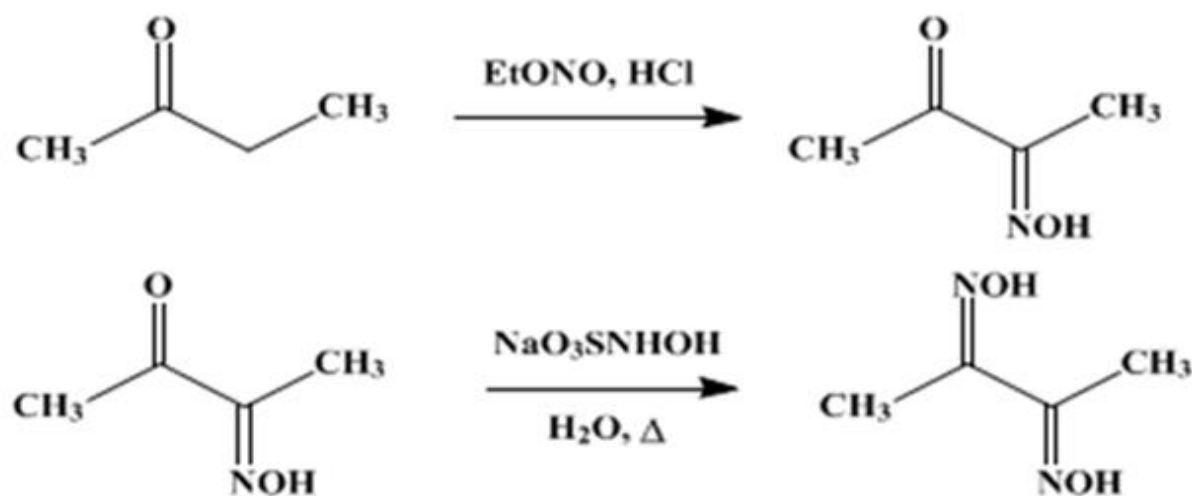


Figure I.6: Synthèse de diméthylglyoxime

#### I-4-1 Les Propriétés physiques et chimiques de la diméthylglyoxime

La diméthylglyoxime est un solide sous forme de cristaux blancs, inodore, insoluble dans l'eau. Elle est stable avec un point de fusion 240 °C ; ses produits de décomposition sont le monoxyde de carbone, le dioxyde de carbone et les oxydes d'azote.

Elle peut causer une irritation de la peau, des yeux et des voies respiratoires supérieures.

La diméthylglyoxime est un ligand chélatant avec une bonne capacité à former des complexes mono-, bi- ou trinocléaires [37]. Avec ses deux azotes de la fonction oxime peut chélater les cations métalliques dans la stœchiométrie 2:1 pour former des complexes carrés-plans ou octaédriques dont la structure est stabilisée par des liaisons hydrogène [38], elle est utilisée aussi dans l'analyse du palladium ou du nickel. Ses complexes de coordination présentent un intérêt théorique en tant que modèles pour les enzymes et en tant que catalyseurs.

#### I-5 Les acides aminés

Les acides aminés sont des molécules chimiques, qui possèdent deux fonctions: Une fonction acide carboxylique COOH et une fonction amine primaire NH<sub>2</sub>. Ces deux fonctions sont portés par un même atome de carbone, appelé carbone alpha(C<sub>α</sub>) qui est un carbone asymétrique. La plupart des acides aminés sont des molécules chirales car ils contiennent un carbone asymétrique. Ce carbone centre de la chiralité est lié à quatre substituant différents.

Seule la glycine ne comporte pas de carbone asymétrique et n'est donc pas une molécule chirale. Les acides α-aminés ont un motif structural commun (Figure I.7).

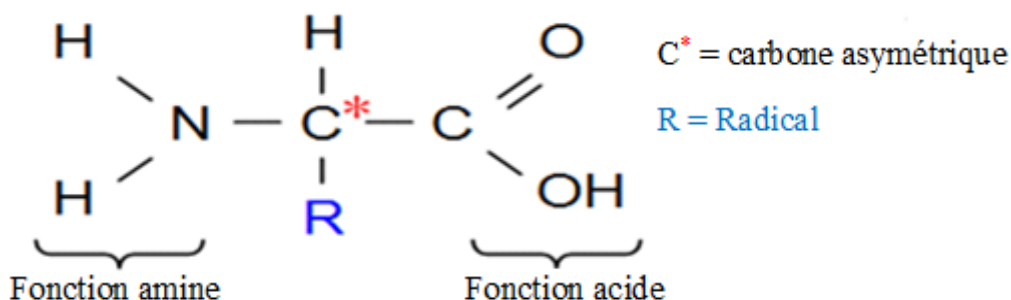


Figure I.7: Structure générale des acides aminés

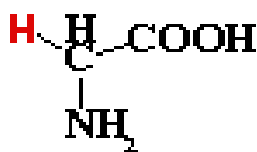
Les acides aminés sont considérés comme des principaux agents complexant dans les milieux tampons d'ions métalliques et sont utilisés comme agents chélateurs analytique [39]. Parmi toutes les structures possibles d'acides aminés, les acides  $\alpha$ -aminés présentent un intérêt particulier : ils jouent un rôle fondamental dans la constitution des tissus et dans les processus chimiques du vivant [40].

### I-5-1 Classement des acides aminés

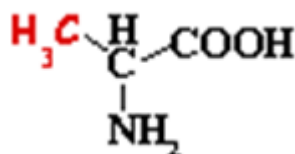
Il existe plusieurs types de classifications des acides aminés.

➤ **Basée sur la nature de leurs chaînes latérales:**

- **Acides aminés simples:** La chaîne latérale est une chaîne carbonée aliphatique linéaire.

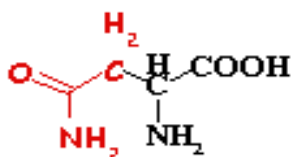


Glycine (Gly)

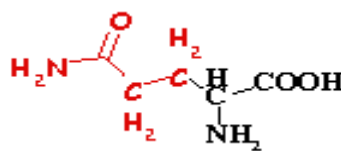


Alanine (Ala)

- **Acides aminés amides:** La chaîne latérale contient un groupement sous forme d'amide.

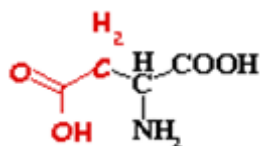


Asparagine (Asn)

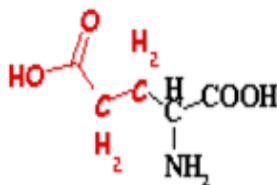


Glutamine (Gln)

- **Acides aminés acides:** La chaîne latérale contient un groupement carbonyle libre.

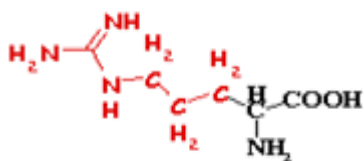


Acide aspartique (Asp)

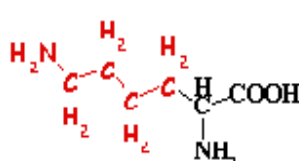


Acide glutamique (Glu)

- **Acides aminés basiques:** La chaîne latérale contient une fonction amine qui porte sous la forme acide conjuguée une charge positive.



Arginine (Arg)

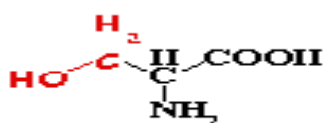


Lysine (Lys)

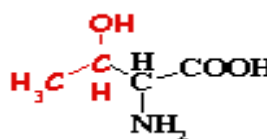


Histidine (His)

- **Acides aminés alcools :** La chaîne latérale contient une fonction alcool. Les groupes OH ne sont pas ionisables.

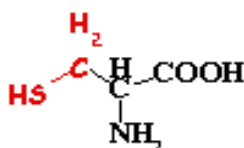


Sérine (Ser)

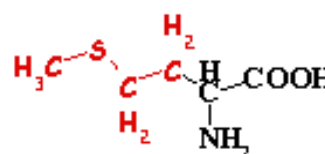


Thréonine (Thr)

- **Acides aminés soufrés:** La chaîne latérale contient un atome de soufre.

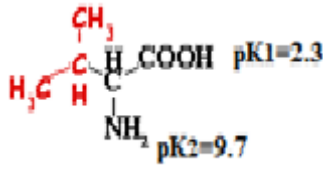


Cystéine (Cys)

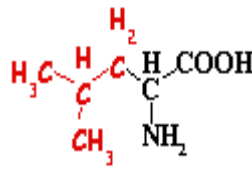


Méthionine (Met)

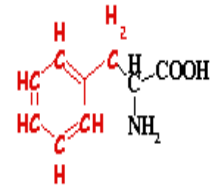
- **Acides aminés aliphatiques ramifiés:** La chaîne latérale est une chaîne carbonée ramifiée.



Valine (Val)

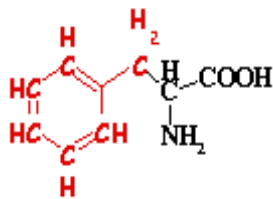


Leucine (Leu)



Isoleucine (Ile)

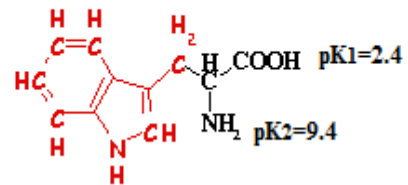
- **Acides aminés aromatiques:** La chaîne latérale contient un groupe aromatique, structure cyclique à 6 électrons délocalisés.



Phénylalanine (Phe)

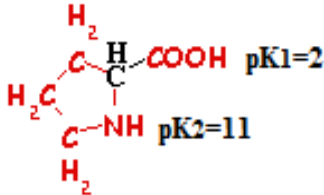


Tyrosine (Tyr)



Tryptophane (Trp)

- **Amine secondaire:** L'amine de l'acide aminé est une amine secondaire (imine).



Proline (Pro, P)

- **Basée sur leurs polarités et la charge des chaînes latérales à pH neutre**

- Chargées positivement à pH neutre: Lys, Arg, His
- Chargées négativement à pH neutre: Asp, Glu
- Non chargées à pH neutre mais polaire: Ser, Thr, Cys, Asn, Gln, Tyr
- Non chargées à pH neutre mais apolaire: Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Met, Phe, Trp, Pro

- **Basée sur leurs valeurs de pHi.**

Trois catégories d'acides aminés sont définies d'après la valeur de leur pHi :

- Si le pHi est faible (environ 3) on parle des acides aminés acide: Asp et Glu
- Si le pHi est élevé (>7) on parle des acides aminés basiques: Lys, Arg, et His
- Si le pHi est environ 6 on parle des acides aminés neutres: les autres acides aminés

➤ **Basé sur leurs capacités à être synthétisé par l'organisme:**

- Neuf acides aminés (la méthionine, la leucine, la valine, la lysine, l'isoleucine, la phénylalanine, le tryptophane, l'histidine et la thréonine,) sont dits « indispensables » ou « essentiels » car l'homme ne peut pas les synthétiser de manière endogène (par l'organisme), les besoins sont couverts par un apport exogène, c'est-à-dire via l'alimentation, contrairement à un acide aminé non essentiel. Pendant longtemps, l'histidine n'a pas été considérée comme étant un acide aminé essentiel. En fait, son essentialité est difficile à démasquer en raison de l'existence de son pool labile au sein de l'hémoglobine [41].
- Acides aminés parfois essentiels, dans certaines conditions (grossesse, croissance) l'histidine et l'arginine deviennent essentielles.
- Semi essentiels: tyrosine et la cystéine.

➤ **Basé sur leurs fonctions et leur devenir métabolique:**

La première fonction des acides aminés est bien entendu de participer à la synthèse des protéines. Ils entrent également dans la composition d'autres molécules complexes.

Ils possèdent en outre de nombreuses autres fonctions. En particulier, ce sont des :

- Substrats énergétiques: les acides aminés participent significativement à l'homéostasie énergétique de l'organisme, elle est soit directe, soit indirecte par rapport à leur transformation en glucose (gluconéogenèse) ou en corps cétoniques
- Précurseurs d'hormones et de médiateurs
- Plusieurs acides aminés sont des précurseurs d'hormones: Le tryptophane et la tyrosine.
- Certains sont les précurseurs de neuromédiateurs tels que le  $\gamma$ -aminobutyrate ou sont eux-mêmes des neuromédiateurs (glutamate)
- L'ornithine est le précurseur des polyamines aliphatiques qui jouent un rôle considérable dans le contrôle de la multiplication et de la différenciation cellulaire, de la synthèse protéique et de l'activation des lymphocytes.
- Les deux acides aminés métaboliquement liés (l'arginine et l'ornithine) agissent de façon complémentaire sur l'immunité.

### **I-5-2 Propriétés physiques des acides aminés**

#### **- Solubilité**

La solubilité des acides aminés dans l'eau (de un gramme à une centaine par litre) va dépendre essentiellement de deux facteurs :

- le double groupement fonctionnel commun qui peut s'ioniser et donc favoriser la dissolution
- la chaîne latérale qui peut avoir un caractère plus ou moins polaire ou apolaire.

La solubilité dans les solvants organiques est faible de quelques mg/L et encore moins dans les solvants plus apolaires. En présence de deux phases liquides (éthanol/eau), les aminoacides se répartissent dans les deux phases avec des coefficients de partage spécifique.

### - Absorption et fluorescence

Les acides aminés n'absorbent pas la lumière visible, leurs solutions sont incolores.

- les bandes d'absorption dans l'infrarouge sont caractéristiques de leurs chaînes latérales
- les chaînes latérales aromatiques des acides aminés ont des spectres d'absorption caractéristiques dans l'ultraviolet moyen.

Certaines molécules, lorsqu'elles sont excitées par une lumière incidente à une longueur d'onde où elles absorbent ce rayonnement émettent une lumière de longueur d'onde plus grande : c'est le phénomène de fluorescence qui est maximum pour une longueur d'onde excitatrice égale à leur maximum d'absorption. Cette émission est très dépendante des molécules voisines: cette dépendance permet des études fines de l'environnement des molécules fluorescentes. C'est le cas du tryptophane et de la tyrosine dont la fluorescence permet l'étude de leur environnement proche dans les protéines (analyse de structure tridimensionnelle ou de mécanisme catalytique).

### - Chiralité

Tous les acides aminés courants sauf la glycine possèdent au moins un carbone asymétrique ( $C\alpha$ ). Ils existent donc sous deux formes (énantiomères) non superposables (image en miroir) : isomère D et L (Figure I.8). Il se trouve que tous les acides aminés naturels trouvés dans les molécules du vivant sont de la série L, mais on peut trouver des acides aminés de configuration D dans certains produits naturels (antibiotiques peptidiques...)

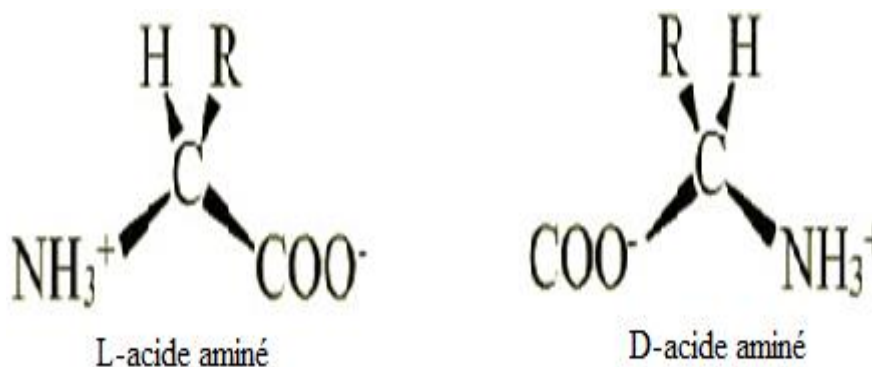


Figure I.8: Les deux énantiomères L et D d'un acide aminé

### I-5-3 Propriétés ioniques des acides aminés

Lorsque l'acide aminé est libre, il a au moins deux groupements fonctionnels sur le même carbone  $\alpha$  et pour certains un troisième sur la chaîne latérale.

L'un des deux groupements est un acide (carboxylique) et l'autre est une base (amine). C'est une molécule amphotère : il peut agir comme un acide et comme une base (Figure I.9).

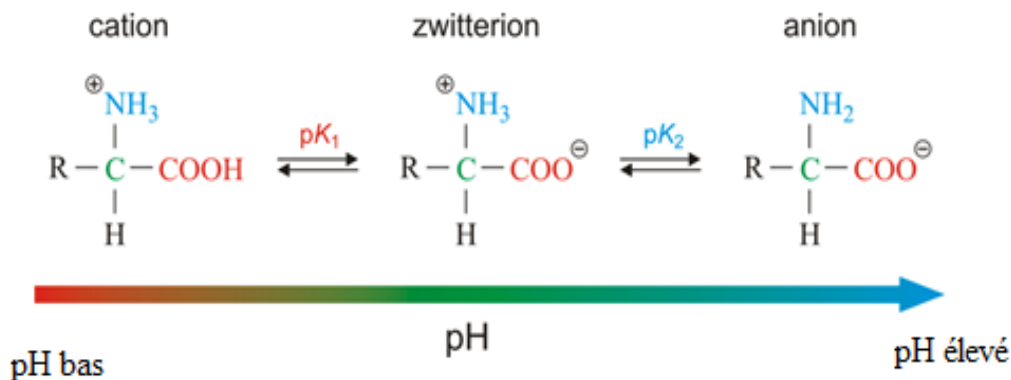


Figure I.9: Caractère amphotère des acides aminés

#### - Point isoélectrique (pHi)

On appelle pH isoélectrique (pHi) la valeur du pH de la solution dans laquelle la charge totale nette moyenne de la molécule est nulle (elle porte autant de charges positives que de charges négatives). Le pHi se calcule en faisant la moyenne des pKa autour de la forme zwitterion

$$\text{pHi} = (\text{pK}_1 + \text{pK}_2) / 2$$

- pour un pH inférieur à la valeur du pHi, la charge nette moyenne de l'acide aminé est positive.

- pour un pH supérieur à la valeur du pHi, la charge nette moyenne de l'acide aminé est négative.

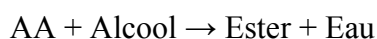
- pour un pH égal à la valeur du pHi, la charge nette moyenne de l'acide aminé est nulle.

#### I-5-4 Propriétés chimiques des acides aminés

##### ➤ Propriétés de la fonction carboxylique

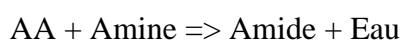
- Estérification par un alcool (en présence d'un acide fort)

Réaction utilisée pour séparer les acides aminés en phase gazeuse (et même en phase liquide) en produisant des dérivés esters butyliques.



- Formation d'amide (liaison peptidique)

Synthèse peptidique (lier le carboxyle d'un acide aminé avec l'amine)



- **Réaction de décarboxylation: synthèse d'amine**



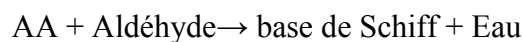
Par voie chimique ou enzymatique les amines formées peuvent être toxiques.

Exemple:

- La décarboxylation de la sérine donne éthanolamine
- La décarboxylation de l'histidine donne l'histamine
- La décarboxylation de l'acide glutamique donne 4-aminobutanoïque
- La décarboxylation de la lysine donne un enzyme

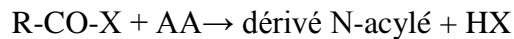
➤ **Propriétés liées au groupe NH<sub>2</sub>**

- **Formation d'imine «base de Schiff»:** réaction avec aldéhyde: Addition de carbonyle



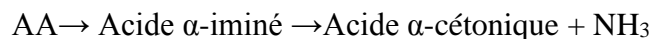
- **N-Acylation**

Avec des composés tels que les anhydrides d'acides ou des chlorures d'acide, les acides aminés forment des dérivés N-acylés.



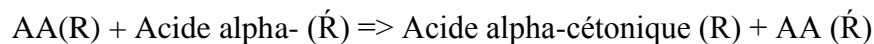
- **Désamination**

Réaction au cours de laquelle, l'acide aminé perd son groupement amine sous forme de NH<sub>3</sub>.



- **Transamination**

C'est le transfert direct du groupe NH<sub>2</sub> sur un acide alpha-cétonique sous l'action d'aminotransférase / de transaminase.



- **La réaction avec la ninhydrine**

C'est la plus connue et utilisée qui donne un produit violet pour les amines primaires et un produit jaune pour les amines secondaires.



### **I-5-5 Rôle biologiques des acides aminés utilisés dans ce travail**

Dans la matière vivante, on a identifié plus de 100 acides aminés différents. Certains sont très importants, car ils constituent les protéines.

Vingt de ces acides aminés sont inscrits dans le code génétique, ils sont dits protéinogènes ; cela signifie qu'ils constitueront les chaînes polypeptidiques nouvellement synthétisée.

Tous les êtres vivants synthétisent des acides aminés, mais souvent ils ne sont pas capables de produire tous ceux dont ils ont besoin. Ils doivent donc absorber ces acides aminés dans leur milieu.

#### **I-5-5 -1 Le tryptophane**

Les acides aminés, y compris le tryptophane, sont utilisés comme blocs de construction dans la biosynthèse des protéines, et les protéines sont nécessaires pour maintenir la vie. De nombreux animaux (y compris les humains) ne peuvent pas synthétiser le tryptophane: ils doivent l'obtenir par leur régime alimentaire, ce qui en fait un acide aminé essentiel. Le tryptophane est l'un des acides aminés les moins courants dans les protéines, mais il joue des rôles structurels ou fonctionnels importants chaque fois qu'il se produit. Par exemple, les résidus de tryptophane et de tyrosine jouent un rôle particulier dans "l'ancrage" des protéines membranaires dans la membrane cellulaire. En outre, le tryptophane fonctionne comme un précurseur biochimique pour les composés suivants:

Sérotonine (un neurotransmetteur), synthétisé par le tryptophane hydroxylase [42].

La mélatonine (une neurohormone) est à son tour synthétisée à partir de la sérotonine, via la N-acétyltransférase et les enzymes 5-hydroxyindole-O-méthyltransférase [43].

La niacine, également connue sous le nom de vitamine B3, est synthétisée à partir du tryptophane via la kynurénine et les acides quinoliniques.

Les auxines (une classe de phytohormones) sont synthétisées à partir du tryptophane.

Le trouble de la malabsorption du fructose provoque une mauvaise absorption du tryptophane dans l'intestin, une réduction des taux de tryptophane dans le sang [44], et une dépression [45].

Dans les bactéries qui synthétisent le tryptophane, de hauts niveaux cellulaires de cet acide aminé activent une protéine répresseur, qui se lie à l'opéron tryptophane [46]. La liaison de ce répresseur à l'opéron tryptophane empêche la transcription de l'ADN en aval qui code pour les enzymes impliquées dans la biosynthèse du tryptophane. Des niveaux si élevés de tryptophane empêchent la synthèse du tryptophane à travers une boucle de rétroaction négative, et lorsque les niveaux de tryptophane de la cellule redescendent, la transcription de l'opéron tryptophane reprend. Ceci permet des réponses étroitement régulées et rapides aux changements dans les niveaux de tryptophane interne et externe de la cellule.

**I-5-5-2 L'acide glutamique**

L'acide L-glutamique (Glu), acide aminé naturel constituant de toutes protéines, joue un rôle clé dans le métabolisme de tout être vivant sur Terre. Il est souvent associé à deux de ses analogues structuraux : l'acide  $\alpha$ -cétoglutarique (KG) et la Glutamine (Gln)

Le KG, principalement issu du cycle de l'acide citrique (ou cycle de KREBS) est converti en Glu par amination réductrice catalysée par la Glutamate deshydrogénase ou par transamination. Le Glu peut à son tour, former la Glutamine par incorporation d'ammoniac sous l'action de la glutamine synthetase. Ces deux enzymes sont présentes chez tous les êtres vivants. Le Glu et la Gln sont donc des sources d'azote qui contribuent à la synthèse de nombreuses molécules essentielles à la vie comme les protéines et les acides nucléiques. Par ailleurs, il est apparu dans les années 50, que le Glu possède un rôle fondamental dans la communication cellulaire au sein du système nerveux central (SNC) des vertébrés. Il est aujourd'hui reconnu comme le principal neurotransmetteur excitateur [47-49]. De plus, son implication dans la communication cellulaire au niveau périphérique [50, 51], et au niveau du système immunitaire [52], apparaît de plus en plus évidente.

Le Glu joue un rôle dans la transduction du signal au niveau de la terminaison des cellules nerveuses c'est-à-dire des synapses chimiques de type excitatrice. Sa répartition dans le cerveau est très inégale : sa concentration est de l'ordre de la micromolaire dans le domaine extracellulaire alors qu'elle peut atteindre une centaine de millimolaires à l'intérieur des vésicules synaptiques.

Dans les cellules gliales (dont les astrocytes), le Glu est converti en Gln avant d'être libéré dans le domaine extracellulaire. La Gln diffuse jusqu'au neurone où elle sera internalisée par des transporteurs spécifiques et reconvertie en Glu. Les molécules de Glu sont transportées par des protéines spécifiques dans les vésicules synaptiques où elles sont stockées.

**I-5-5-3 La proline**

La proline est un acide aminé non essentiel. L'organisme est capable de la produire sans l'apport par l'alimentation. Elle fait partie intégrante de la composition protéique et participe dans la synthèse du glucose en cas de carence. Cet élément est très présent au niveau du collagène et dans les graines [53]. Elle prend une grande place dans le bon fonctionnement du métabolisme des tissus conjonctifs. En effet avec l'âge la production de collagène régresse naturellement, amenant ainsi à une perte d'élasticité musculaire. En plus des maladies dégénératives peuvent survenir en vieillissant.

La proline a pris place suite à la synthèse de l'acide glutamique. Elle joue un rôle important dans le métabolisme du collagène qui est nécessaire à la santé des articulations, tendons et peau. Grâce à cette capacité, elle permet de réduire le vieillissement de la peau et améliore son élasticité. Les effets bénéfiques de la proline agissent sur les tissus conjonctifs et favorisent le processus de cicatrisation des plaies [54]. En plus, elle est indispensable dans la lutte contre la fragilité des vaisseaux sanguins et du cœur. Le risque d'athérosclérose arrive en cas de rétrécissement de l'artère et la perte de dilatation de celle-ci. La proline est le protecteur de l'artère face aux dépôts de lipoprotéine qui est à l'origine de cette maladie.

La carence en proline pour l'organisme peut provoquer divers troubles. En général, ce sont les individus qui consomment des produits végétariens qui sont le plus touchés par le manque de ce composant. Cette insuffisance engendre des au niveau des articulations. Aussi, si l'apport en proline n'est pas satisfaisant, la peau sera plus fragile et perdra son élasticité. Le muscle cardiaque et les vaisseaux sanguins seront plus fragiles et seront sujettes à l'athérosclérose. Contrairement à cela, les personnes atteintes de schizophrénie et de maladie mentale ne devraient pas abuser avec cet élément. En effet, une étude a mis en évidence les effets dégénérescents de cet acide aminé sur le cerveau humain. Un gène particulier est affecté avec l'apport élevé de proline dans l'organisme humain.

#### **I-5-5-4 L'arginine**

L'arginine est un acide aminé impliqué dans de nombreuses fonctions physiologiques, dont l'immunité cellulaire, la synthèse de protéines et la cicatrisation. Au cours des dernières années, la supplémentation ou, à l'inverse, la restriction en arginine ont tour à tour été proposées et étudiées dans différentes pathologies mais restent sujet à controverse.

Chez l'homme adulte, l'arginine est un acide aminé non essentiel, dont le métabolisme est complexe et les actions multiples. L'arginine est en effet impliquée dans la synthèse de l'urée, du monoxyde d'azote (NO), de la créatine et de l'agmatine. Elle est le substrat de quatre enzymes: l'arginase, le monoxyde d'azote synthétase (NOS), l'arginine/glycine amidinotransférase et l'arginine décarboxylase. Cet acide aminé participe donc à de nombreuses fonctions biologiques, aussi bien en physiologie qu'en pathologie [55]. L'arginine provient majoritairement du recyclage des protéines par l'organisme. Elle est également apportée par les protéines de l'alimentation pour 20 à 25 %, et issue d'une synthèse de novo pour 10 à 15 % [56,57]. Cette synthèse repose sur deux enzymes, l'argininosuccinate synthétase et l'argininosuccinate lyase, qui transforment la citrulline en argininosuccinate puis en arginine. La principale source endogène d'arginine provient de la citrulline absorbée au niveau rénal. Contrairement à l'adulte, l'arginine est un acide aminé essentiel chez le nouveau-né, chez qui l'axe intestin–rein devient progressivement fonctionnel après le sevrage de l'allaitement maternel. Les cellules épithéliales de l'intestin grêle produisent dès lors de la citrulline à partir principalement de glutamine et de glutamate. Celle-ci est libérée dans la circulation générale puis convertie en arginine par les tubules proximaux du rein.

#### **I-5-5-5 La valine**

La valine est un acide aminé essentiel donc elle doit être fournie par l'alimentation, elle fait partie des acides aminés à chaîne ramifiée.

Il est bien connu que les acides aminés à chaîne ramifiée entrent en compétition avec d'autres acides aminés (en particulier le tryptophane et la tyrosine) dans les phénomènes de transport à travers les membranes cellulaires. Quoique les acides aminés à chaîne ramifiée ne soient pas des précurseurs directs des neurotransmetteurs, ils peuvent affecter le transport des acides aminés jusqu'au cerveau et donc les concentrations de certains neurotransmetteurs dans le système nerveux central.

## I-6 Bases azotées

Les bases azotées sont les composés essentiels de l'ADN et de l'ARN, elles sont composées des bases puriques et de bases pyrimidiques (Figure I.10).

**I-6-1 Bases pyrimidiques:** ce sont des dérivés de la pyrimidine, elles sont la cytosine et la thymine contenues dans l'ADN. Dans l'ARN on trouve la cytosine, l'uracile et rarement la thymine.

**I-6-2 Bases puriques:** ce sont des dérivés de la purine, elles sont principalement l'adénine et la guanine contenues dans l'ADN ou l'ARN.

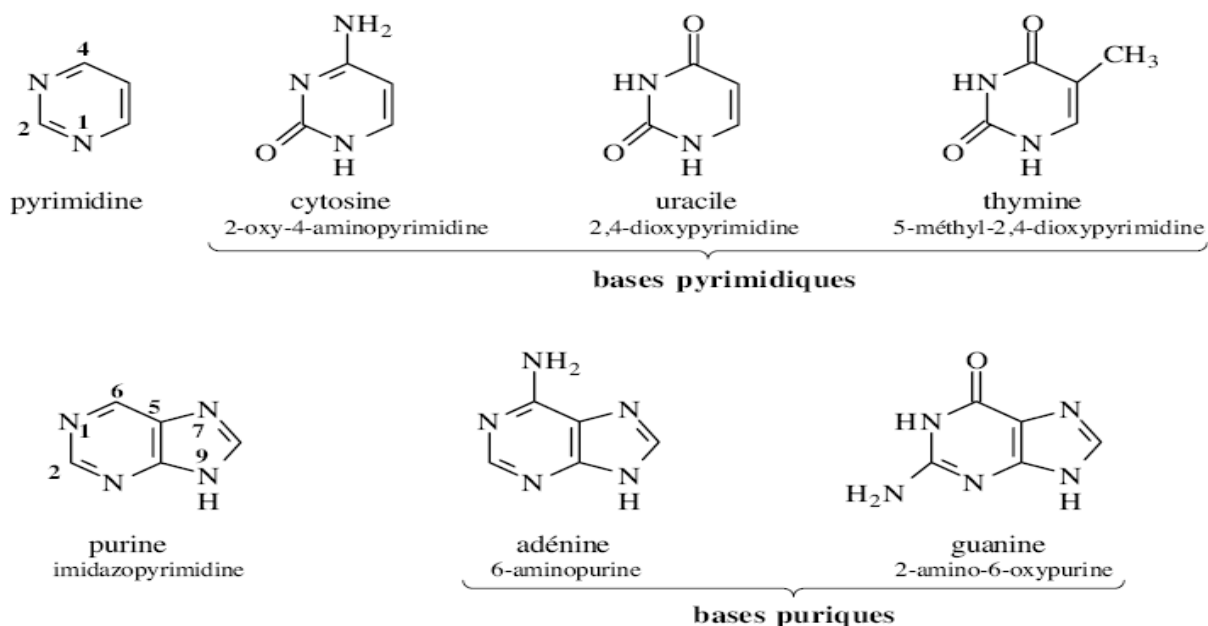


Figure I.10: Structures des bases azotées

### I-6-2 -1 Adénine

L'adénine est une molécule de formule brute  $C_5H_5N_5$ , appartenant à la famille des purines. L'adénine est une molécule hétérocyclique, car elle possède en effet plusieurs atomes d'azotes associés en cycle avec des atomes de carbone.

L'adénine est aussi une base nucléique entrant dans la constitution des nucléotides, composants de base (ou monomères) des acides nucléiques. L'adénine est considérée également comme étant la vitamine B<sub>4</sub>. Toutefois, les carences associées à la vitamine B<sub>4</sub> sont rares car pratiquement tout ce que nous ingérons contient de l'adénine, et principalement dans la levure de bière, le pain et le thé. De très rares carences peuvent être causées par certains médicaments comme les sulfamidés. Pour cette raison, certains affirment qu'il ne s'agit pas d'une vitamine au sens propre du terme.

Le point de fusion de l'adénine se situe entre 360 et 365 °C. Il s'agit d'un point de fusion relativement élevé pour un composé organique.

Cela s'explique entre autres par l'organisation spatiale des molécules les unes par rapport aux autres dans le milieu. En fait, ces molécules sont des domaines accepteurs de liaisons hydrogène et donneurs de liaisons hydrogène, elles participent donc à plusieurs de ces liaisons. Les molécules d'adénine sont donc associées en « réseau », retenues fortement les unes aux autres par ces liaisons hydrogènes.

Plus les molécules sont bien retenues ensembles, plus il faudra fournir d'énergie (la chaleur) pour les dissocier et donc de passer de la phase solide à la phase liquide.

L'adénine est un composé qui possède plusieurs utilités. Au cours de l'évolution, il semble que l'adénine a été un composé « apprécié » par les organismes vivants de par son efficacité. Il s'avère donc qu'au cours de la diversification de l'immense quantité de réactions chimiques se déroulant dans les organismes vivants, l'adénine s'est retrouvée à jouer plusieurs rôles clés.

### **I-6-2-2 Guanine**

La guanine est une base azotée de la famille des purines (un cycle pyrimidine fusionné à un cycle imidazole), de formule brute  $C_5H_5N_5O$ . C'est donc une molécule hétérocyclique, puisque les cycles ne sont pas composés uniquement de carbone (ils contiennent de l'azote).

La guanine participe à la formation de la guanosine (où la guanine est associée à un ribose) qui entre notamment dans la composition des acides nucléiques ADN et ARN. La guanine s'apparie avec la cytosine dans l'ADN comme dans l'ARN et existe sous six formes tautomères dont quatre stéréoisomères et deux tautomères avec un groupe fonctionnel différent.

La guanine a été isolée pour la première fois en 1844 à partir d'excréments d'oiseaux qui étaient utilisés comme fertilisants. Entre 1882 et 1906, Fischer en détermina la structure et démontra que l'acide urique pouvait être converti en guanine. Cette dernière peut être hydrolysée en glycine, ammoniac, dioxyde de carbone et monoxyde de carbone à l'aide d'acides forts. La guanine est tout d'abord désaminée en xanthine.

La guanine s'oxyde plus facilement que l'adénine, son point de fusion élevé (plus de 350 °C) reflète les ponts hydrogène entre les groupes oxo et amino entre les molécules. À cause de ces liaisons intermoléculaires, la guanine est relativement insoluble dans l'eau, mais soluble dans les acides dilués et les bases.

### **I-6-3 Les propriétés physiques et chimiques des bases puriques**

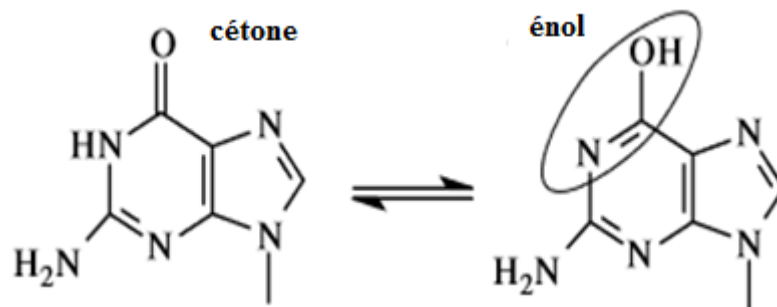
Leurs formules chimiques indiquent que :

- les hétérocycles azotés sont susceptibles d'ionisation
- les doubles liaisons créent des systèmes conjugués pour lesquels certaines propriétés physiques sont remarquables (spectre, hydrophobicité, empilement (stacking))

### - La conjugaison des doubles liaisons

La résonance entre de nombreux atomes délocalise les électrons  $\pi$  des doubles liaisons avec les conséquences suivantes :

- la molécule est fortement stabilisée dans une configuration plane
- la molécule existe sous différentes formes tautomères
- forme lactame à gauche (cétone - Figure I.11)
- forme lactime à droite (énol- Figure I.11)
- Les formes prépondérantes à pH =7 sont les formes lactame (cétone)



**Figure I.11:** La forme cétone et la forme énol de la guanine

### - Les propriétés spectrales

Les hétérocycles des différentes bases ainsi que leurs dérivés, nucléosides ou nucléotides, présentent des spectres d'absorption caractéristiques dans l'ultraviolet, spectres dépendant du pH. L'aire de ces spectres dans cette région est plus élevée pour les purines (à deux cycles) : leurs absorptions sont donc plus importantes. Ces propriétés optiques sont communément utilisées pour la détection, le dosage et le contrôle de pureté d'acides nucléiques.

La fluorescence de ces bases est par contre inutilisable : l'émission se situe dans la région UV 300-320 nm et elle est très faible (400 fois plus faible que celle du tryptophane pour les purines et 2500 fois pour les pyrimidines).

### - Les transformations chimiques des bases

1) la lente désamination est spontanée dans les cellules (100 fois moins importante pour les purines par rapport aux pyrimidines) :

Adénine  $\rightarrow$  hypoxanthine, guanine  $\rightarrow$  xanthine

2) les radiations altèrent les bases :

- l'irradiation dans l'ultraviolet ouvre les liaisons de deux bases superposées et les pontes par des liaisons covalentes

- les radiations ionisantes (rayons X ou gamma) ouvrent les cycles et les cassent

3) de nombreux agents chimiques réagissent avec les bases :

- l'acide nitreux et l'hydrogénosulfite de sodium, ont une action désaminante. Ils font partie des conservateurs dans l'industrie alimentaire

- les espèces réactives de l'oxygène (peroxydes, radicaux libres) font subir des dommages oxydatifs

### I-7 Ortho-phénylènediamine (OPD)

L'orthophénylènediamine, ou 1,2-diaminobenzène, est un composé chimique de formule  $C_6H_4(NH_2)_2$  (Figure I.12). Il s'agit d'une diamine aromatique précurseur de nombreux composés organiques hétérocycliques. Ses isomères sont la phénylhydrazine, la méta-phénylènediamine et la para-phénylènediamine.

La préparation de ce composé se fait le plus souvent par le traitement de 2-nitrochlorobenzène  $ClC_6H_4NO_2$  avec l'ammoniac  $NH_3$  pour donner le 2-aminonitrobenzène  $H_2NC_6H_4NO_2$  qui est ensuite hydrogéné:

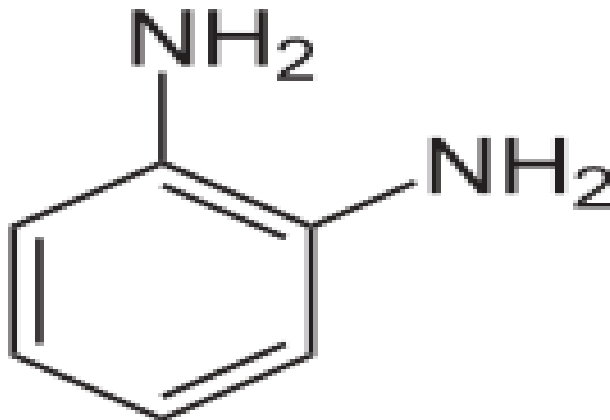
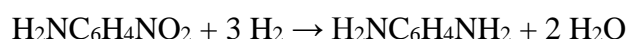
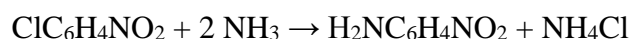


Figure I.12: Structure de l'ortho-phénylènediamine

#### I-7-1 Réactions et utilisations

L'o-phénylènediamine se condense avec des cétones et des aldéhydes pour donner naissance à une variété de produits utiles. Les réactions avec les acides carboxyliques et leurs dérivés donnent des benzimidazoles. L'herbicide bénomyl est préparé de cette manière. En outre, la quinoxalinedione peut être préparée par condensation d'o-phénylènediamine avec de l'oxalate de diméthyle.

La condensation avec des esters de xanthate donne des mercaptoimidazoles, qui sont utilisés comme antioxydants dans les produits en caoutchouc. Le traitement avec l'acide nitreux donne le benzotriazole, un inhibiteur de corrosion. La condensation de l'o-phénylènediamine substituée avec divers dicétones est utilisée dans la préparation de divers produits pharmaceutiques.

En chimie de coordination, la phénylènediamine est un précurseur de ligand important. Les dérivés de base de Schiff, tels que ceux du salicylaldéhyde, sont d'excellents ligands chélatants. L'oxydation des complexes métal-phénylènediamine donne les dérivés de la diimine, qui sont intensément colorés et qui existent souvent dans de multiples états d'oxydation stables.

### **I-7-2 Propriétés physiques de l'o-phénylènediamine**

La substance précipitée dans l'eau apparaît sous la forme de cristaux semblables à des feuilles, de couleur blanche à jaune pâle, tandis que le produit précipité dans le chloroforme apparaît sous la forme de cristaux de type prisme. Sa couleur est facile à changer lors de l'exposition à l'air, du blanc au jaune, au brun, au violet et enfin au noir. Il a une densité relative de 1,2698, le point de fusion de 103 °C à 104 °C, le point d'ébullition de 256 ~ 258 °C. Il est légèrement soluble dans l'eau froide, facilement soluble dans l'eau chaude, l'éthanol, l'éther, le chloroforme et le benzène. Sa réaction avec l'acide inorganique peut conduire à la formation de sels hydrosolubles; sa solution aqueuse peut réagir avec du disulfure de carbone pour générer du 2-mercapto-benzimidazole; sous pression, il peut réagir avec la réaction du dioxyde de carbone pour générer de la benzimidazolone. L'o-phénylènediamine est moins toxique que l'isomère para. L'o-phénylènediamine présente une toxicité modérée, souvent due à l'inhalation de poussières ou à l'absorption cutanée provoquée par un empoisonnement (ce dernier phénomène étant le plus souvent). L'inhalation de la poussière peut causer une rhinite, une bronchite, une fièvre fréquente, provoquant un asthme unique et une tension nerveuse vagale causée par l'inflammation de la trachée, pouvant causer de l'eczéma aigu sévère.

### **I-7-3 Propriétés chimiques**

L'o-phénylènediamine a des propriétés chimiques actives, pouvant avoir une réaction de condensation avec des acides, des aldéhydes, des cétones et d'autres composés, généralement des composés hétérocycliques; il peut également avoir une réaction d'oxydation, de condensation, de substitution et de diazotation.

L'o-phénylènediamine est principalement utilisé dans la fabrication de pesticides fongicides (carbendazime, bénomyl, thiophanate-méthyle, thiabendazole), colorants réducteurs, colorant cationique (polymère stabilisateur (2-mercaptobenzimidazole), composés hétérocycliques (benzimidazole et quinoxaline), matériaux photographiques, tensioactifs, antigels, anticorrosifs au cuivre. C'est l'un des composants de la formulation des colorants capillaires et l'un des réactifs organiques couramment utilisés en chimie analytique pour identifier les 1,2-diesters, les acides carboxyliques et les aldéhydes.

*CHAPITRE II : ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE  
DES COMPLEXES DE CUIVRE(II)*

## II-1 Généralités sur les complexes

Nous nous attachons à définir ici, quelques expressions et théories de base de chimie de coordination.

Un complexe est une espèce chimique composé d'un élément central (un acide de Lewis) appelé ion coordinateur ou centre coordinateur, il est lié de façon covalente par des liaisons datives (liaisons se faisant par cession de doublets à un atome accepteur, porteur de lacunes électroniques) à des molécules ou anions (des bases de Lewis présentant un atome donneur de doublets électroniques) appelés ligands ou coordinats. Cet édifice est construit de sorte que ses constituants aient perdu leurs propriétés chimiques vis-à-vis de leurs réactifs habituels. Un chélate est un complexe dans lequel un des ligands échange plusieurs liaisons avec l'élément central. Par exemple, si le ligand échange deux liaisons avec le centre coordinateur, on dit de ce ligand qu'il est bidenté. Le rapport métal/ligand est noté 1:X avec X le nombre de ligand autre que le solvant engagé dans la formation du complexe.

La coordinence ou indice de coordination est le nombre de liaisons échangées entre l'élément central et les ligands. Il existe un rapport entre la coordinence et la structure géométrique de l'édifice prévisible grâce aux théories de liaison.

Dans ce chapitre, nous avons fait une description des majorités de travaux antérieurs sur les complexes de cuivre(II) avec les différents ligands utilisés dans ce travail, nous donnons le mode de coordination de ces ligands dans ces complexes ainsi que la structure de ces derniers.

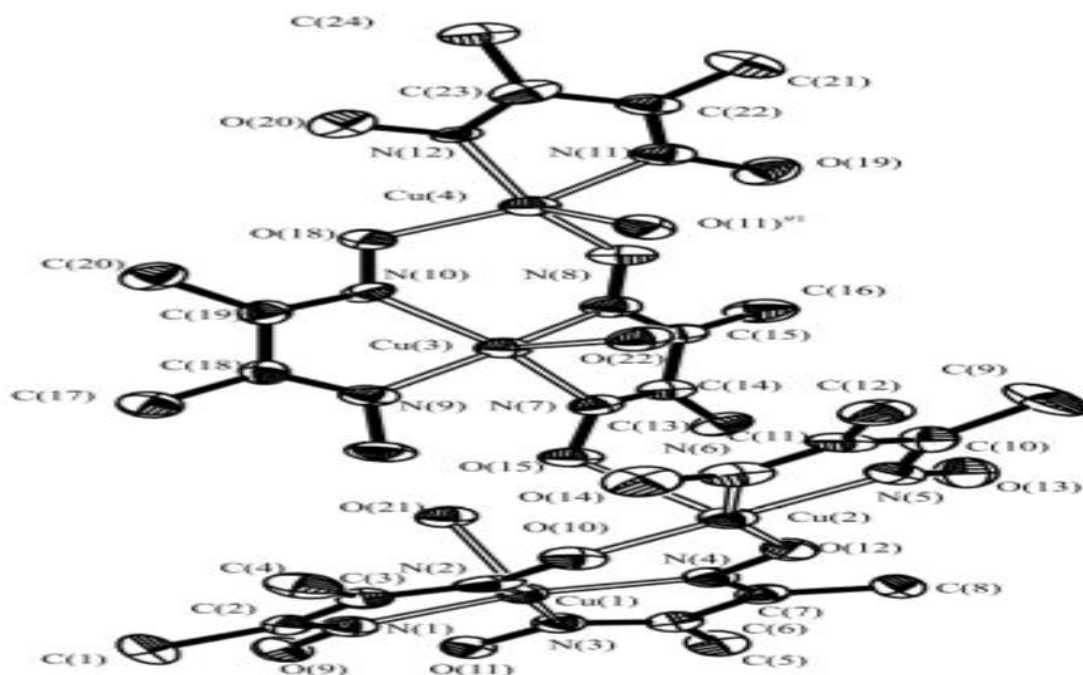
Dans tous les complexes cités dans ce chapitre l'écriture ( $\mu$ -ligand) signifie que le ligand est ponté avec deux ions de cuivre différents.

## II-2 Complexes de cuivre avec la diméthylglyoxime

La diméthylglyoxime est bien connue pour ses propriétés complexantes. Elle a été très largement décrite comme ligand dans de nombreux complexes avec différents métaux de transition. En outre la diméthylglyoxime montre une forte aptitude à former des complexes mononucléaire, binucléaire ou polynucléaires, dans lesquels elle est monodentate, bidentate ou tridentate, mais rarement tétradentate (deux atomes d'azote et deux atomes d'oxygène).

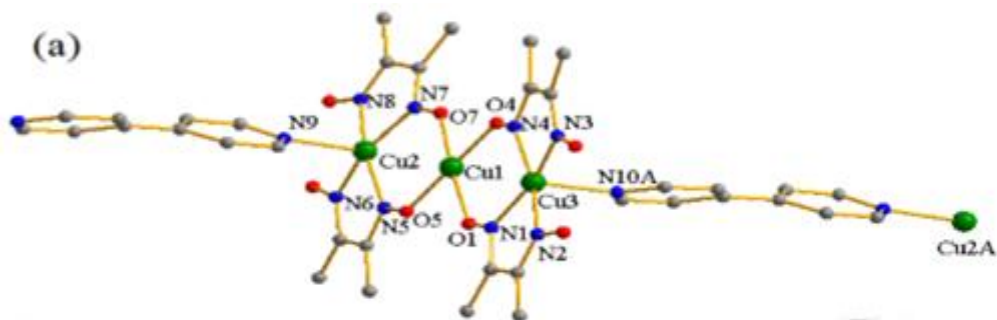
### - Complexes avec la diméthylglyoxime sous forme de monocristaux

- Un nouveau complexe de cuivre de composition  $\{[\text{Cu}_4(\text{dmg})_2(\text{Hdmg})_2(\text{H}_2\text{dmg})_2(\text{H}_2\text{O})_2] 2(\text{ClO}_4)\}_\infty$  [58], a été synthétisé et sa structure a été déterminée par la diffraction aux rayons-X. La structure cristalline du complexe polymère, montre que la géométrie de coordination autour de Cu1 et Cu3 est la même et peut être décrite comme une pyramidale à base carrée déformée dont le site axial est occupé par l'atome d'oxygène de l'eau; d'autre part, Cu2 et Cu4 sont coordonnés soit avec deux atomes d'azote d'un groupe dmg et trois atomes d'oxygène des trois autres groupes dmg ou trois atomes d'azotes et deux atomes d'oxygène respectivement, et leurs polyèdres de coordination peuvent être décrits comme une pyramide à base carrée déformée avec le site axial occupé par un atome d'oxygène d'un groupe dmg (figure II.1).



**Figure II.1:** Structure de  $\{[Cu_4(dmg)_2(Hdmg)_2(H_2dmg)_2(H_2O)_2](ClO_4)_2\}_\infty$

- L'auteur a mis en évidence la structure d'un autre complexe de composition  $\{[Cu_3(dmg)_2(Hdmg)_2(4,4'-bpy)]_n \cdot n[Cu(Hdmg)_2(4,4'-bpy)] \cdot 0.5nH_2dmg \cdot 5nH_2O\}$  (4,4'-bpy = 4,4'-dipyridine) [59], ce complexe a été synthétisé et caractérisé par analyse élémentaire, IR et diffraction des rayons-X. La structure de ce complexe comprend l'unité  $[Cu_3(dmg)_2(Hdmg)_2(4,4'-bpy)]_n$  trinuécléaire (figure II.2(a)), l'unité  $[Cu(Hdmg)_2(4,4'-bpy)]$  mononucléaire (figure II.2.(b)), la moitié de  $H_2dmg$  non coordonnée et cinq molécules d'eau de réseau. Quatre ions  $Cu(II)$  cristallographiquement indépendants présentent deux géométries de coordination différentes. L'atome  $Cu1$  est tétra-coordonné par quatre atomes d'oxygène oximate provenant de deux ligands  $dmg$  et deux ligands  $Hdmg$ , qui adoptent une géométrie de coordination plan carré. Les atomes  $Cu2$ ,  $Cu3$  et  $Cu4$  sont tous coordonnés avec une géométrie tétragonale pyramidale, dans laquelle le plan équatorial est occupé par quatre atomes de N provenant de deux ligands diméthylglyoxime déprotonés ( $Hdmg$  et  $dmg$  pour  $Cu2$  et  $Cu3$ , deux  $Hdmg$  pour  $Cu4$ ), et la position axiale est occupée par un atome N du ligand 4,4'-bpy.

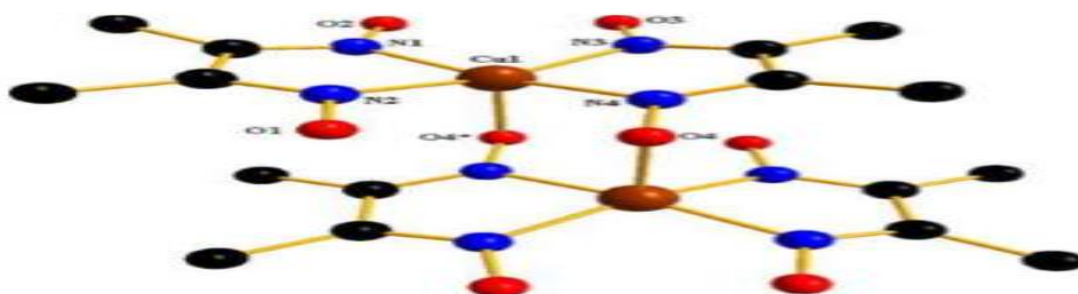




**Figure II.2:** Structure de l'unité trinuécléaire  $[\text{Cu}_3(\text{dmg})_2(\text{Hdmg})_2(4,4'\text{-bpy})]_n$  (a) et de l'unité mononucléaire  $[\text{Cu}(\text{Hdmg})_2(4,4'\text{-bpy})]$  (b) dans le complexe  $\{[\text{Cu}_3(\text{dmg})_2(\text{Hdmg})_2(4,4'\text{-bpy})]_n \cdot n[\text{Cu}(\text{Hdmg})_2(4,4'\text{-bpy})] \cdot 0.5n\text{H}_2\text{dmg} \cdot 5n\text{H}_2\text{O}\}$

- Deux nouveaux complexes de Cu(II) de composition  $[\text{Cu}_2(\text{Hdmg})_4(\gamma, \gamma'\text{-bpy})]_2 \cdot 4\text{H}_2\text{dmg}$  (1) et  $[\text{Cu}_2(\text{Hdmg})_4(\gamma, \gamma'\text{-bpy})] \cdot [\text{Cu}(\text{Hdmg})_2(\gamma, \gamma'\text{-bpy})] \cdot (\gamma, \gamma'\text{-bpy}) \cdot 2\text{H}_2\text{dmg}$  (2) **[60]**, ont été synthétisés par l'interaction du sel de cuivre(II) (acétate de cuivre ou fluorure de cuivre) avec  $\text{H}_2\text{dmg}$  en présence de  $(\gamma, \gamma'\text{-bpy})$ , et leurs structures cristallines ont été déterminées par diffraction des rayons-X. L'environnement autour des atomes de cuivre est une pyramide à base carrée déformée avec quatre atomes d'azote oximate construisant le plan équatorial et un atome d'azote de la molécule de dipyridine occupe la position axiale des pyramides carrées.

- Par ailleurs la réaction de  $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  avec la diméthylglyoxime donne un complexe binucléaire de formule  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-Hdmg})_4]$  **[61]**. Chaque ion cuivre(II) se lie à deux ligands par quatre liaisons et une cinquième liaison est formée avec l'oxygène du troisième ligand sous forme oximate et celui-ci étant déjà lié avec le deuxième ion cuivre comme la montre la figure II.3.



**Figure II.3:** Structure de  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-Hdmg})_4]$

- La réaction entre le complexe précédent avec  $[\text{Cu}(\text{bpy})(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2(\text{ClO}_4)$  dans un rapport molaire de 1:1 dans du méthanol aqueux à température ambiante donne un nouveau complexe tétranucléaire  $[\text{Cu}_4(\mu\text{-Hdmg})_2(\mu\text{-dmg})_2(\text{bpy})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2(\text{ClO}_4)$  **[61]**. La réaction directe de  $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  avec  $\text{H}_2\text{dmg}$  et bpy dans un rapport molaire de 2: 2: 1 dans du méthanol aqueux à température ambiante donne également le même complexe. Le complexe a été structuellement caractérisé par cristallographie aux rayons X. Le complexe est constitué d'un dication  $[\text{Cu}_4(\mu\text{-Hdmg})_2(\mu\text{-dmg})_2(\text{bpy})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ . La sphère externe du complexe comporte deux anions perchlorates (figures II.4 et II.5).

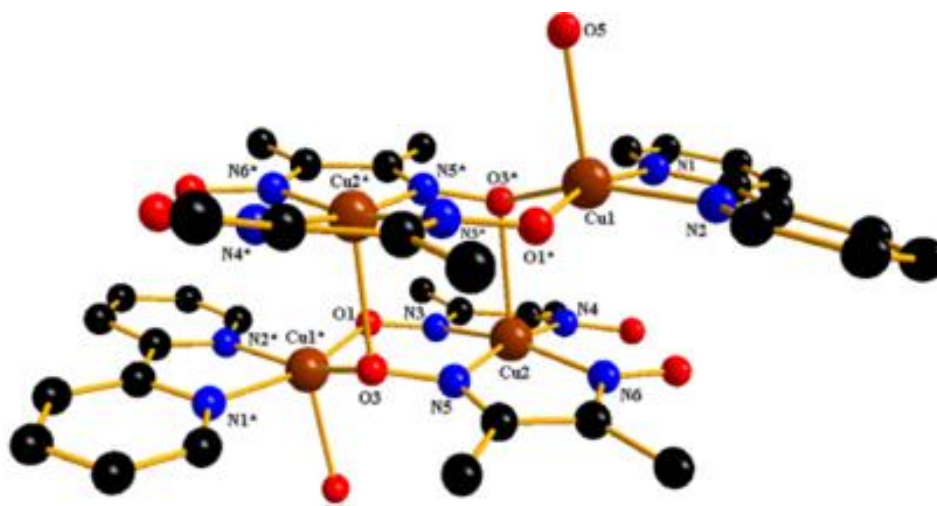


Figure II.4: Structure de  $[\text{Cu}_4(\mu\text{-Hdmg})_2(\mu\text{-dmg})_2(\text{bpy})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$

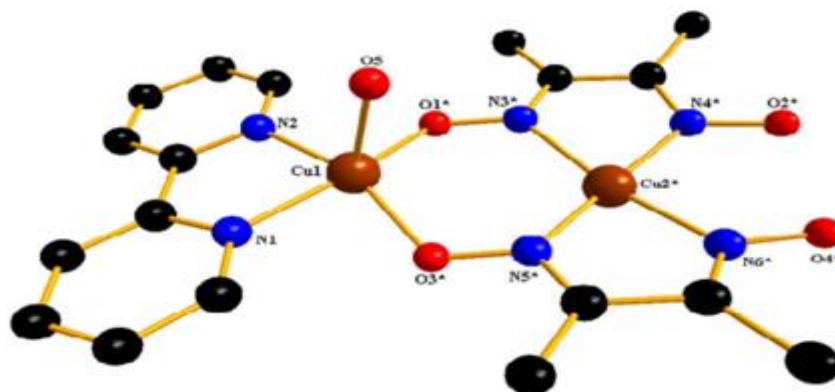
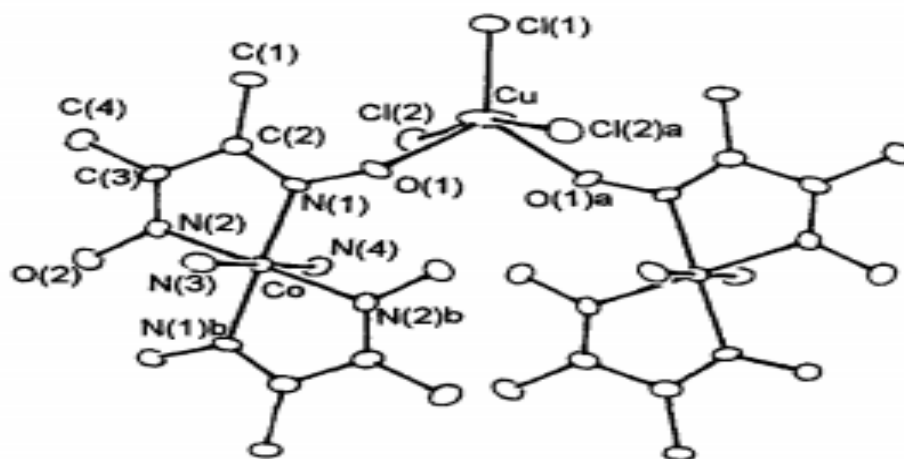


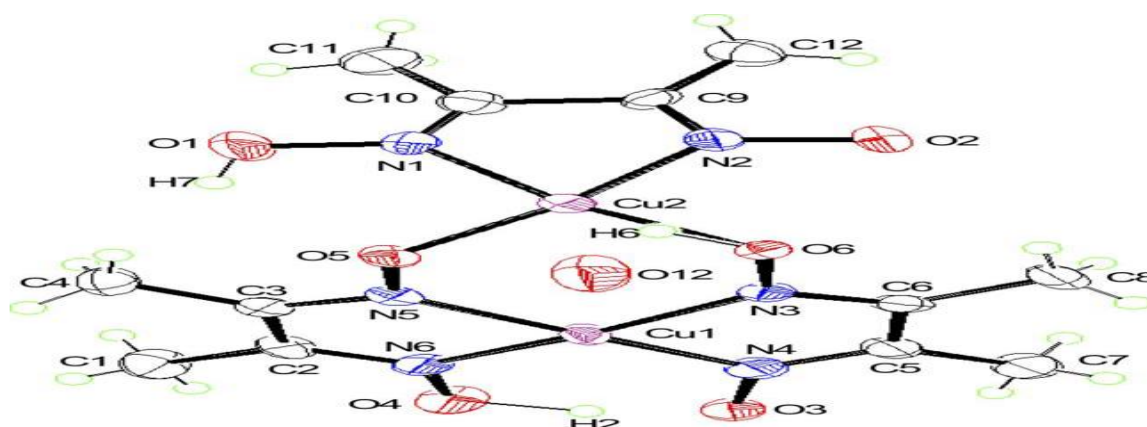
Figure II.5: Structure de  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-Hdmg})(\mu\text{-dmg})(\text{bpy})(\text{H}_2\text{O})]^+$

- Un nouveau complexe de formule  $[\text{Co}(\text{Hdmg})_2(\text{NH}_3)_2\text{CuCl}_3]$  [62], a été préparé par la réaction de  $[\text{Co}(\text{Hdmg})_2(\text{NH}_3)_2] \text{Cl}$  avec  $\text{CuCl}_2$  dans une solution de  $\text{HCl}$  et sa structure cristalline a été déterminée par diffraction de rayon-X. Cette technique montre que les atomes de  $\text{Co}(\text{III})$  et  $\text{Cu}(\text{II})$  se trouvent sur de deux axes différents. Les géométries de coordination autour des atomes de  $\text{Co}(\text{III})$  et de  $\text{Cu}(\text{II})$  sont octaédrique et trigonale bipyramidale déformée, respectivement (voir la figure II.6).



**Figure II.6:** Structure de  $[\text{Co}(\text{Hdmg})_2(\text{NH}_3)_2\text{CuCl}_3]$

- La réaction de la diméthylglyoxime avec le sel  $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  en présence d'une solution de  $\text{NaOH}$  peut donner lieu un complexe de formule  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-Hdmg})_2(\text{H}_2\text{dmg})(\text{H}_2\text{O})_2] 2(\text{ClO}_4) \cdot \text{H}_2\text{O}$  [63]. La réaction en présence de triéthylamine à pH (4-5) et à température ambiante donne un mono-cristal de formule  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-Hdmg})_2(\text{Hdmg})] \text{ClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  [64]. Le complexe a été caractérisé par diffraction des rayons-X. La géométrie autour de chaque atome de cuivre est plan carré (figure II.7).



**Figure II.7:** Structure de  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-Hdmg})_2(\text{Hdmg})] \text{ClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$

- La réaction entre le ligand 3,3'-(1,4-butanediyl)dinitrilo) bis (2-butanone) dioxime ( $\text{BnH}_2$ ) et  $\text{CuCl}$  donne un composé vert  $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{dmg})\text{Cl}(\mu\text{-Cl})_2]$  [65], la géométrie de ce complexe est pyramidale à base carrée déformée et sa structure cristalline est présentée à la figure II.8.

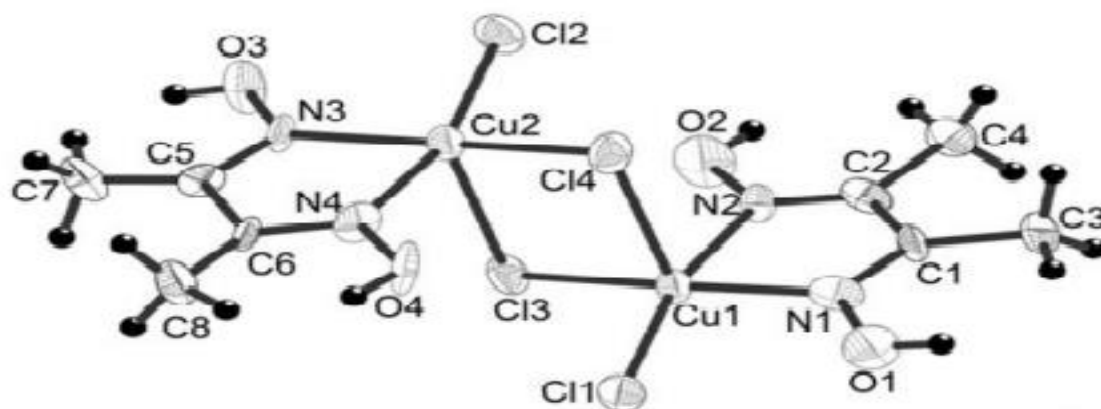


Figure II.8: Structure de  $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{dmg})\text{Cl}(\mu\text{-Cl})_2]$

### - Complexes avec la diméthylglyoxime sous forme de poudres

On trouve dans la littérature un nombre important des complexes de la diméthylglyoxime avec les métaux de transition ; ni ou moins peu de complexes de cuivre(II) sont connus.

- Par ailleurs, Trois nouveaux complexes binucléaires de formules  $[(\text{tmen})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Ni}(\text{Hdmg})(\text{dmg})\text{Cu}] \text{ClO}_4$ ,  $[(\text{dien})(\text{H}_2\text{O})\text{Ni}(\text{Hdmg})(\text{dmg})\text{Cu}] \text{ClO}_4$  et  $[(\text{tmen})\text{Cu}(\text{Hdmg})(\text{dmg})\text{Cu}] \text{ClO}_4$ .  $\text{H}_2\text{O}$  avec tmen = tétraméthylènediamine et dien = diéthylènediamine [66], ont été préparés à partir du complexe  $[\text{Cu}(\text{Hdmg})_2]$ . La formation des complexes binucléaires a été confirmée par spectrophotométrie.

- Deux autres séries de complexes mixtes ont été synthétisés par A. Osunlaja et coll. La première possède deux molécules de diméthylglyoxime des formules:  $[\text{Cu}(\text{Hdmg})_2(2\text{-aph})(\text{H}_2\text{O})]$ ,  $[\text{Cu}(\text{Hdmg})_2(\text{dea})_2]$  et  $[\text{Cu}(\text{Hdmg})_2(\text{HMO})(\text{H}_2\text{O})]$  (aph = 2-aminophénol, dea = diéthylamine et HMO = acide malonique) [67]. La deuxième série possède une molécule de diméthylglyoxime de formules  $[\text{Cu}(\text{Hdmg})(2\text{-aph})]$ ,  $[\text{Cu}(\text{Hdmg})(\text{dea})_2]$  et  $[\text{Cu}(\text{Hdmg})(\text{MO})]$  [68]. Les complexes ont été caractérisés par l'analyse des métaux, les points de fusion, la solubilité, la conductivité, les spectroscopies IR et UV- visible. Les complexes de la première série ont une géométrie octaédrique (figure II.9) et les complexes de la deuxième série sont tétraédriques (figure II.10).

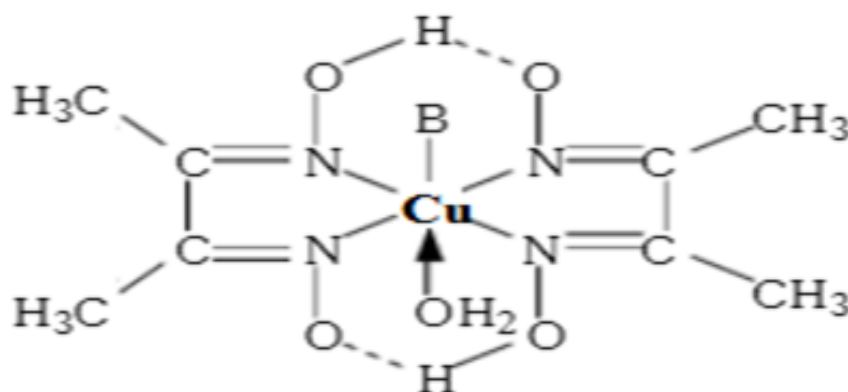


Figure II.9: Structure de complexes  $[\text{Cu}(\text{Hdmg})_2(\text{B})(\text{H}_2\text{O})]$  avec B = 2-aph ou MOH

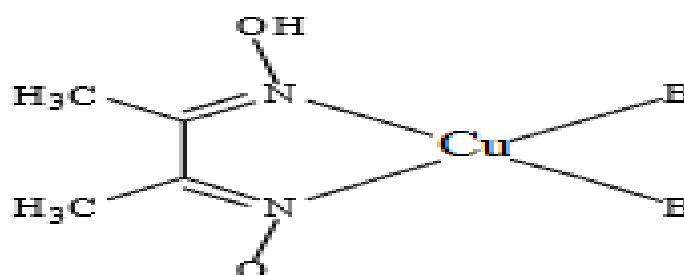


Figure II.10: Structure de  $[Cu(Hdmg)(B)_2]$  avec B = diéthylamine

### II-3 Complexes de cuivre avec des acides aminés

Les acides  $\alpha$ -aminés ayant à la fois les groupes amine et acide carboxylique ont une importance particulière en biochimie et attire l'attention des chimistes en raison de leurs différents types d'applications. Ils sont considérés comme de bons agents complexant en présence de métaux de transition.

Le cuivre(II) forme des complexes stables avec les acides aminés par chélation. La coordination de ces derniers à l'ion métallique se fait en générale par l'oxygène du groupement carboxylique et l'azote du groupement amine (coordonnés de manière bidentate).

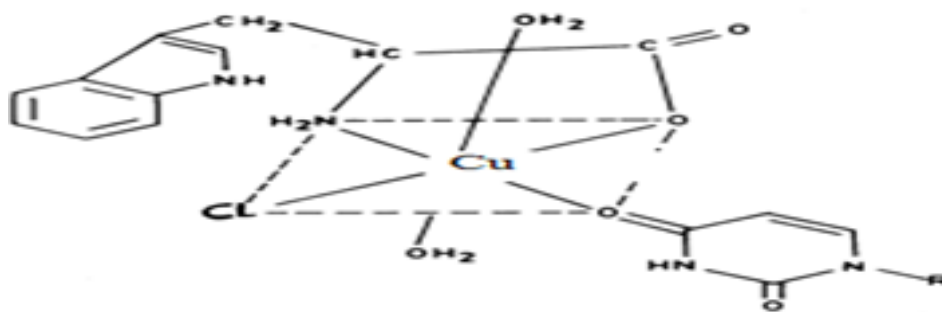
De nombreux travaux ont été réalisés sur les complexes binaires et mixtes des acides aminés avec le cuivre(II).

#### III-3-1 Complexes au tryptophane

En générale le tryptophane est coordonné à l'atome central de manière bidentate et rarement monodentate ou tridentate. La majorité des complexes de cuivre(II) avec le tryptophane sont cités ici.

- Le complexe binaire de formule  $[Cu(trp)_2]$  a été préparé pour la première fois par Wagner et Baran [69]. Ce complexe a été caractérisé par l'analyse élémentaire, IR, UV-visible, analyse thermique et spectroscopie RPE (Résonance Paramagnétique Electronique). Dans ce complexe le tryptophane est coordonné de manière bidentate et le complexe a une géométrie plan carré de type  $CuN_2O_2$ .

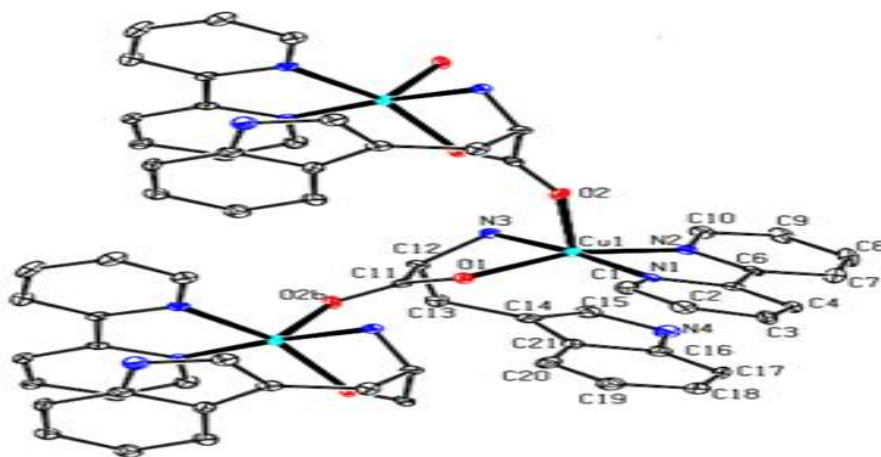
- Le complexe mixte de Cu(II) avec l'uridine (nucléoside de pyrimidine) et le L-tryptophane a été synthétisé et caractérisée par l'analyse élémentaire, la conductivité, l'infrarouge, UV et les données de susceptibilité magnétique. Dans ce complexe, l'uridine agit comme un ligand monodentate coordonné avec l'atome d'oxygène, tandis que le tryptophane se coordonne à travers l'oxygène du groupement carboxylique et l'azote du groupement amine, pour donner une géométrie octaédrique déformée (figure II.11).



**Figure II.11:** Structure de complexe  $[\text{Cu}(\text{urid})(\text{trp})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{Cl})]$  [70]

- Un nouveau complexe octaédrique de formule  $[\text{Cu}(\text{INAP})(\text{trp})(\text{H}_2\text{O})_2]$  où INAP = isonitrosoacétophénone déprotonée [71], a été synthétisé et caractérisé par l'analyse élémentaire, conductivité molaire, et spectroscopies UV-Vis, IR et RPE. Les études spectrales montrent que le tryptophane dans ce complexe est coordonné de manière bidentate par les sites N et O de l'acide aminé.

- Deux complexes au tryptophane ont été préparés à partir de  $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . Le tryptophane se comporte comme un ligand primaire, la bipyridine (bpy) ou phénylalanine (phén) comme ligand secondaire avec un rapport molaire 1 : 1 : 1 pour donner deux nouveaux complexes de formule  $[\text{Cu}(\text{bpy})(\text{L-trp})] \text{ClO}_4$  (crystal) et  $[\text{Cu}(\text{phén})(\text{L-trp})] \text{ClO}_4$  (sous forme de poudre) [72]. Les deux complexes sont de géométrie pyramidale à base carrée déformée avec deux atomes d'azote de bpy, les atomes d'azote et d'oxygène de trp sont en positions équatoriales et l'oxygène de la fonction carboxylique de cation  $[\text{Cu}(\text{bpy})(\text{L-trp})]^+$  voisin dans le cas de complexe  $[\text{Cu}(\text{bpy})(\text{L-trp})] \text{ClO}_4$  en position axiale (figure II.12).



**Figure II.12:** Structure de  $[\text{Cu}(\text{L-trp})(\text{bpy})] \text{ClO}_4$

- D'autres nouveaux complexes de mêmes ligands que les complexes précédents ont été préparés par Rosu T et coll. [73], à partir de  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ . Ces complexes de formules  $[\text{Cu}(\text{phén})(\text{L-trp})]$  et  $[\text{Cu}(\text{bpy})(\text{L-trp})(\text{NO}_3)] \text{H}_2\text{O}$  (figure II.13), ont des géométries plan carré et pyramidale à base carrée déformée, respectivement, dans lesquelles le tryptophane est coordonné de manière bidentate par les sites N et O de l'acide aminé.

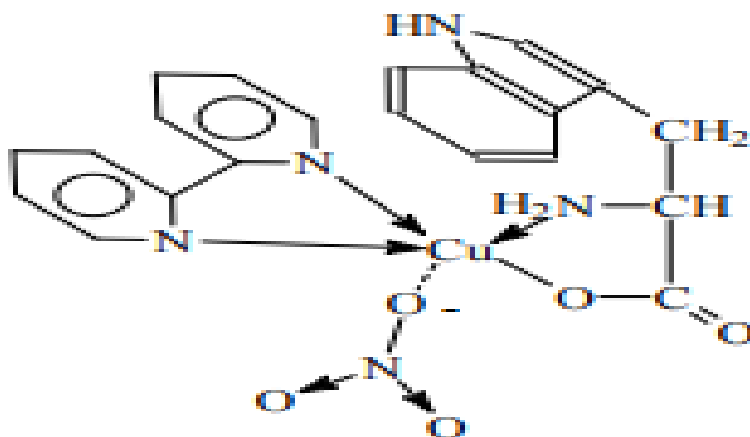


Figure II.13: Structure de  $[\text{Cu}(\text{bpy})(\text{L-trp})(\text{NO}_3)] \text{H}_2\text{O}$

- Un nouveau complexe de formule  $[\text{Cu}(\text{IP})(\text{L-trp})(\text{H}_2\text{O})] \text{ClO}_4 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$  [74], avec IP = imidazo[4,5-f][1,10]phénanthroline a été synthétisé et caractérisé par analyse élémentaire, conductivité molaire, spectroscopie d'absorption infrarouge, spectroscopie d'absorption électronique et voltammétrie cyclique, ce complexe a une géométrie pyramidale à base carrée de type  $\text{CuN}_3\text{O}_2$  ou le tryptophane est toujours bidenté .

- La structure cristalline d'un complexe cationique de cuivre(II) à ligands mixte, avec le tryptophane et 6-désoxy-6- [(2- (4-imidazolyl) éthyle) amino] (CDhm), a été étudiée par Bonomo RP et coll [75]. Ce composé présente une géométrie pyramidale à base carrée de type  $\text{CuN}_3\text{O}_2$  (figure II.14).

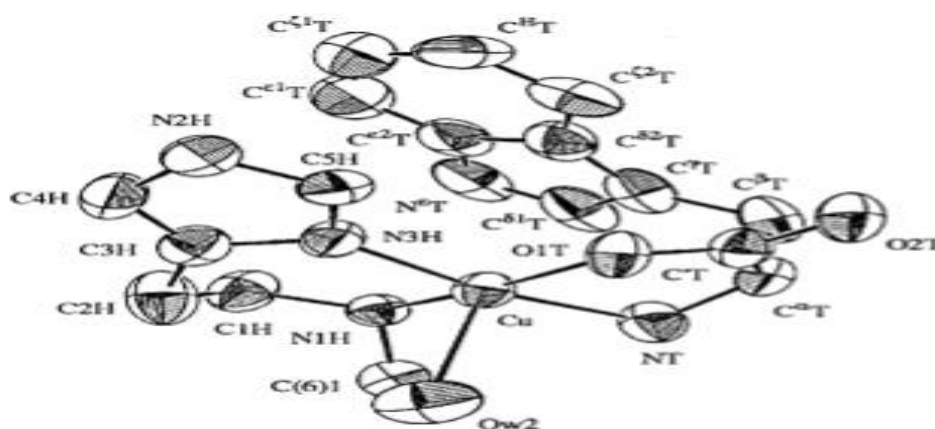
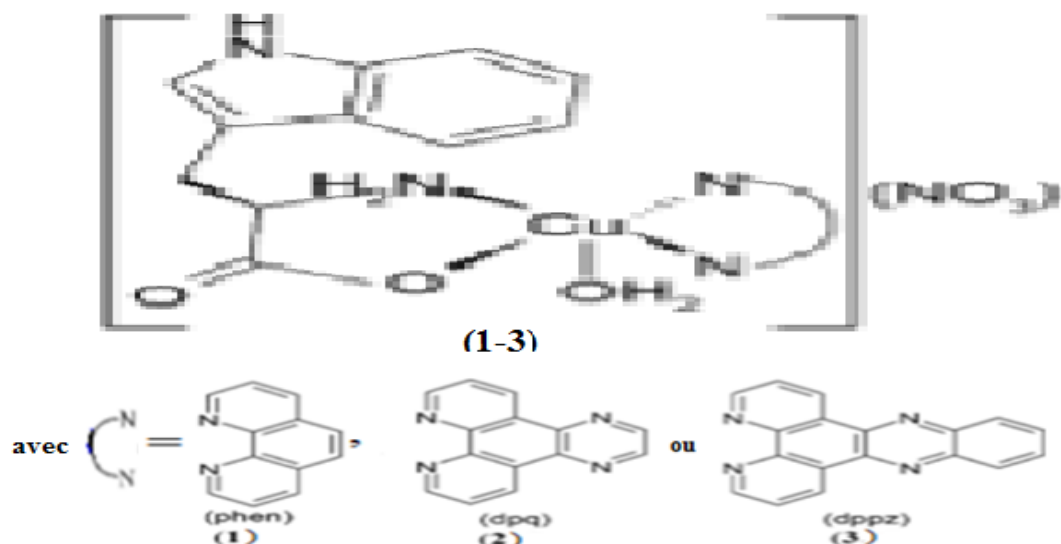


Figure II.14: Structure de  $[\text{Cu}(\text{CDhm})(\text{L-trp})(\text{H}_2\text{O})] \text{NO}_3 \cdot 14\text{H}_2\text{O}$

- Par ailleurs, une série de complexes de formule générale  $[\text{Cu}(\text{L-trp})(\text{B})(\text{H}_2\text{O})] (\text{NO}_3)$  (**1-3**) ( $\text{B} = 1,10\text{-phénanthroline (phén) (1)}$ ,  $\text{dipyrido [3,2-d: 2', 3'-f] quinoxaline (dpq) (2)}$  et  $\text{dipyrido [3,2-a: 2', 3'-c] phénazine (dppz)(3)}$ ) [76], a été préparée. Ces composés ont tous une géométrie pyramidale à base carrée de type  $\text{CuN}_3\text{O}_2$  (figure II.15).

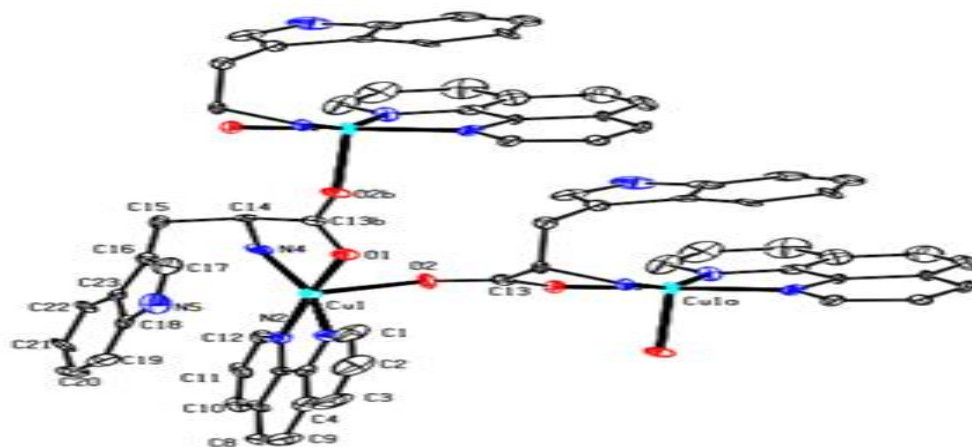


**Figure II.15:** Structure des complexes de formule  $[\text{Cu}(\text{L-trp})(\text{B})(\text{H}_2\text{O})] \text{NO}_3$  (1-3)

- D'autres nouveaux complexes avec le tryptophane et les mêmes ligands de la série précédente mais de formules différentes ont été synthétisés et caractérisés par plusieurs méthodes spectroscopiques, dans ces complexes, le tryptophane est coordonné aussi de manière bidentate.

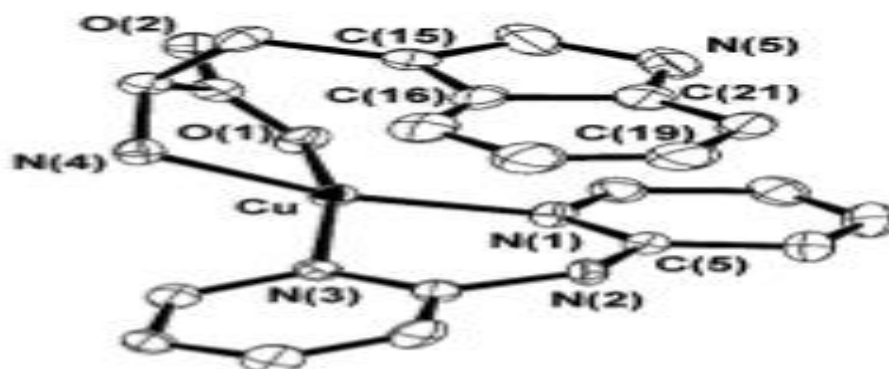
-  $[\text{Cu}(\text{L-trp})(\text{dppz})(\text{H}_2\text{O})] \text{ClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  [77], est un complexe de géométrie pyramidale à base carrée de type  $\text{CuN}_3\text{O}_2$ .

-  $[\text{Cu}(\text{L-trp})(\text{phén})] (\text{ClO}_4) \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  [78], est un complexe de géométrie pyramidale à base carrée de type  $\text{CuN}_3\text{O}_2$  (figure II.16).



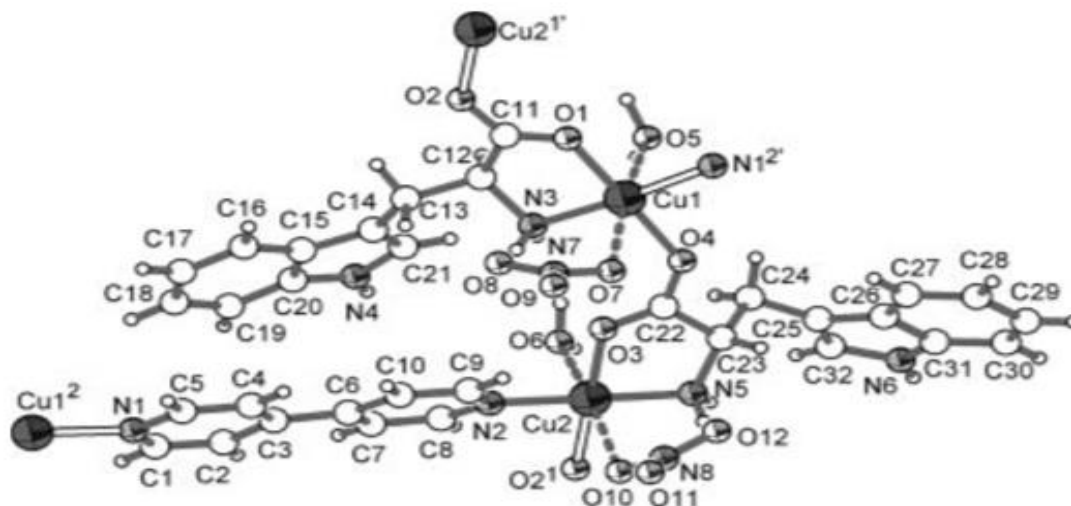
**Figure II.16:** Structure de  $[[\text{Cu}(\text{L-trp})(\text{phén})] \text{ClO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

-[Cu(dpa)(trp)] ClO<sub>4</sub> · 2H<sub>2</sub>O (dpa = di(2-pyridylméthyl) amine) [79], est un complexe de géométrie plan carré de type CuN<sub>3</sub>O comme la montre la figure II.17.



**Figure II.17:** Structure de [Cu(dpa)(trp)] ClO<sub>4</sub> · 2H<sub>2</sub>O

- Un cristal de formule  $^2_{\infty}$ [Cu<sub>2</sub>(L-trpo)<sub>2</sub>(4,4'-bipyridine)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>] 2(NO<sub>3</sub>) [80], a été obtenu à partir du L-tryptophane, Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> · 3H<sub>2</sub>O et 4,4'-bipyridine dans un mélange d'eau distillée, de méthanol et d'éthanol. Le réseau bidimensionnel à ligand mixte est construit par l'action de tryptophanate tridenté et du ligand 4,4'-bipyridine bidenté. Le ligand L-tryptophanate agit comme un chélate N, O vers un atome de cuivre et ponts à travers le second atome d'oxygène carboxylate à l'ion cuivre adjacent (figure II.18).



**Figure II.18:** Structure de  $^2_{\infty}$ [Cu<sub>2</sub>(L-tryptophanato)<sub>2</sub>(4,4'-bipyridine)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>] 2(NO<sub>3</sub>)

### II-3-2 Complexes à l'acide glutamique

On trouve peu de travaux dans la littérature concernant les complexes de cuivre(II) avec ce ligand.

Le complexe de formule  $[\text{Cu}(\text{glu})(\text{quin})(\text{H}_2\text{O})] \cdot \text{H}_2\text{O}$  où glu = acide glutamique et quin = 8-hydroxyquinoline [81], a été synthétisé et caractérisé par l'analyse élémentaire, la mesure de la conductivité, l'analyse thermique, les spectroscopies (IR et UV-Vis) et la voltammétrie cyclique, ce nouveau complexe présente une géométrie octaédrique et affiche une activité antifongique contre plusieurs souches fongiques (*Trichoteciumroseun*, *Fusarium oxysporum* et *Aspergillus niger*).

### II-3-3 Complexes à la proline

Généralement la proline se comporte au cours de la complexation comme un ligand bidenté. Coordinée au cation métallique par l'atome d'oxygène de la fonction carboxylique et l'atome d'azote de la fonction imine.

- WAGNER CC et coll. [82], ont synthétisé et caractérisé par spectroscopie infrarouge et UV-Vis un nouveau complexe binaire et binucléaire de formule  $[\text{Cu}(\text{L-pro})_2]_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , ce complexe présente une géométrie plan carré.

- Le même auteur a préparé un autre complexe mixte de formule  $[\text{Cu}(\text{L-pro})(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}]$  [82], et de même géométrie que le complexe précédent.

- Estrader M et coll. [83], ont déterminé la structure cristalline du complexe mixte de formule  $[\text{Cu}(\text{L-pro})(\text{pz})(\text{ClO}_4)]_n$  (pz = pyrazole), par la technique de diffraction des rayons-X. Le complexe présente une géométrie pyramidale à base carrée dans laquelle le proline est bidenté et coordonnée par les sites N et O (voir la figure II.19).

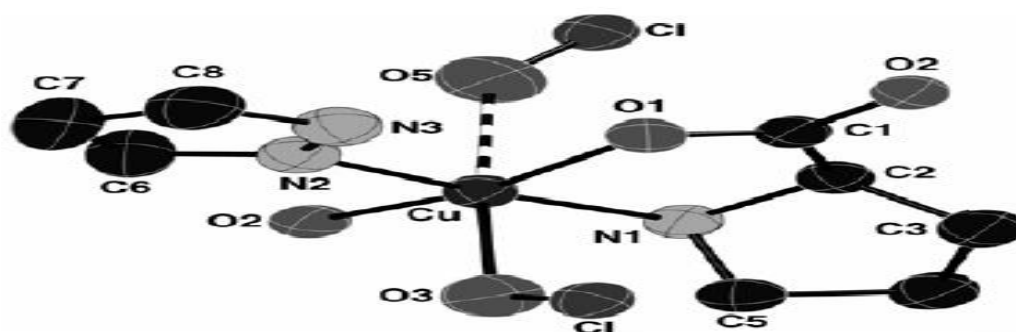


Figure II.19: Structure de  $[\text{Cu}(\text{L-pro})(\text{pz})(\text{ClO}_4)]$

- Sgarabotto P et coll. [84], ont synthétisé un complexe mixte de formule  $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})(\text{bpy})(\text{L-pro})] \text{ClO}_4$ . L'étude aux rayons-X montre que ce complexe est de géométrie pyramidale à base carrée déformée avec les deux azotes de bipyridine, les atomes NO de proline et l'atome d'oxygène de l'eau à la position axiale (figure II.20).

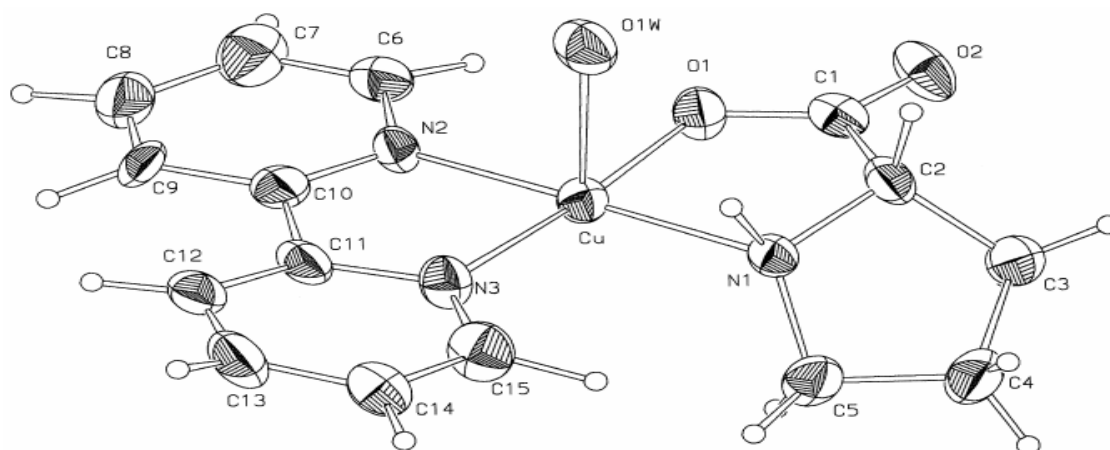


Figure II.20: Structure de  $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})(\text{bpy})(\text{L-pro})]\text{ClO}_4$

### II-3-4 Complexes à l'arginine

L'arginine est généralement un ligand bidenté coordonnée avec les sites N et O pour former des complexes binaires ou mixtes des géométries différentes.

#### - Complexes binaires à l'arginine

La plupart de complexes binaires à l'arginine ont une composition de type  $[\text{Cu}(\text{L-arg})_2]\text{X}$  dont le polyèdre de coordination est un plan carré. La figure II.21 montre la synthèse de plusieurs complexes solides de ce type à partir de  $[\text{Cu}(\text{L-arg})_2]^{2+}$  (complexe en solution).

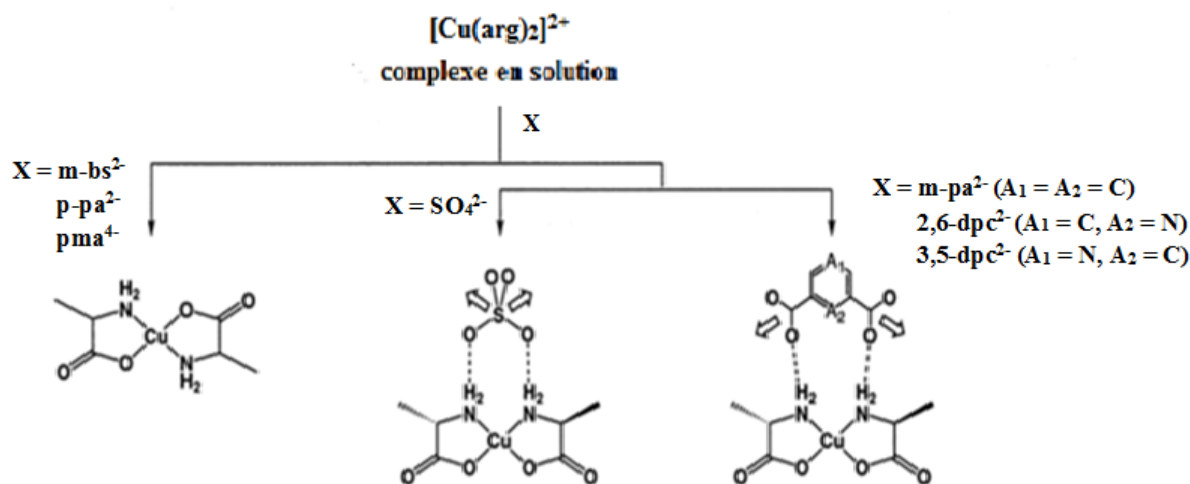


Figure II.21: Structure de  $[\text{Cu}(\text{L-arg})_2]\text{X}$

Les formules chimiques de ces complexes sont:



-[Cu(L-arg)<sub>2</sub>] (m-bs) avec m-bs = 1,3-benzènedisulfonate [85].

-le cristal de formule [Cu(L-arg)<sub>2</sub>] (m-pa) . 6H<sub>2</sub>O (m-pa = benzène1,3-acide dicarboxylique) [86].

-le cristal [Cu(L-arg)<sub>2</sub>] (2,6-dp) . 5H<sub>2</sub>O avec 2,6-dp = pyridine-2,6-acide dicarboxylique [86].

- le cristal [Cu(D-arg)<sub>2</sub>] (3,5-dp) . 5H<sub>2</sub>O avec 3,5-dp = pyridine-3,5-acide dicarboxylique [86].

-[Cu(L-arg)<sub>2</sub>](p-pa) . 2H<sub>2</sub>O (p-pa = benzène-1,4-acide dicarboxylique) [87], est un cristal comme la montre la figure II.22.

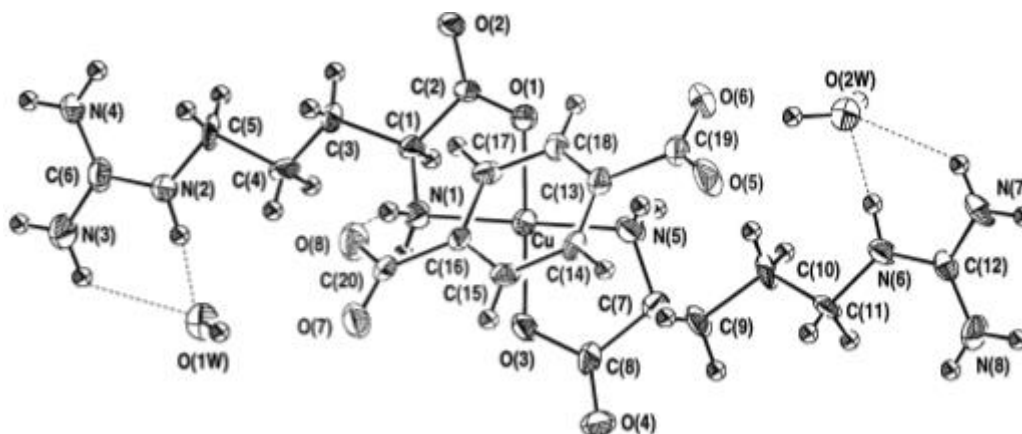


Figure II.22: Structure de [Cu(L-arg)<sub>2</sub>] (p-pa) . 2H<sub>2</sub>O

On peut citer d'autres complexes de même type et de même géométrie que les complexes précédents, ces complexes sont :

-[Cu(L-arg)<sub>2</sub>] Cl<sub>2</sub> [87].

-[Cu(L-arg)<sub>2</sub>] Hg<sub>2</sub> . Cl<sub>6</sub> [88]

- Masuda H et coll. [89], ont synthétisés un complexe de formule [Cu(L-arg)<sub>2</sub>] 2(NO<sub>3</sub>) (figure II.23) et un monocristal de composition [Cu(L-arg)<sub>2</sub>] 2(NO<sub>3</sub>) . 3(H<sub>2</sub>O) (figure II.24).

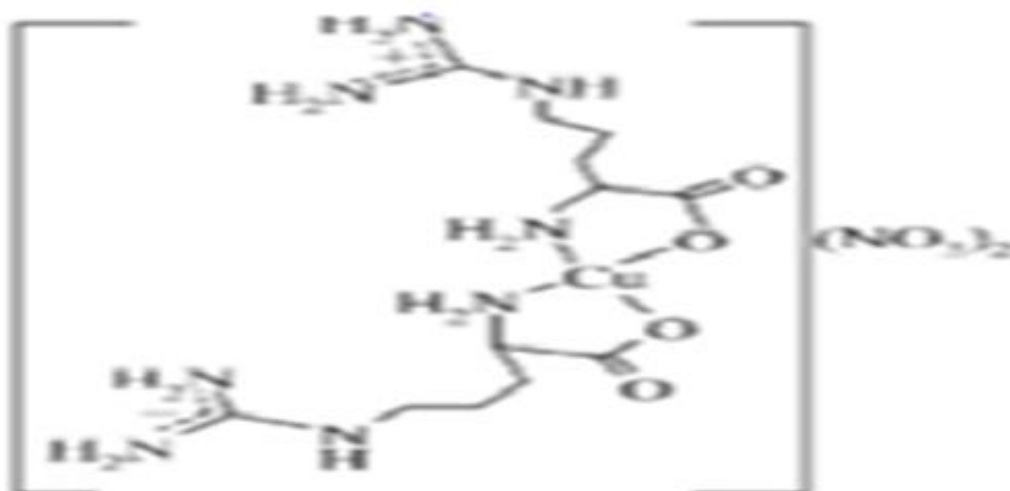


Figure II.23: Structure de  $[\text{Cu}(\text{L-arg})_2] 2(\text{NO}_3)$

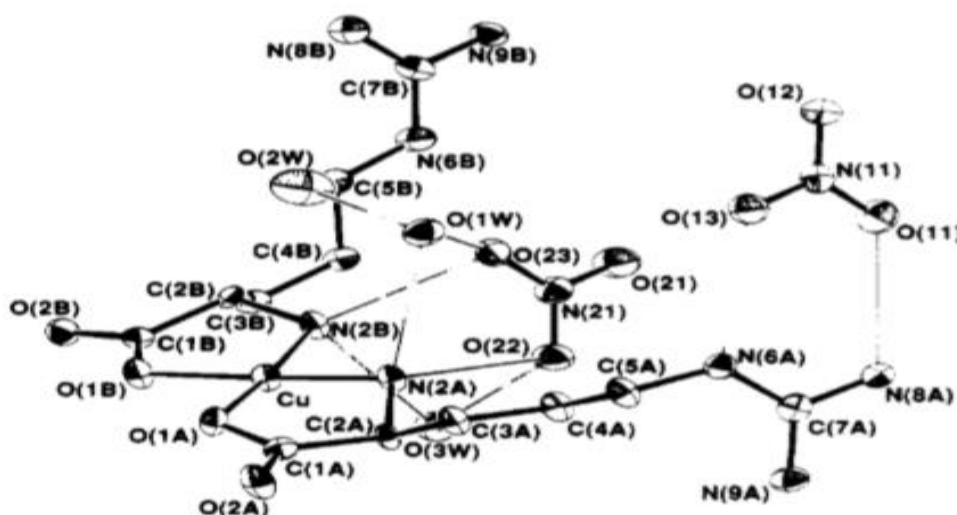


Figure II.24: Structure de  $[\text{Cu}(\text{L-Arg})_2] 2(\text{NO}_3) \cdot 3(\text{H}_2\text{O})$

Toujours avec le même type des complexes d'arginine citer on dessus mais avec une géométrie différente (pyramidale à base carrée) on peut citer le crystal binucléaire de formule  $[\text{Cu}(\text{L-arg})_2]_2 (\text{pma}) \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  ( $\text{pma} = \text{benzène-1,2,4,5-tétracarboxylate}$ ) [87], où la représentation schématique de ce complexe est donnée à la figure II.25.

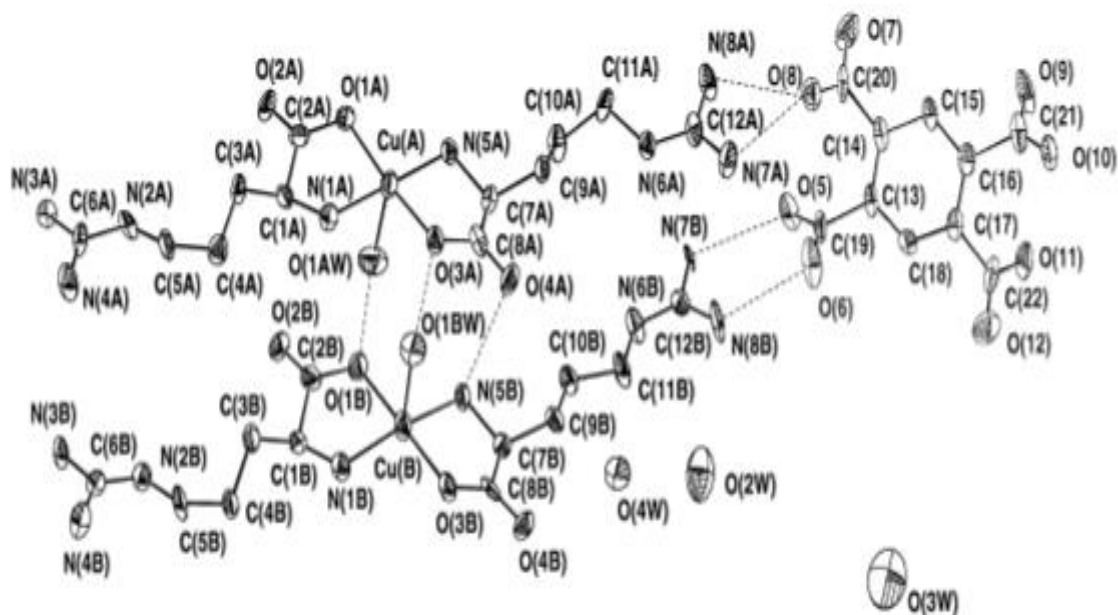


Figure II.25: Structure de  $[\text{Cu}(\text{L-arg})_2]_2(\text{pma}) \cdot 4\text{H}_2\text{O}$

### - Les complexes mixtes à l'arginine

Plusieurs complexes mixtes de l'arginine avec différents ligands ont été synthétisés et caractérisés par les méthodes spectroscopiques, parmi ces complexes on peut citer :

- Celui préparé par Masuda H et coll. [89], de formule  $[\text{Cu}(\text{L-arg})((\text{EDMA})(\text{ClO}_4))\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}]$  avec EDMA = éthylènediamine-N-monoacétique acid.

Le complexe a une géométrie pyramidale à base carrée légèrement déformée avec les deux atomes d'azote de l'EDMA et les atomes d'azote et d'oxygène de L-arg en position équatoriale et l'atome d'oxygène de la fonction carboxylique de l'EDMA en position axiale. Un atome d'oxygène de l'anion perchlorate lié faiblement à l'autre site axial (figure II.26).

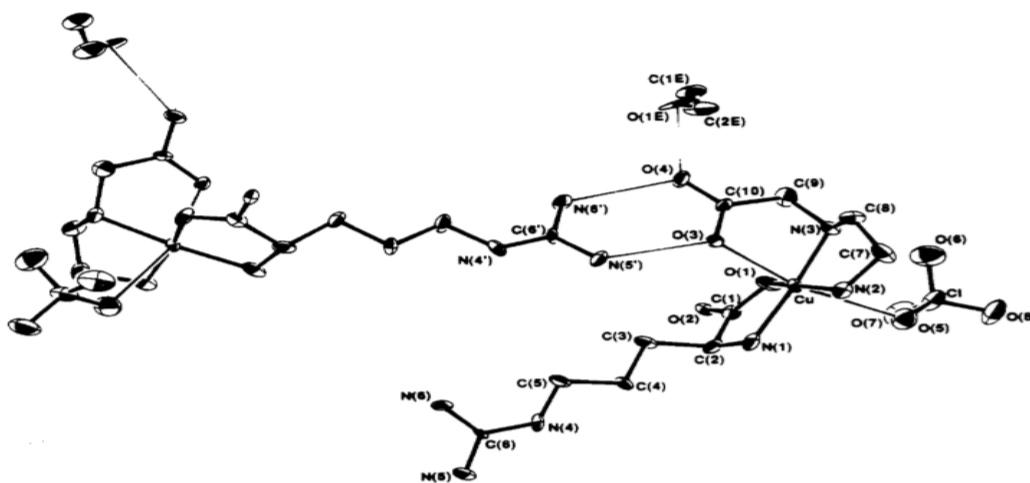


Figure II.26: Structure de  $[\text{Cu}(\text{L-arg})((\text{EDMA})\text{ClO}_4)]\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$

-{[Cu<sub>2</sub>(L-arg)<sub>2</sub>(2,2-bpy)(μ<sub>2</sub>-ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>] 2ClO<sub>4</sub> · 4H<sub>2</sub>O}<sub>n</sub> [90-91].

-[Cu<sub>2</sub> (L-arg)(μ-HPO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>(μ-OH)] H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> · 6H<sub>2</sub>O [92].

- Par ailleurs, La réaction entre L-arginine, les ions oxalate et le sel de cuivre(II) donne un nouveau composé cristallin de formule [Cu(L-arg)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)] C<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · 6H<sub>2</sub>O [93]. Le monocristal a été synthétisés par cristallisation dans une solution aqueuse. Les propriétés du complexe ont été caractérisées par diffraction des rayon-X, les spectroscopies (IR, UV-Vis et RPE) ainsi que par les méthodes thermiques et magnétiques. La géométrie pyramidale à base carrée autour d'ions Cu(II) dans le complexe cationique [Cu (L-arg)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)]<sup>2+</sup> est formée par deux molécules de L-arginine coordonnées de manière bidentate et une molécule d'eau coordonnée dans l'axe de la pyramide à base carrée comme la montre la figure II.27.

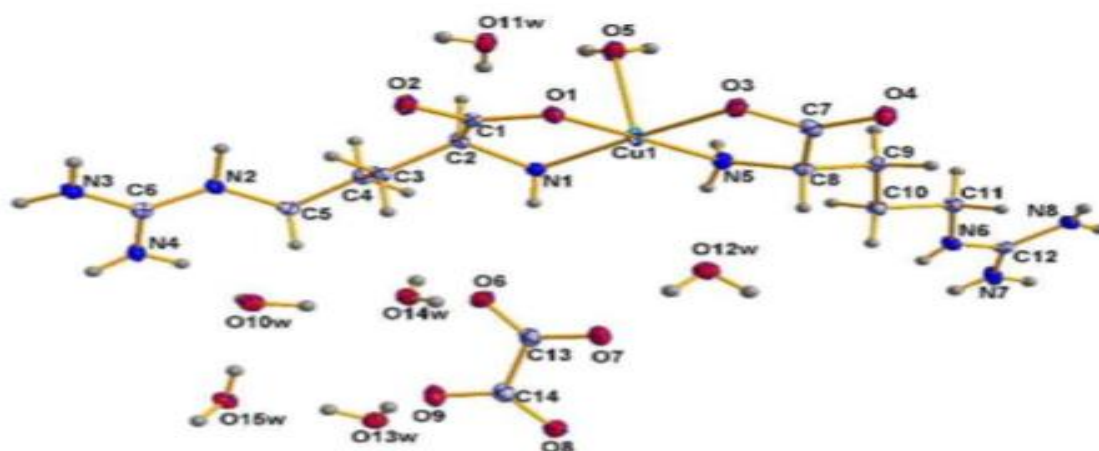


Figure II.27: Structure de [Cu(L-arg)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)] C<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · 6H<sub>2</sub>O

- Une série des complexes mixtes de formule générale [Cu(L-arg)(L)Cl] Cl ou (L= bpy(1), phén(2), dpq(3) soit dppz(4)) a été synthétisée par Patra AK et coll.[94], la structure générale de ces complexes est donnée dans la figure II. 28. Parmi ces complexes le complexe 2 est un monocristal synthétisé pour la première fois par LIAO SR et coll. [95]. Ce monocristal est constitué de cations [Cu (phén) (L-arg) Cl]<sup>+</sup>, d'anions Cl<sup>-</sup> et des molécules d'eau. Dans la cellule unitaire du complexe, il y a quatre cations indépendants, chaque cuivre(II) est lié à deux atomes d'azote de 1,10-phénanthroline, l'atome d'azote et l'atome d'oxygène de L-arginine dans le plan équatorial et un chlorure coordonné dans l'axe de la pyramide à base carrée comme la montre la figure II.29.

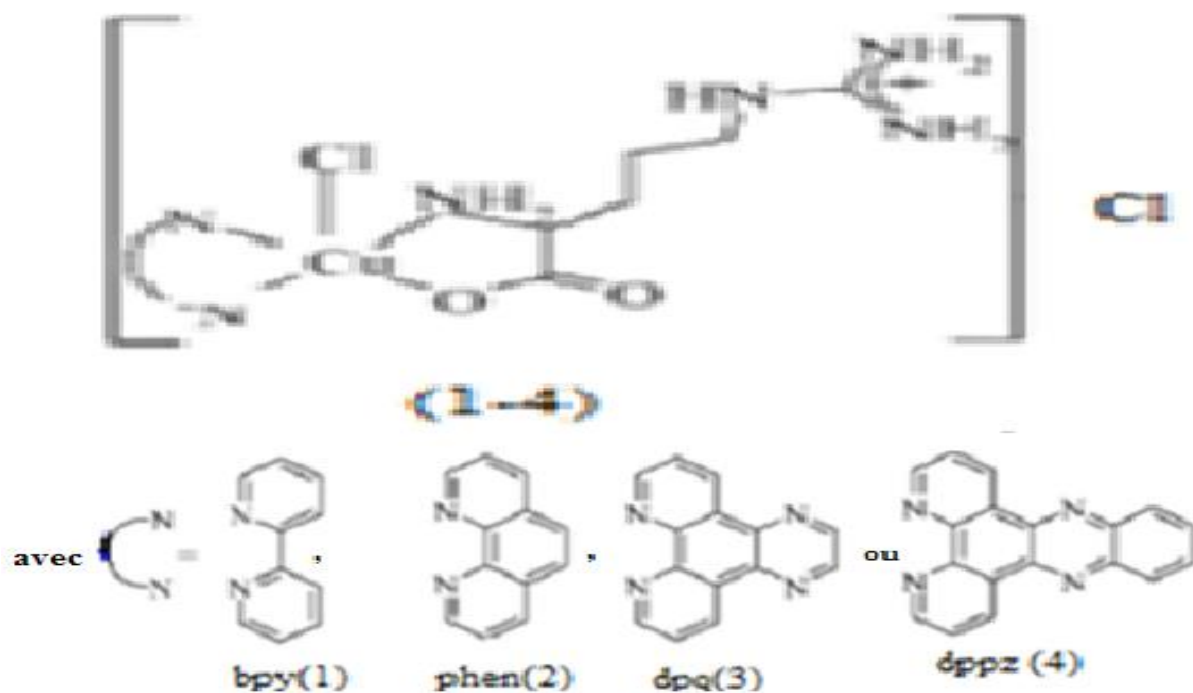


Figure II.28: Structure de  $[\text{Cu}(\text{L-arg})(\text{L})\text{Cl}] \text{Cl}$  (1-4)

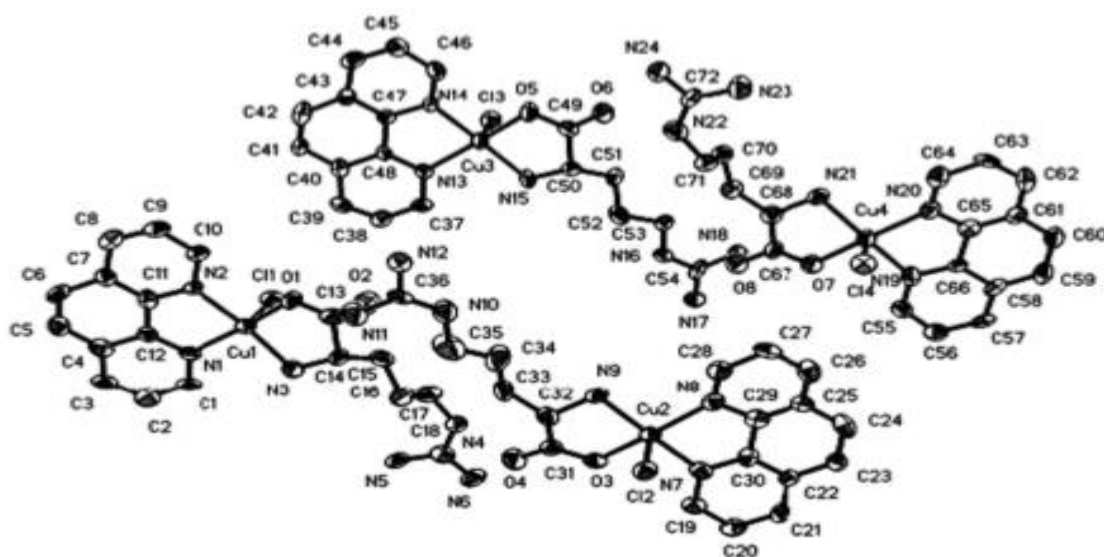
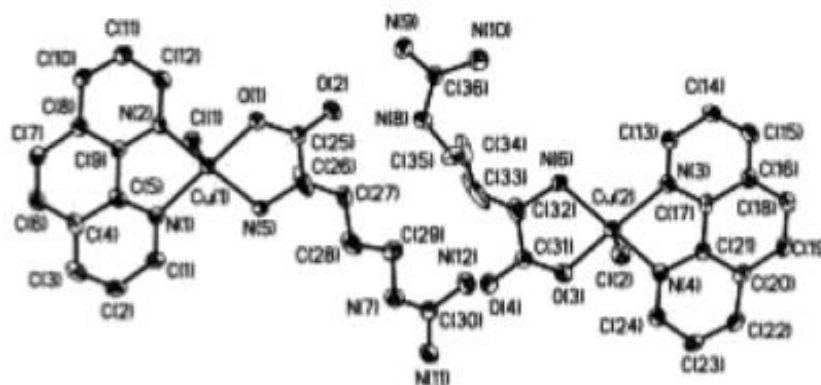


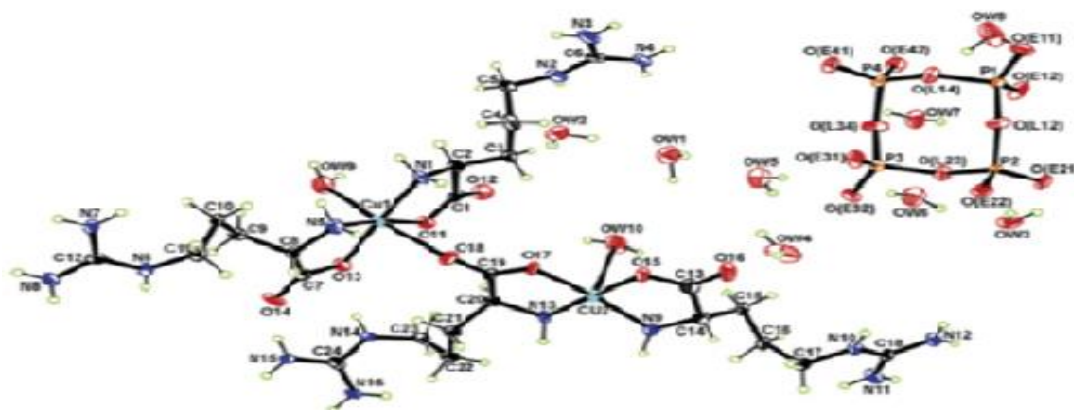
Figure II.29: Structure de  $[\text{Cu}(\text{L-arg})(\text{phén})\text{Cl}] \text{Cl} \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$

- Un complexe binucléaire ayant la même composition que celui synthétisé précédemment de formule  $[\text{Cu}(\text{phén})(\text{L-arg})\text{Cl}]_2 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  [96]. Le monocristal a été préparé et caractérisé par l'analyse élémentaire, la conductivité molaire, IR, UV-Vis et la diffraction des rayons-X. La présentation schématique de la structure de ce cristal est donnée par la figure II.30.



**Figure II.30:** Représentation schématique de la structure de  $[\text{Cu}(\text{phén})(\text{L-arg})\text{Cl}]_2 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$

- Un nouveau complexe sous forme de monocristal de cuivre(II) a été obtenu à partir de l'arginine et du cyclotétraphosphate correspond à la formule  $[\text{Cu}(\text{L-arg})_2(\text{H}_2\text{O})]_2 (\text{P}_4\text{O}_{12}) \cdot 8\text{H}_2\text{O}$  [97]. Ce composé a été préparé en solution aqueuse et caractérisé par diffraction des rayons-X, les spectroscopies (UV-vis et IR) et analyse thermique. Des mesures magnétiques et des calculs de structure électronique ont également été effectués. L'étude révèle que ce composé a un arrangement atomique non symétrique, contenant principalement un cation binucléaire  $[\text{Cu}(\text{L-arg})_2(\text{H}_2\text{O})]_2^{4+}$  et un contre-anion de cyclotétraphosphate non coordonné ( $\text{P}_4\text{O}_{12}^{4-}$ ). Le cation tétravalent contient deux ions Cu(II) indépendants dans deux environnements chimiques différents, voire la figure II.31.



**Figure II.31:** Structure de  $[\text{Cu}(\text{L-arg})_2(\text{H}_2\text{O})]_2 (\text{P}_4\text{O}_{12}) \cdot 8\text{H}_2\text{O}$

- Un nouveau complexe polymère de cuivre(II) avec de l'arginine et 4,4'-bipyridine de formule  $\{[\text{Cu}(\text{L-arg})_2(\mu\text{-4,4'-bpy})] \text{Cl}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}\}_n$  [98], a été synthétisé. Le composé obtenu a été caractérisés par la diffraction des rayons X, l'analyse thermogravimétrique (ATG), l'analyse calorimétrique différentielle (DSC), les techniques spectroscopiques (FT-IR, UV-Vis et RPE) et les méthodes magnétiques. Le complexe a une géométrie octaédrique comme la montre la figure II.32. Les activités antimicrobiennes de ce complexe ont été examinées contre les

souches de bactéries Gram-positives et négatives: *Streptococcus mutans*, *Enterococcus hirae*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Salmonella entérique*, *Shigella flexneri* et champignons: *Saccharomyces cerevisiae*, *Candida albicans*. Le complexe présente une forte activité antimicrobienne contre les bactéries et les champignons.

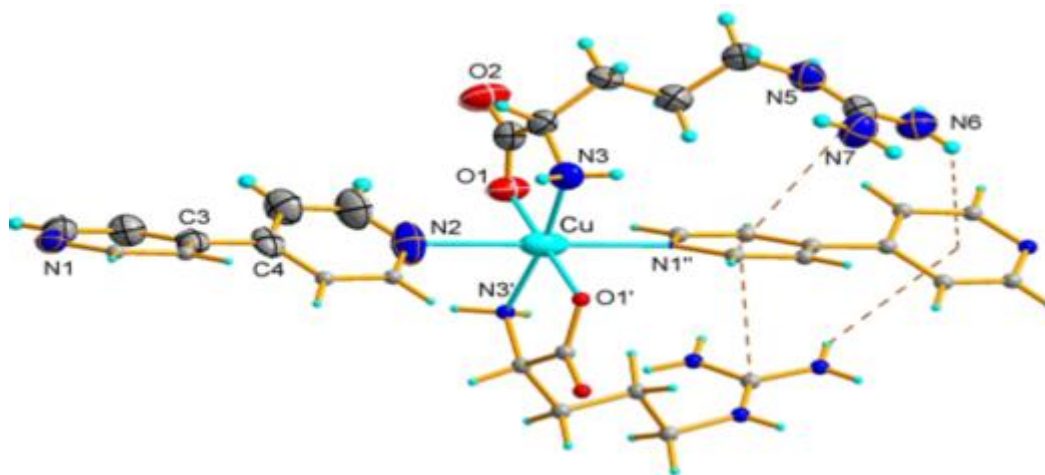
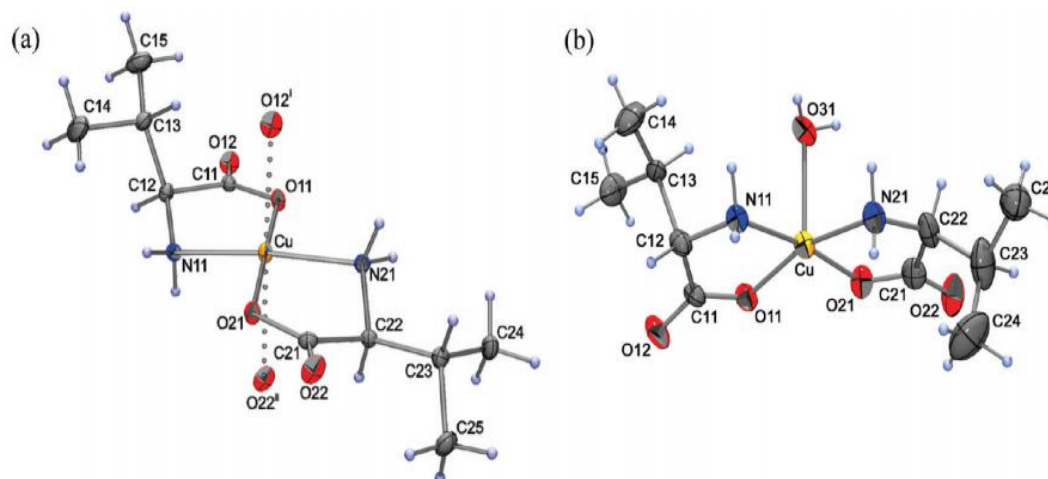


Figure II.32: Structure de  $[\text{Cu}(\text{L-arg})_2(\mu\text{-4,4-bpy})]^{2+}$

### II-3-5 Complexes à la valine

Dans tous les complexes de la valine cités dans ce paragraphe, la valine se comporte comme un ligand bidenté coordonné par l'atome d'azote de la fonction amine et l'oxygène de la fonction carboxylique. Tous ces complexes sont mixtes et de géométrie pyramidale à base carrée à l'exception du monocristal de formule  $[\text{Cu}(\text{valo})_2]$  où (valo = valinate), qui a été synthétisé par Markovic Met coll. [99], ce complexe binaire représente une géométrie plan carré (figure II.33(a)).

Le même auteur a synthétisé un autre monocristal mixte de formule  $[\text{Cu}(\text{valo})_2(\text{H}_2\text{O})]$  [99], la représentation schématique de la structure de ce monocristal est donnée par la figure II.33 (b).



**Figure II.33:** Structure de trans  $[\text{Cu}(\text{valo})_2]$  (a) et cis  $[\text{Cu}(\text{valo})_2(\text{H}_2\text{O})]$  (b)

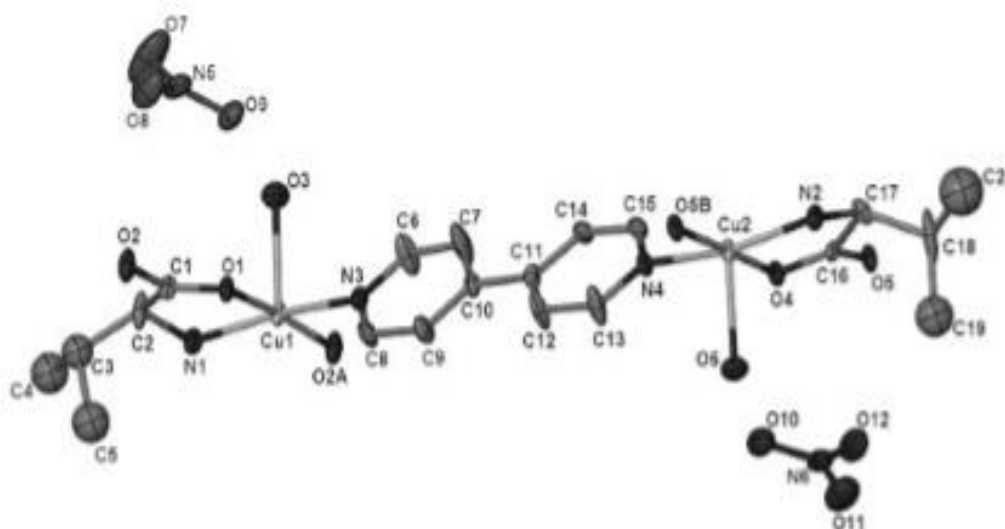
- Des nouveaux complexes mixtes de cuivre(II) avec la valine et la bipyridine (bpy), ont été synthétisés et caractérisés par plusieurs auteurs, ces complexes sont :

- Le crystal  $[\text{Cu}(\text{valo})(\text{bpy})] \text{ClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  [100].

-  $[\text{Cu}_2(\text{val})(\text{bpy}-\text{N},\text{N}')(\text{bpy}-\text{N})_2(\text{H}_2\text{O})_2] 2(\text{NO}_3) \cdot 2(\text{H}_2\text{O})$  [101].

-  $[\text{Cu}(\text{L-valo})(\text{bpy})(\text{H}_2\text{O})] \text{NO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  [102].

- Le crystal  $[\text{Cu}_2(\text{L-val})_2(4,4'\text{-bpy})(\text{H}_2\text{O})_2] 2(\text{NO}_3)$  [103], a été synthétisé et sa structure cristalline a été déterminée par diffraction des rayons-X (figure II.34).



**Figure II.34:** Structure de  $[\text{Cu}_2(\text{L-val})_2(4,4'\text{-bpy})(\text{H}_2\text{O})_2] 2(\text{NO}_3)$

- D'autres complexes mixtes de cuivre(II) avec la valine et 1.10-phénanthroline (phén), ont été aussi synthétisés et caractérisés, ces complexes sont:

-  $[\text{Cu}(\text{L-valo})(\text{phén})(\text{NO}_3)] 2\text{H}_2\text{O}$  [102].

-[Cu(valo)(phén)(H<sub>2</sub>O)] NO<sub>3</sub>. 2(H<sub>2</sub>O) [104].

- Le composé [Cu(valo)(phén)(H<sub>2</sub>O)] Cl. H<sub>2</sub>O [105], a été synthétisé et étudié par analyse élémentaire, conductivité molaire, UV-vis, IR, TG-DTG et diffraction des rayons-X. Le monocristal a une géométrie pyramidale à base carrée déformée avec les deux atomes d'azote de phén, l'atome d'azote et atome d'oxygène de val et un oxygène de la molécule d'eau en position axiale (figure II.35).

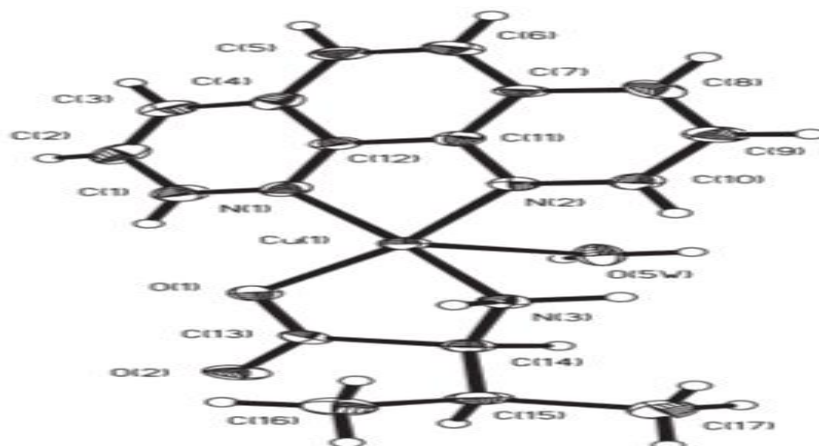


Figure II.35: Structure de [Cu(valo)(phén)(H<sub>2</sub>O)]<sup>+</sup>

- Un nouveau complexe mixte de formule [Cu(L-valo)(pmdt)] ClO<sub>4</sub> (pmdt = N, N, N', N'', N''' pentaméthyl-diéthyl-triamine), a été synthétisé par Murakami T et coll. [106], Le complexe à une géométrie trigonale bipyramidale de type CuN<sub>4</sub>O.

- Un autre nouveau complexe mixte de formule [Cu(IP)(L-val)(H<sub>2</sub>O)] ClO<sub>4</sub>. 1.5H<sub>2</sub>O [74], a été synthétisé et caractérisé par l'analyse élémentaire, la conductivité molaire, les spectroscopies (IR et UV-Vis) et la voltammétrie cyclique.

## II-4 Complexes de cuivre avec les bases puriques

Au cours des dernières décennies, le nombre d'articles sur les complexes métalliques contenant des ligands puriques et des dérivés a nettement augmenté [107]. Ceci est particulièrement vrai pour les structures contenant de l'adénine, sous ses formes anioniques, neutres ou cationiques, ce qui suggère que l'adénine est un ligand extrêmement versatile [108,109]. Le comportement de cette nucléobase semble être lié aux phénomènes de tautomérie de son proton dissociable, à sa denticité et à la disposition particulière de ses atomes donneurs d'azotes.

### II-4-1 Complexes de cuivre à l'adénine

L'adénine peut être un ligand monodenté, bidenté ou tridenté, en participant à la coordination à travers les atomes d'azotes (N1, N3, N6, N7 et N9), en formant des complexes mononucléaires ou polynucléaires.

Dans tous les complexes de l'adénine le H<sub>2</sub>ade = ion adéninium (adénine<sup>+</sup>), Hade = adénine neutre et ade = adéninate (adénine<sup>-</sup>)

### - Complexes à l'adénine monodentée

Généralement l'adénine coordonnée de manière monodentate à travers les atomes d'azotes N3, N7 ou N9 pour former des complexes mixtes des géométries différentes. La pyramide à base carrée est la géométrie la plus fréquente dans les complexes obtenus avec ce mode de coordination. Ces complexes sont mononucléaires et rarement polynucléaires.

- Le Crystal  $[\text{Cu}(\text{acac})_2(\text{Hade})] \text{EtOH}$  [24], avec acac = acétylacétonate, dans ce cristal la coordonné de l'adénine avec l'ion métallique se fait par l'atome N7 ( figure II.36).

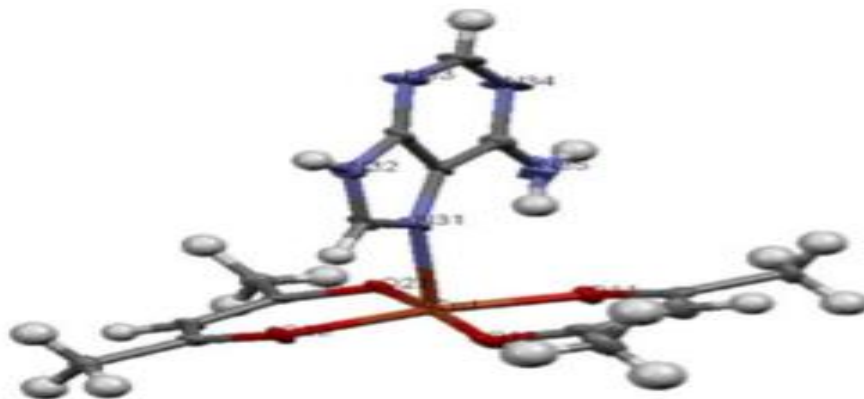


Figure II.36: Structure de  $[\text{Cu}(\text{aca})_2(\text{Hade})] \text{EtOH}$

D'autres complexes avec le même mode de coordination de l'adénine cité dans le complexe précédent :

- $[\text{Cu}(\text{N-alkyl})(\text{Hade})_2(\text{H}_2\text{O})] \text{H}_2\text{O}$  [110].

- $[\text{Cu}(\text{N-alkyl-IDA})(\text{Hade})(\text{H}_2\text{O})] \text{H}_2\text{O}$  [110], avec N-alkyl-IDA = N-alkyl-iminodiacétate, la figure II.37 donne la représentation schématique de ce complexe où la coordination de l'adénine est renforcée par une liaison hydrogène formée entre l'hydrogène de groupement  $\text{NH}_2$  de la molécule adénine et l'oxygène de N-alkyl-IDA.

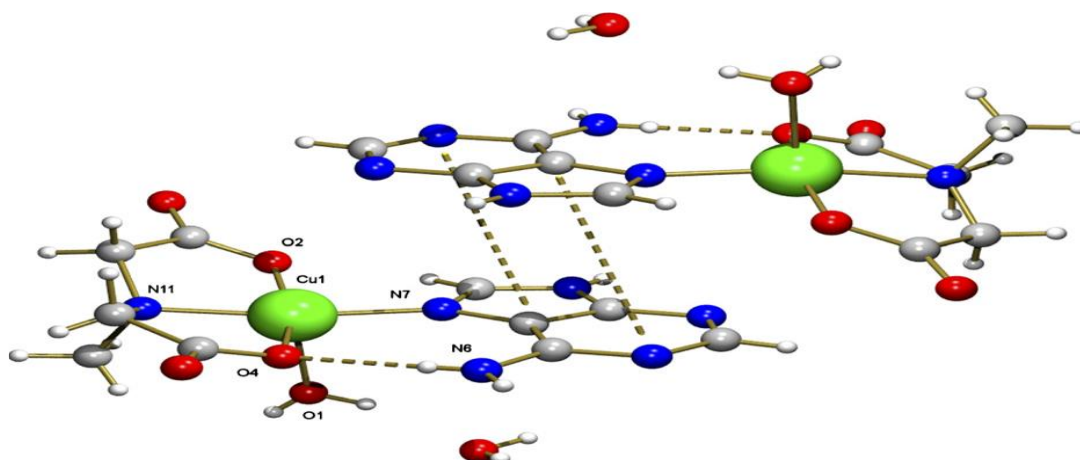


Figure II.37: Structure de  $[\text{Cu}(\text{N-alkyl-IDA})(\text{Hade})(\text{H}_2\text{O})] \text{H}_2\text{O}$

-[Cu(N-benzyl)(Hade)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)] H<sub>2</sub>O [110,111].

L'adénine peut coordonner avec l'atome d'azote N9 comme le cas des complexes suivants :

-[Cu(dien)(ade)<sub>2</sub>] H<sub>2</sub>O [112], où dien = bis(2-aminoéthyl)amine

-[Cu(tren)(ade)] Cl . 2H<sub>2</sub>acéO [113], où tren = tris(2-aminoéthyl)amine

-[Cu(tren)(ade)] ClO<sub>4</sub> [114]

-[Cu(glygly)(Hade)(H<sub>2</sub>O)] [115], où glygly = glycylglycinate, (voir la figure II.38).

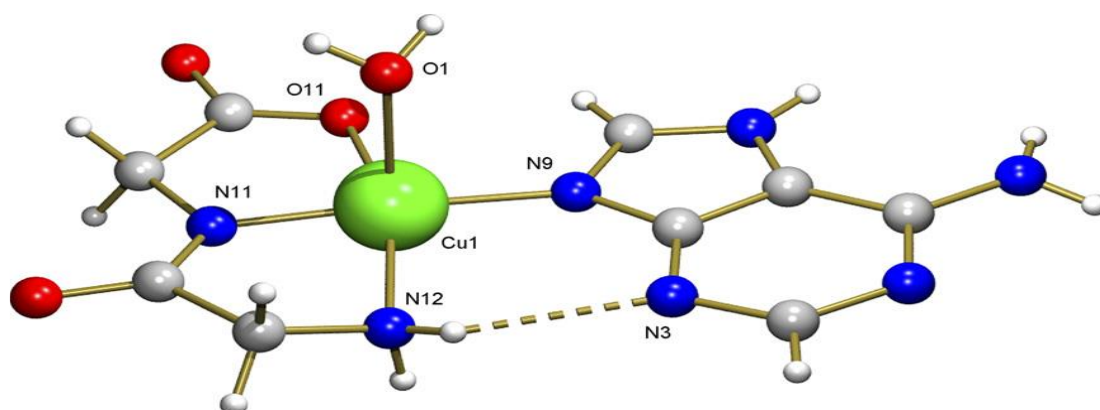


Figure II.38: Structure de [Cu(glygly)(Hade)(H<sub>2</sub>O)]

L'adénine peut aussi coordonner avec l'atome d'azote N3 comme le cas des complexes suivants :

-[Cu(N-benzyl-IDA)(Hade)(H<sub>2</sub>O)] H<sub>2</sub>O [110], (N-benzyl-IDA = N-benzyl-iminodiacétate), dans ce complexe, la liaison hydrogène est formée entre l'hydrogène de groupement NH de la molécule adénine et l'oxygène de N-benzyl-IDA ( voir la figure II.39).

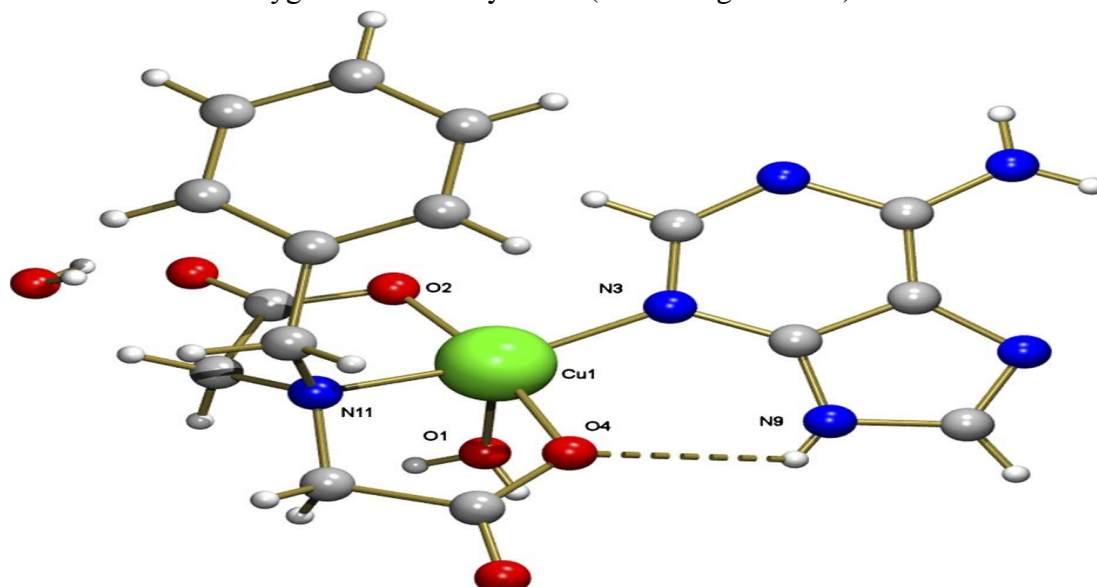


Figure II.39: Structure de [Cu(N-benzyl-IDA)(Hade)(H<sub>2</sub>O)] H<sub>2</sub>O

- Le complexe  $[\text{Cu}(\text{IDA})(\text{Hade})(\text{H}_2\text{O})]$  [116], (IDA = iminodiacétate) a la même structure et le même mode de coordination de l'adénine que le complexe précédent (figure II.40).

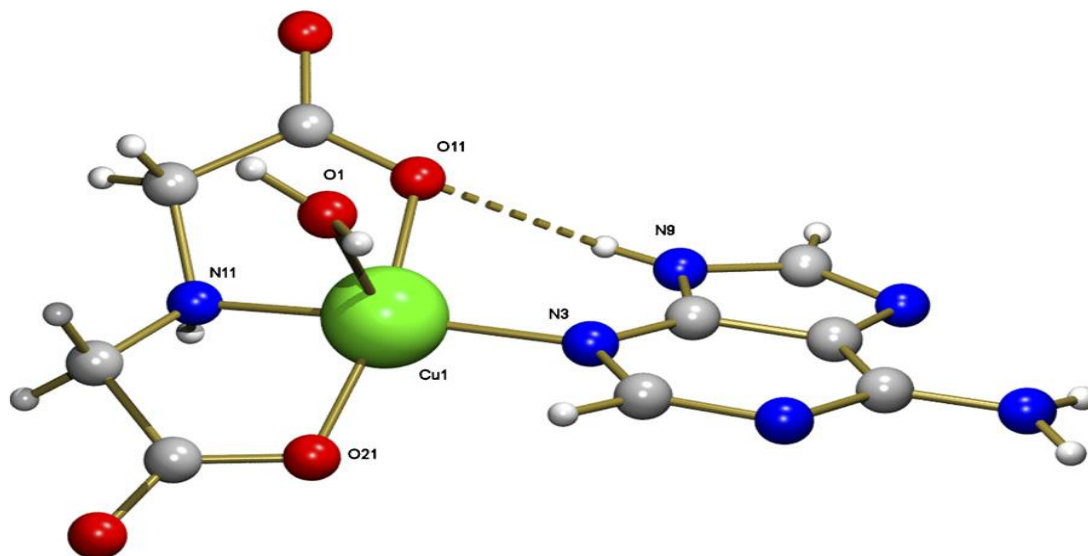


Figure II.40: Structure de  $[\text{Cu}(\text{IDA})(\text{Hade})(\text{H}_2\text{O})]$

Dans tous les complexes de l'adénine cités précédemment, le polyèdre de coordination se présente sous forme d'une pyramide à base carrée.

Alors dans les complexes suivants, le polyèdre de coordination est un tétraèdre dans laquelle l'adénine est toujours monodentée et la coordination se fait par l'atome N9.

- Le polymère de formule  $\{[\text{Cu}(\mu\text{-ox})(\text{Hade})(\text{H}_2\text{O})] \cdot [\text{Cu}(\mu\text{-ox})(\text{Hade})(\mu\text{-H}_2\text{O})] \cdot \sim 10/3\text{H}_2\text{O}\}_n$  avec  $\mu\text{-ox}$  = ion oxalate(-2) [117], la représentation schématique de ce complexe est donnée par la figure II.41.

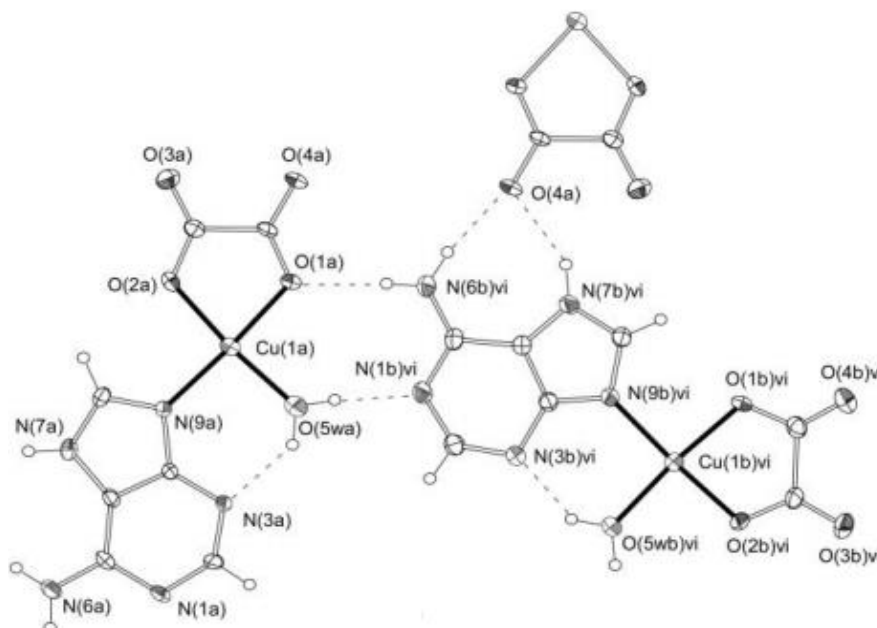


Figure II.41: Structure de  $\{[\text{Cu}(\mu\text{-ox})(\text{Hade})(\text{H}_2\text{O})] \cdot [\text{Cu}(\mu\text{-ox})(\text{Hade})(\mu\text{-H}_2\text{O})]\}$

- Les complexes  $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{ade})\text{Br}_2] \text{Br}_2$  [118] (figure II.42) et le complexe  $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{ade})\text{Cl}_2] \text{Cl}_2$  [119].

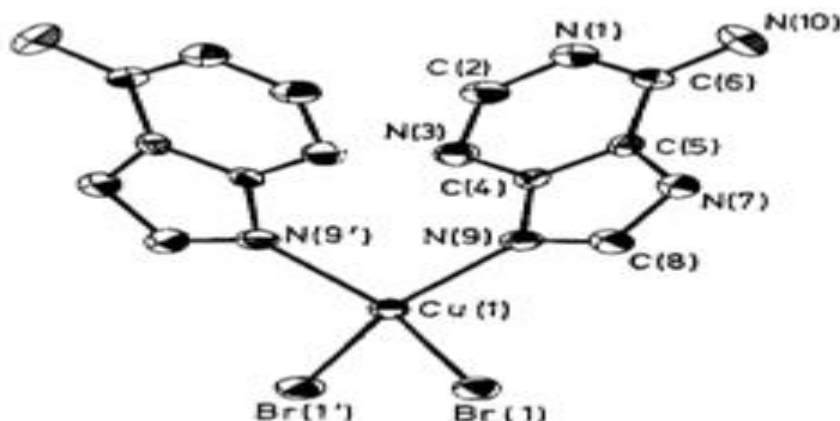


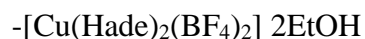
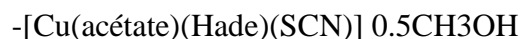
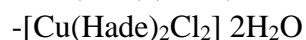
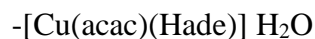
Figure II.42: Structure de  $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{ade})\text{Br}_2]^{2+}$

- Le complexe  $[\text{Cu}(\text{MOBIDA})(\text{Hade})(\text{H}_2\text{O})] \text{H}_2\text{O}$  [119], (MOBIDA=*N*-(*p*-méthoxybenzyl)-imidodiacétate(2-)) présente également à une géométrie tétraédrique mais la coordination de l'adénine avec le cuivre(II) s'effectue à travers l'atome d'azote N3.

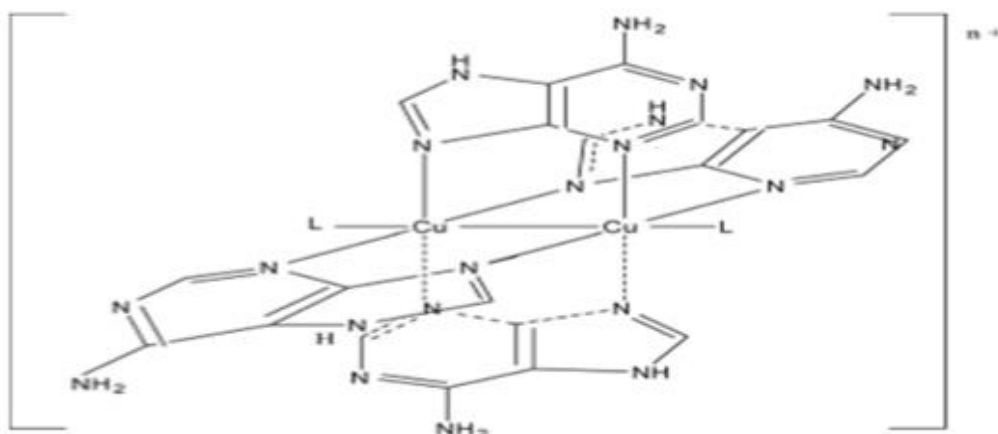
#### - Complexes à l'adénine bidentée

L'adénine est coordonnée de manière bidentate par deux atomes d'azotes (N3N7, N3N9, N7N9, N1N9 ou N6N7) pour former des complexes mixtes mononucléaires ou polynucléaires.

-Hammud HH et coll. [24], a préparé une série de nouveaux complexes de cuivre(II) avec l'adénine comme ligand primaire ainsi que le crystal cité précédemment (même référence). Ces complexes cuivre-adénine avec divers ligands ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{SCN}^-$ ,  $\text{BF}_4^-$  et acac) [24], ont été synthétisés et caractérisés par analyse élémentaire, spectroscopie infrarouge et analyse thermique. Les formules de ces complexes sont :



Les structures proposées pour le dernier complexe binucléaire sont présentées dans la figure II.43, où quatre ligands adénine pontent deux ions cuivre (par les sites N3 et N7) et les ions chlorure ou l'éthanol occupant les positions axiales pour donner une géométrie pyramidale à base carrée.

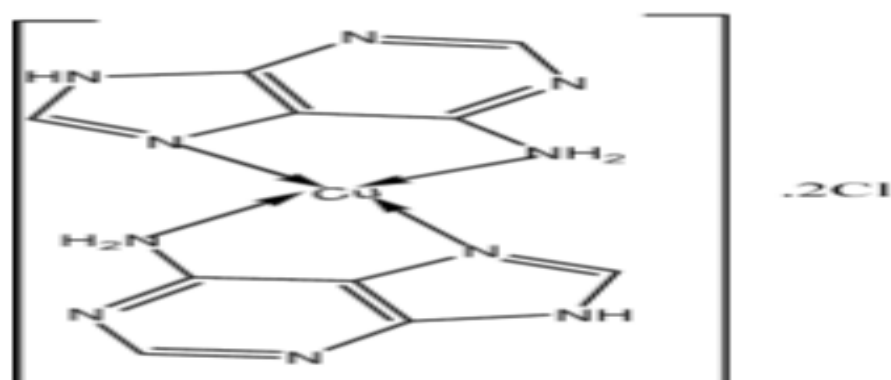


**Figure II.43:** Structure de  $[\text{Cu}(\text{Hade})_2\text{Cl}]_2 \cdot 2\text{Cl} \cdot 2\text{EtOH}$  avec  $\text{L} = \text{Cl}^-$  et  $[\text{Cu}(\text{Hade})_2(\text{EtOH})_2]_2 \text{Cl}_4$  avec  $\text{L} = \text{éthanol}$

On peut citer un autre complexe où l'adénine est coordonnée aussi par les sites N3 et N7, ce complexe est de formule  $[\text{Cu}_4(\text{C})_4(\mu\text{-Hade})_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  [110], avec  $\text{C} = \text{N}$ -phénylthyliminodiacétate(2-) et de géométrie octaédrique.

Par contre dans les autres complexes de la série synthétisé par Hammud HH et coll. [24], l'adénine est coordonnée avec les sites N6 et N7, et leur géométrie de ces complexes est différente d'un complexe à autre (carré plan, pyramidale à base carrée ou octaédrique). Avec le même mode de coordination de l'adénine (N6 et N7) on peut citer d'autres exemples :

- Le complexe de formule  $[\text{Cu}(\text{ade})_2] \cdot n\text{H}_2\text{O}$  ( $n = 3.5$  ou  $4$ ) [120], et de géométrie plan carré
- Un complexe de formule  $[\text{Cu}(\text{Hade})_2]\text{Cl}_2$  a été synthétisé par M. S. Masoud et al. [121] (figure II.44).



**Figure II.44:** Structure de  $[\text{Cu}(\text{Hade})_2]\text{Cl}_2$

- Un autre complexe de formule  $[\text{Cu}(\text{ade})(\text{Cl})(\text{H}_2\text{O})]$  [122], présente une géométrie tétraédrique comme la montre la figure II.45.

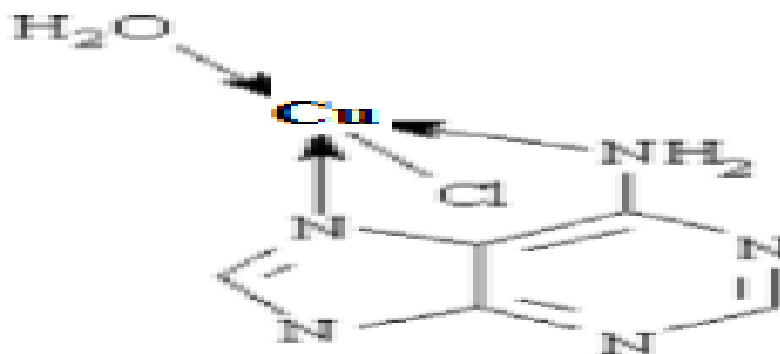


Figure II.45: Structure de  $[\text{Cu}(\text{ade})(\text{Cl})(\text{H}_2\text{O})]$

L'adénine peut encore coordiner de manière bidentate par les sites N3 et N9 comme le cas des complexes suivants :

- $[\text{Cu}_2(\text{Hade})_4(\text{H}_2\text{O})_2] 4(\text{ClO}_4) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  [123].
- $[\text{Cu}_2(\mu_2\text{-Hade})_4(\text{H}_2\text{O})_2] 2(\text{ClO}_4)$  [123].
- $[\text{Cu}_2(\text{Hade})_4\text{Cl}_2] \text{Cl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  [124].
- $[\text{Cu}_2(\mu_2\text{-Hade})_4(\text{H}_2\text{O})_2] \text{Cl}_2$  [124].
- $[\text{Cu}_2(\mu_2\text{-ade})_4(\text{H}_2\text{O})_2] 7\text{H}_2\text{O}$  [125], ( voir la figure II.46)

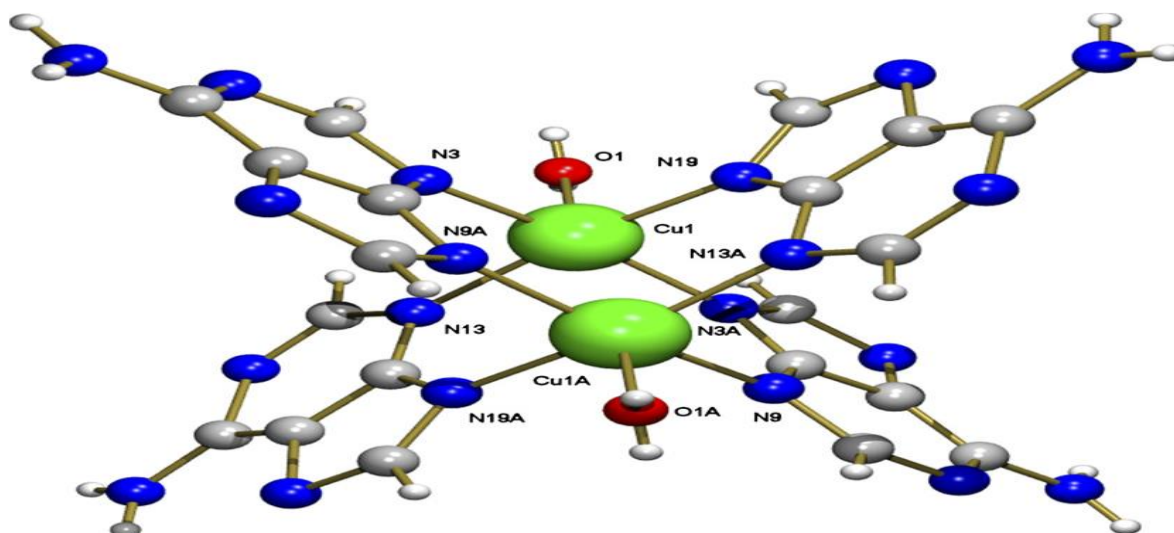


Figure II.46 : Structure de  $[\text{Cu}_2(\mu_2\text{-ade})_4(\text{H}_2\text{O})_2] 7\text{H}_2\text{O}$

Tous ces complexes cités précédemment ont une géométrie pyramidale à base carrée.

- Dans le complexe de formule  $[\text{Cu}_3(\text{H}_2\text{ade})_2\text{Cl}_8] 4\text{H}_2\text{O}$  [126], l'adénine est toujours coordonnée par les atomes N3 et N9 mais il a deux géométries différentes (pyramidale à base carrée et octaédrique) comme la montre la figure II.47.

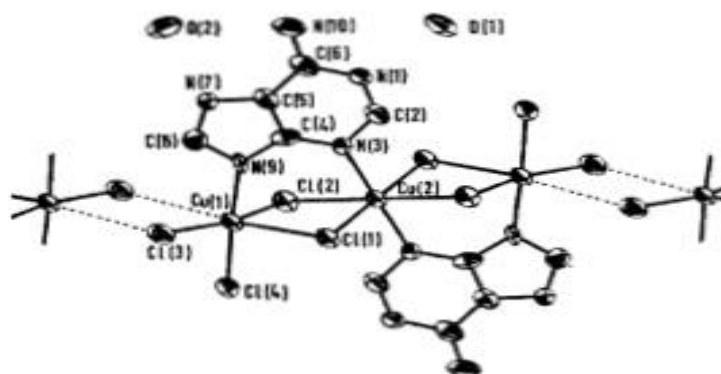


Figure II.47: Structure de  $[\text{Cu}_3(\text{H}_2\text{ade})_2\text{Cl}_8] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$

Toujours avec le même mode de coordination de l'adénine, le complexe  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-ade})_4(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  [120], a une géométrie octaédrique.

L'adénine peut coordonner aussi par les sites N7 et N9 comme le cas du complexe suivant

$[\text{Cu}_2(\text{NBzIDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2(\mu\text{-Hade})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  [127], de géométrie pyramidale à base carrée (figure II.48).

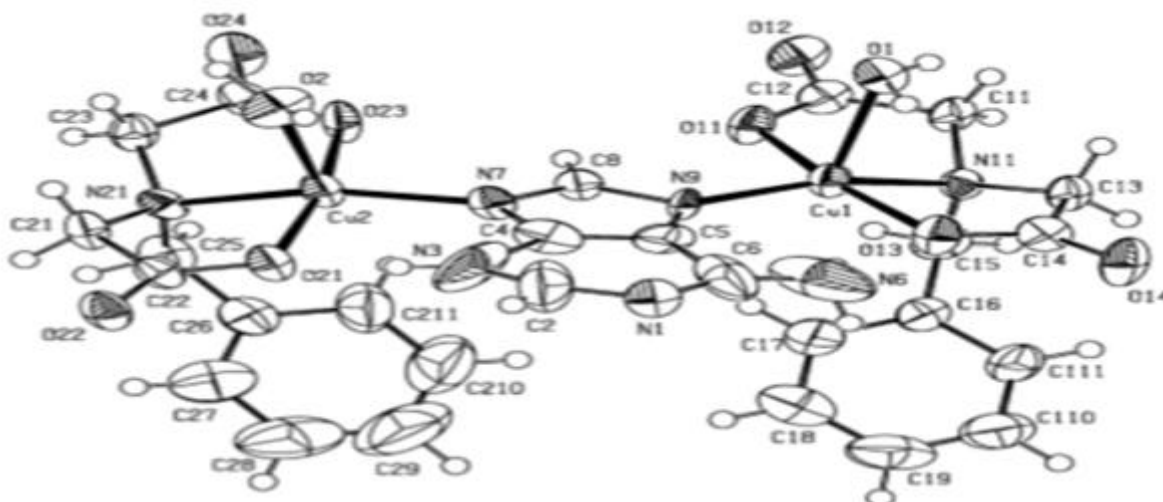


Figure II.48: Structure de  $[\text{Cu}_2(\text{NBzIDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2(\mu\text{-Hade})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

Ou par les sites N1 et N9 comme le cas du complexe suivant

$[\text{Cu}(\text{gly})(\mu_2\text{-Hade})(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]_n$  [128], avec gly = glycinate(1-) voir la figure II.49.

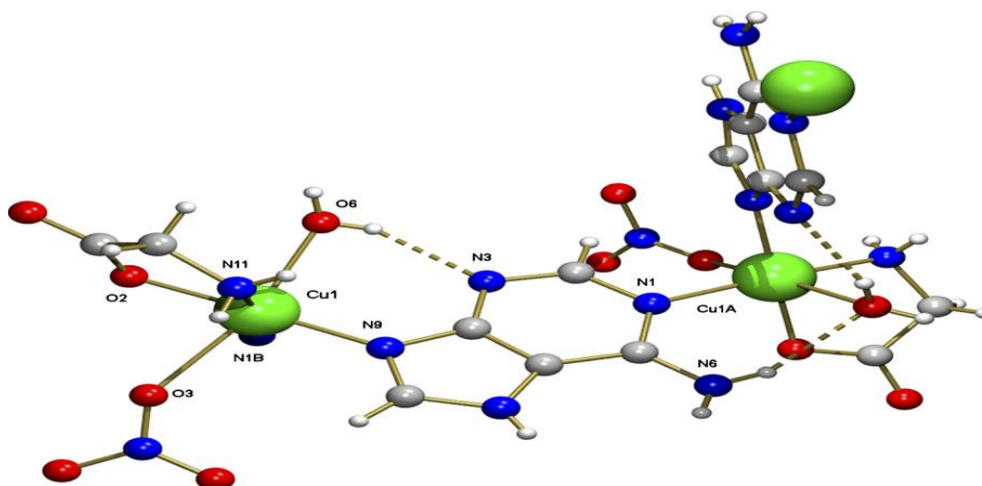
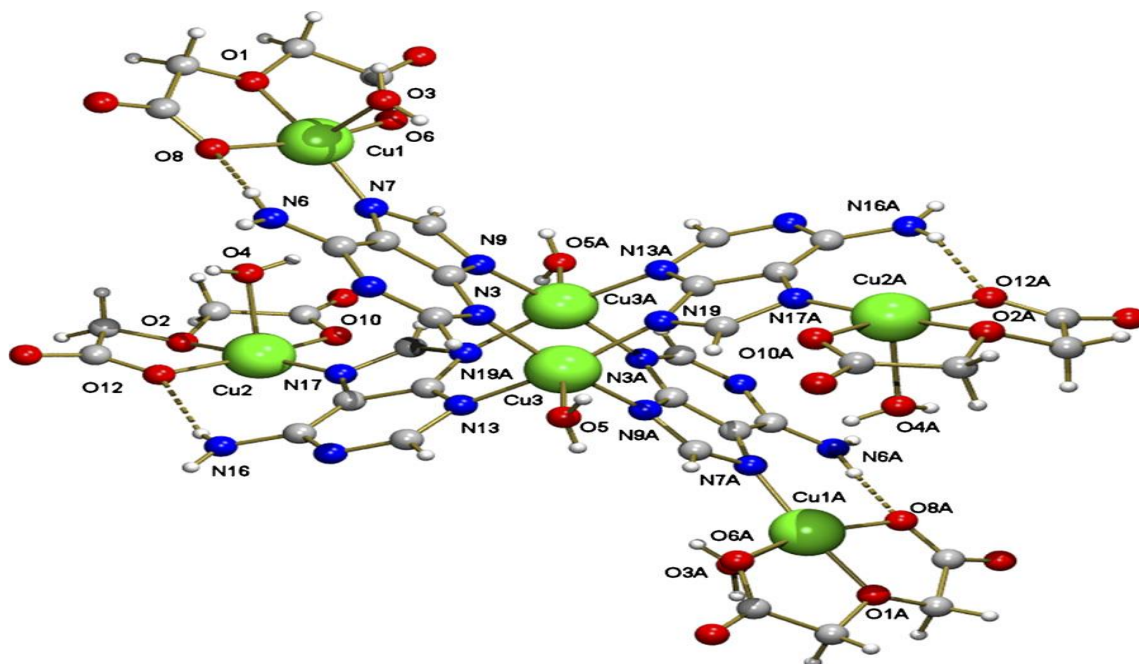


Figure II.49: Structure de  $[\text{Cu}(\text{gly})(\mu_2\text{-Hade})(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]_n$

### - Complexes à l'adénine tridentée

Il existe peu de travaux décrivant ce mode de coordination. La coordination tridentée n'est possible que dans le cas des complexes polynucléaires où l'adénine est pontée sur deux ions de cuivres indépendants. Les études ont prouvé que la coordination se fait généralement par les atomes d'azotes N3, N9 et N7 avec une possibilité de formation des liaisons hydrogènes entre l'hydrogène de la fonction amine ( $\text{NH}_2$ ) de l'adénine et l'oxygène des ligands présents dans le complexe, C'est le cas, par exemple des complexes suivants :

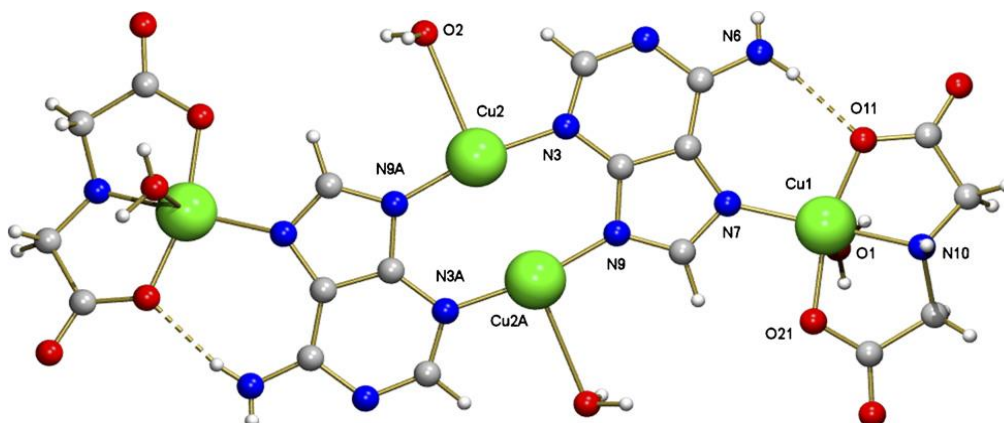
$-\{(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cu}_2(\mu_3\text{-ade})_4[\text{Cu}(\text{oda})(\text{H}_2\text{O})]_4\} \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  avec oda = ion oxydiacetate(2-) [125], chaque molécule de l'adénine est tridentée coordonnée avec N3, N9 et N7 avec formation d'une liaison hydrogène entre le H de la fonction  $\text{NH}_2$  et l'oxygène de oda (voir la figure II.50)



**Figure II.50:** Représentation schématique du complexe polynucléaire  $\{(H_2O)_2Cu_2(\mu_3\text{-ade})_4[Cu(\text{oda})(H_2O)]_4\} 6H_2O$

- Un polymère de formule  $\{[Cu_2((\mu_3\text{-ade})_4(H_2O)_2)[Cu(\text{ox})(H_2O)]_2 \cdot \sim 14H_2O\}_n$  [129], où ox = ion oxalate (2-), la liaison hydrogène est formée entre le H de la fonction  $NH_2$  et l'oxygène de ox.

-  $\{[Cu(II)(IDA)(H_2O)]_2[Cu(I)_2(\mu_3\text{-ade})_2(H_2O)_2]\} 2H_2O$  [116], avec IDA = ion iminodiacétate(2-), la liaison hydrogène est formée entre le H de la fonction  $NH_2$  de l'adénine et l'oxygène de IDA comme la montre la figure II.51.



**Figure II.51:** Représentation schématique du complexe polynucléaire  $\{[Cu(II)(IDA)(H_2O)]_2[Cu(I)_2(\mu_3\text{-ade})_2(H_2O)_2]\} 2H_2O$

### II-4-2 Complexes de cuivre à la guanine

Selon les structures chimiques des molécules auxquelles elle est liée, la guanine peut donner lieu à des complexes dans lesquels elle est soit monodentée, soit bidentée ou tridentée.

La coordination de la guanine se fait de plusieurs manières (soit par les atomes d'azotes seulement ou par les atomes d'azotes et l'atome d'oxygène de la fonction carbonyle).

Dans tous les complexes de guanine on note :  $H_2gua$  = guaninium (guanine<sup>+</sup>),  $Hgua$  = guanine neutre et  $gua$  = guaninate (guanine<sup>-</sup>).

#### - Complexes à la guanine monodentée

Généralement la guanine est coordonnée de manière monodentate par l'atome d'azote N9 car c'est l'atome donneur le plus attiré à l'atome central c'est comme le cas des complexes suivants :

- Sundaralingam M et coll. [130], ont synthétisés un nouveau complexe mixte binucléaire de formule  $[CuCl_2(H_2gua)(\mu-Cl)]_2$  où la guanine est coordonnée avec l'atome d'azote N9 pour donner une géométrie pyramidale à base carrée (figure II.52)

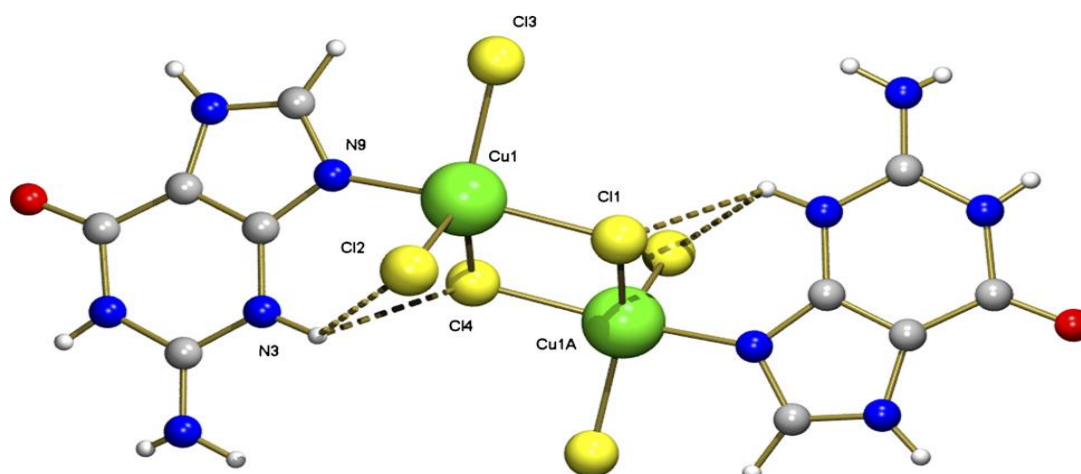
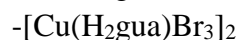
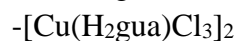
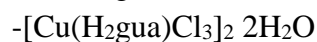
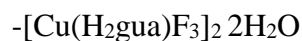
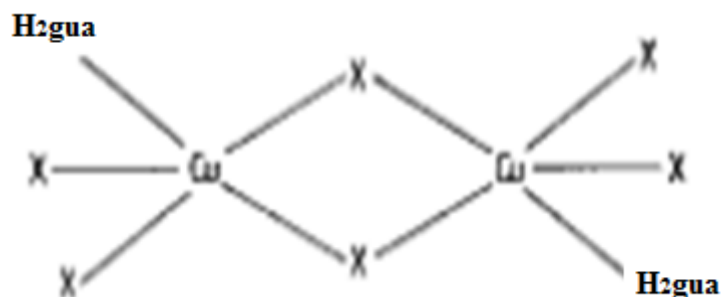


Figure II.52: Structure de  $[CuCl_2(H_2gua)(\mu-Cl)]_2$

Avec le même site de coordination et la même géométrie du complexe précédent, Villa JF et coll. [131], ont synthétisés des nouveaux complexes binucléaires de la guanine avec des halogènes (F, Cl ou Br) de formules suivantes :



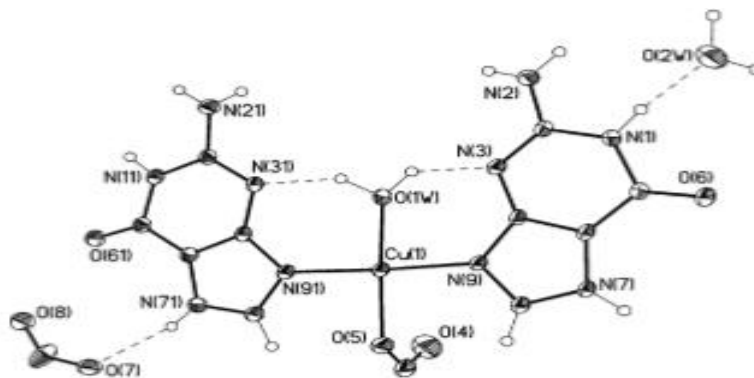
La représentation schématique de ces complexes est donnée par la figure II.53.



**Figure II.53:** La représentation schématique des complexes de formule  $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{gua})\text{X}_3]_2$  avec  $\text{X} = \text{F}, \text{Cl}$  ou  $\text{Br}$

- Avec la même formule chimique des complexes précédents, Carrabine JA et Sundaralingam M [132], ont préparés un nouveau complexe mais dans ce cas il est mononucléaire et de géométrie tétraédrique, de formule  $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{gua})\text{Cl}_3] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Toujours avec le même mode de coordination de la guanine (coordination par N9), le complexe de formule  $[\text{Cu}(\text{Hgua})_2(\text{H}_2\text{O})(\text{HCOO})] \text{ClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot 1/2\text{HCOOH}$  [133], a été synthétisé et structurellement caractérisé. Dans ce complexe, l'atome de cuivre est coordonné à deux N9 atomes de deux ligands de guanine, en position trans et à deux atomes d'oxygène, l'un provenant d'une molécule d'eau et l'autre de l'anion  $\text{HCOO}$  pour donner une géométrie plan carré (voir la figure II.54).



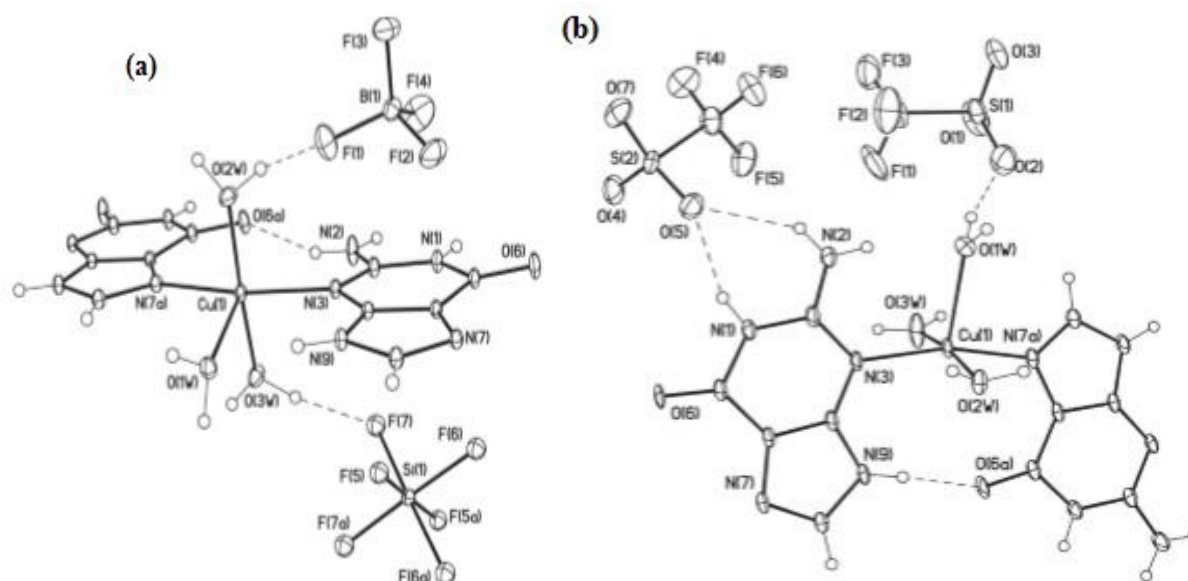
**Figure II.54:** Structures de  $[\text{Cu}(\text{gua})_2(\text{H}_2\text{O})(\text{HCOO})]^+$

#### - Complexes à la guanine bidentée

La coordination de la guanine de manière bidentate se fait soit par deux atomes d'azotes ou par un atome d'azote et l'atome d'oxygène de la fonction carbonyle. On peut citer quelque complexes avec ce mode de coordination :

- Mastropietro TF et coll. [133], ont synthétisés de nouveaux composés de formule  $\{[\text{Cu}(\text{Hgua})(\text{H}_2\text{O})_3](\text{BF}_4)(\text{SiF}_6)_{1/2}\}_n$ ,  $\{[\text{Cu}(\text{Hgua})(\text{H}_2\text{O})_3](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}\}_n$ , chaque atome de cuivre dans ces complexes est coordonné dans un environnement pyramidal à base carrée par

deux molécules d'eau en position trans et les atomes d'azote N3 et N7 de deux ligands guanines construisent le plan équatorial comme la montre la figure II.55.



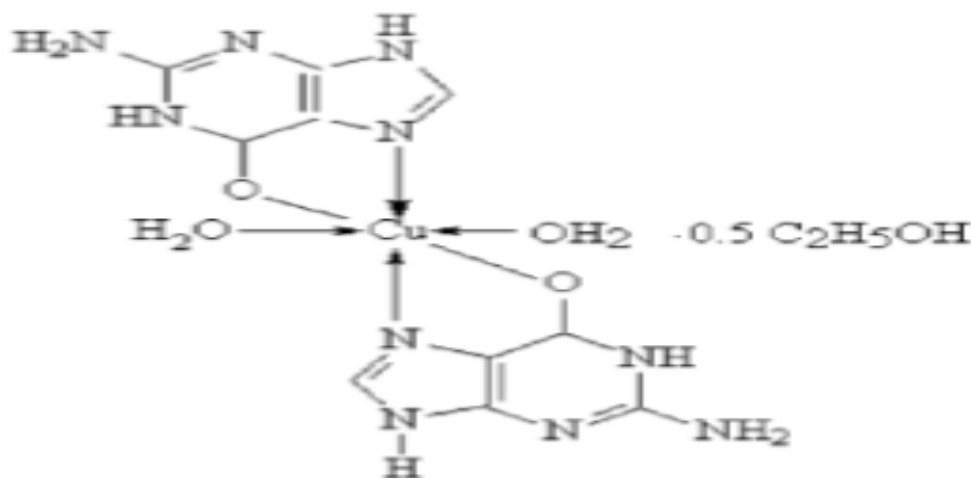
**Figure II.55:** Structure de  $\{[\text{Cu}(\text{Hgua})(\text{H}_2\text{O})_3](\text{BF}_4)(\text{SiF}_6)_{1/2}\}_n$  (a),  $\{[\text{Cu}(\text{gua})(\text{H}_2\text{O})_3](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}\}_n$  (b)

La guanine peut coordonner toujours de manière bidentate par les sites N7 et N9 comme le cas de ces complexes de formules :

$-\text{[Cu}(\text{Hgua})\text{Cl}_2]$ ,  $[\text{Cu}(\text{Hgua})\text{Br}_2]$  et  $[\text{Cu}(\text{gua})(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  [134], ces complexes ont une géométrie tétraédrique.

Dans les complexes suivants, la guanine est aussi bidentée mais la coordination se fait par les sites N7 et l'atome d'oxygène c'est le cas de nous complexes et les complexes suivants:

$-\text{[Cu}(\text{gua})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 0.5\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  [122], le complexe est de géométrie octaédrique (figure II.56).



**Figure II.56:** Structure de  $[\text{Cu}(\text{gua})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 0.5\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$

-[Cu(gua)<sub>2</sub>] H<sub>2</sub>O et [Cu(Hgua)<sub>2</sub>(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>] EtOH . 2H<sub>2</sub>O [135], de géométries tétraédrique et octaédrique respectivement.

les molécules de la guanine présentes dans le même complexe peuvent être coordonnées de manières différentes, comme le cas du complexe de formule [Cu(Hgua)<sub>2</sub>(gua)Co(Cl)<sub>3</sub>] 2H<sub>2</sub>O [136], et qui présente une géométrie tétraédrique autour de l'atome de cuivre(II) et une géométrie octaédrique autour de l'atome de cobalt(II). L'une des molécules de la guanine est coordonnée de manière tridentate par les sites N3, N9 et l'atome d'oxygène et les deux autres molécules sont bidentées avec les sites de coordination N3 et N9 (voir la figure II.57).

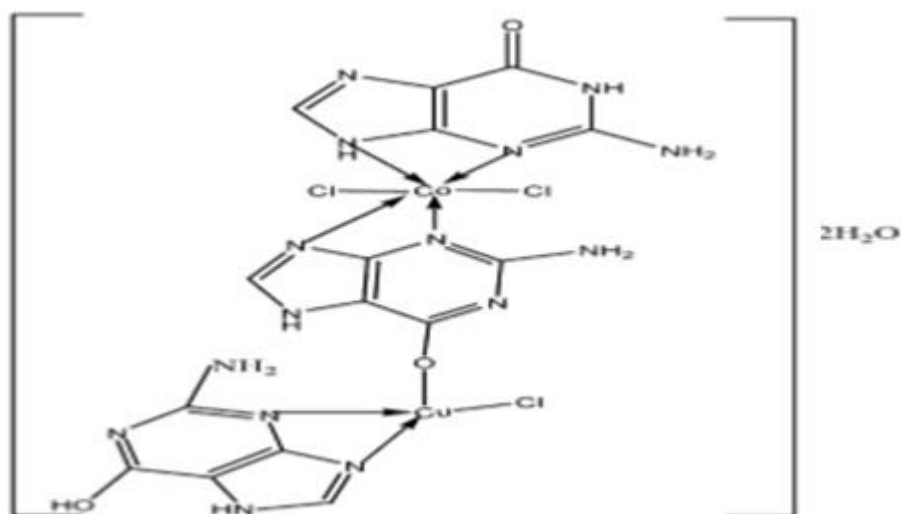


Figure II.57: Structure de [Cu(Hgua)<sub>2</sub>(gua)Co(Cl)<sub>3</sub>] 2H<sub>2</sub>O

## II-5 Complexes de cuivre à l'ortho-phénylènediamine

Des études sur les complexes de l'ortho-phénylènediamine se poursuivent depuis de nombreuses années [137]. La préparation de complexes de diamines aromatiques présente un intérêt particulier, car l'utilisation d'atomes d'azote pour la coordination avec un seul cation est directement liée à sa localisation en position ortho, méta ou para [138].

Lorsque l'ortho-phénylènediamine est utilisée comme ligand, la proximité des atomes d'azote permet leur coordination avec le même cation métallique, conduisant principalement aux espèces monomères. Les ligands amines aromatiques diffèrent de leurs analogues aliphatiques dans plusieurs aspects. Contrairement aux amines aliphatiques, les amines aromatiques sont moins basiques du fait de la délocalisation de la paire d'électrons sur l'atome d'azote vers le cycle aromatique. Les amines aliphatiques sont flexibles, tandis que les amines aromatiques sont rigides et préfèrent un arrangement planaire. Ainsi les amines aromatiques sont une classe intéressante de ligands

Des études sur les complexes d'o-phénylènediamine avec divers ions métalliques ont été rapportées dans la littérature. Les complexes dichloro (O- phénylènediamine) platine (II) possèdent une activité antitumorale. Complexes de l'o-phénylènediamine avec le cuivre (II), le cadmium (II), le nickel (II) et le fer (II) ont été largement étudiés. La composition et la structure des complexes simples d'o-phénylènediamine varient avec la méthode de préparation.

- Le complexe  $[\text{Cu}(\text{C}_6\text{H}_4(\text{NH}_2)_2)_2(\text{NO}_3)_2]$ , a été préparé et caractérisé par des méthodes spectroscopiques et de la diffraction de rayons X (figure II.58) [139].

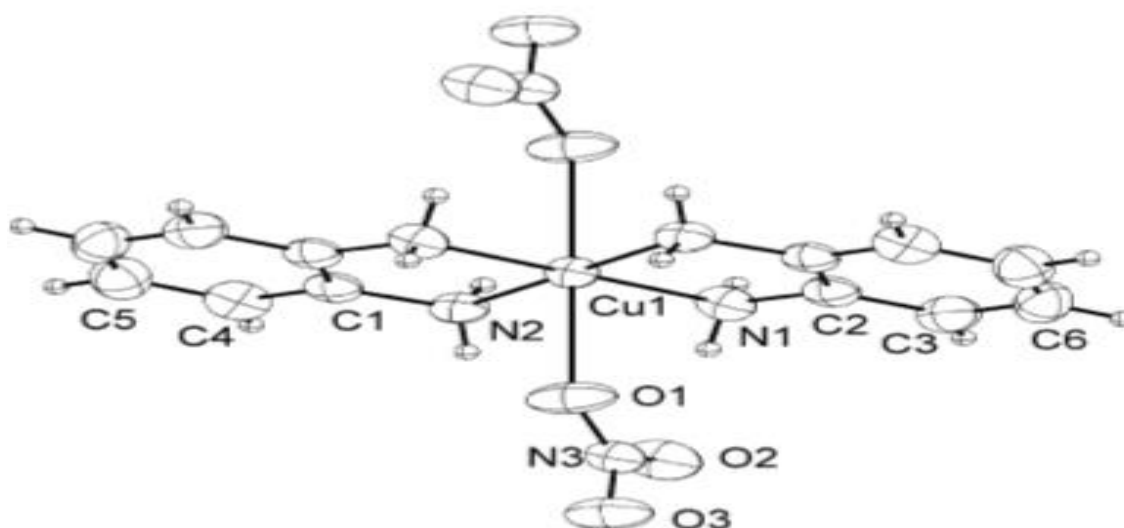


Figure II.58: Structure de  $[\text{Cu}(\text{C}_6\text{H}_4(\text{NH}_2)_2)_2(\text{NO}_3)_2]$

$[\text{Cu}(\text{SO}_4)(\text{OPD})_2]$  [140].

$[\text{Cu}(\text{OPD})(\text{X})_2]$ ,  $[\text{Cu}(\text{OPD})_2(\text{X})_2]$  et  $[\text{Cu}(\text{OPD})_3(\text{X})_2]$  avec  $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{NO}_3^- \dots \dots \dots$ ect [141,142].

## II-6 L'intérêt biologique des complexes de cuivre(II)

Les complexes d'acides aminés avec des ions biologiquement actifs, en particulier le cuivre(II) a retenu l'attention car il se sont avérés être des agents antibactériens utiles, des apports nutritifs pour les humains et les animaux, ainsi que des modèles de protéines de forme [143].

Les complexes de cuivre(II) avec les acides aminés présentent aussi un intérêt pharmacologique important car plusieurs d'entre eux affichent un large spectre d'effets, y compris l'activité anti-inflammatoire, anti-ulcéreuse, anticonvulsivante et même anti-tumorale. Il a également été établi que ces complexes présentent souvent une activité pharmacologique supérieure à celle de ses ligands libres actifs.

L'interaction des acides nucléiques et de leurs constituants avec les ions métalliques a fait l'objet d'études approfondies pendant plus de trois décennies, en raison de leur intérêt chimique et biologique, couvrant les travaux structuraux, thermodynamiques et cinétiques [144].

Les composés contenant la pyrimidine et la purine jouent un rôle important dans de nombreux systèmes biologiques [145], où les deux existent dans les acides nucléiques, plusieurs vitamines, coenzymes et les antibiotiques. Ceux-ci fournissent des sites de liaison potentiels pour les ions métalliques, et toute information sur leurs propriétés de coordination est importante pour comprendre le rôle des ions métalliques dans les systèmes biologiques.

L'ortho-phénylènediamine et les bases de Schiff de l'o-phénylènediamine ainsi que leurs complexes ont diverses applications notamment biologiques, cliniques et analytiques [146]. Certains médicaments ont montré une activité accrue lorsqu'il est administré sous forme de chélates métalliques plutôt que comme ligand sans métal.

Beaucoup d'attention a été accordée aux études des complexes mixtes ces dernières années en raison de leur large domaine d'application dans divers domaines de l'activité chimique et surtout en raison de leur présence dans les systèmes biologiques, environnementaux et autres.

En fait, de nombreux complexes de métaux naturels sont des complexes de ligands mixtes, contenant deux ligands différents ou plus, ou un ligand macromolécule unique ayant deux ou plusieurs types d'atomes donneurs.

De plus, les complexes mixtes sont généralement plus actifs biologiquement que le ligand lui-même et ses complexes binaires.

Dans la littérature, certains chercheurs [147-149], ont rapporté l'utilisation de complexes métalliques dans la lutte contre les infections microbiennes.

L'étude de complexes ternaires d'ions de métaux de transition avec des acides aminés, des peptides ou des unités d'ADN a fait l'objet d'efforts de recherche croissants [150], qui ont révélé le rôle des ions métalliques au niveau moléculaire. Parmi ces ions métalliques, le cuivre (II) est un centre actif dans de nombreuses enzymes.

Les complexes du cuivre(II) avec le diméthylglyoxime sont connus pour leur grande stabilité, mais leur activité biologique a été très peu étudiée.

Des complexes mixte du cuivre(II) avec la diméthylglyoxime comme ligand primaire et acide malonique, 2-aminophénol ou diéthylamine comme lidands secondaires sont actifs sur diverses souches bactériennes (*Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus*) et fongiques (*Aspergillus niger* et *Aspergillus flavus*) [67,68].

**Références bibliographiques**

- [1] Ukpong EJ, Udoetok IA, Akpanu NW, *Journal of applied chemistry (IOSR-JAC)*, 5 (2013) 50-55.
- [2] Huanhuan L, Wen Y, Weiqun Z, Yunlong Xu, Juan X, Mengying L, *J Inorg Chem Acta*, 405 (2013) 387-394.
- [3] Louie AY, Meade TJ, *J Chem Rev*, 99 (1999) 2711-2734.
- [4] Patel RN, Singh N, Shukla K, Chauhan UK, Chakraborty S, Niclos-Gutierrez J, Castineiras A, *J Inorg Biochem*, 98 (2004) 231-323.
- [5] Fairlamb AH, Henderson GB, *Proc Natl Acad Sci*, 86 (1989) 2607-2611.
- [6] Balcarova Z, Kasparakova J, Zakovska A, Novakova O, Sivo MF, Natile G, Brabeck V, *J Mol. Pharmacol*, 53 (1998) 846-855.
- [7] Christine RL, Schneider L, Robbins HL, Callahan PL, Legrow K, Roth E, Schleif WA, Emini EA, *J Virol*, 66 (1992) 7414-7419.
- [8] Moore PS, Jones CJ, Mahmood N, Evans IG, Goff M, Cooper R, Hay AJ, *J Biochem*, 307 (1995) 129-134.
- [9] Rixe O, Ortuzar W, Alvarez M, Parker R, Reed E, Paull K, Fojo T, *J Biochem Pharmacol*, 52 (1996) 1855-1865.
- [10] Bakhtia R, Ochiai EI, *J Gen. Pharmacol*, 32 (1999) 525-540.
- [11] Murray JH, Harding MM, *J Med Chem*, 37 (1994) 1936-1941.
- [12] Hihara G, Satoh M, Uchida T, Ohtsuki F, Miyamae H, *Solid State Ionics*, 172 (2004) 221-223.
- [13] Erdem-Tuncmen M, Karipcin F, *J Inclusion Phenom and Macrocy Chem*, 77 (2012) 95-104.
- [14] Boruah D, *Intern J Scientific and Research publications*, 2 (2012) 1-4.
- [15] Asemave K, Yiase SG, Adejo SO, Anhwange BA, *Int J Inorg Bioinorg Chem*, 2 (2011) 11-14.
- [16] Cozar O, Bratu I, Szabó L, Cozar IB, Chiş V, David L, *J Mol*, 993 (2011) 397-403.

- [17] Gang C, Qingcui C, Luyan Z, Jiannong Ye, *Analytica Chimica Acta*, 457 (2002) 225-233.
- [18] Zheng-Yuliu, H M Dong, X G Wang, X J Zhao, E Cuiyang. *Inorganica Chimica Acta*, 416 (2014) 135-141.
- [19] Mastropietro TF, Armentano D, Grisolia E, Zanchini C, Lloret F, Julve M, Munno G De, *Dalton transactions*, 0 (2008) 514-520.
- [20] Purohit CS, Ver S, *Journal of the American Chemical Society*, 128 (2006)400.
- [21] Verma S, Mishra AK, Kumar J, *Accounts of Chemical Research*, 43 (2010) 79-91.
- [22] Ochoa PA, Castillo O, Alexandre SS, Welte L, Pablo PJ, Rodūguez- Tapiador MI, Gómez-Herrero J, Zamora F, *Inorg. Chem*, 48 (2009) 7931-7936.
- [23] Stylianou KC, Warren JE, Chong SY, Rabone J, Bacsa J, Bradshaw D, Rosseinsky MJ, *Chemical communication*, 47 (2011) 3389-3391.
- [24] 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.
- [25] Singh P, Goel RL, Singh BP, *J. Indian Chem. Soc*, 52 (1975) 958-959.
- [26] Raman N, Pitchaikani YR, Kulandaisamy A, *Proc. Indian Academy of Sciences*, 113 (2001) 183-189.
- [27] Wang W, Shen Y, Meng X, Zhao M, Chen Y, Chen B, *org. lett*, 13 (2011) 4514-4517.
- [28] Soayed AA, Refaat HM, *Journal of the Chilean chemical society*, 58 (2013) 1-9.
- [29] Pearson RG, *J. Am. Chem. Soc.*, 85 (1963) 3533–3539.
- [30] Kaim W, Schwederski B, *Bioinorganic chemistry: Inorganic Elements in the Chemistry of Life*. Wiley and son, Chichester, UK (1994).
- [31] <http://metallo.scripps.edu/PROMISE/CUMAIN.html>.
- [32] <http://www.chem.qmul.ac.uk/iubmb/etp/etp6t11.html>.
- [33] Rasmussen T, Berks BC, Sanders-Loehr, J, Dooley DM, Zumft WG, Thomson AJ, *Biochemistry*, 39 (2000) 12753–12756.
- [34] Pujol A « Synthèse et étude de nouveaux chélateurs sélectifs du cuivre(I) pour les maladies de type Wilson », *Français*(2010) 1-293.

- [35] L'Agence américaine de protection de l'environnement EPA registers copper-containing alloy products
- [36] Le cuivre pour lutter contre les maladies nosocomiales (diaporama) sur WWW. Batiactu.com
- [37] Mohammad Shakir, Firdus and Shahul Hameed, *Transition Met.Chem*, 20 (1995) 34-37.
- [38] Coropceanu E, Croitor L, Gdaniec M, Wicher B, Fonari M, *Inorganica Chimica Acta*, 362 (2009) 2151-2158.
- [39] EL-Gahami M, Khafagy ZA, Ali AMM, and Ismail NM, *Journal of Inorganic and Organometallic polymers*, 14 (2004) 117-129.
- [40] Brigitte J, Jacques B, et Nicolas B, *chimie organique 17<sup>ème</sup> édition*, Dunod, Paris, (2004)576-582.
- [41] Amaya-Farfan J, Bertoldo.Pacheco MT, "Amino Acid Encyclopedia of Food Science and Nutrition », (2003) 181-192.
- [42] Conrado RJ, Varner JD, DeLisa MP, *Current Opinion in Biotechnology*, 19(2008) 492–499.
- [43] Schaechter JD, Wurtman RJ, *Brain Research*, 532 (1990) 203–210.
- [44] Ledochowski M, Widner B, Murr C, Sperner-Unterweger B, Fuchs D, *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 36 (2001) 367–71.
- [45] Ledochowski M, Sperner-Unterweger B, Widner B, Fuchs D, *European Journal of Medical Research*, 3 (1998) 295–298.
- [46] Gollnick P, Babitzke P, Antson A, Yanofsky C, *Annual Review of Genetics*, 39(2005) 47–68.
- [47] Watkins JC, *Biochem. Soc.*, 28 (2000) 297-310.
- [48] Nedergaard M, Takano T, Hansen AJ, *nature review, neuroscience*, (2002) 748-755.
- [49] Watkins JC, Jane DE, *British j. Pharm.*, 147 (2006) 100-108.
- [50] Hinoi E, Takarada T, Ueshima T, Tsuchihashi Y, Yoneda Y, *Eur. J. Biochem.*, 271 (2004) 1-13.
- [51] Hertz L, *Neurochem. Inter.*, 48 (2006) 416-425.
- [52] Boldyrev AA, Capenter DO, Johnson P, *J. Neurochem.*, 95 (2005) 913-918.

- [53] Abdelhalim MA, Siddiqi NJ, Alhomida AS, Al-Ayed MS. The changes in various Hydroxylproline fractions in aortic tissue of rabbits are closely related to the progression Of atherosclerosis. *Lipids Health Dis.* 9 (2010) 9-26.
- [54] Trieu VN, Zioncheck TF, Lawn RM, McConathy WJ. *J Biol Chem*, 266(1991) 5480-5485.
- [55] Boisramé-Helms J, Meyer G, Meziani F, Hasselmann M, *Réanimation*, 21 (2012) 381-387.
- [56] Morris SM, *J Nutr*, 134 (2004) 2743–2747.
- [57] Wu G, Morris SM, *Biochem J* 336 (1998) 1–17.
- [58] Xuan-Wen Liu, Sheng Chu, Xiao-Qing Wang, Yang Zhang, Ruji Wang, Guang-Qiu Shen, De-Zhong Shen, *Inorganic Chemistry Communications*. 5 (2002) 1086–1089.
- [59] Xuan-Wen Liu, Jun-Hua You, Yan-Yan Wang, Ye-Qi Yu, Na Su & Rui Guo, *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry*, 46 (2016) 1-19.
- [60] Coropceanu E, Croitor L, Gdaniec M, Wicher B, Fonari M, *Inorganica Chimica Acta* 362 (2009) 2151–2158.
- [61] Kumar NP, Bera M, Da Costa-Ferreira AM, Paduan-Filho A, Debashis R, *Polyhedron* 28 (2009) 4065-4071.
- [62] Duanjun X, Jianming G, Liang X, Keli L and Yuanzhi X, *Polyhedron*, 17 (1998) 231-233.
- [63] R. Ruiz, J. Sanz, B. Cervera, F. Lloret, M. Julve, C. Bois, J. Faus, M.C. Munoz, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 0 (1993) 1623-1628.
- [64] Nanda PK, Ray D, *Inorganica Chimica Acta*, 358 (2005) 4039–4044.
- [65] Kitiphaisalnont P, Boonyang U, Boonperm K and Siripaisarnpipat S, *Mai C, J. Sci.* 42 (2015) 712-717.
- [66] Shu-zhong Z, Qing D and Chun-wei Y, *Transition Met. Chem*, 24 (1999) 74-76.
- [67] Osunlaja AA, Ndahi NP, Ameh JA, *African Journal of Biotechnology*, 8(2009) 4-11.
- [68] Osunlaja AA, Ndahi NP, Ameh JA, Adetoro A, *Research Journal of Applied Sciences, Engineering and Technology*, 3 (2011) 1233-1238.
- [69] Wagner CC, Baran EJ, *Acta Farm. Bonaerense*, 23(2004) 339-342.

- [70] RABINDRA REDDY P and MOHAN REDDY A, Proc. Indian Acad. Sci. (Chem. Sci.), 112 (2000) 593–600.
- [71] Tidjani-Rahmouni N, Bensiradj NH, Djebbar S, Benali-Baitich O, J Molec Struct, 1075 (2014) 254-263.
- [72] Masuda H, Sugimori T, Odani A and Yamauchi O, Inorganica Chimica Acta, 180 (1991) 73-79.
- [73] Rosu T, Negoiu M, Circu V, Copyright Analele Universit 1 (2005) 153-159.
- [74] Qin GU, Xue-Yi LE, Qing-Bin LIN, Sheng-Rong LIAO, Xue-Dan MA, Xiao-Long FENG, Chinese Journal of Chemistry, 25 (2007) 791—796.
- [75] Bonomo RP, Blasio BD, Maccarrone G, Pavone V, Pedone C, Rizzarelli E, Saviano M, and Vecchio G, Inorg. Chem, 35 (1996) 4497-4504.
- [76] Patra AK, Bhowmick T, Ramakumar S, Nethaji Mand Chakravarty AR, Dalton Trans, (2008) 6966–6976.
- [77] Le XY, Gu Q, Song ZJ, Zhuang CX, Feng XL, J.Coord.Chem, 60 (2007) 1359.
- [78] Selvakumar PM, Suresh E, Subramanian PS, Polyhedron, 28 (2009) 245–252.
- [79] Yajima T, Takamido R, Shimazaki Y, Odani A, Nakabayashi Y and Yamauchi O, Dalton Trans, (2007) 299–307.
- [80] Wisser B, Lu Y, and Janiak CZ, Anorg. Allg. Chem, 633 (2007) 1189-1192.
- [81] Mohamed AE, Zaher AK, Azza MM, Ali J, Nabwia MI, Journal of Inorganic and Organometallic. Polymers, 14 (2004) 117-129.
- [82] WAGNER CC, TORRE MH and BARAN EJ, Latin American Journal of Pharmacy, 27 (2008) 197-202.
- [83] Estrader M, Diaz C, Ribas J, Solans X, Font-Bardía M, Inorganica Chimica Acta 361 (2008) 3963–3969.
- [84] Sgarabotto P, Bisceglie F, Pelosi G, Abdel-Rahman L, Polyhedron 18 (1999) 2505-2510.
- [85] Ohata N, Masuda H, Yamauchi O, Inorg.Chim.Acta, 300 (2000) 749–761.
- [86] Ohata N, Masuda H, Yamauchi O, Angew.Chem., Int.Ed, 35(1996) 531-532.
- [87] Ohata N, Masuda H, Yamauchi O, Inorg.Chim.Acta, 286 (1999) 37–45.

- [88] W. Watson, D. Johnson, M. Celap and B. Kamberi, *Inorg. Chim. Acta*, 1972, 6, 591.
- [89] Masuda H, Odani A, Yamazaki T, Yajima T, and Yamauchi O, *Inorg. Chem*, 32 (1993) 1111- 1118.
- [90] Zabel M, Pavlovskii VI and Poznyak AL, *J. Struct. Chem*, 49 (2008) 758-761.
- [91] Zhou X, Yang C, Le X, Chen S, Liu J and Huang Z, *J. Coord. Chem*, 57 (2004) 401.
- [92] Santana RC, Carvalho JF, Vencato I, Napolitano HB, Bortoluzzi AJ, Barberis GE, Rapp RE, Passeggi MCG, Calvo R, *Polyhedron*, 26 (2007) 5001.
- [93] Wojciechowska A, Kochel A, Duczmal M, *Materials Chemistry and Physics* (2016) 1-
- [94] Patra AK, Bhowmick T, Roy S, Ramakumar S, and Chakravarty AR, *Inorg. Chem*. 48 (2009) 2932-2943.
- [95] LIAO SR, YI LE X and FENG XL, *J. Coord. Chem*, 61 (2008) 847–856.
- [96] Ma HF, Zeng XR, Zhou XH, Chen S and Lin Ni C, *J. Coord. Chem*, 61 (2008) 3829–3838.
- [97] Hemissi H, Nasri M, Abid S, Al-Deyab SS, Dhahri E, Hlil EK, Rzaigui M, *Journal of Solid State Chemistry* 196 (2012) 489–497.
- [98] Wojciechowska A, Gaęor A, Zierkiewicz W, Jarzab A, Dylong A and Duczma M, *Royal society of chemistry (RSC Advances)* 1-40.
- [99] Markovic M, Judas N, Sabolovic J, *Inorg.Chem*, 50 (2011) 3632-3642.
- [100] Zhou XH, Le XY, Chen S, *J.Coord.Chem*, 58 (2005) 993.
- [101] Lou BY, Hong MC, *Acta Crystallogr. Sect. E,Struct*, 64 (2008) 405.
- [102] Patra AK, Chakravarty AR, *Proc.Indian Natn.Sci.Acad*, 73 (2007) 157-166.
- [103] Lou BY, Huang X, Lin X, Anorg Z, *Allg.Chem*, 633 (2007) 372-374.
- [104] Tovar AT, Ramos JCG, Alamo MF, Azuara LR, *Acta Crystallogr. Sect E, Struct*, 67 (2011) 1796.
- [105] Le X, Liao S, Liu X, Feng X, *J.Coord.Chem*, 59 (2006) 985-995.
- [106] Murakami T, Kita S, *Inorg.Chim.Acta*, 274 (1998) 247.
- [107] Domínguez MA, Brandi-Blanco MD, Matilla-Hernández A, El Bakkali H, Nurchi VM, González-Pérez JM, Castiñeiras A, Niclós-Gutiérrez J, *Coordination Chemistry Reviews*, 18 (2013) 1-106.

- [108] Verma S, Mishra AK, Kumar J, *Acc. Chem. Res.*, 43 (2010) 79-91.
- [109] Patel DK, Domínguez-Martín A, Brandi-Blanco MP, Choquesillo-Lazarte D, Nurchi VM, Niclós-Gutiérrez J, *Coord. Chem. Rev.*, 256 (2012) 193-211.
- [110] Bugella-Altamirano, E, Choquesillo-Lazarte D, González-Pérez JM, Sánchez-Moreno MJ, Marín-Sánchez R, Martín-Ramos JD, Covelo B, Carballo R, Castiñeiras A, Niclós-Gutiérrez J, *Inorg. Chim. Acta* 339 (2002) 160.
- [111] Sánchez-Moreno MJ, Choquesillo-Lazarte D, González-Pérez JM, Carballo R, Castiñeiras A, Niclós-Gutiérrez J, *Inorg. Chem. Commun.*, 5 (2002) 800.
- [112] Sakaguchi H, Anzai H, Furuhashi K, Ogura H, Iitaha Y, Fujita T, Sakaguchi T, *Chem. Pharm. Bull.*, 26 (1978) 2465.
- [113] Marzotto A, Ciccacese DA, Clemente G, Valle J, *Chem. Soc., Dalton Trans.*, (1995) 1461-1468.
- [114] Abdus Salam Md, Aoki K, *Inorg. Chim. Acta*, 314(2001) 71-82.
- [115] Brandi-Blanco MP, Dumet-Fernandes B, González-Pérez JM, Choquesillo-Lazarte D, *Acta Crystallogr. Sect. E: Struct. Rep. Online* 63 (2007) m1598.
- [116] Sicilia-Zafra AG, Choquesillo-Lazarte D, Brandi-Blanco MP, González-Pérez JM, Castiñeiras A, Niclós-Gutiérrez J, *CrystEngComm*, submitted for publication.
- [117] García-Terán JP, Castillo O, Luque A, García-Couceiro U, Beobide G, Román P, *Dalton Trans.*, 0 (2006) 902-911.
- [118] De Meester P, Skapski AC, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 11 (1973) 424-427.
- [119] Brown DB, Hall JW, Helis HM, Walton EG, Hodgson DJ, Halford WE, *Inorg. Chem.*, 16 (1997) 2675-2682.
- [120] Sletten E, *Acta Crystallogr. Sect. B*, 25 (1969) 1480-1491.
- [121] Masoud MS, El-Merghany A, Ramadan AM, Abd El-Kaw MY, *J Therm Anal Calorim* 101 (2010) 839-847.
- [122] Masouda MS, Soayeda AA, Alib AE, *Spectrochimica Acta Part A*, 60 (2004) 1907-1915.
- [123] Terzis AL, Beauchamp R, *Riv. Inorg. Chem.*, 12 (1973) 1166-1170.
- [124] De Meester P, Skapski, AC, *J. Chem. Soc. A*, 2069 (1971) 2167-2169.

- [125] González-Pérez JM, Alarcón-Payer C, Castineiras A, Pivetta T, Lezama L, Choquesillo-Lazarte D, Crisponi G, Nicolás-Gutiérrez J, *Inorg. Chem*, 45 (2006) 877-782.
- [126] De Meester P, Skapski AC, *J. Chem. Soc., Dalton Trans*, (1972) 2400-2404.
- [127] Rojas-González PX, Castinẽiras A, Josefa M, Choquesillo-Lazarte GD, and Nicolás-Gutiérrez J, *Inorg. Chem*, 41 (2002) 6190–6192.
- [128] Das S, Madhavaiah C, Verma S, Bharadwaj PK, *Inorg. Chim. Acta*, 358 (2005) 3236-3240.
- [129] García-Terán JP, Castillo O, Luque A, García-Couceiro U, Román P, Lezama L, *Inorg. Chem*, 43 (2004) 4549-4551.
- [130] Sundaralingam M, Carrabine JA, *J. Mol. Biol*, 61 (1971) 287-309.
- [131] Villa JF, Doyle R, Nelson HC and Richards JL, *Inorg. Chim. Acta*, 25 (1977) 49-54.
- [132] Carrabine JA and Sundaralingam M, *J. Am. Chem. Soc.*, 92 (1970) 369-371.
- [133] Mastropietro TF, Armentano D, Grisolia E, Zanchini C, Lloret F, Julve M and De Munno G, *Dalton Trans.*, 0 (2008) 514–520.
- [134] Birdsall WJ, Pfennig BW and Toto JL, *polyhedron*, 5 (1986) 1357-1361.
- [135] Mikulski CM, Tran TB, Mattucci L and Karayannis NM, *Inorg. Chim. Acta*, 78 (1983) 211-218.
- [136] Masoud MS, El-Merghany A, and Abd El-Kaway MY, *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry*, 39 (2009) 537–553.
- [137] Suja NR “Studies on some supported cobalt(II), nickel(II) and copper(II) complexes of o-phenylenediamine and schiff bases derived from 3-hydroxyquinoxaline-2-carboxaldehyde” *INDIA* (2002) 1-193.
- [138] Mederos A, Dominguez S, Hernandez-Molina R, Brito ST, *Coord.Chem.Rev*, 193-195 (1999) 857-911.
- [139] Supriya S, Das SK, *Inorganic Chemistry Communications* 6 (2003) 10–14.
- [140] Mederos A, Dominguez S, Hernandez-Molina R and Sanchiz J, *Inorganic chemistry* 6 (1999) 51-91.
- [141] Marks DR, Phillips DJ, Redfern JP, *J. Chem. Soc (A)*. 1464 (1967) 1968-2013.

- [142] Duff EJ, J. Chem. Soc. (A), 0 (1968) 434-437.
- [143] A.Stănilă, A.Marcu, D.Rusu, M.Rusu, L.David, J.Mol.Struct, 364 (2007) 834-836.
- [144] Michael J. Zaworotko, Hassan H. Hammud, Ahmad Kabbani, Gregory J. McManus, Amer M. Ghannoum, Mamdouh S. Masoud, J Chem Crystallogr 39 (2009) 853–863.
- [145] Hueso F, Illa n NA, Moreno MN, Martí nez JM, Ramirez MJ, J Inorg Biochem. 94 (2003) 326–334.
- [146] Palet PR, Thaker BT, Zele S, Indian J. Chem. A, 38 (1999) 563-567.
- [147] Yeamin R, Belayet H, Saidul I, Shahidil A Pak. J. Biol. Sci. 6 (2003) 1314-1316.
- [148] Canpolat E, Kaya M, Turk J. Chem, 28 (2004) 235-242.
- [149] Peter AA, Kolawole GA, Proceeding of Chemical Society of Nigeria, Yerwa (2005)
- [150] Shoukry MM, Khairy EM and El-Sherif AA, Transition Metal Chemistry, 27 (2002) 656-664.

*PARTIE EXPERIMENTALE*

*CHAPITRE I : TECHNIQUES EXPERIMENTALES*

Les formules chimiques des complexes solides isolés sont proposées en se basant sur les résultats d'analyses et l'étude spectrale (les spectres électroniques, les spectres infrarouges et l'étude électrochimique).

## I-1 Techniques expérimentales

### I-1-1 Méthodes d'analyse

#### ❖ Analyse élémentaire

La microanalyse élémentaire permet de connaître la composition en éléments chimiques de la matière. Les teneurs en Carbone (C), azote (N) et hydrogène (H) des complexes synthétisés sont déterminées en utilisant un microanalyseur du service de microanalyse de faculté de pharmacie-université Paris sud (France).

#### ❖ Analyse conductimétrique

La conductivité molaire des espèces solides dans des solvants à température ambiante évaluée par conductimétrie, permet de déterminer la nature des complexes, ioniques ou neutres. Les mesures conductimétriques ont été effectuées à l'aide d'un conductimètre du type Consort C3030 à  $T = 25^\circ\text{C}$  avec une constante de cellule  $K$  égale à 0.98. La concentration des complexes dissous dans le DMSO est prise égale à  $10^{-3}$  M. Le passage de la conductivité spécifique  $\sigma$  (mesure affichée sur le conductimètre) exprimée en  $\Omega^{-1} \text{cm}^{-1}$  à la conductivité molaire  $\Lambda_M$ , exprimée en  $\Omega^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$  est donné par la formule suivante :

$$\Lambda_M = \sigma / C_M$$

$C_M$  représente la concentration molaire exprimée en mole par  $\text{cm}^3$ . Lorsque  $C_M = 10^{-3} \text{mol.l}^{-1}$ , la relation précédente devient alors:

$$\Lambda_M = \sigma / 10^{-6}$$

Les mesures conductimétriques nous renseignent sur la nature électrolytique des complexes.

#### ❖ Spectroscopie d'absorption atomique

L'analyse a été faite à l'aide d'un spectromètre de type SHIMADZU 6800. La méthode nous permet de connaître le pourcentage massique d'ion métallique Cu(II) contenu dans les complexes synthétisés. La spectrométrie d'absorption atomique étudie les absorptions de lumière par l'atome libre, qui se traduit par la variation de son énergie au cours d'un passage d'un de ses électrons d'une orbite électronique à une autre. Cette méthode permet de faire une analyse quantitative des éléments métalliques à faibles concentrations.

#### ❖ Point de fusion

Les points de fusion des complexes étudiés ont été déterminés en utilisant des tubes capillaires à l'aide d'un appareil digital de type MPM-H2.

Le point de fusion d'un corps représente la température à une pression donnée, à laquelle un élément pur ou un composé chimique passe de l'état solide à l'état liquide. Il peut nous renseigner sur la stabilité des complexes synthétisés.

### I-1-2 Méthodes spectroscopiques

#### ❖ Spectroscopie infrarouge (IR)

La spectrométrie infrarouge est une technique d'analyse structurale fonctionnelle basée sur l'analyse vibrationnelle des liaisons. Elle permet de caractériser les fonctions chimiques présentes dans les molécules. L'absorption d'une radiation infrarouge a pour effet de faire vibrer l'assemblage d'atomes en modifiant les distances interatomique (élongation à ou les angles normaux des liaisons (déformation angulaire). La dégénérescence des niveaux énergétiques en plusieurs niveaux vibrationnels se traduit sur le spectre par l'apparition de différentes bandes d'absorption. Le spectre IR représente graphiquement la transmittance (T) exprimée en (%) en fonction de nombre d'onde et chaque pic d'un spectre nous renseigne sur une fonction formelle. En comparant les spectres IR des ligands à ceux des complexes métalliques, on peut déterminer avec une certaine certitude, le mode de coordination et les sites actifs qui prennent part à la coordination.

L'engagement d'une molécule organique comme ligand dans un complexe métallique s'accompagne de modifications de son spectre infrarouge. Ces modifications sont représentées par :

- Des déplacements de bandes ;
- L'apparition de nouvelles bandes ;
- La disparition de quelques bandes ;
- La multiplication de certaines bandes.

Les spectres infrarouges (FT-IR) ont été enregistrés sous forme de pastilles de KBr, sur un spectrophotomètre FTIR-8400 entre  $4000\text{ cm}^{-1}$  et  $400\text{ cm}^{-1}$

L'étude des spectres infrarouges dans le domaine infrarouge lointain ( $40 - 600\text{ cm}^{-1}$ ) nous renseigne sur l'existence de certains nombre de liaisons. Dans le cas des complexes synthétisés dans ce travail s'agit de la liaison métal – azote et la liaison métal – oxygène.

#### ❖ Spectroscopie ultraviolet- Visible (UV-Visible)

Les spectres électroniques ont été enregistrés dans un appareil Thermo Scientifique Evolution 220 UV/Vis spectrophotomètre, en utilisant des cuves de quartz de 1 cm d'épaisseur, entre 900 et 200 nm, dans des solutions de DMSO de concentrations comprise entre  $10^{-3}$  et  $10^{-5}$  M pour les ligands et les complexes.

Le principe de la spectroscopie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible repose sur l'absorption d'énergie lumineuse par une substance. Lorsque cette dernière absorbe une

partie d'énergie de la radiation électromagnétique, elle s'accompagne automatiquement d'une transition électronique d'un niveau fondamental à un niveau supérieur.

L'absorption de la lumière est caractérisée par le terme absorbance, liée à la concentration de l'espèce absorbante par une relation linéaire selon la loi de Beer Lambert.

$$A = \epsilon Cl$$

Où : A = absorbance

$\epsilon$  = coefficient d'absorption molaire exprimé en  $\text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{L}$ , il dépend de  $\lambda$  de la substance absorbante.

L = l'épaisseur de la substance absorbante traversée par le faisceau lumineux donnée en cm.

C = concentration de l'espèce absorbante ( $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ).

Le signal enregistré  $A = f(\lambda)$  appelé spectre UV-Visible, et chaque bande de ce spectre nous renseigne sur une transition électronique. Le nombre de bandes et leur position dépendent :

-Du nombre de ligands autour de l'ion métallique ;

-De la nature des ligands ;

-De la géométrie du complexe.

### I-1-3 Méthode électrochimique

#### ❖ Voltamétrie cyclique

La voltammétrie est une méthode d'électroanalyse basée sur la mesure du flux de courant résultant de réduction ou d'oxydation des espèces présentes en solution.

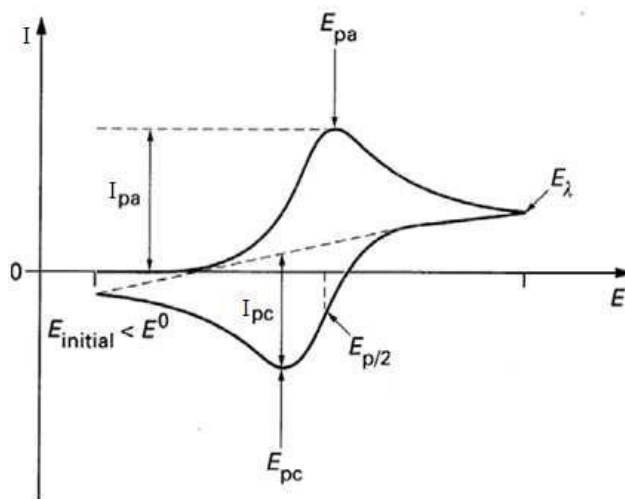
La technique voltammétrique la plus fréquemment utilisée actuellement est la voltammétrie cyclique.

La voltampérométrie cyclique consiste à appliquer un balayage de potentiel de  $E_i$  à  $E_f$  suivi d'un balayage retour vers le potentiel initial  $E_i$  à vitesse  $v$  constante afin de décrire un cycle de potentiel ( $E_\lambda$  est le potentiel d'inversion). C'est un balayage triangulaire du potentiel en fonction du temps qui est caractérisée par la vitesse de balayage  $v = dE/dt$ .

Cette technique consiste à mesurer le courant d'une électrode de travail en fonction d'une différence de potentiel variable imposée entre cette électrode et une électrode de référence. Ce potentiel varie de façon linéaire entre deux valeurs limites  $E_i$  (potentiel initial) et  $E_f$  (potentiel final), choisies par l'expérimentateur. Avec une vitesse de balayage  $v$ , nous avons dans le cas de l'oxydation,  $E(t) = E_i + vt$  (balayage aller) et  $E(t) = E_i - vt$  (balayage retour) ; le potentiel étant balayé dans le sens inverse pour la réduction.

Le principe général de la voltampérométrie cyclique est l'obtention d'une réponse (le

courant) à l'excitation (le potentiel) responsable de la réaction électrochimique désirée. Cette opération est réalisée en effectuant une exploration et variation progressive du potentiel d'électrode (balayage de potentiel). Les principales grandeurs caractéristiques d'un voltampérogramme sont données sur la figure I.1.



**Figure I.1:** Voltampérogramme cyclique entre  $E_i$  et  $E_f$  d'un système rapide

#### ❖ Instrumentation et conditions expérimentales

Les études voltamperométriques ont été réalisées à l'aide d'un dispositif qui comporte une cellule électrochimique en verre à trois électrodes, munie d'une double paroi permettant une circulation d'eau, reliée à un Potentiostat/Galvanostat de type PAR-273A de marque EGG qui est piloté par un microordinateur à travers une interface IEEE. L'acquisition des données est assurée grâce au logiciel M270.

Les électrodes utilisées sont reliées au potentiostat par l'intermédiaire d'un électromètre.

- L'électrode de travail : C'est une électrode à disque tournant en carbone vitreux de 2 mm de diamètre polie avec de l'alumine avant chaque mesure.

-L'électrode auxiliaire (contre électrode) : elle est constituée d'une plaque de platine de 1cm<sup>2</sup> de surface.

-L'électrode de référence: le potentiel de l'électrode de travail est mesuré par rapport à une électrode de référence au calomel saturée en KCl (ECS). Elle est séparée de la solution électrolytique par une allonge terminée par un verre fritté. Cette dernière est remplie d'électrolyte support de la solution utilisée de manière à éviter la contamination de l'électrode de référence.

Les solutions des complexes de Cu(II) obtenues ont été préparées à des concentrations de  $10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$  dans le DMSO en utilisant le perchlorate de sodium ( $\text{NaClO}_4$ )  $0.1 \text{ mol.L}^{-1}$  comme électrolyte.

### I-1-4 Synthèse des complexes

Tous les complexes de cuivre ont été synthétisés selon la méthode suivante :

Le mélange réactionnel a lieu dans un ballon à fond rond surmonté par un réfrigérant avec circulation d'eau. La réaction s'effectue avec une agitation magnétique et un chauffage à reflux (figure I.2). Tous les précipités obtenus sont filtrés à travers un filtre en verre fritté de porosité 3 ou 4. Le filtre est maintenu par une bague en caoutchouc placé dans le col d'un erlenmeyer destiné à l'aspiration.

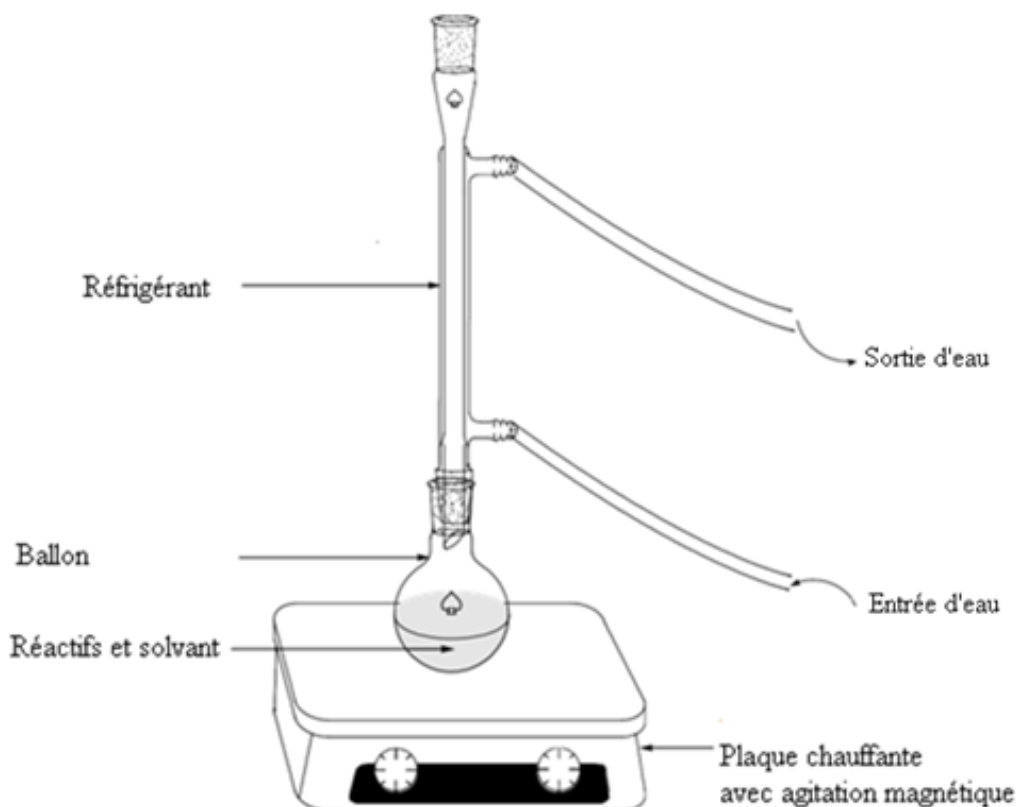


Figure I.2: Schéma du montage à reflux

## I-2 Techniques expérimentales pour l'étude de l'activité biologique

### I-2-1 Activité antibactérienne

- **Origine et choix des souches bactériennes**

Les souches bactériennes utilisées sont des souches de référence : une bactérie à Gram<sup>+</sup> (*Bacillus cereus* ATCC 6633) et autre bactérie à Gram<sup>-</sup> (*Escherichia coli* ATCC 8739) (ATCC = American Type Culture Collection). Ces souches bactériennes sont choisies en fonction de leur pathogénicité et leurs résistances aux antibiotiques et implication dans les intoxications alimentaires.

Elles ont été aimablement fournies par le laboratoire de microbiologie de la société pharmaceutique (Aldaph-Novonordisk) sise à la zone industrielle Oued-Aissi de TiziOuzou.

- **Le milieu de culture**

Le milieu de culture utilisé pour évaluer l'activité antibactérienne des ligands et complexes est l'Agar de Muller-Hinton (MH) parce que c'est le milieu le plus employé pour les tests de sensibilité aux agents antibactériens [1-3].

Les souches ont été cultivées à 37 °C dans un milieu Mueller-Hinton agar en boites de pétri pendant 16 heures, afin d'obtenir des cellules jeunes et des colonies isolées.

- **Préparation du milieu de culture**

La gélose Mueller-Hinton est un milieu solide standardisé recommandé pour l'étude de la sensibilité des bactéries aux agents antimicrobiens par la méthode de diffusion. La gélose est un milieu d'isolement. L'isolement est réalisé dans le but de contrôler la pureté d'une souche bactérienne.

La composition de ce milieu (gélose Mueller-Hinton) en grammes par litre d'eau distillée est de :

- Extrait de viande.....3 g
- Hydrolysat acide de caséine.....17.5 g
- Agar.....18 g
- Eau distillée.....1000 ml

Le PH de milieu est de 7.4.

Le milieu est stérilisé à l'autoclave pendant 15 min à 120 °C.

- **Préparation des suspensions bactériennes**

Après incubation, on prépare les suspensions en prélevant à l'aide d'une pipette Pasteur quelques colonies bien isolées et parfaitement identiques de chacune des souches à tester que l'on dépose dans un tube contenant 10 ml d'eau physiologique stérile à 0.9 % de sel (NaCl). La suspension bactérienne ainsi préparée, est bien homogénéisée et standardisée, à l'aide d'un spectrophotomètre, à une absorbance entre 0.08 et 0.1 à la longueur d'onde de 620 nm. Cette absorbance correspond à une concentration de  $10^7$  UFC/ml (unités formant colonie par millilitre). Nous avons, ensuite, réalisé une dilution au 1/10 afin d'obtenir une suspension standardisée à  $10^6$  UFC/ml.

### **Détermination de la sensibilité bactérienne aux antibiotiques**

L'évaluation de l'activité antimicrobienne a été réalisée par la méthode des puits décrite par Ismail et al [4].

### Méthode des puits

La méthode des puits consiste à estimer l'inhibition de la croissance des germes testés au contact des différents échantillons d'agents antimicrobiens étudiés.

À partir d'une suspension bactérienne standardisée à  $10^6$  UFC/ml, nous avons effectué un ensemencement en masse en déposant 1ml de la suspension au fond de boîtes de Pétri stériles, puis nous avons coulé la gélose MH en surfusion (45 °C environ).

Après solidification, des puits d'environ 6 mm de diamètre ont été confectionnés à l'aide d'une pipette Pasteur retournée et flambée à son extrémité large. À l'intérieur de ces puits on dépose 50 µl de chaque échantillon à tester. Les boîtes sont ensuite fermées et laissées diffuser pendant 30 minutes.

De même, des antibiogrammes avec des antibiotiques de référence : l'augmentin (AMC), l'imipénème (IPM), la nitrofurantoïne (F), la pefloxacin (PEF), le cefoxitine (FOX), et la cefazoline (KZ) ont été réalisés afin de servir de témoins positifs pour comparer les résultats. Aussi, un puits contenant du DMSO a été prévu en guise de témoin négatif.

La lecture est réalisée après 24 heures d'incubation à 37 °C. Les diamètres des zones d'inhibition sont mesurés à l'aide d'une règle et exprimés en millimètre (mm) (le diamètre du puits de 6mm est inclus).

Selon Ponce et al [5], la sensibilité des différentes souches vis-à-vis des agents antimicrobiens est classée comme suit :

Non sensible ou résistante, si:  $d < 8$  mm;

Sensible si :  $9 \text{ mm} < d < 14$  mm;

Très sensible si :  $15 \text{ mm} < d < 19$  mm;

Extrêmement sensible si:  $d \geq 20$  mm.

#### I-2-2 Activité antifongique

- **Les souches fongiques utilisées dans ce travail**

Les souches fongiques utilisées dans cette étude sont : une levure *Candida albicans* ATCC 10231 et une moisissure (*Aspergillus niger*). La levure provient d'un prélèvement vulvaire effectué au laboratoire de mycologie du CHU Nedir Mohammed de Tizi-Ouzou. La moisissure a été isolée d'une variété de blé dur (vitron) au département des sciences biologiques et des sciences agronomiques de l'université de Laghouat.

- **Le milieu de culture**

Le milieu de culture utilisé pour évaluer l'activité antifongique des ligands et des complexes est le milieu GDS (gélose dextrose de Sabouraud) plus connu sous le nom de Sabouraud.

Les souches fongiques ont été cultivées à 25 °C pendant trois jours.

- **Préparation du milieu de culture**

La Sabouraud Glucose Agar est utilisée pour isoler et cultiver toutes sortes de champignons. Ce milieu est l'un des milieux recommandés dans la pharmacopée américaine (USP) et européenne (EP) pour le dénombrement des microorganismes. La composition de ce milieu est de :

-Peptone pepsique.....	10 g
-Glucose.....	20 g
-Agar.....	15 g
-Eau distillée.....	1000 ml

Le pH de milieu est de 5.8. Il est stérilisé à l'autoclave pendant 15 min à 120 °C.

- **Préparation des suspensions fongiques**

Les spores d'une jeune culture d'Asp. niger sont récupérées par un lavage de la boîte de Pétri avec un volume de 5ml d'eau physiologique stérile à 0.9%.

À l'aide d'une pipette Pasteur stérile, nous avons prélevé une colonie isolée de *C. albicans*, puis on décharge la pipette dans 10ml d'eau physiologique à 0,9%.

Après homogénéisation, les suspensions sont standardisées à  $10^6$  UFC/ml en effectuant des dénombrements sur la cellule de Thoma et des dilutions décimales, si nécessaire.

- **Détermination de la sensibilité aux antibiotiques**

Les mêmes opérations sont effectuées pour tester l'activité antifongique sur *Asp. niger* et *C. albicans*, sauf que dans ce cas, le milieu utilisé est le milieu Sabouraud. L'ensemencement est réalisé en surface en déposant 0,1 ml de la suspension fongique sur le milieu préalablement coulé et solidifié, puis étalé à l'aide d'un râteau.

La lecture est faite après 72 heures d'incubation à 25°C pour la moisissure et après 24 heures d'incubation à 37 °C pour la levure.

### **I-2-3 Activité antioxydante**

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

- **Le radical stable DPPH**

Le composé chimique 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle est un radical libre de couleur violacée qui absorbe dans l'UV-visible à la longueur d'onde de 517nm. Il fut l'un des premiers radicaux libres utilisés pour étudier la relation structure-activité antioxydante des composés phénoliques. Il possède un électron non apparié sur un atome du pont d'azote (figure I.3).

Du fait de cette délocalisation, les molécules du radical ne forment pas des dimères. Le radical DPPH reste dans sa forme monomère relativement stable à température ordinaire.

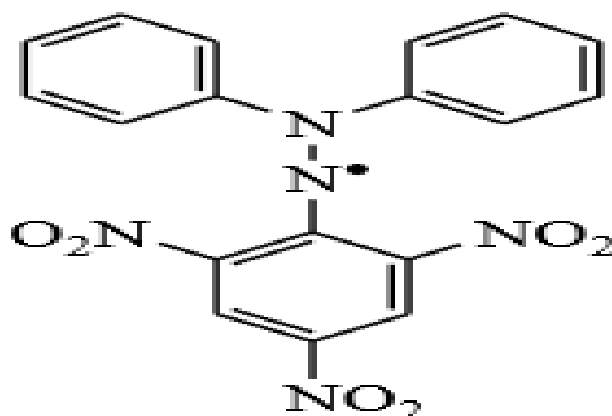


Figure I.3: Structure chimique du radical libre DPPH

➤ **Principe de la méthode: réaction entre le radical libre DPPH et l'antioxydant**

La réduction du radical libre DPPH par un antioxydant peut être suivie par spectrophotométrie UV-visible, en mesurant la diminution de l'absorbance à 517 nm provoquée par la présence des échantillons. Le DPPH est initialement violé, se décolore lorsque l'électron célibataire s'apparie. Cette décoloration est représentative de la capacité des échantillons à piéger ces radicaux libres indépendamment de toute activité enzymatique. Dans ce test, le substrat est un radical stable qui, en réagissant avec une molécule antioxydante, se transforme en DPPH-H (2,2-diphényl-1-picrylhydrazine) avec perte de son absorbance caractéristique à 517 nm. Les réactions ont lieu à température ambiante et en milieu éthanolique, qui permet une bonne solubilisation de la plupart des antioxydants. Ce test est très utilisé, car il est rapide, facile et non couteux (figure I.4).

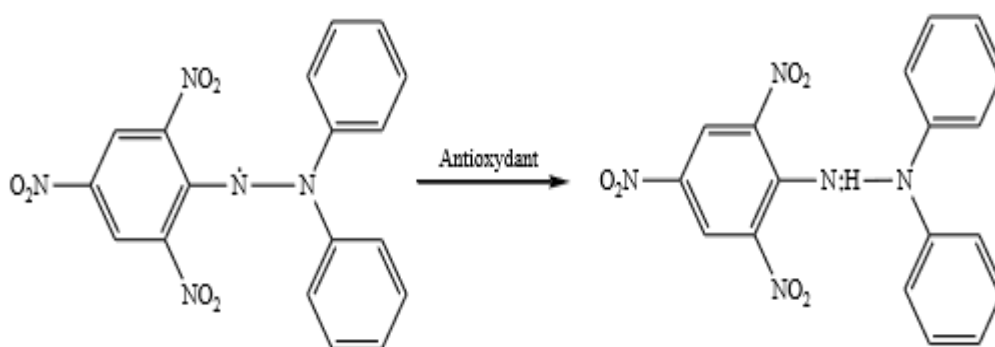


Figure I.4: Réduction du radical DPPH

➤ **Mode opératoire de l'activité pour les complexes avec les acides aminés**

L'activité du balayage du radical DPPH a été mesurée selon le protocole décrit par Wang et coll. Une solution de DPPH a été préparée par solubilisation de 2 mg de DPPH dans 100 ml d'éthanol. La solution a été ensuite placée à l'obscurité pendant trois heures.

Dans des tubes en verre, on prépare une série de dilutions de complexes ainsi que celle du contrôle positif acide ascorbique (AA) avec une concentration de la solution mère de (50 mmol/l) afin d'obtenir les concentrations suivantes (25; 12.5; 6.25; 2.5; 1.25 et 0.625 mmol/l), ces solutions sont préparées dans le DMSO. Après on introduit 2 ml de la solution DPPH. Après agitation, les tubes sont placés à l'obscurité à température ambiante pendant 30 minutes. Concernant le contrôle négatif, il contient seulement 2 ml de la solution DPPH et 40 µl d'éthanol. La lecture est effectuée par la mesure de l'absorbance à 517 nm à l'aide d'un spectrophotomètre UV/Vis. L'activité antioxydante est calculée selon l'équation suivante:

$$\% \text{ d'activité antioxydante} = [(A_0 - A)/A_0] \times 100$$

A<sub>0</sub>: absorbance de contrôle négatif (DPPH + éthanol)

A: absorbance de l'échantillon

Les valeurs d'IC<sub>50</sub> (la 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)]. À noter que le pouvoir antioxydant d'un composé est d'autant plus élevé que son IC<sub>50</sub> est petit.

Les résultats sont exprimés par la moyenne de deux mesures.

➤ **Mode opératoire de l'activité pour les complexes avec les bases puriques et l'ortho-phénylènediamine**

L'activité antioxydante de ces complexes a été mesurée selon la méthode décrite par Louli et coll., le principe de cette méthode est le même que celle de la méthode décrite par Wang, une solution de DPPH a été préparée par solubilisation de 4 mg de DPPH dans 100 ml d'éthanol.

Dans des tubes en verre, on prépare une série de dilutions de complexes ainsi que celle du contrôle positif butylhydroxytoluène (BHT) avec une concentration de la solution mère de 5 mg/10 ml afin d'obtenir les concentrations suivantes (250; 125; 62.5 et 31.25 µg/ml), ces solutions sont préparées dans le DMSO, ensuite on additionne 5 ml de la solution de DPPH.

*CHAPITRE II : SYNTHÈSE ET PROPRIÉTÉS DES  
COMPLEXES*

## II-1 Introduction

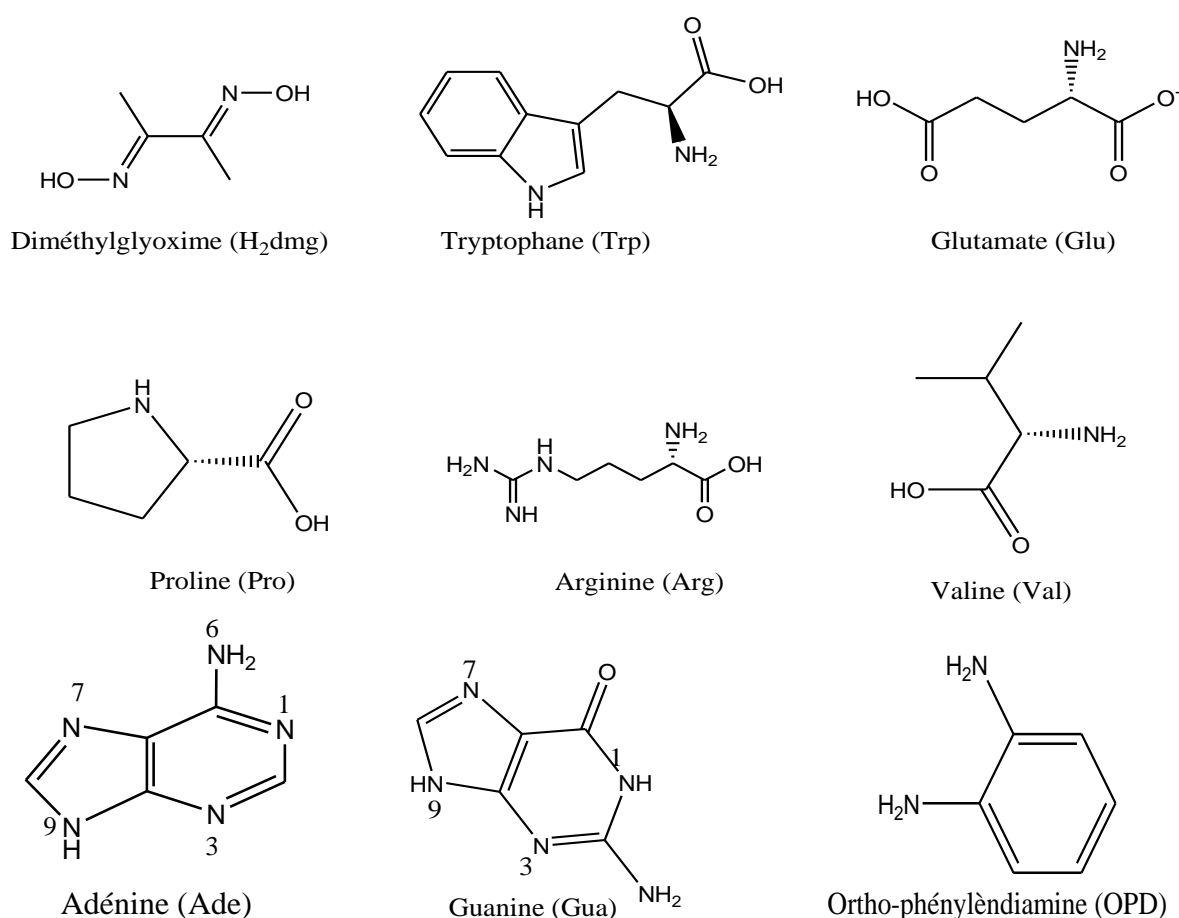
Dans ce chapitre, nous présentons la méthode de préparation des deux séries de complexes de cuivre(II). La première série regroupe les complexes du cuivre avec la diméthylglyoxime et une série d'acides aminés (tryptophane, glutamate, proline, arginine et valine) et la deuxième série regroupe les complexes de cuivre avec le même ligand primaire (diméthylglyoxime) et les bases puriques (l'adénine et la guanine) et l'ortho-phénylènediamine. La méthode générale de préparation de ces complexes est de mettre en contact les quantités stœchiométriques de sel métallique dissout dans de l'eau distillée et de différents ligands dans l'éthanol absolu, le solvant le plus utilisé pour dissoudre les ligands.

Nous avons également déterminé les caractères analytiques : analyse élémentaire, point de fusion, conductivité molaire et couleur.

## II-2 Synthèse des complexes

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

La figure II.1 montre la structure de tous ligands utilisés dans la synthèse de ces complexes.



**Figure II.1:** Structures des ligands utilisés dans ce travail

**II-2-1 Synthèse des complexes du cuivre(II) avec la diméthylglyoxime et les acides aminés****II-2-1-1 Synthèse du complexe au tryptophane [Cu(H<sub>2</sub>dmg)(Trp)<sub>2</sub>] (complexe 1)**

Une solution de nitrate de cuivre(II) trihydraté (5 mmol, 1,21 g) dans de l'eau distillée (10 ml) a été ajoutée en continu à une solution de H<sub>2</sub>dmg (5 mmol, 0,58 g) dans 30 ml d'éthanol chaud (60-65 °C). Le mélange résultant a été agité pendant environ 1 heure et demie. Du tryptophane (10 mmol, 2,04 g) dissout dans de l'éthanol (50 ml) a ensuite été ajouté dans le mélange réactionnel et le pH a été ajusté à 8 avec une solution aqueuse de NaOH. Le précipité obtenu a été filtré, lavé successivement avec de l'eau et de l'éthanol puis séché à l'air.

**II-2-1-2 Synthèse des complexes au glutamate [Cu(H<sub>2</sub>dmg)<sub>2</sub>(Glu)(NO<sub>3</sub>)] (complexe 2) et [Cu(H<sub>2</sub>dmg)<sub>2</sub>(Glu)(SCN)] NO<sub>3</sub> (complexe 3)****Complexe 2:**

A une solution aqueuse (10 ml) de Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> · 3H<sub>2</sub>O (5 mmol, 1,21 g), 50 ml d'une solution éthanolique chaude de H<sub>2</sub>dmg (10 mmol, 1,16 g) sont ajoutés par petite portion sous une agitation constante. Le mélange ainsi obtenu a été agité pendant une heure à 60 ° C. (5 mmol, 0,74 g) de glutamate dissout dans l'éthanol (30 ml) ont été ajoutés au mélange et le pH a été ajusté à environ 8. Le précipité vert du mélange a été filtré avec de l'eau, ensuite de l'éthanol et du diéthyléther

**Complexe 3 :**

Ce complexe brun a été préparé selon le mode opératoire décrit dans la synthèse du complexe 2, mais en ajoutant au mélange avec du glutamate, du KSCN (5 mmol, 0,49 g) dans de l'eau distillée (10 ml) sous agitation constante pendant 1h. Un précipité a été obtenu et lavé avec de l'éthanol et séché à l'air.

**II-2-1-3 Synthèse du complexe à la proline [Cu(H<sub>2</sub>dmg)<sub>2</sub>(Pro)] 2NO<sub>3</sub> · 2H<sub>2</sub>O (complexe 4)**

La procédure de préparation de ce complexe est essentiellement la même que celle du complexe 2 (voir Figure II.2).

**II-2-1-4 Synthèse des complexes de l'arginine et de la valine [Cu(H<sub>2</sub>dmg)(Arg)(NO<sub>3</sub>)] NO<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>O (complexe 5) et [Cu(H<sub>2</sub>dmg)(Val)(NO<sub>3</sub>)(H<sub>2</sub>O)] (complexe 6)**

Les complexes ont été préparés en mélangeant H<sub>2</sub>dmg (5 mmol, 0,58 g) dans 30 ml d'éthanol chaud absolu avec Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> · 3H<sub>2</sub>O (5 mmol, 1,21 g) dissous dans 10 ml d'eau distillée, les mélanges ont été agités magnétiquement pendant environ 1 heure. Ensuite, l'arginine (5 mmol) dissoute dans l'éthanol a été ajoutée à l'un des mélanges précédents sous agitation magnétique et la valine (5 mmol) à l'autre mélange. Le pH des réactions a été ajusté à 8 avec une solution

aqueuse de NaOH. Les précipités obtenus à partir des mélanges réactionnels ont été filtrés; les produits ont été séchés à température ambiante (voir Figure II.2).

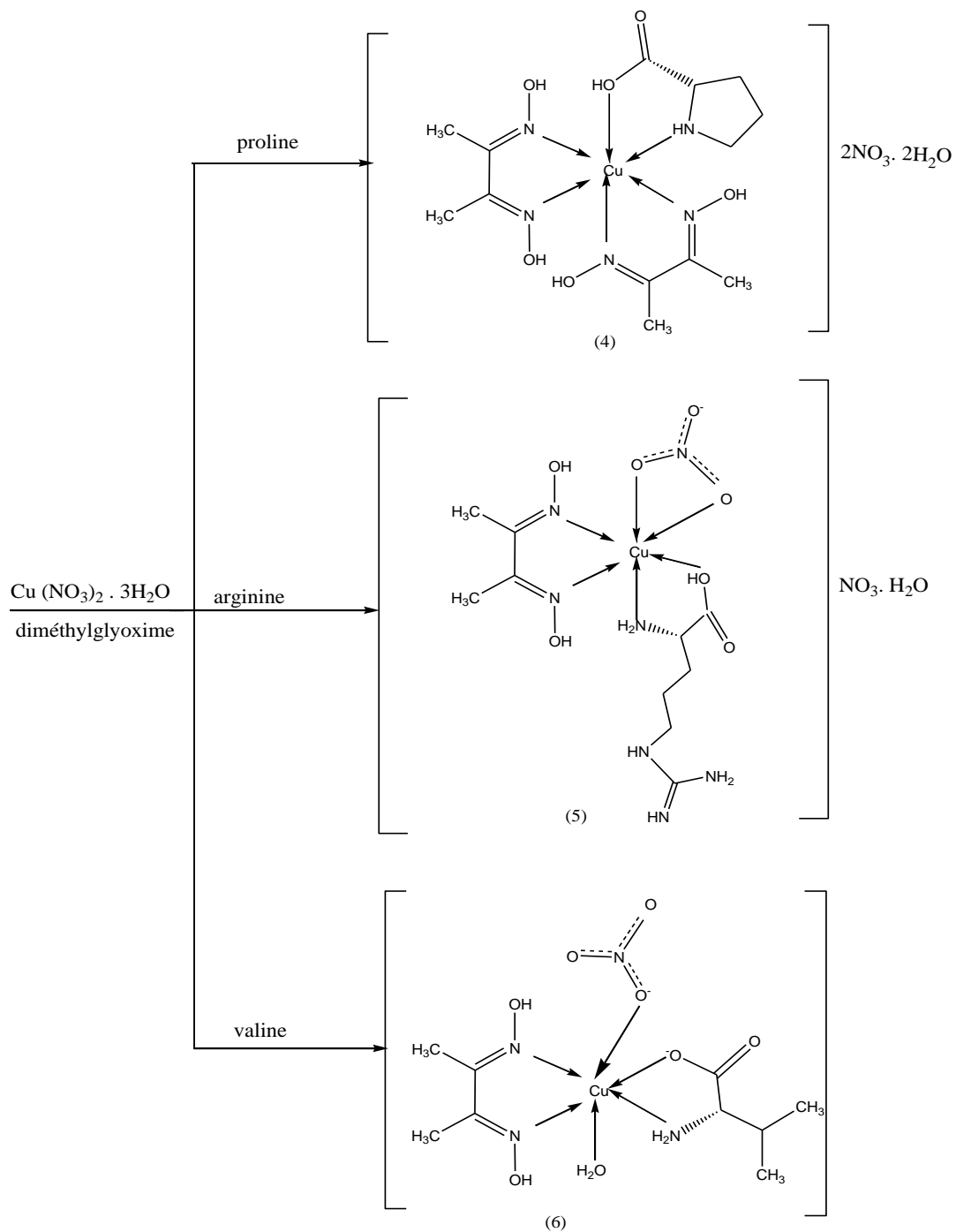


Figure II.2: Synthèse des complexes 4, 5 et 6

## II-2-2 Synthèse des complexes du cuivre avec la diméthylglyoxime et les bases puriques

### II-2-2-1 Complexes binucléaire: $[\text{Cu}_2(\text{Hdmg})(\text{Ade})_2(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]$ (complexe 7) et $[\text{Cu}_2(\text{Hdmg})(\text{Gua})_2(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]$ (complexe 8)

Les complexes ont été préparés en mélangeant une solution de  $\text{H}_2\text{dmg}$  (5 mmol, 0,58 g) dans 30 ml d'éthanol absolu chaud avec (10 mmol, 2,42 g) de  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  dissous dans 10 ml d'eau distillée. Le mélange est laissé sous agitation magnétique pendant environ 30 minutes. Puis de l'adénine (10 mmol, 1,36 g) (7) ou de la guanine (10 mmol, 1,52 g) (8) dissous dans une solution (40 ml d'éthanol absolu + 40 ml de KOH) ont été ajoutés (figure II.3) au mélange avec agitation constante. Le mélange a été chauffé à reflux pendant deux heures. Les précipités obtenus ont été filtrés, lavés successivement à l'eau et à l'éthanol et séchés à l'air.

### II-2-2-2 Complexes mononucléaire: $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{dmg})(\text{Ade})(\text{NO}_3)_2]$ (complexe 9) et

### $[\text{Cu}(\text{Hdmg})(\text{Gua})(\text{NO}_3)]$ (complexe 10)

Ces complexes ont été préparés en utilisant la méthode décrite ci-dessus mais en utilisant 5 mmol de  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  et 5 mmol de chaque ligand (Figure II.4).

## II-2-3 Synthèse des complexes de cuivre avec la diméthylglyoxime et l'orthophénylènediamine

### -Complexe $[\text{Cu}(\text{Hdmg})(\text{OPD})(\text{NO}_3)]$ (complexe 11)

Le complexe a été préparé en utilisant la méthode suivante:

La diméthylglyoxime (5 mmol, 0,58 g) est introduit dans 30 ml d'éthanol absolu chaud, à cette solution on ajoute le  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (5 mmol, 1,21 g) préalablement dissous dans 5 ml d'eau distillée. Le mélange a été chauffé à reflux pendant 1 heure. Ensuite, une solution d'orthophénylènediamine (5 mmol, 0,54 g) dissoute dans de l'eau chaude (30 ml) a été ajoutée (figure II.4) sous agitation magnétique. Le mélange réactionnel a été chauffé à nouveau à reflux pendant 1 heure. Le précipité résultant a été filtré, lavé successivement avec de l'eau et de l'éthanol et séché à l'air.

### -Complexe $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{dmg})(\text{OPD})(\text{Br})_2]$ (complexe 12)

Ce complexe a été préparé en utilisant la même procédure que le complexe 11 mais en utilisant en plus du NaBr solide (10 mmol, 1,02 g).

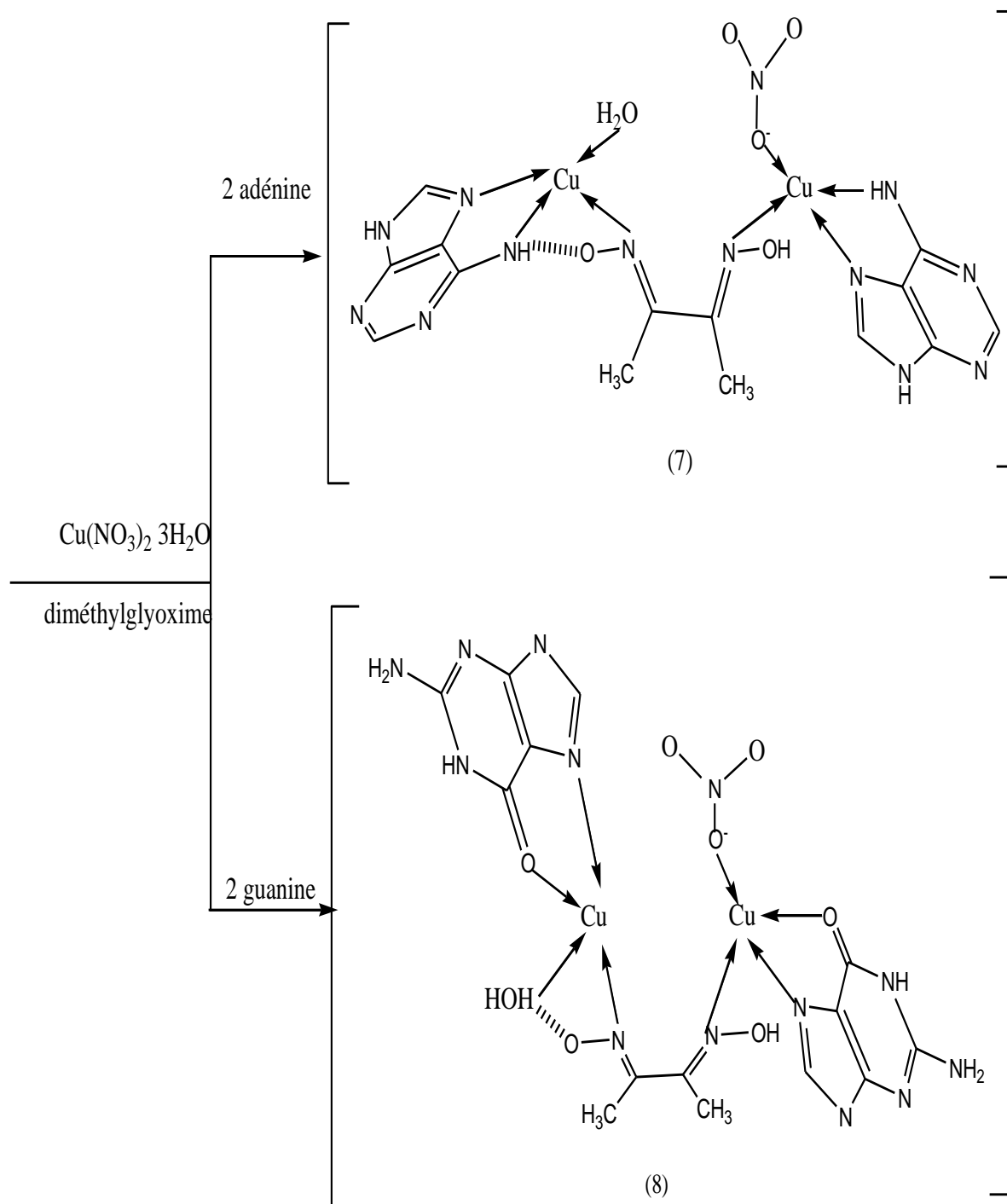


Figure II.3: Synthèse des complexes 7 et 8

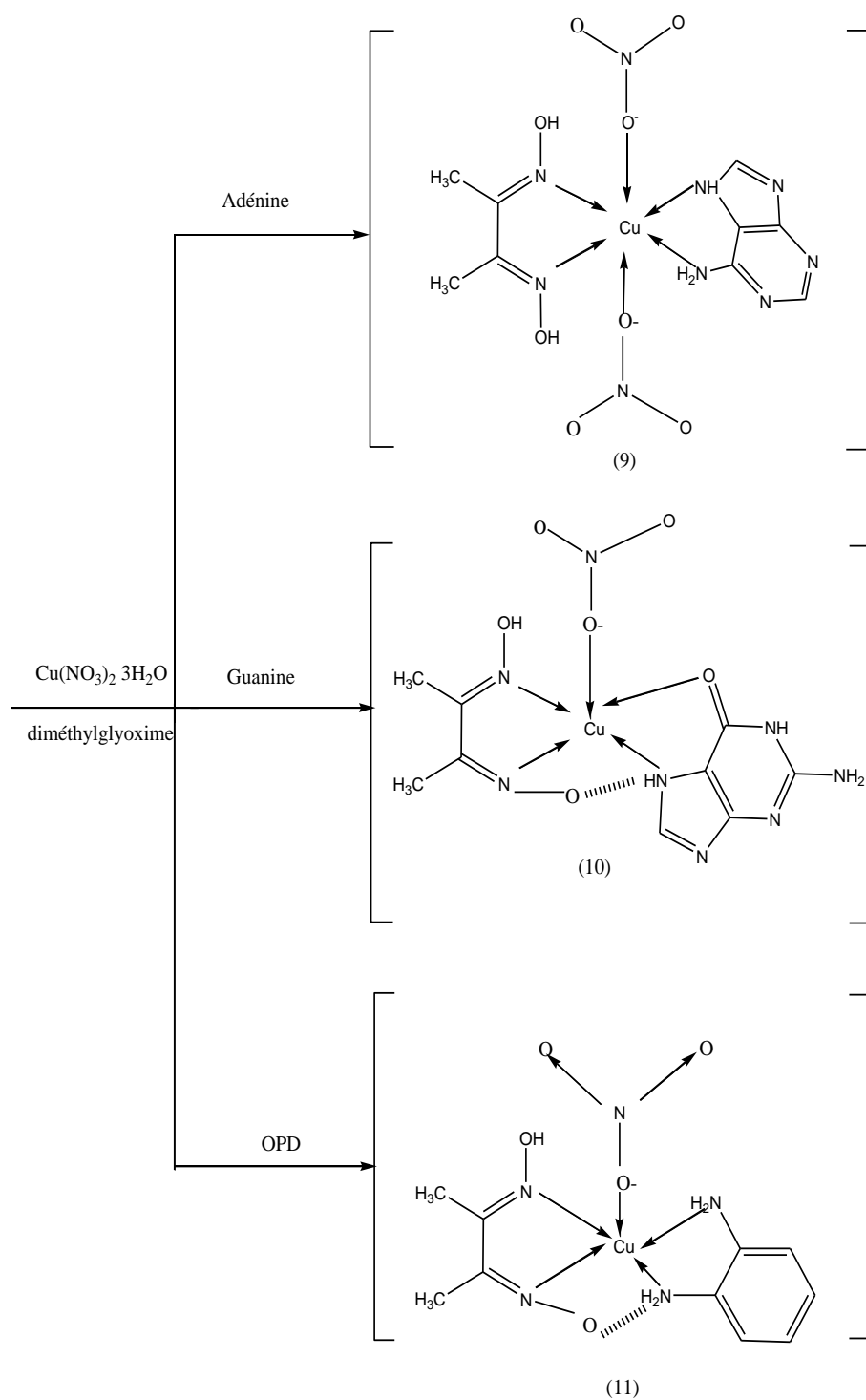


Figure II.4: Synthèse des complexes 9-11

### II-3 Résultats analytiques et propriétés physico-chimique des complexes

#### II-3-1 Résultats analytiques

Les données de l'analyse élémentaire de tous les complexes synthétisés sont reportées dans tableaux II.1 et II.2. Les valeurs expérimentales de l'analyse élémentaire sont en bon accord avec les valeurs théoriques. Ceci confirme la formule théorique proposée pour ces complexes.

Ces résultats analytiques ont montré que les complexes synthétisés diffèrent d'un ligand à un autre. Ils sont généralement mononucléaires à l'exception deux complexes binucléaires de type  $[\text{Cu}_2(\text{Hdmg})(\text{L})_2(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]$  avec L = adénine ou guanine.

#### II-3-2-Propriétés physico-chimique des complexes

Les complexes synthétisés à l'état solide sont stables à l'air et ne demandent pas de condition particulière de conservation. Ces complexes sont conservés à l'abri de la lumière. Ils sont insolubles dans l'eau, l'éthanol et le méthanol, mais soluble dans le DMSO et DMF. Les mesures de la conductivité réalisées dans le DMSO à 25 °C avec une concentration de  $10^{-3}$  M ont montré que la majorité des complexes obtenus ne sont pas ioniques, ce qui nous permet de conclure que les groupements nitrates font partie de la sphère interne des complexes.

Tableau II.1: Résultats analytiques des complexes avec les acides aminés

Complexe	PF (°C)	Couleur	Rend (%)	Analyse élémentaire Exp (Calc.) (%)				$\Lambda_M$ ( $\Omega^1 \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$ )
				C	H	N	Cu	
<b>1</b> [Cu(H <sub>2</sub> dmg) <sub>2</sub> (Trp)] <sub>2</sub>	275	Bleu	54	53.67 (53.24)	4.65 (5.11)	14.10 (14.33)	10.34 (10.84)	15.10
<b>2</b> [Cu(H <sub>2</sub> dmg) <sub>2</sub> (Glu)(NO <sub>3</sub> )]	>360	Noir	72	31.29 (30.97)	4.57 (4.76)	17.12 (16.67)	12.02 (12.61)	4.75
<b>3</b> [Cu(H <sub>2</sub> dmg) <sub>2</sub> (Glu)(SCN)] NO <sub>3</sub>	>360	Marron	60	29.90 (29.85)	4.21 (4.44)	17.31 (17.41)	11.23 (11.29)	113.50
<b>4</b> [Cu(H <sub>2</sub> dmg) <sub>2</sub> (Pro)] 2NO <sub>3</sub> · 2H <sub>2</sub> O	250	Vert	45	26.20 (27.33)	4.56 (5.08)	17.14 (17.17)	10.90 (11.33)	93.84
<b>5</b> [Cu(H <sub>2</sub> dmg)(Arg)(NO <sub>3</sub> )] NO <sub>3</sub> · H <sub>2</sub> O	270	Noir	48	24.24 (24.20)	5.36 (4.84)	22.31 (22.59)	12.22 (12.81)	50
<b>6</b> [Cu(H <sub>2</sub> dmg)(Val)(NO <sub>3</sub> )(H <sub>2</sub> O)]	288	Marron	36	28.82 (28.74)	4.41 (5.32)	14.71 (14.90)	16.29 (16.91)	18.50

PF: point de fusion

Rend: rendement

Exp: experimental

Calc: Calculé

**Tableau II.2:** Résultats analytiques des complexes avec les bases puriques et l'ortho-phénylènediamine

Complexe	PF (°C)	Couleur	Rend (%)	Analyse élémentaire Exp (Calc.) (%)					$\Lambda_M$ ( $\Omega^1 \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$ )
				C	H	N	Cu	Br	
$[\text{Cu}_2(\text{Hdmg})(\text{Ade})_2(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]$ <b>7</b>	>410	Marron	53	28.05 (28.45)	2.48 (2.87)	30.75 (30.82)	21.52 (21.45)	-	10
$[\text{Cu}_2(\text{Hdmg})(\text{Gua})_2(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]$ <b>8</b>	>360	Olive	65	27.82 (27.00)	2.52 (2.73)	29.13 (29.24)	21.07 (20.41)	-	8.93
$[\text{Cu}(\text{H}_2\text{dmg})(\text{Ade})(\text{NO}_3)_2]$ <b>9</b>	>360	Vert foncé	75	24.61 (24.62)	2.96 (2.02)	28.72 (28.05)	14.22 (14.48)	-	59
$[\text{Cu}(\text{Hdmg})(\text{Gua})(\text{NO}_3)]$ <b>10</b>	>360	Vert	56	27.80 (27.57)	3.59 (3.06)	28.13 (28.59)	16.70 (16.22)	-	4.20
$[\text{Cu}(\text{Hdmg})(\text{OPD})(\text{NO}_3)]$ <b>11</b>	289	Marron	47	34.04 (34.41)	3.81 (4.31)	20.36 (20.07)	18.40 (18.22)	-	40
$[\text{Cu}(\text{H}_2\text{dmg})(\text{OPD})(\text{Br})_2]$ <b>12</b>	272	Marron	67	27.20 (26.81)	3.23 (3.57)	11.95 (12.51)	13.83 (14.19)	35.30 (35.70)	29

*CHAPITRE III : CARACTÉRISATION DES  
COMPLEXES*

### III-1 Introduction

Les complexes préparés dans notre présent travail ont été isolés à l'état solide. Leurs caractérisations ont été faites à partir des résultats d'analyses élémentaires et d'études spectrales (spectres électroniques et les spectres infrarouges) afin d'obtenir des informations structurales.

### III-2 Caractérisation des complexes de cuivre(II) avec les acides aminés

#### III-2-1 Analyse des spectres infrarouges des ligands et des complexes

Les spectres IR fournissent des informations précieuses concernant la nature du groupe fonctionnel lié à l'atome de métal. Les bandes importantes IR des ligands libres et de leurs complexes métalliques sont respectivement présentées dans les tableaux III.1 et III.2 et le spectre FT-IR du complexe  $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{dmg})(\text{Trp})_2]$  est représenté sur la figure III.1.

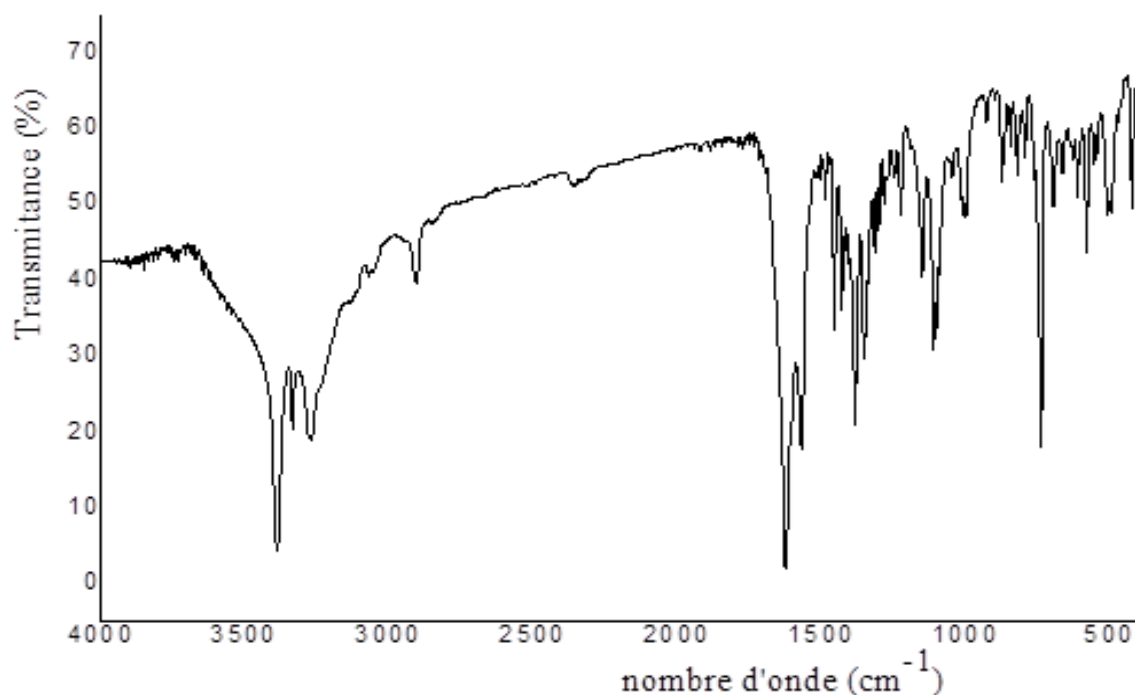
Le spectre IR de la diméthylgloxime montre une bande d'intensité moyenne à  $1447\text{ cm}^{-1}$ , attribuée à  $(\text{C}=\text{N})$  de l'oxime. Cette bande est décalée vers une fréquence plus élevée ( $1481\text{-}1539\text{ cm}^{-1}$ ) dans tous les complexes [6-13].

La bande de forte intensité observée à  $1143\text{ cm}^{-1}$  est due à  $\nu(\text{N-O})$  du groupe oxime dans le  $\text{H}_2\text{dmg}$  libre, elle est déplacée vers les régions de fréquence plus élevées  $1151\text{-}1207\text{ cm}^{-1}$  dans tous les complexes [9-15]. Par ailleurs, l'apparition d'une bande dans tous les complexes dans la région  $715\text{-}755\text{ cm}^{-1}$  est due à la vibration de déformation du  $\text{C}=\text{N-O}$  de oxime, cette bande est localisée dans le ligand libre à  $750\text{ cm}^{-1}$  [15-17]. Toutes ces caractéristiques indiquent que le  $\text{H}_2\text{dmg}$  est coordonné à l'ion métallique par l'atome d'azote de la fonction oxime.

La bande dans le domaine  $3128\text{-}3272\text{ cm}^{-1}$  dans tous les spectres des complexes est attribuée à  $\nu(\text{OH})$  de l'oxime, cette bande est située dans celui de ligand libre à  $3209\text{ cm}^{-1}$  [8, 9, 14, 18, 19], ce qui suggère que la déprotonation de  $\text{H}_2\text{dmg}$  n'a pas lieu.

La valeur de  $\nu(\text{NH}_3^+)$  des acides aminés libres se situe dans la gamme  $2933\text{-}3369\text{ cm}^{-1}$ . Cette valeur n'est pas observée dans les spectres des complexes, celle observée correspond à celle d'une bande caractéristique de  $\nu(\text{NH}_2)$  dans la région  $3366\text{-}3453\text{ cm}^{-1}$  [20-23]. Ce qui montre que  $\text{NH}_3^+$  est déprotoné avant de se lie à l'atome métallique. Alors que la fréquence de déformation  $\delta(\text{NH}_3^+)$  des acides aminés libres apparaît à la région  $1503\text{-}1675\text{ cm}^{-1}$ . Dans les spectres des complexes métalliques avec Glu, Pro et Val,  $\delta(\text{NH}_2)$  est déplacé vers les nombres d'onde supérieurs, tandis que celui de complexes avec Trp et Arg est déplacé vers les nombres d'onde inférieurs [20-23]. Par conséquent, on peut conclure que l'azote du groupe amino est impliqué dans la coordination.

Les spectres des acides aminés affichent également des fréquences de  $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$  et  $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$  à  $1551\text{-}1634\text{ cm}^{-1}$  et  $1379\text{-}1420\text{ cm}^{-1}$ , respectivement. Dans les complexes métalliques, les bandes  $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$  et  $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$  sont situées respectivement dans les régions  $1625\text{-}1633\text{ cm}^{-1}$  et  $1383\text{-}1387\text{ cm}^{-1}$  [24-26].



**Figure III.1:** Spectre infrarouge du complexe  $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{dmg})(\text{Trp})_2]$

Les spectres des complexes 4, 5 et 6 montrent une large bande entre  $3366$  et  $3596\text{ cm}^{-1}$ , qui peut être attribuée à la fonction OH des molécules d'eau coordonnées ou hydratées [27- 30].

Dans les spectres IR des complexes 2, 5 et 6, trois bandes sont affectées à la coordination du groupe  $\text{NO}_3^-$  à l'ion central  $\text{Cu}(\text{II})$ , les fréquences observées sont les suivantes:  $1425\text{-}1455\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_1$ ),  $1300\text{-}1312\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_2$ ),  $1065\text{-}1074\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_3$ ) [26, 31, 32, 33]. Le ligand nitrate peut se coordonner à l'ion métallique de deux manières différentes, monodentate ou bidentate. Pour le complexe 5, la différence  $|\nu_1 - \nu_2|$  est de  $155\text{ cm}^{-1}$ , donc dans ce complexe le groupe nitrate est coordonné de manière bidentate, mais dans les complexes 2 et 6, l'écart  $|\nu_1 - \nu_2|$  est inférieure à  $140\text{ cm}^{-1}$  suggérant ainsi une coordination monodentate pour le groupe nitrate [26, 31, 33].

Une large bande est observée à  $1383\text{ cm}^{-1}$  dans le complexe 4, la même bande est située à  $1387\text{ cm}^{-1}$  dans les complexes 3 et 5, cette bande pourrait être le résultat d'un chevauchement entre celui de  $\nu_s(\text{COO}^-)$  et celle de  $\nu(\text{NO}_3^-)$  hydrate [22, 27, 31, 32].

Les spectres infrarouges des complexes préparés ont montré des nouvelles bandes faibles dans la région  $491\text{-}572\text{ cm}^{-1}$  et  $420\text{-}478\text{ cm}^{-1}$ . Ces bandes sont attribuées à  $\nu(\text{M-O})$  et  $\nu(\text{M-N})$  respectivement [25, 29, 34].

Les spectres IR des complexes 2 et 3 ne montrent aucune bande d'absorption attribuable au  $\nu(\text{Cu-O})$ . Ce fait indique que le glutamate est monodenté et que le métal est coordonné uniquement par l'intermédiaire de l'atome d'azote du groupe amine.

La bande à  $2164\text{ cm}^{-1}$  dans le spectre du complexe 3 est due à la coordination de  $\text{SCN}^-$  avec le métal [13, 35, 36].

**Tableau III.1:** Données IR caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ ) des ligands

Composé	$\nu(\text{NH3}^+)$ $\nu(\text{NH2}^+)$	$\delta(\text{NH3}^+)$ $\delta(\text{NH2}^+)$	vas(COO-)	vs(COO-)	$\nu(\text{CN})$	$\nu(\text{NO})$	$\sigma(\text{NO})$
Diméthylglyoxime	-	-	-	-	1447 m	1143 F	750 m
Tryptophane	3037	1644	1591	1414	-	-	-
Glutamate	3053	1516	1634 1617	1414	-	-	-
Proline	3369	1549	1612	1379	-	-	-
Arginine	3056	1675 1609	1551	1420	-	-	-
Valine	2933	1503	1584	1393	-	-	-

m = moyenne, F= forte

**Tableau III.2:** Données IR caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ ) des complexes (1-6)

Complexe	$\nu(\text{OH})$ $\text{H}_2\text{dmg}$	$\nu(\text{NH}_2)$ coord $\nu(\text{NH})$	$\sigma(\text{NH}_2)$	$\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$	$\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$	$\nu(\text{CN})$	$\nu(\text{NO})$	$\nu(\text{NO}_3^-)$ coord	$\nu(\text{Cu-O})$	$\nu(\text{Cu-N})$
<b>1</b>	3270	3389 3335	1568	1625	1385	1490	1151	-	549, 501	425
<b>2</b>	3250	3453	1576	-	1387	1539	1206	1425, 1311, 1065	-	476
<b>3</b>	3250	3423	1586	-	1387	1537	1207	-	-	478
<b>4</b>	3128	3426	1594	-	1383	1481	1174	-	491	420
<b>5</b>	3272	3366 3194	1594	1633	1387	1536	1206	1455, 1300, 1074	563, 502	478
<b>6</b>	3230	3432	1577	1633	1387	1530	1198	1425, 1312, 1074	572	478

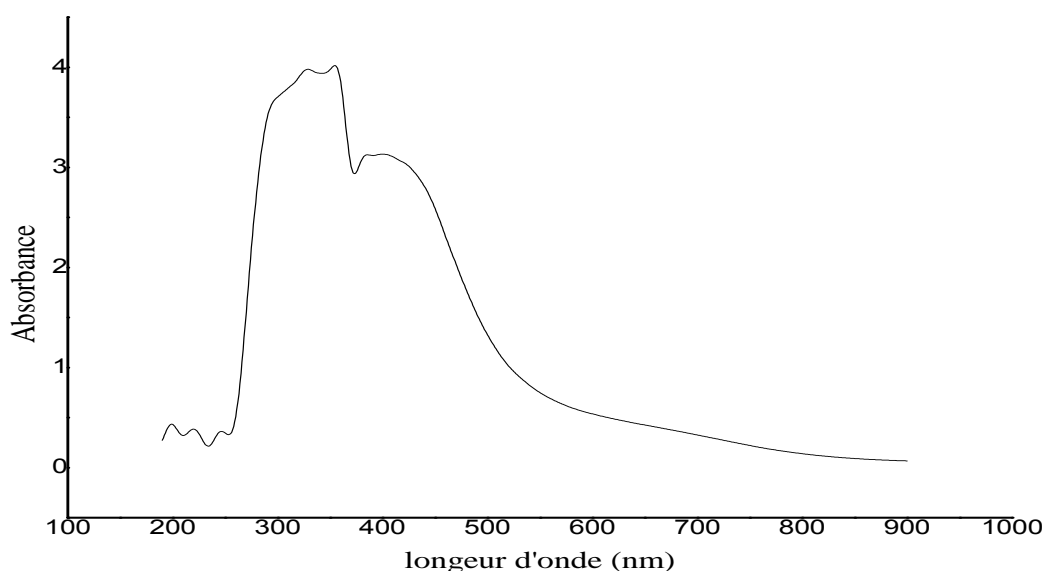
### III-2-2 Analyse des spectres d'absorption électronique

Les spectres électroniques des ligands et des complexes mixtes de Cu(II) ont été enregistrés dans le DMSO et les résultats sont, respectivement présentés dans les tableaux III.3 et III.4, et le spectre d'absorption électronique de  $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{dmg})_2(\text{Glu})(\text{SCN})] \text{NO}_3$  est donné à la Figure III.2. Dans les UV, les bandes dans la gamme 270-292 nm peuvent être associées à la transition intraligand  $\pi \rightarrow \pi^*$  [13, 25, 28, 34].

Dans les spectres des complexes, ces bandes sont décalées vers des longueurs d'onde plus élevées, confirmant la présence des ligands dans les complexes.

Les spectres des complexes 1-5 montrent une bande unique entre 290 et 358 nm, tandis que le spectre UV du composé 6 affiche deux bandes à 295 et 328 nm qui sont dues aux transitions intraligands  $\pi \rightarrow \pi^*$ .

De plus, les spectres des complexes 2-5 indiquent chacun une bande dans la région 400-442 nm, qui est assignée à la transition de transfert de charge ligand-métal [20, 29, 32]. Cette bande disparaît dans le complexe 1.



**Figure III.2:** Spectre UV-Vis du complexe  $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{dmg})_2(\text{Glu})(\text{SCN})] \text{NO}_3$  dans DMSO (cuve = 1 cm,  $C = 10^{-3}\text{M}$ )

Les spectres des complexes 1, 4 et 5 montrent une bande d'absorption large et symétrique dans la région 640-725 nm. Cette bande attribuée à la transition  ${}^2\text{E}_g \rightarrow {}^2\text{T}_{2g}$  est caractéristique d'une géométrie octaédrique autour de Cu(II) [37-40]. Alors que, les spectres des complexes 2, 3 et 6 présentent une bande asymétrique correspondant à la transition d-d entre 672 et 675 nm cette bande est caractéristique du système  $d^9$  et une géométrie octaédrique déformée des complexes de cuivre (II) [14, 20, 24, 41, 42].

**Tableau III.3:** Données des spectres d'absorption électroniques des ligands

Composé	$\lambda$ (nm)	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	$\epsilon$ (l.mol <sup>-1</sup> .cm <sup>-1</sup> )	Transitions électroniques
Diméthylgloxime	270	37037	1300	$\pi \rightarrow \pi^*$
	290	34483	100	$\pi \rightarrow \pi^*$
Tryptophane	291	34364	2920	$\pi \rightarrow \pi^*$
Glutamate	292	34247	125	$n \rightarrow \pi^*$
Proline	270	37037	131	$n \rightarrow \pi^*$
Arginine	274	36496	146	$n \rightarrow \pi^*$
Valine	276	36232	27	$n \rightarrow \pi^*$

**Tableau III.4 :** Données des spectres d'absorption électronique des complexes (1-6)

Complexe	$\lambda$ (nm)	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	$\epsilon$ (l.mol <sup>-1</sup> .cm <sup>-1</sup> )	Transitions électroniques
<b>1</b>	296	33784	3400	$\pi \rightarrow \pi^*$
	640	15625	303	d→d
<b>2</b>	356	28090	4000	$\pi \rightarrow \pi^*$
	413	24213	3220	transfert de charge
	675	14814	320	d→d
<b>3</b>	358	27933	4000	$\pi \rightarrow \pi^*$
	400	25000	3130	transfert de charge
	672	14887	400	d→d
<b>4</b>	291	34364	2240	$\pi \rightarrow \pi^*$
	420	23809	390	transfert de charge
	725	13793	330	d→d
<b>5</b>	290	34483	1320	$\pi \rightarrow \pi^*$
	415	24096	200	transfert de charge
	670	14925	60	d→d
<b>6</b>	295	33898	315	$\pi \rightarrow \pi^*$
	328	30488	2810	$\pi \rightarrow \pi^*$
	442	22624	1190	transfert de charge
	675	14815	320	d→d

### III-2-3 Etude électrochimique

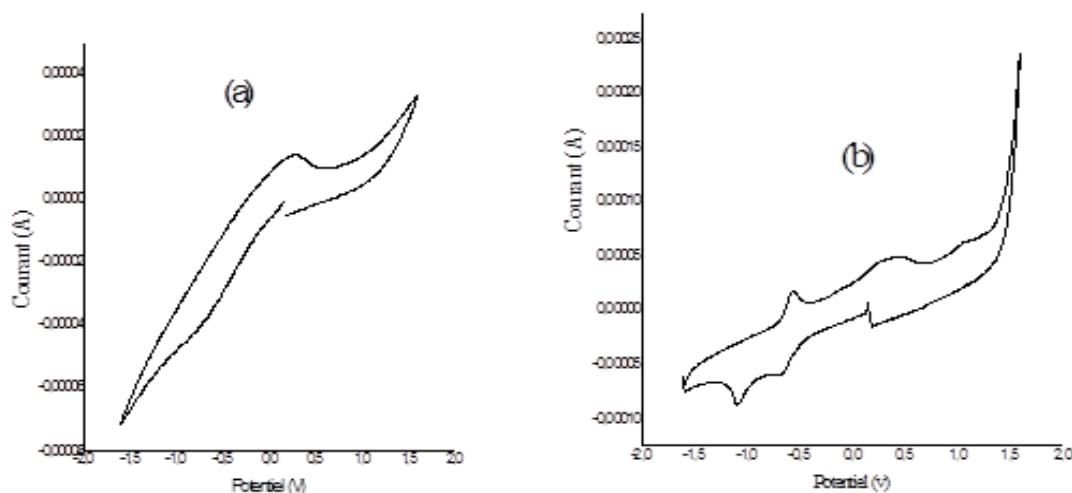
Les propriétés électrochimiques des ligands et de leurs complexes ont été étudiées dans une solution de DMSO contenant de  $\text{NaClO}_4$  à 0,1 M comme électrolyte support par la voltammétrie cyclique. Toutes les mesures ont été effectuées dans une solution de  $10^{-3}$  M à température ambiante dans la gamme de potentiel +1,6 à -1,6 V à une vitesse de balayage de  $50 \text{ mVs}^{-1}$ . Les données électrochimiques des ligands et des complexes sont présentées dans les tableaux III.5 et III.6 respectivement. Le voltammogramme cyclique typique de  $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{dmg})_2(\text{Pro})] 2\text{NO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  est représenté sur la figure III.3

Le voltammogramme cyclique de  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$  montre un processus d'oxydation irréversible à +0,26 V attribué à l'oxydation de  $\text{Cu}^+$  à  $\text{Cu}^{2+}$  [25, 30, 43]. Le pic anodique à 1 V est observé dans tous les voltammogrammes cycliques des acides aminés, il peut être attribué à un processus d'oxydation irréversible. Les voltammogrammes de réduction du tryptophane, de la glutamique, de l'arginine, de la proline et de la valine montrent un pic cathodique situé à -0,88, -0,75, -0,80, -0,90, -0,84 V, respectivement.

Le voltammogramme cyclique de la diméthylglyoxime montre un pic de réduction cathodique à  $E_{\text{pc}} = -0,7$  V.

En comparant les voltammogrammes cycliques des complexes à ceux des ligands et celui du  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  pris comme référence, il est facile de confirmer la présence du cation métallique et des ligands dans les complexes.

Les voltammogrammes cycliques des complexes 1, 2 et 3 montrent trois pics anodiques sans réponse cathodique, le premier pic observé à  $E_{\text{pa}1} = -0,51$  V,  $E_{\text{pa}1} = -0,47$  V et  $E_{\text{pa}1} = -0,73$  V, respectivement, correspond à l'oxydation de  $\text{H}_2\text{dmg}$ . Le deuxième pic à  $E_{\text{pa}2} = 0,15$  V,  $E_{\text{pa}2} = 0,20$  V et  $E_{\text{pa}2} = 0,28$  V, respectivement, pourrait être affecté à l'oxydation de  $\text{Cu}^+$  en  $\text{Cu}^{2+}$ . Un troisième pic à  $E_{\text{pa}3} = 1$  V,  $E_{\text{pa}3} = 0,93$  V et  $E_{\text{pa}3} = 1,03$  V, respectivement pourrait attribuer à l'oxydation des acides aminés.



**Figure III.3:** Voltammogramme cyclique de (a):  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$  et (b):  $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{dmg})_2(\text{Pro})] 2\text{NO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,  $10^{-3}$  M, dans le DMSO,  $10^{-1}$  M  $\text{NaClO}_4$  en utilisant la vitesse 50 mV/s

Néanmoins, les voltammogrammes cycliques des complexes 4, 5 et 6 montrent un pic cathodique, sans aucune réponse anodique, observé aux environs de -1 V et un pic anodique

sans réponse cathodique, observé respectivement, à 1,04, 0,82 et 0,85 V. Ces pics pourraient être attribués à l'oxydation des acides aminés. Ces complexes montrent également un pic anodique sans réponse cathodique situé à  $E_{pa} = 0,38$  V,  $E_{pa} = 0,02$  V et  $E_{pa} = 0,03$  V, respectivement, ce pic pourrait être affecté à l'oxydation de  $Cu^+$  à  $Cu^{2+}$ . En outre, les voltammogrammes des complexes 4 et 5 affichent un processus quasi-réversible caractérisé par les potentiels ( $E_{pc} = -0,66$  V,  $E_{pa} = -0,56$  V) et ( $E_{pc} = -0,67$  V,  $E_{pa} = -0,54$  V), respectivement, par contre le complexe 6 montre un pic cathodique à  $E_{pc} = -0,68$  V sans réponse anodique associée, ces processus peuvent être attribués à  $H_2dmg$ .

**Tableau III.5:** Données électrochimiques des ligands <sup>a</sup>

Composé	$E_{pc}$ [V]	$E_{pa}$ [V]	$\Delta E$ (mV)
Diméthylgloxime	-0.7	-0.56	140
Tryptophane	-0.88	-	-
	-	1.12	-
Glutamate	-0.75	-	-
	-	1.1	-
Arginine	-0.80	-	-
	-	1.1	-
Proline	-0.90	-	-
	-	0.86	-
Valine	-0.84	-	-
	-	1.12	-
$Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$	-	0.26	-

<sup>a</sup> concentration =  $10^{-3}$  M, vitesse de balayage = 50 mv/s;  $E_{pc}$ ,  $E_{pa}$  sont respectivement les potentiels de pic cathodique et anodique;  $\Delta E = E_{pa} - E_{pc}$

**Tableau III.6:** Données électrochimiques des complexes<sup>a</sup> (1-6)

Complexe	$E_{pc}$ [V]	$E_{pa}$ [V]	$\Delta E$ (mV)
<b>1</b>	-	-0.51	-
	-	0.15	-
	-	1	-
<b>2</b>	-	-0.47	-
	-	0.20	-
	-	0.93	-
<b>3</b>	-	-0.73	-
	-	0.28	-
	-	1.03	-
<b>4</b>	-1.08	-	-
	-0.66	-0.56	100
	-	0.38	-
	-	1.04	-
<b>5</b>	-1.05	-	-
	-0.67	-0.54	130
	-	0.02	-
	-	0.82	-
<b>6</b>	-1	-	-
	-0.68	-	-
	-	0.03	-
	-	0.85	-

### III-3 Caractérisation des complexes de cuivre(II) avec les bases puriques et l'orthophénylènediamine

#### III-3-1 Analyse des spectres infrarouges des ligands et des complexes

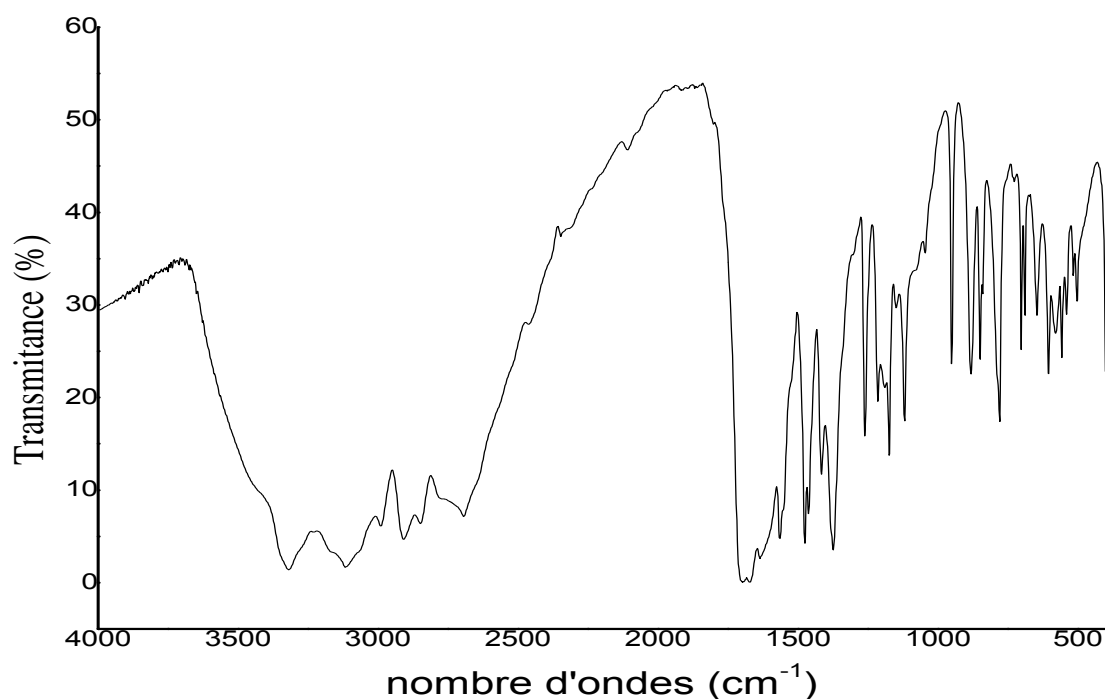
Les bandes IR importantes des ligands libres et de leurs complexes métalliques sont respectivement indiquées dans les tableaux III.7 et III.8, et le spectre IR de  $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{dmg})(\text{Gua})(\text{NO}_3)]$  est représenté sur la figure III.4. Les spectres infrarouges des complexes préparés sont comparés à ceux des ligands libres afin de déterminer les changements qui pourraient avoir eu lieu au cours de la complexation.

Le spectre IR de la diméthylglyoxime montre une bande d'intensité moyenne à  $1447\text{ cm}^{-1}$ , attribuée à  $\nu(\text{C} = \text{N})$  de l'oxime. Cette bande est déplacée vers des fréquences plus basses ( $1386\text{-}1416\text{ cm}^{-1}$ ) dans tous les spectres des complexes. La bande d'absorption observée à  $1144\text{ cm}^{-1}$  due à  $\nu(\text{NO})$  dans le spectre de  $\text{H}_2\text{dmg}$  libre est décalée vers des fréquences plus élevées ( $1150\text{-}1193\text{ cm}^{-1}$ ) dans tous les complexes. Par ailleurs la bande dans tous les spectres des complexes dans la région  $714\text{-}783\text{ cm}^{-1}$  est attribuée à la vibration de déformation du groupement NO de la diméthylglyoxime. Toutes ces caractéristiques indiquent que la diméthylglyoxime est coordonnée à l'ion métallique par l'atome d'azote de la fonction oxime [9, 14, 15, 18].

Une autre bande observée à  $1606\text{ cm}^{-1}$  dans les spectres des complexes 7 et 9 est affectée aux vibrations  $\text{C}=\text{N}$  de l'adénine. Cette bande est observée à  $1600\text{ cm}^{-1}$  dans le spectre de l'adénine libre.

Les cinq sites de liaison possibles de l'adénine sont N1 et N3 de la pyridine, les azotes N7 et N9 du cycle imidazole et l'azote N6 du groupe  $\text{NH}_2$  exocyclique [44]. Les bandes de fréquences de vibration  $\text{NH}_2$  asymétriques et symétriques de l'adénine observées à  $3286$  et  $3114\text{ cm}^{-1}$  respectivement, ont été déplacées vers des nombres d'ondes plus élevés dans les complexes 7 et 9. La fréquence de déformation  $\delta(\text{NH}_2)$  de l'adénine libre observée à  $1668\text{ cm}^{-1}$  est décalée à une valeur inférieure du nombre d'onde dans le complexe 7 et à une valeur plus élevée dans le complexe 9. De plus, la bande à  $1250\text{ cm}^{-1}$  dans le spectre de l'adénine qui due à  $\delta(\text{C-NH}_2)$  ou  $\delta(\text{NH})$  est décalée vers un nombre d'onde plus élevé dans le complexe 7 et plus faible dans le complexe 9. Ceci confirme que le groupe  $\text{NH}_2$  exocyclique de l'adénine est coordonné à l'ion métallique dans ces complexes [29, 44]. Le spectre d'adénine montre une bande d'absorption à  $1230\text{ cm}^{-1}$  assignée à  $\nu(\text{C}_8\text{-N}_7)$ , ce dernier est décalé à  $1189\text{ cm}^{-1}$  dans le complexe 7 et à  $1198\text{ cm}^{-1}$  dans le complexe 9, indiquant que la liaison de l'adénine au métal a été réalisée avec l'azote du cycle. Une autre bande à  $1502\text{ cm}^{-1}$  dans le spectre de l'adénine due à  $\nu(\text{C} = \text{C})$  est plutôt déplacée dans ces complexes vers la région des plus grands nombres d'ondes.

Le spectre IR de la guanine affiche deux bandes à  $3320$  et  $1630\text{ cm}^{-1}$ , cette dernière étant due aux différents modes de vibration  $\nu$ ,  $\delta$ , respectivement de  $\text{NH}_2$ . Ces bandes ne sont pas déplacées dans les complexes 8 et 10, indiquant que le groupe amino n'est pas impliqué dans la complexation. Le spectre de la guanine présente également une bande forte sous forme de deux pics distincts à  $1695$  et  $1670\text{ cm}^{-1}$ , cette bande est due à  $\nu(\text{C} = \text{O})$  de l'amide, elle est légèrement décalée lors de la complexation avec le métal (tableau III.7), ceci atteste que le cuivre est lié à la guanine par l'atome d'oxygène du groupe carbonyle. La bande à  $1410\text{ cm}^{-1}$  dans la guanine due à  $\nu(\text{C-N}_7)$  de l'amide est légèrement décalée vers de plus grands nombres d'ondes dans les complexes 8 et 10, indiquant que l'atome N7 de l'amide est impliqué dans la complexation [45]. Cela confirme que N7 est plus donneur que N3, en raison de la stabilisation par résonance de N7. Par conséquent, on peut déduire que la guanine est liée au métal par l'atome O du groupe  $\text{C} = \text{O}$  et l'atome N de l'amide dans les complexes 8 et 10.



**Figure III.4:** Spectre infrarouge du complexe  $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{dmg})(\text{Gua})(\text{NO}_3)]$

Les bandes principales d'absorption des spectres IR des complexes 11 et 12 avec OPD sont listées dans le tableau III.8. Ces complexes montrent les bandes caractéristiques dues aux vibrations d'élongation NH et CH du ligand OPD dans les régions  $3187\text{-}3400\text{ cm}^{-1}$  et  $3102\text{-}3167\text{ cm}^{-1}$ , respectivement. Dans le spectre de l'OPD libre, les bandes observées dans la région  $3185\text{-}3374\text{ cm}^{-1}$  sont dues à  $\nu(\text{NH})$  et celle observée à  $3032\text{ cm}^{-1}$  est due à  $\nu(\text{CH})$ . Ces décalages montrent l'implication de  $\text{NH}_2$  dans la coordination avec le métal [46].

Par ailleurs, une bande d'absorption centrée à  $1295\text{ cm}^{-1}$  dans le complexe 11 et à  $1280\text{ cm}^{-1}$  dans le complexe 12, cette bande est due au mode vibrationnel de  $\nu(\text{CN})$  du ligand OPD est déplacée vers des fréquences plus élevées par rapport à celle du ligand libre qui est localisée à  $1262\text{ cm}^{-1}$ .

La bande correspondant au mode vibrationnel  $\nu(\text{C} = \text{C})$  situé à  $1605\text{ cm}^{-1}$  pour le complexe 11 et à  $1604\text{ cm}^{-1}$  pour le complexe 12 est nettement décalée vers des fréquences plus basses que  $\nu(\text{C} = \text{C})$  dans l'OPD libre qui est à  $1626\text{ cm}^{-1}$  [47].

Le spectre IR du complexe 12 montre une nouvelle bande à  $430\text{ cm}^{-1}$  absente dans les spectres des ligands, cette bande est attribuée à la fréquence vibratoire d'élongation de la liaison métal-Br [48].

Un ligand nitrate peut se coordiner à l'ion métallique de deux façons, monodentate ou bidentate [31].

Dans les spectres IR des complexes (7-11), trois bandes sont assignées à la coordination de l'ion  $\text{NO}_3^-$  au centre métallique Cu (II):  $\nu_1$  à ( $1479\text{-}1453$ ),  $\nu_2$  à ( $1375\text{-}1336$ ) et  $\nu_3$  à ( $1066\text{-}950$ ) [27, 31, 32, 49].

Les complexes (7-11) donnent un écart  $|v_2 - v_1|$  correspond à 104-122  $\text{cm}^{-1}$  [27, 31, 32], suggérant une liaison monodentée pour le groupe nitrate. Les bandes à 3267  $\text{cm}^{-1}$  dans le complexe 7 et à 3233  $\text{cm}^{-1}$  dans le complexe 8 peuvent être attribuées à  $\nu(\text{OH})$  des molécules d'eau coordonnées [50-52].

L'étude des complexes (7-12) a donné de nouvelles bandes IR dans la région 448-515  $\text{cm}^{-1}$  correspondant à  $\nu(\text{Cu-N})$  tandis que la bande située à 557  $\text{cm}^{-1}$  dans les complexes 8 et 10 est assignée à  $\nu(\text{Cu-O})$  [25, 34].

**Tableau III.7:** Données IR caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ ) des ligands

Composé	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{NO})$	$\sigma(\text{NO})$	$\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$	$\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)$	$\sigma(\text{NH}_2)$	$\nu(\text{C}=\text{O})$	$\nu(\text{C}-\text{NH}_2)$	$\nu(\text{C}=\text{O})$	$\nu(\text{C}-\text{H})$
Diméthylglyoxime	1447	1144	750	-	-	-	-	-	-	-
Adénine	1600	-	-	3286	3114	1668	-	1250	1502	2976
Guanine	-	-	-	3320	3120	1630	1695(d) 1670	1150	-	2910
Ortho-phénylènediamine	-	-	-	3373 3303	3185	-	-	1262	1626	3032

Tableau III.8: Données IR caractéristiques (cm<sup>-1</sup>) des complexes (7-12)

Complexe	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{NO})$ $\sigma(\text{NO})$	$\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$ $\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)$	$\sigma(\text{NH}_2)$	$\nu(\text{C}=\text{O})$	$\nu(\text{C}-\text{NH}_2)$	$\nu(\text{C}=\text{C})$	$\nu(\text{C}-\text{H})$	$\nu(\text{NO}_3)$ coord	$\nu(\text{Cu}-\text{O})$	$\nu(\text{Cu}-\text{N})$
<b>7</b>	1404 1606	1155 743	3324 3178	1658	-	1271	1506	2884	1465, 1343, 1038	-	468
<b>8</b>	1414	1193 781	3320	1630	1700, 1675	1147	-	2907	1479, 1375, 950	557	499
<b>9</b>	1416 1606	1150 714	3340 3158	1672	-	1236	1528	2781	1454, 1336, 1055	-	477
<b>10</b>	1416	1169 783	3320	1630	1687, 1660	1147	-	2909	1469, 1365, 1038	557	496
<b>11</b>	1386	1150 743	3400, 3281 3187	-	-	1295	1605	3102	1453, 1339, 1066	-	448 497
<b>12</b>	1416	1187 761	3349, 3291 3280	-	-	1280	1604	3167	-	-	478 515

### III-3-2 Analyse des spectres d'absorption électroniques

Les spectres UV-VIS des complexes obtenus dans le DMSO ont été mesurés dans le domaine 200-900 nm, comprenant deux régions distinctes, la première étant spécifique aux transitions électroniques intra-ligand, allant de 269 à environ 317 nm correspondant à la transition  $\pi \rightarrow \pi^*$ , la deuxième région est spécifique aux transitions de transfert de charge (TC) et d - d (411-750 nm).

Les données spectrales d'électrons de tous les ligands et de leurs complexes sont listées dans les tableaux III.9 et III.10 respectivement, et le spectre d'absorption d'électrons du complexe [Cu(Hdmg)(OPD)(NO<sub>3</sub>)] est donné sur la figure III.5.

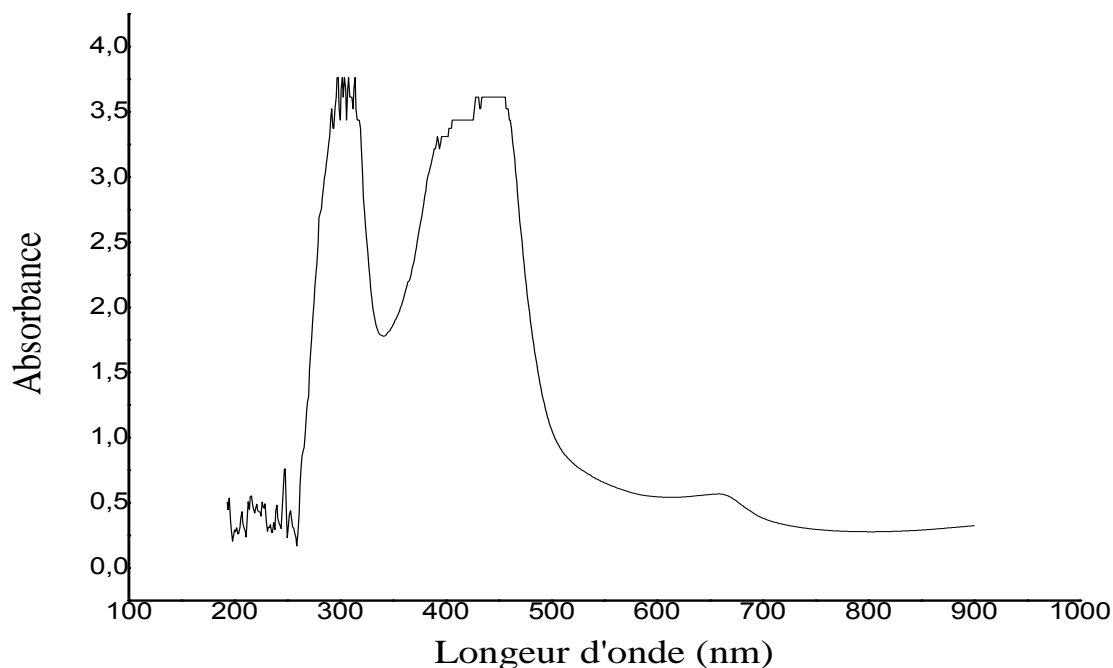
Les spectres électroniques des complexes 7 et 9 avec l'adénine présentent une bande de forte intensité dans la région UV, centrée à 290 nm avec un coefficient d'extinction molaire de 3600 l mol<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> pour le complexe 7 et 3940 l mol<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> pour complexe 9, cette bande attribuée à la transition  $\pi \rightarrow \pi^*$  est également observée dans les spectres des ligands libres. Le déplacement de la position de cette bande vers des fréquences plus élevées confirme la coordination des ligands avec l'ion métallique. En outre, ces complexes ont également une bande de 428 nm pour le complexe 7 et à 411 nm pour le complexe 9, cette bande est affectée à la transition de transfert de charge de ligand -métal (TCLM).

Par ailleurs, le complexe 7 montre deux bandes distinctes à 722 et 580 nm, la position de ces deux bandes est une indication d'une géométrie plane carrée autour du cuivre(II) [41, 53, 54], alors que le complexe 9 affiche une bande unique à 555 nm, cette dernière peut être assignée à la transition  ${}^2E_g \rightarrow {}^2T_{2g}$  et se conforme à une géométrie octaédrique [37, 39, 40].

Les bandes d'absorption observées dans la région 272-289 nm dans les complexes 8 et 10 avec la guanine peuvent être attribuées aux transitions  $\pi \rightarrow \pi^*$  intra-ligand associées aux ligands H<sub>2</sub>dmg et guanine. Ces complexes présentent également une bande à 411 nm (complexe 8) et à 492 nm (complexe 10), cette bande est associée à la transition de transfert de charge ligand- métal (LMCT).

Le spectre des électrons du complexe 8 montre également deux bandes distinctes de faible intensité à 567 et 702 nm, cette dernière étant caractéristique d'une géométrie carrée plane [37, 39, 40]. D'autre part, le spectre du complexe 10 a plusieurs bandes qui sont caractéristiques des transitions d-d et de transfert de charge d'un système d<sup>9</sup>. Par conséquent, une géométrie pyramidale à base carrée est proposée pour ce complexe [26, 55].

Les spectres électroniques des complexes 11 et 12 montrent des bandes nettes dans la région 269-317 nm, ces dernières sont dues aux transitions intra-ligand de  $\pi \rightarrow \pi^*$ . Les bandes localisées à 427 et 443 nm, respectivement, sont attribuées au transfert de charge ligand-métal.



**Figure III.5:** Spectre d'absorption électronique du complexe  $[\text{Cu}(\text{Hdmg})(\text{OPD})(\text{NO}_3)]$  dans DMSO (cuve = 1 cm,  $C = 10^{-3}\text{M}$ )

Le spectre UV-Visible du complexe 11 affiche une bande dont le maximum est de 659 nm avec un coefficient d'absorption molaire de  $540 \text{ l}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$  (tableau III.10). La position de cette absorption est typique de celle d'une géométrie pyramidale à base carrée [56]. Le spectre électronique du complexe 12 montre une bande dont le maximum est situé à 690 nm, cette bande est caractéristique d'une transition d-d similaire à celle de l'ion  $\text{Cu}(\text{II})$  dans un environnement octaédrique déformé [20, 24, 42].

**Tableau III.9:** Données des spectres d'absorption électroniques des ligands

Composé	$\lambda$ (nm)	$\nu$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	$\epsilon$ ( $\text{l mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$ )	Transitions électroniques
Diméthylglyoxime	270	37037	1300	$\pi \rightarrow \pi^*$
	290	34483	100	$\pi \rightarrow \pi^*$
Adénine	286	34965	2800	$\pi \rightarrow \pi^*$
Guanine	300	33333	3450	$\pi \rightarrow \pi^*$
	375	26667	200	$n \rightarrow \pi^*$
Ortho-phénylènediamine	269	37175	2120	$\pi \rightarrow \pi^*$
	305	32787	3410	$\pi \rightarrow \pi^*$

Tableau III.10: Données des spectres d'absorption électroniques des complexes (7-12)

Complexe	$\lambda$ (nm)	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	$\epsilon$ (l mol <sup>-1</sup> cm <sup>-1</sup> )	Transitions électroniques
<b>7</b>	289	34602	3600	$\pi \rightarrow \pi^*$
	311	32154	1360	$\pi \rightarrow \pi^*$
	428	23364	440	transfert de charge
	580	17241	990	d→d
	722	13850	600	d→d
<b>8</b>	289	34602	3200	$\pi \rightarrow \pi^*$
	411	24331	3050	transfert de charge
	567	17637	1940	d→d
	702	14245	1140	d→d
<b>9</b>	290	34483	3940	$\pi \rightarrow \pi^*$
	411	24331	670	transfert de charge
	555	18018	220	d→d
<b>10</b>	272	36765	4000	$\pi \rightarrow \pi^*$
	287	34843	3370	$\pi \rightarrow \pi^*$
	492	20325	640	transfert de charge
	534	18727	620	d→d
	666	15015	630	d→d
	750	13333	630	d→d
<b>11</b>	298	33557	3780	$\pi \rightarrow \pi^*$
	317	31546	3780	$\pi \rightarrow \pi^*$
	443	22573	4900	transfert de charge
	659	15175	540	d→d
<b>12</b>	269	37175	1140	$\pi \rightarrow \pi^*$
	294	34014	840	$\pi \rightarrow \pi^*$
	427	23420	3060	transfert de charge
	690	14493	330	d→d

### III-3-3- Etude électrochimique

Les données électrochimiques des ligands et de leurs complexes ont été enregistrées dans du DMSO, avec du perchlorate de sodium comme électrolyte support. Les résultats des voltampérogrammes cycliques (CV) sont présentés dans les tableaux III.11 et III.12 les voltamogrammes de Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> et [Cu<sub>2</sub>(Hdmg)(Ade)<sub>2</sub>(NO<sub>3</sub>)(H<sub>2</sub>O)] sont illustrés à la figure III.6.

Le voltamogramme cyclique de Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. 3H<sub>2</sub>O montre un pic unique anodique à 0,26 V sans réponse cathodique associée à l'oxydation de Cu(I) en Cu(II).

Le voltamogramme cyclique de la diméthylgloxime indique un processus anodique à E<sub>pa</sub> = -0,56 V et E<sub>pc</sub> = -0,70 V. Les voltamogrammes de l'adénine et de la guanine montrent deux pics anodiques dont les valeurs des potentiels sont de 1,10 et 0,82 V, respectivement ces pics correspondent aux oxydations irréversibles des ligands. De plus, les voltamogrammes de ces ligands présentent également un pic cathodique irréversible avec des valeurs de E<sub>pc</sub> de -0,66

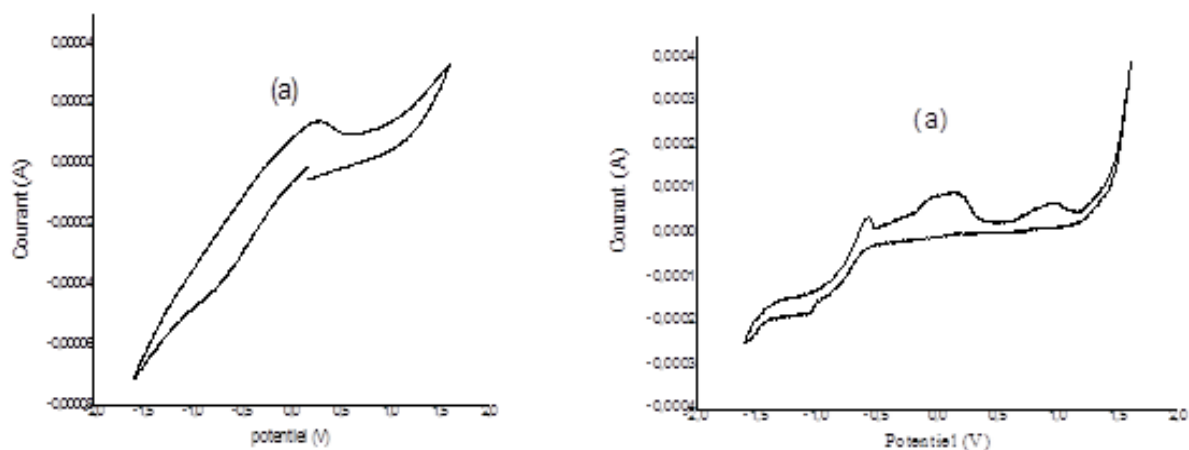
V et -0,65 V, respectivement. Le voltamogramme cyclique de l'OPD dont les valeurs des potentiels anodiques sont : -0,47, 0,38 et 1,14 V, ces pics correspondent à l'oxydation de ce dernier.

En comparant les voltamogrammes cycliques des complexes avec ceux des ligands et du sel de Cu (NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> . 3H<sub>2</sub>O pris comme référence, il est facile de confirmer la présence des ligands et du cation métallique dans les complexes.

Les données expérimentales des complexes 7-10 indiquent un processus de réduction irréversible avec un pic cathodique apparaissant entre -1,08 et -1,37 V et un pic anodique apparaissant entre -0,52 et -0,69 V. Le pic cathodique est dû à la réduction de Cu(I) en Cu(0) [25, 30, 57-60]. De plus, les voltamogrammes cycliques de ces complexes montrent deux pics anodiques sans réponse cathodique associée, le premier pic localisé dans la région 0,13 V - 0,15 V est attribué à l'oxydation de Cu(I) en Cu(II) [25, 30, 43], et le second pic observé dans la région 0,82 V - 1,12 V pourrait être lié à l'oxydation des ligands adénine ou guanine.

**Tableau III.11:** Données électrochimiques des ligands <sup>a</sup>

Composé	E <sub>pa</sub> [V]	E <sub>pc</sub> [V]	ΔE (mV)
Diméthylglyoxim	-0.56	-0.7	140
Adénine	1.1	-	-
	-	-0.66	-
Guanine	0.82	-	-
	-	-0.65	-
Ortho-phénylènediamine	-0.47	-	-
	0.38	-	-
	1.14	-	-
Cu(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> . 3H <sub>2</sub> O	0.26	-	-



**Figure III.6:** Voltammogramme cyclique de (a): Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> et (b): [Cu<sub>2</sub>(Hdmg)(Ade)<sub>2</sub>(NO<sub>3</sub>)(H<sub>2</sub>O)], 10<sup>-3</sup> M, dans le DMSO, 10<sup>-1</sup> M NaClO<sub>4</sub> en utilisant la vitesse 50 mV/s

Les voltammogrammes cycliques des complexes 11 et 12 montrent un processus redox bien défini correspondant à la formation d'un couple Cu(I) / Cu irréversible, le pic anodique à  $E_{pa} = -0,51$  V et le pic cathodique associé à  $E_{pc} = -1,14$  V pour le complexe 11. Pour le complexe 12, le pic anodique est observé à  $E_{pa} = -0,58$  V et le pic cathodique associé à  $E_{pc} = -1,05$  V. Ces complexes présentent aussi trois pics anodiques sans réponse cathodique associée, le premier pic localisé à 0,15 V pour le complexe 11 et à 0,25 V pour le complexe 12, pourrait être attribuée à l'oxydation de Cu(I) en Cu(II), les autres pics pourraient être due à l'oxydation de l'OPD. Le pic d'oxydation de H<sub>2</sub>dmg dans tous les complexes n'est pas bien défini, ceci est probablement dû au chevauchement avec celui relatif à l'oxydation du couple Cu(I) → Cu(0).

Tableau III.12: Données électrochimiques des complexes<sup>a</sup> (7-12)

Complexe	E <sub>pa</sub> [V]	E <sub>pc</sub> [V]	ΔE (mV)
<b>7</b>	-0.52	-1.14	620
	0.15	-	-
	1	-	-
<b>8</b>	-0.69	-1.1	410
	0.15	-	-
	1.1	-	-
<b>9</b>	-	-1.35	-
	-0.56	-1.08	520
	0.13	-	-
	0.82	-	-
<b>10</b>	-0.59	-1.37	780
	0.13	-	-
	1.12	-	-
<b>11</b>	-0.51	-1.14	630
	0.15	-	-
	0.44	-	-
	1.13	-	-
<b>12</b>	-0.58	-1.05	470
	0.25	-	-
	0.59	-	-
	1.17	-	-

**Les références bibliographiques**

- [1] Gachkar L, Yadegari D, Rezaei MB, Taghizadeh M, Astaneh SA and Rasooli I, Food Chem, 102(2007) 898-904.
- [2] Mayachiew P and Devahastin S, Food Science and Technology, 41(2008) 1153-1159.
- [3] Hussain AI Anwar F, Chatha SAS, Jabbar A, Mahboob S and Nigam PS, Brazilian Journal of Micro-biology 41(2010) 1070-1078.
- [4] Ismail H, Lemriss S, Ben Aoun Z, Mhadhebi L, Dellai A, Kacem Y, Boiron P and Bouraoui A, Journal de Mycologie Médicale, 18 (2008) 23-26.
- [5] Ponce AG, Fritz R, del Valle C and Roura SI, Lebensm.-Wiss. u.-Technol, 36 (2003) 679–684.
- [6] Starr EJ, Naidoo M, Hutton AT, Moss JR, Journal of Organometallic Chemistry, 526 (1996) 321-327.
- [7] Serin S, Transition Met Chem, 26 (2001) 300-306.
- [8] Jadhav SS, Kolhe NH, Athare AE, Internat J Pharma and Bio Sciences, 4 (2013) 45-54.
- [9] Zhan SZ, Dai Q, Yuan CW, Transition Met. Chem, 24 (1999) 74-76.
- [10] Bakheit MMS, Satyanarayana S, African, J Pure and Applied Chem, 3 (2009) 170-176.
- [11] Jiang BY, Xie F, Xie JQ, Jiang WD, Hu CW, Zeng XC, J Disper Science and Tech, 25 (2004) 139-147.
- [12] Zhan S, Hu C, Chen X, Meng Q, Lu C, Wang G, Zheng, J Polyhedron, 18 (1999) 2035-2039.
- [13] Caleb Noble Chandar S, Sangeetha D, Arumugham MN, Transition Met Chem, 36 (2011) 211-216.
- [14] Osunlaja AA, Ndahi NP, Ameh, JA African J Biotech, 8 (2009) 4-11.
- [15] Adkhis A, Benali-Baitich O, Djebbar S, Kadri A, Khan M, Bouet G, Synth. React. Met. Org. Chem, 33 (2003) 35-50.
- [16] Saxena VK, Gupta M, Srivastava MN, Synth. React. Inorg. Met-Org. Chem, 26 (1996) 1661-1676.
- [17] Alexander V, J Inorg. Chim, Acta, 204 (1993) 109.

- [18] Cardoso WS, Dias VLN, Costa WM, Rodrigues IA, Marques EP, Sousa AG, Cicero JB, Chaojie Song WBB, Liu H, Aldaléa JZ, Marques LB, *J ApplElectrochem*, 39 (2009) 55-64.
- [19] Das JK, Dash KC, *Transition MetalChemistry*, 12 (1987) 69-73.
- [20] Rabindra Reddy P, Mohan Redday A, *Pro. Indian Acad. Chem. Sci*, 112 (2000) 593-600.
- [21] Mamun MA, Ahmed O, Bakshi PK, Ehsan MQ, *J Saudi ChemSoc*, 14 ( 2010) 23-31.
- [22] Wagner CC, Baran EJ, *Acta Farm. Bonaerense*, 23 (2004) 339-342.
- [23] Wagner CC, María H. Torre MH, Enrique J. Baran L, *J. Pharm*, 27 (2008) 197-202.
- [24] El-Gahami MA, Khafagy ZA, Ali AM, Ismail NM, *J Inorg and Organomet Polymers*, 14 (2004) 117-129.
- [25] Tidjani-Rahmouni N, Bensiradj NH, Djebbar S, Benali-Baitich O, *J MolecStruct*, 1075 (2014) 254-263.
- [26] Rosu T, Negoiu M, Circu V, *Analeleuniversității din București*, 2005.
- [27] Abdel-Rahman LH, Nasser LAE, *Transition Met. Chem*, 32 (2007) 367-373.
- [28] Stanila A, Marcu A, Rusu D, David L, *J Mol.Struct*, 834 (2007) 364-368.
- [29] Masoud MS, Amira MF, Ramadan AM, El-Ashry GM, *J SpectrochimActa*, 69 (2008) 230-238.
- [30] Djebbar-Sid S, Benali-Baitich O, Deloume JP, *J Polyhedron*, 16 (1997) 2175-2182.
- [31] El-Ansary AI, Abdel-Kader NS, *Internat J Inorganic Chmistry*, 2012 (2012) 72-84.
- [32] Ousmane D, Diariatou GS, Mohamed Lamine G, Abdou Salam S, *C.R. Chimie*, 10 (2007) 473-481.
- [33] Sulekh C, Ruchi, KQ, Saroj KS, *SpectrochimicaActa Part A*, 79 (2011) 1326-1330.
- [34] Ahmed AS, Gehad GM, *ThermochimicaActa*, 421 (2004) 151-159.
- [35] Adkhis A, Benali-Baitich O, Khan M A, Bouet G, *Met.Org.Chem*, 30 (2000) 1849-1858.
- [36] Nakamoto K, *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and coordination Compound*, edn. Wiley, New York, 1972.
- [37] Raman N, Pitchaikani Raja Y, Kulandaisamy A, *Indian Academy of Sciences*, 113

- (2001) 183-189.
- [38] Amina A. Soayed and Heba M. Refaat, *J Chilean chemical society*, 58 (2013) 1-9.
- [39] Shakir M, Firdaus F, Hameed S, *Transition Met. Chem*, 20 (1995) 34-37.
- [40] Zahid HC, Arif M, Sarfraz M, *Appl. Organometal. Chem*, 21 (2007) 294-302.
- [41] Sallomi IJ, Shaheen AJ, *polyhedron*, 17 (1998) 1429-1433.
- [42] Sawant VA, Gotpagar SN, Yamgar BA, Sawant SK, Kankariya RD, Chavan SS, *SpectrochimicaActa Part A*, 72 (2009) 663-669.
- [43] Mohamadou A, Dechamps-olivier I, Barbier JB, *Polyhedron*, 13 (1994) 3277-3283.
- [44] Zaworotko MJ, Hammud HH, Kabbani A, Mcmanus GJM, Ghannoum AM, Masoud MS. *J Chem crystalloger*, 39 (2009) 853-863.
- [45] Masoud MS, Soayed AA, Ali AE, *SpectrochimicaActa Part A*. 60 (2004) 1907-1915.
- [46] Yuste C, Ferrando JS, Cangussu D, Fabelo O, Ruiz-pérez C, Marino N, Munno DG, Stiriba S, RuizGarcía R, Cano J; Lloret F, Julve M, *InorganicaChimica Acta*, 363(2010) 1984-1994.
- [47] Ferrando JS, Castellano M, Yuste C, Lloret F, Julve M, Fabelo O, Ruiz-pérez C, Stiriba S, RuizGarcía R, Cano J, *InorganicaChimica Acta*, 363(2010) 1666-1678.
- [48] Rehman SU, Rehman S, Ikram M, F Ullah F, *Journal of Saudi chemical society*, 17 (2013) 353-359.
- [49] Chandra S, Ruchi, Qanungo K, Sharma SK, *Spectrochimica Acta Part A*, 79(2011) 1326-1330.
- [50] Sharma RP, Saini A, Singh S, Venugoplalan P, Ferretti V, *Journal of Molecular Structure*, 979 (2010) 128-135.
- [51] Mohamed AE, Zaher AK, Azza MM, Ali J, Nabwia MI, *Journal of Inorganic and Organometallic. Polymers*, 14 (2004) 117-129.
- [52] Minhui He, Zhang Wu, Zhaowen Yu, *InorganicaChimica Acta*, 363 (2010) 3619-3623.
- [53] Zafar AS, Shabana N, Shahid M, Khalid M, *Spectrochimica Acta Part A*, 78(2011) 1386-1391.
- [54] Antonijević–Nikolić M, Antić-Stanković J, Tanasković SB, Korabik MJ, Gojgić-Cvijović G, Vučković G, *Journal of Molecular Structure*, 1054-1055 (2013) 297-306.

- [55] Vančo J, Marek J, Trávníček Z, Račanská E, Muselik J, Švajlenová O, Journal of Inorganic Biochemistry, 102 (2008) 595-605.
- [56] Mukesh C, Patel RN, Awat SP, Journal of Molecular Structure, 1060 (2014) 197-207.
- [57] Gomila A, Douziech B, Cosquer N, Poule NL, Michaud F, Gomez GJ, Mest YL, Conan F, Inorganica Chimica Acta, 411 (2014) 67-76.
- [58] Riyaanto, Rozali OM, Salimon J, The Malaysian journal of Analytical Sciences, 11 (2007) 379-387.
- [59] Zanello P, Vigato PA, Mazzocchin GA, Transition Met. Chem, 7 (1982) 291-293.
- [60] Ganesan R and Viswanathan, Bulletin of the Calalysis Society of India, 2(2003) 1-8.

*APPLICATION BIOLOGIQUE*

*CHAPITRE I : ACTIVITES ANTIBACTERIENNE  
ET ANTIFONGIQUE DES COMPLEXES*

### **I-1 Introduction**

La chimie des métaux de transition dans les processus biologique est une discipline assez jeune mais qui connaît actuellement un essor particulier. En effet, ces dernières décennies ont vu un grand nombre de scientifiques concentrer leur attention et leurs efforts sur l'étude des propriétés antimicrobiennes et anti-tumorales des complexes métalliques.

Un nombre importants de complexes des métaux de transitions ont été synthétisés, et l'objectif principal de cette préparation est d'avoir des complexes actifs contre les microorganismes et les rendent sensibles mais entraînant un minimum de toxicité et donc d'effets secondaires.

La lutte contre les bactéries constitue une nécessité pour protéger l'état de santé de l'humanité. Mais malheureusement les bactéries sont en développement génétique permanent, cette caractéristique leur permet d'acquérir une résistance aux antibiotiques. Pour ces raisons, la demande pour de nouveaux et de meilleurs composés chimiques ayant une activité antimicrobienne est aujourd'hui un domaine important de la recherche [1].

Aujourd'hui, un bon nombre de complexes sont d'excellents composés pour traiter les infections bactériennes Gram positif et négatif, les infections mycobactériennes telle que la tuberculose, ou encore les virus les plus virulents tel que le HIV, bien des complexes sont anti-inflammatoires, antifongiques et anticonvulsivants [2].

### **I-2 Les micro-organismes**

Les micro-organismes aussi appelés microbes, germes et protistes forment un ensemble d'organismes vivants microscopiques, invisibles à l'œil nu. C'est leur seul point commun, car ils diffèrent et varient par leur morphologie, leur physiologie, leur mode de reproduction et leur écologie. Les microorganismes peuplent tout notre environnement. Ils sont présents dans l'air, dans l'eau ainsi que sur tous les objets qui nous entourent [3].

On retrouve donc sous le terme « microorganismes » :

**-Bactéries** (bacteria et archaea, procaryotes)

**-Mycètes** (levures et moisissures, eucaryotes)

La morphologie microscopique de ces microorganismes est présentée ci-dessous (figure I.1).



**Figure I.1:** Image microscopique des différents micro-organismes utilisés

Les micro-organismes sont présents dans toute la structure de la taxonomie. Il est possible de distinguer d'une part les micro-organismes procaryotes qui ne possèdent pas de noyau comme les bactéries et les Archaea, et d'autre part les micro-organismes eucaryotes possédant un noyau. Les eucaryotes microscopiques comprennent les champignons comme les levures. Les micro-organismes sont souvent décrits comme unicellulaires, quelques protistes unicellulaires sont visibles à l'œil nu et quelques espèces multicellulaires sont microscopiques.

Les micro-organismes peuvent aussi être la cause de nombreuses maladies comme la peste, la tuberculose et le charbon, les protozoaires responsables de maladies comme le paludisme, la maladie du sommeil et la toxoplasmose et enfin les champignons qui provoquent des maladies telles que la teigne, la candidose ou histoplasmose. D'autres maladies comme la grippe ; la fièvre jaune ou le SIDA sont causés par des virus pathogènes [4].

### **I-2-1 Les bactéries**

Une bactérie est un être unicellulaire (procaryote) de petite taille, de morphologie variable qui présente des caractéristiques propres.

La taille moyenne des cellules bactériennes est de 0.5 à 1  $\mu\text{m}$ , mais il existe certaines bactéries ayant une taille de plus de 50  $\mu\text{m}$ . Les cellules eucaryotes ont un diamètre allant de 5 à 20  $\mu\text{m}$  [5]. Le poids d'une bactérie est d'environ  $10^{-12}$  g. Elle contient 70% d'eau. Rapporté au poids sec, une bactérie est constituée de protéines (55%), de lipides (10%), de lipopolysaccharides (3.5%), de peptidoglycane (3.5%), de ribosomes (4%), d'ARN (20%) et d'ADN (3%).

Parmi les composés de bactérie (voir figure I.2) il y a la paroi cellulaire qui donne la forme à la bactérie et la protège de la lyse osmotique. Elle présente des constituants qui contribuent aux pouvoirs pathogènes. Elles protègent contre les substances toxiques, c'est le site d'action des antibiotiques.

La structure de la paroi varie selon les bactéries et conditionne leur aspect après la coloration de Gram, après la coloration on distingue deux types de bactéries : bactéries gram positif (bleu-violet), et bactérie à Gram négatif (rose) [6-8].

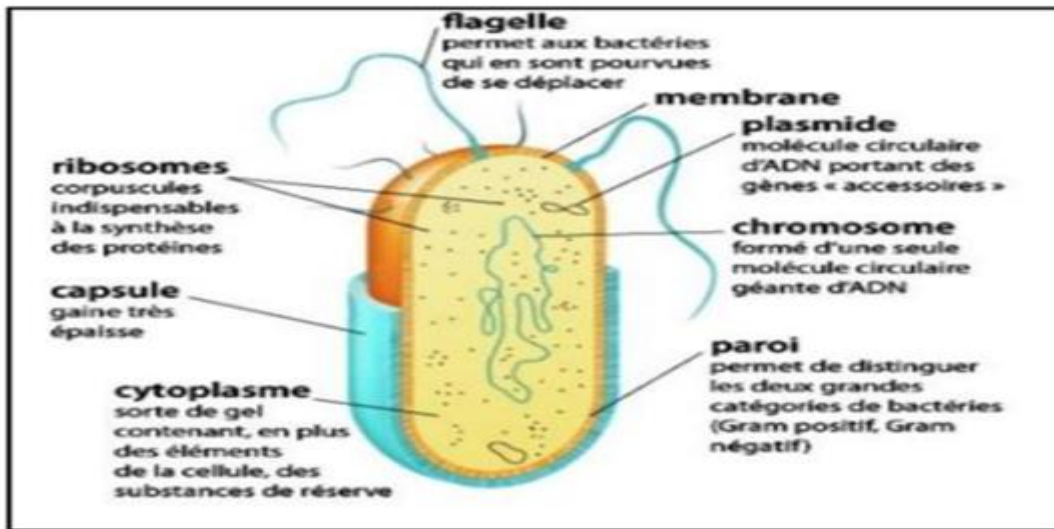


Figure I.2: Structure générale d'une bactérie

### Bactéries utilisées pour l'activité antibactérienne

#### ➤ Bactéries à Gram positif

Les bactéries à Gram positif (Gram<sup>+</sup>) ont une structure uni-membranée constituée de :

- une couche composant la paroi cellulaire.
- l'espace périplasmique.
- la membrane plasmique.

La couche des bactéries à Gram<sup>+</sup> est très épaisse contrairement à celle des bactéries à Gram<sup>-</sup>.

La bactérie à Gram<sup>+</sup> utilisée dans ce travail est :

#### *Bacillus cereus*

C'est une bactérie appartenant au genre *Bacillus*. Elle est responsable de toxi-infections caractérisées par des symptômes diarrhéiques et d'intoxinations se traduisant par des symptômes émétiques. Il s'agit d'un bâtonnet à coloration Gram positive, sporulant et aéro-anaérobie facultatif.

Les espèces du groupe *Bacillus cereus* sont caractérisées par une température optimale de croissance de 30-37 °C mais elles sont capables de croître de 4 °C à 50 °C selon les espèces (55 °C pour certaines souches). Ces caractéristiques les rendent particulièrement résistantes à la chaleur, le froid, la déshydratation, l'action des désinfectants et des substances bactéricides.

➤ **Bactéries à Gram négatif**

Les bactéries à Gram négatif (Gram<sup>-</sup>) ont une structure bimembranée constituée de :

- la membrane externe.
- l'espace périplasmique, comportant notamment la paroi.
- la membrane plasmique.

La distinction entre bactéries à Gram positif et bactéries à Gram négatif repose sur une différence de composition pariétale. En effet, la paroi des bactéries à Gram<sup>+</sup> est riche en acide teichoïque, contrairement aux parois des bactéries à Gram<sup>-</sup> qui sont plus riches en lipide.

La bactérie à Gram<sup>-</sup> utilisée dans ce travail est :

***Escherichia coli***

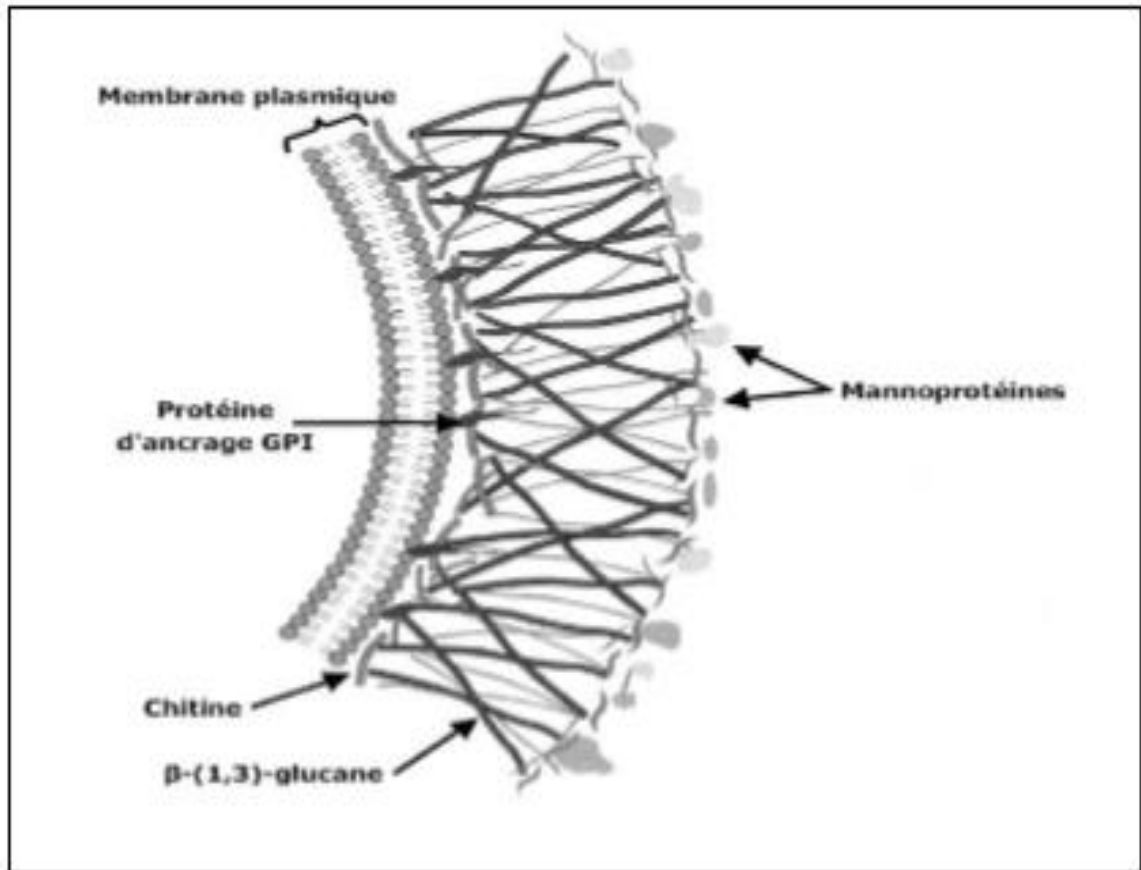
C'est une bactérie intestinale à Gram<sup>-</sup>, appelée également *colibacille*. Elle compose 80 % de la flore intestinale chez l'homme. Elle a été découverte en 1885 par Theodor Escherich. La plupart des souches d'*Escherichia coli* sont inoffensives, certaines sont pathogènes. La bactérie *Escherichia coli* est souvent responsable d'intoxications alimentaires collectives, ainsi que d'infections urinaires.

C'est une bactérie en forme de bâtonnets, elle se réplique très rapidement à 37 °C, toutes les 20 minutes, ce qui lui permet de multiplier facilement l'ADN ou de synthétiser des protéines.

**I-2-2 les champignons**

Les champignons, ou les mycètes, sont des organismes eucaryotes uni-ou pluricellulaires, incluant des espèces macroscopiques (macromycètes) et d'autres microscopiques (micromycètes) d'aspect filamenteux ou lévuriforme. Ces derniers peuvent devenir visibles lorsque leur développement est important. Ces champignons sont appelés couramment « moisissures », véritables agglomérats de filaments mycéliens et d'organes fructifères capables de coloniser des substrats très divers (végétaux, papier, cuir, murs.....). Il s'agit d'organismes hétérotrophes (nécessitant une source de carbone et d'azote pour leur développement).

L'enveloppe de la cellule fongique est constituée d'une paroi et d'une membrane, tout comme la cellule végétale ; la paroi fongique est composée à 80% de polysaccharides antigéniques et est formée de trois couches (figure I.3) [9].



**Figure I.3:** Structure de la paroi cellulaire et de la membrane cytoplasmique d'une cellule fongique

### Les champignons utilisés pour l'activité antifongique

#### -*Candida albicans*

Les *Candida* sont des micromycètes, c'est-à-dire des champignons microscopiques. Ce sont des organismes eucaryotes appartenant au règne des champignons, au phylum des Ascomycètes. Le genre *Candida* comprend environ 200 espèces dont les plus rencontrées en pathologie humaine sont : *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. parapsilosis*, *C. kefyr* et *C. dubliniensis* [10].

*Candida albicans* est l'espèce de levure la plus importante et la plus connue du genre *Candida*, c'est un organisme vivant à l'état naturel dans les muqueuses de l'être humain. On le retrouve chez 80 % de la population, et il n'entraîne habituellement aucune maladie ou symptôme en particulier. Dans certains cas, il peut devenir pathogène et provoquer une candidose, une infection fongique lorsque ce champignon atteint des organismes fragilisés dont les défenses immunitaires sont diminuées, comme chez les personnes porteuses du virus du SIDA ou les patients sous traitement immunosuppresseurs (dans le cadre de maladies auto-immunes, de traitements pour des cancers ou après une greffe).

***Aspergillus niger***

L'*Aspergille niger*, est un champignon filamenteux ascomycète de l'ordre des Eurotiales. C'est une des espèces les plus communes du genre *Aspergillus* qui apparaît sous forme d'une moisissure de couleur noire sur les fruits et légumes. L'*Aspergille niger* est un mycète mésophile : sa température de croissance optimale est de 20-40 °C, avec une bonne croissance à 37 °C. Il peut survivre à 60 °C, mais, dans les jus de fruits par exemple, il ne survit pas lorsqu'il est exposé à une température de 63 °C pendant 25 minutes.

**I-3 Les agents antimicrobiens testés**

**Les complexes synthétisés:** ont été préparés à 10 mg/ml.

**L'huile essentielle de thym (HET) :** nous avons utilisé de l'huile essentielle de thym (*Thymus vulgaris*) commerciale 100% pure, référencée : THILL-S NR1, SDZ et certifiée par Ecocert SAS F 32600(ISO). Cette huile est naturelle, issue de l'agriculture biologique, achetée à la société française FLORAME. Elle a été conservée en position verticale, à l'obscurité et au frais (réfrigération). L'huile essentielle de *Thymus vulgaris* n'étant pas miscible à l'eau, il était nécessaire d'utiliser un émulsifiant pour la réalisation de dilutions de cette huile. Il s'agit du Diméthylsulfoxyde.

**L'acide citrique**

Nous avons utilisé de l'acide citrique issu de processus industriel qui se présente sous forme de cristaux blanchâtres. La dilution de l'acide est réalisée dans de l'eau distillée stérilisée.

**I-4 Mécanismes d'action des complexes**

De nombreuses études ont porté sur le mécanisme d'action des complexes métalliques notamment le cis-platine [11, 12]. Il a été montré que le complexe reste dans son état neutre, il entre ensuite dans la cellule vivante par diffusion passive à travers la membrane. La diminution de la concentration en ions chlorure facilite son hydrolyse en complexes très réactifs.

Les composés très électrophiles obtenus par l'hydrolyse peuvent réagir avec divers nucléophiles cellulaires, comme l'ARN, l'ADN, les protéines, le glutathion ou la méthionine. Parmi ces composants cellulaires, les cibles principales sont les atomes d'azote des bases puriques et pyrimidiques de l'ADN, c'est à dire les atomes N7 et N1 de l'adénine, N3 de la cystéine et N7 de la guanine. Il a été démontré que l'ADN est la cible la plus préférée pour la plupart des activités biologiques anti-cancer et des thérapies antivirales [13].

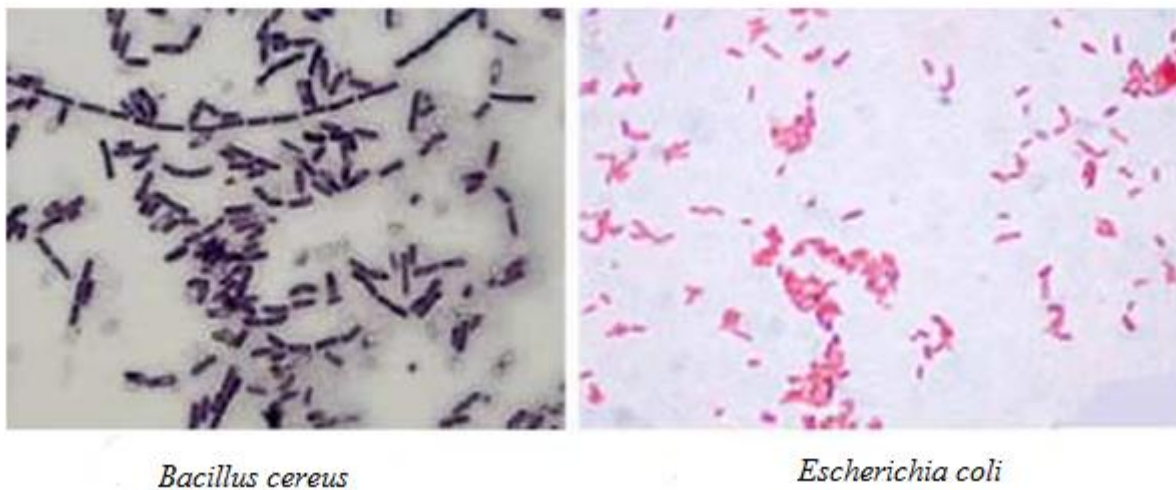
En particulier, le cuivre et ses ligands ont été largement étudiés en raison de leurs fortes interactions avec l'ADN via des associations de surface ou intercalations puis de clivage de l'ADN à travers des mécanismes d'hydrolyse ou d'oxydation [14].

Selon l'étude de Santoyo et coll. [15], un large éventail d'activités biologiques a été attribué au complexe de cuivre, en l'occurrence les activités antibactérienne, antifongique, antioxydante et anticancéreuse.

## I-5 Etude préliminaire (screening)

### I-5-1 Confirmation des souches bactériennes

Les souches bactériennes testées sont des souches pures conservées dans le milieu PCA (Plate Count Agar) à 4°C. Chacune des deux souches a été repiquée sur le milieu MH et incubé à 37°C afin d'obtenir des cellules jeunes de 15 à 18 heures. Une coloration simple au bleu de méthylène et une coloration différentielle de Gram ont été réalisées suivis d'une observation microscopique dans le but de déterminer : la forme, la taille, le mode d'agencement des cellules ainsi que le type de Gram (figure I.4).



**Figure I.4:** Résultats de la coloration de Gram observée au Gx1000 des deux souches étudiées

### I-5-2 Confirmation des souches fongiques

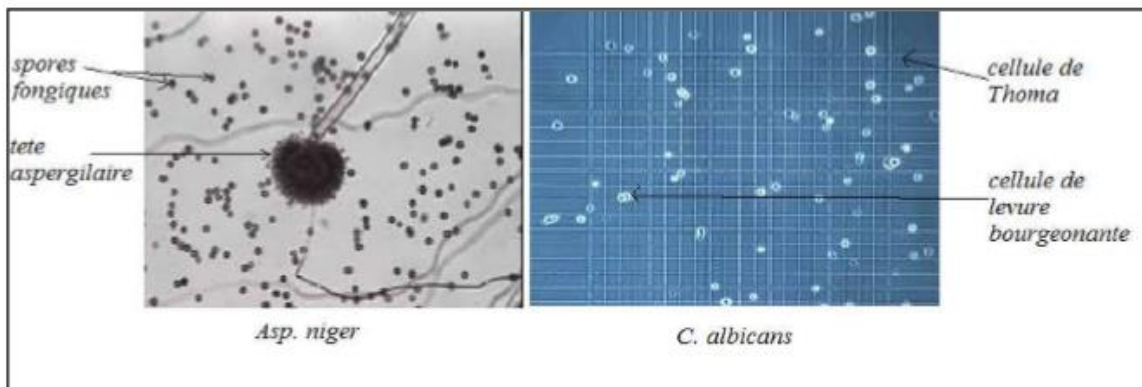
L'identification des souches fongiques fait appel aux caractères cultureux (identification macroscopique) et à la morphologie (observation microscopique) de la souche isolée à l'état pur [16].

L'examen macroscopique d'*Asp. niger* et de *C. albicans* a été fait sur milieux Sabouraud incubés à 25°C et à 37 °C, respectivement.

Les colonies de *C. albicans* sont plates, luisantes, crémeuses et de couleur blanc crème.

*Asp. niger* forme des colonies atteignant 4 à 5 cm de diamètre en 7 jours. La colonie est d'abord blanche et translucide puis devient noire en sporulant.

Un prélèvement d'un fragment mycélien et d'une colonie de levure est fait, puis, les échantillons sont placés entre lame et lamelle et observés au microscope photonique au G×400 (figure I.5).



**Figure I.5:** Photos observées au G×400 montrant l'aspect microscopique des souches fongiques testées

## I-6 Résultats et discussions

### I-6-1 Résultats du témoin négatif

Si les complexes doivent être soumis aux essais biologiques, la toxicité du solvant peut également être critique car même en traces, le solvant ne devrait pas empêcher le procédé biologique. L'attention doit également être prêtée aux interactions possibles entre le solvant et les corps dissous pendant que le solvant peut réagir avec certains composés pour causer la dissociation, la déshydratation ou l'isomérisation de ces complexes [17].

Pour cela, le DMSO a été testé comme solvant. Les résultats montrent qu'il est approprié et ne présente aucun effet sur la croissance normale des souches microbiennes (Figure I.6).



**Figure I.6:** Effet du DMSO sur les bactéries étudiées (A) *B. cereus* (B) *E. coli*

Ainsi, l'effet antimicrobien additionnel éventuel du DMSO se trouvant dans les échantillons serait nul.

### I-6-2 Résultats du témoin positif

L'antibiogramme a pour but de prédire la sensibilité d'un microorganisme vis-à-vis d'un ou de plusieurs antibiotiques. Cette sensibilité est exprimée par l'apparition des zones d'inhibition autour des disques. Le choix des antibiotiques est lié à leur fréquence d'utilisation en milieu hospitalier. Les résultats sont illustrés par les photos présentées dans la figure I.7.

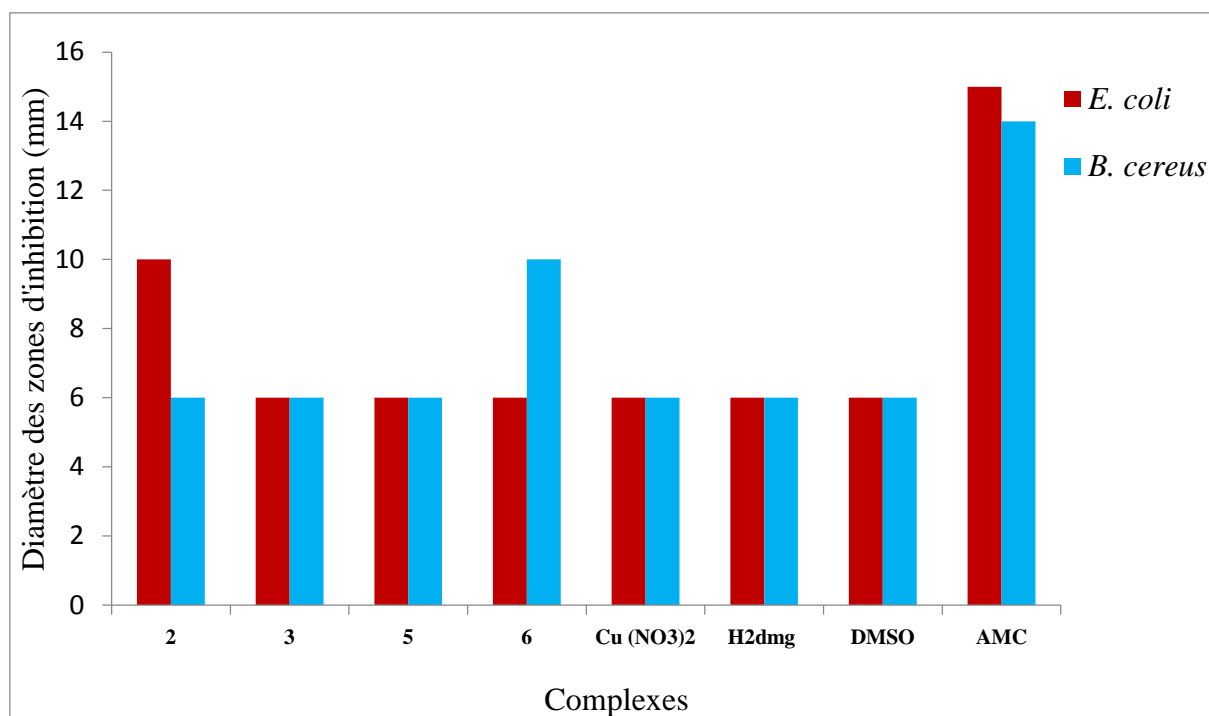


**Figure I.7:** Effet de l'antibiotique de référence sur les bactéries étudiées (A) *E. coli* (B) *B. cereus*

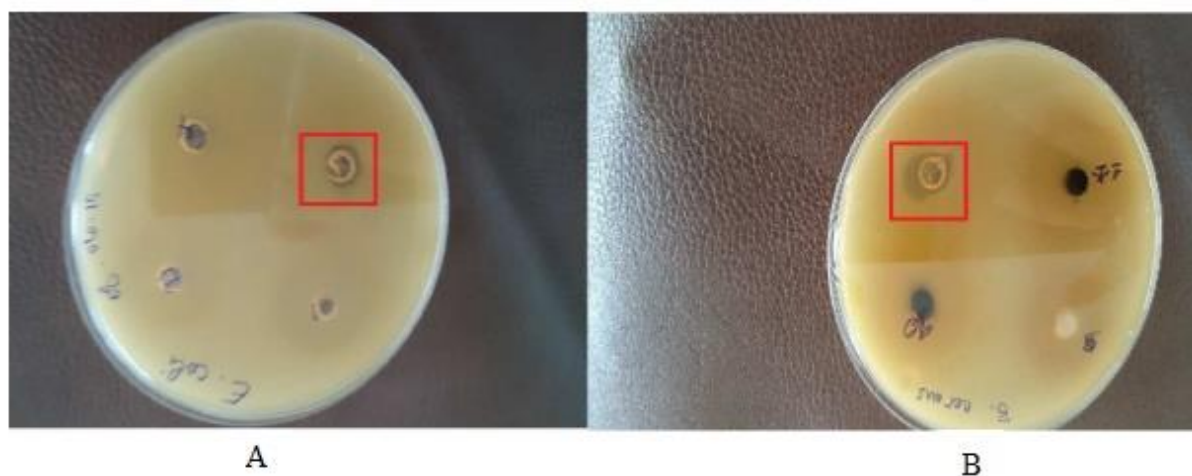
### I-6-3 Résultats des complexes

Les résultats obtenus par la méthode de diffusion sur gélose réalisée à l'aide de cibles bactériennes sont présentés sur la figure I.8.

D'après les résultats obtenus, parmi les complexes de cuivre testés à la concentration de 10 mg / ml, seuls les complexes 2 et 6 se sont avérés actifs contre les bactéries par rapport à l'antibiotique ampicilline (AMC) utilisé comme contrôle positif. Aucun effet supplémentaire n'a été démontré par le solvant DMSO testé simultanément. La bactérie Gram négative a été révélée sensible (diamètre de la zone d'inhibition d'environ 10 mm) au complexe 2, tandis que la bactérie Gram positive *B. cereus* a été inhibée par le complexe 6 (diamètre de la zone d'inhibition d'environ 10 mm) (figure I.9). Pahontu et coll. [18], ont rapporté que les complexes de cuivre ont une activité bactériostatique réduite dans les limites de concentrations de 0,5 à 10,0 mg / ml pour les bactéries gram-positives et gram-négatives.



**Figure I.8:** Valeurs du diamètre de la zone d'inhibition (mm) obtenues pour les complexes testés contre *E. coli* (Gram<sup>-</sup>) et *B. cereus* (Gram<sup>+</sup>)



**Figure I.9:** Effet inhibiteur des complexes sur la croissance des bactéries testées (A) *E. coli* (complexe 2) et (B) *B. cereus* (complexe 6)

Tous les ligands utilisés ont été montrés inactifs contre les deux bactéries testées. Cette activité pourrait être due à la neutralité de ces deux complexes qui est responsable de l'augmentation du caractère lipophile de ces derniers, ce qui favorise leur pénétration à travers la couche lipidique des membranes bactériennes et bloque les sites de fixation des métaux dans les enzymes des microorganismes [19, 20].

Ces complexes perturbent également le processus de respiration de la cellule et bloquent ainsi la synthèse des protéines, ce qui limite la croissance des micro-organismes [21]. En conséquence, on peut dire que la complexation favorise l'activité antibactérienne qui peut être expliquée par la théorie de la chélation [22]. La chélation réduit de manière significative la polarité de l'ion métallique en raison du partage partiel de sa charge positive avec les groupes donneurs présents dans les ligands à l'intérieur du cycle chélate formé par coordination. Le complexe 1 est également neutre mais ne présente aucune activité antimicrobienne sur les souches testées, contrairement aux complexes 2 et 6.

De nombreuses études portant sur le mécanisme d'action des complexes sur les bactéries ont montré que ces composés pénètrent souvent dans la cellule vivante par diffusion passive à travers la membrane. Une masse molaire importante de ces composés et l'encombrement stérique entraînent une diminution ou une absence de diffusion en milieu solide [23]. Ce phénomène peut expliquer l'absence de diffusion du complexe 1 qui a la plus grande masse molaire avec une structure cyclique.

Une autre hypothèse expliquant l'absence de l'activité du complexe 1 serait que celui-ci traverse la membrane par diffusion passive mais ne réagisse pas avec le système nucléaire de la bactérie. Les complexes de cuivre ont été largement étudiés en raison de leurs fortes interactions avec l'ADN. Récemment, Ebrahimipour et coll. [24], ont rapporté que la liaison des complexes de cuivre à l'ADN présentait une cellule bactérienne endommageant le mode intercalaire.

De plus, la présence des groupes donneurs d'électrons ( $\text{COO}^-$ ,  $\text{NO}_3^-$  et  $\text{H}_2\text{O}$ ) dans ces complexes a également joué un rôle dans l'amélioration de l'activité inhibitrice. D'autres facteurs, tels que la solubilité, la conductivité et le moment dipolaire [25, 26], ainsi que la nature des parois bactériennes, pourraient être des raisons possibles de cette activité.

Les données d'investigation antifongiques des composés sont montrées sur la figure I.10.

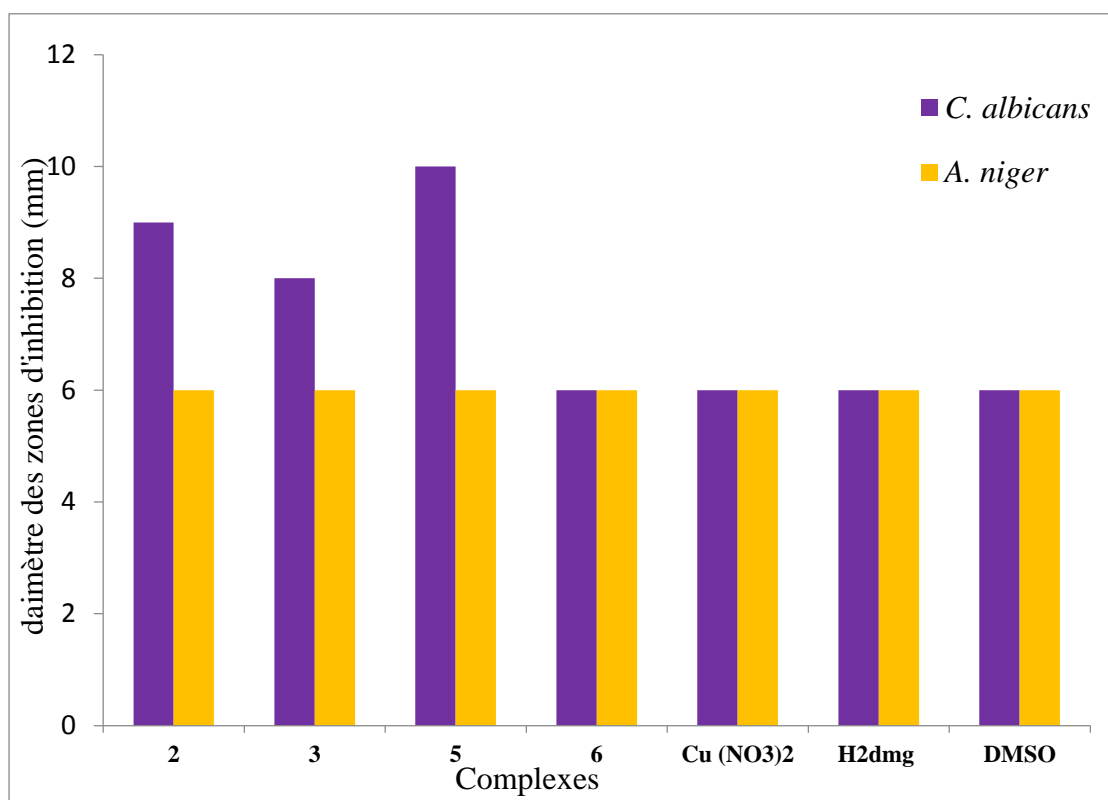
En ce qui concerne l'activité antifongique, peu de composés présentent une inhibition de la croissance contre *Candida albicans*, alors qu'aucun effet n'a été révélé contre *Aspergillus niger*. En effet, les complexes de cuivre 2 et 5 ont affiché un effet fongistatique contre *C. albicans*, affichant une zone de diamètre d'inhibition autour de 9 et 10 mm, respectivement. Alors qu'un faible effet inhibiteur a été observé avec le complexe 3 sur la même souche fongique. Nos observations sont similaires à celles d'Urquiza et coll. [27], qui ont démontré que les complexes de cuivre inhibent *C. albicans*.

Aucun effet n'a été observé par les ligands et le DMSO contre *Candida albicans* et *Aspergillus niger* testés, ce qui explique que la complexation pourrait être responsable de l'activité antifongique de ces complexes.

Le glutamate ou l'arginine qui compose les complexes 2, 3 et 5 sont des acides aminés avec une chaîne latérale chargée. Cette charge leur permet d'avoir une liaison électrostatique avec certains constituants de la membrane de *Candida albicans* (protéines notamment) et modifie la perméabilité de cette membrane.

Par ailleurs, les groupes fonctionnels de ces complexes, tels que le groupe OH, peuvent réagir avec les enzymes membranaires et dégrader la membrane plasmique de la levure.

Une autre hypothèse pouvant expliquer l'activité antifongique des complexes 2 et 3 contre *Candida albicans* est la suivante: ces complexes avec le glutamate (ligand lié au métal par le groupe aminé) sont acides (groupe COOH non déprotoné lors de la complexation), ils peuvent être passifs et diffuser à travers la membrane plasmique. À l'intérieur de la cellule, ils acidifient le cytoplasme après dissociation et conduisent à des mécanismes régulateurs énergivores qui affaiblissent le champignon.

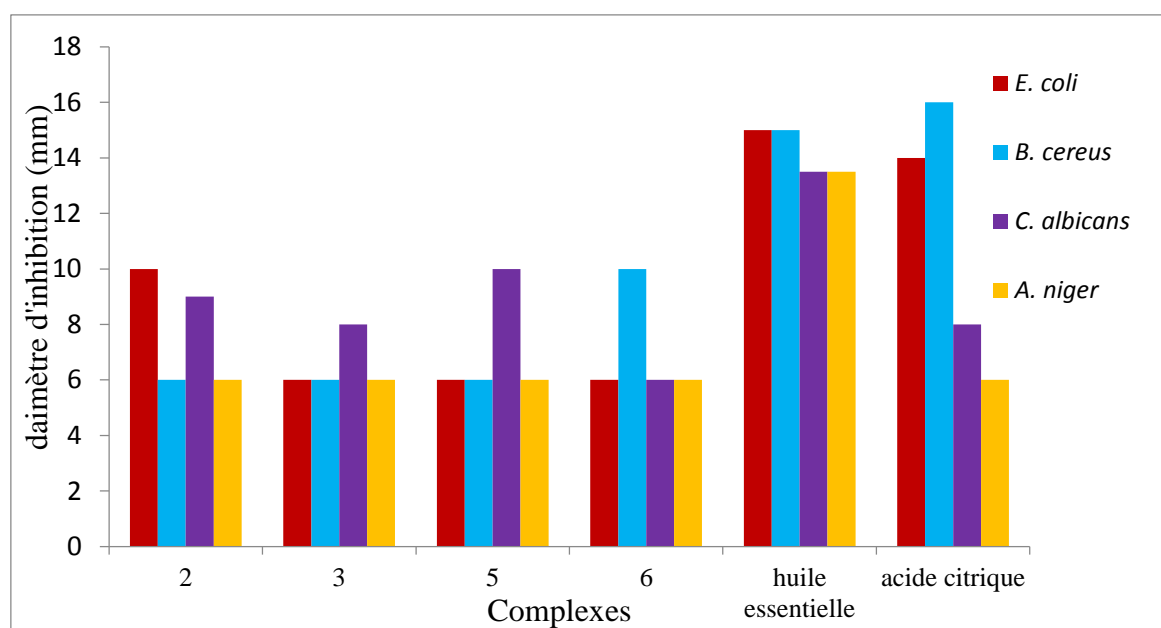


**Figure I.10:** Valeurs du diamètre de la zone d'inhibition (mm) obtenues pour les complexes testés contre *C. albicans* et *A. niger*

Les résultats obtenus sur l'activité antimicrobienne des complexes synthétisés 2, 3, 5 et 6 ont montré que l'activité de ces derniers sont comparables à celle des composés naturels (huile essentielle de thym et d'acide citrique). Ces résultats sont illustrés à la figure I.11.

Ces résultats indiquent notamment que la sensibilité des bactéries et des champignons aux complexes de cuivre est comparable à celle de l'huile essentielle et de l'acide citrique.

De plus, l'huile essentielle de thym semble être plus active que celles de l'acide citrique et des complexes. Récemment, Melo et al [28], ont démontré que l'huile essentielle de thym inhibe significativement la croissance de plusieurs espèces bactériennes: *Escherichia coli*, *Salmonella Typhimurium* et *Staphylococcus aureus*. L'activité antimicrobienne de tous les complexes étudiés pourrait également s'expliquer par le processus de chélation / coordination qui entraînera la réduction de la fonction cellulaire.



**Figure I.11:** Comparaison entre les activités antimicrobiennes obtenues pour des complexes sélectionnés et les composés naturels disponibles dans le commerce. Les complexes 2, 3, 5 et 6 ont été testés à la même concentration (10 mg / ml), tandis que l'huile essentielle du thym et de l'acide citrique ont été dilués à un ratio optimal de 1: 8 et 1:10 (v:v) respectivement

*CHAPITRE II : ACTIVITE ANTIOXYDANTE  
DES COMPLEXES*

## II-1 Introduction

Notre organisme a besoin d'énergie pour fonctionner correctement. Les cellules transforment les nutriments apportés par l'alimentation en énergie et en eau. Cette transformation génère environ 2% de molécules d'oxygène. L'oxygène peut s'avérer délétère en raison de son caractère oxydant, il est à l'origine de la formation de dérivés plus réactifs appelés radicaux libres.

De nos jours, Il existe un intérêt croissant vis-à-vis de la biologie des radicaux libres. Ce n'est pas seulement dû à leur rôle dans des phénomènes aigus tels que le traumatisme ou l'ischémie, mais aussi à leur implication dans de nombreuses pathologies chroniques associées au vieillissement tels que le cancer, les maladies cardiovasculaires et inflammatoires et la dégénérescence du système immunitaire [29].

Le potentiel antioxydant d'un composé peut être déterminé sur la base de son activité de piégeage d'un radical libre et stable contenant un électron célibataire dans sa structure : 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl (DPPH) tel que décrit par Sadhu et coll. [30].

Dans ce chapitre, l'activité antioxydante des complexes synthétisés a été déterminée en utilisant le système 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl (DPPH). Les antioxydants réagissent avec le radical libre stable DPPH (couleur violet foncé) et le convertissent en DPPH jaune. Le degré de décoloration indique le potentiel de piégeage des radicaux libres de l'échantillon / antioxydant.

## II-2 Définition des antioxydants

Les antioxydants sont des molécules qui agissent contre l'oxydation causée par les radicaux libres, ils possèdent un pouvoir réducteur par leurs capacités à transmettre leurs électrons à un oxydant afin de le rendre plus stable et donc moins réactif.

Les antioxydants peuvent être des enzymes ou de simples molécules. Certains sont produits par l'organisme, ce sont les antioxydants endogènes, ou proviennent de l'alimentation ou la médication, et sont donc exogènes.

On distingue deux types d'antioxydants:

### II-2-1 Antioxydants naturels

Deux catégories différentes d'antioxydants naturels peuvent être distinguées. Premièrement, un certain nombre d'enzymes issu des protéines tels que, la superoxydedismutase (SOD), le glutathion peroxydase, et d'autres nutriments et constituants de l'organisme. Le second groupe est obtenu à partir de l'alimentation; le tocophérol (vitamine E), les caroténoïdes et l'acide ascorbique (vitamine C), ce dernier est une vitamine hydrosoluble, sensible à la chaleur, aux ultraviolets et à l'oxygène. C'est un antioxydant puissant, capable de piéger /

neutraliser à des concentrations très faibles les espèces réactives de l'oxygène. Ses activités biologiques antioxydantes viennent de son potentiel réducteur puissant ( $E^\circ = -0,29 \text{ V}$ ) [31].

### II-2-2 Antioxydants synthétiques

Dans l'industrie alimentaire, les antioxydants synthétiques, tel que le butylhydroxyanisole (BHA), butylhydroxytoluène (BHT), gallate propylée (PG) et le tétra-butylhydroquinone (TBHQ), sont largement utilisés parce qu'ils sont efficaces et moins chers que les antioxydants naturels.

Le BHT et BHA sont des antioxydants phénoliques synthétiques hautement actifs qui agissent en inhibant la chaîne de réactions d'initiation et en réduisant de la prooxidation des acides gras insaturés [32]. Malgré leur forte activité antioxydante, l'excès de ces antioxydants synthétiques peut être toxique, peut être responsable de plusieurs mutagénicités et peut même présenter un danger pour la santé humaine [33].

### II-3 Définition des radicaux libres

Un radical libre est une espèce chimique possédant un électron célibataire qui lui confère une réactivité vis-à-vis d'autres molécules. Celle-ci est variable selon la nature du radical. En biologie, les radicaux libres sont formés le plus souvent par gain d'électron à partir de l' $O_2$ . Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) regroupent l'ensemble des dérivés radicalaires de l'oxygène dont les plus importants sont l'oxygène singulet ( $O_2^\cdot$ ), le radical hydroxyle ( $OH^\cdot$ ) et le radical peroxy ( $ROO^\cdot$ ), mais également les composés non radicalaires comme  $ROOH$ ,  $H_2O_2$  et  $IO_2$  [34]. Ces derniers sont utilisés par les cellules phagocytaires de l'organisme (les macrophages) pour combattre les agents infectieux tels que les bactéries et les virus. Toutefois, les bienfaits de ces composés hautement toxiques ne restent pas sans conséquence principalement pour les structures biologiques des cellules (protéines, lipides, ADN).

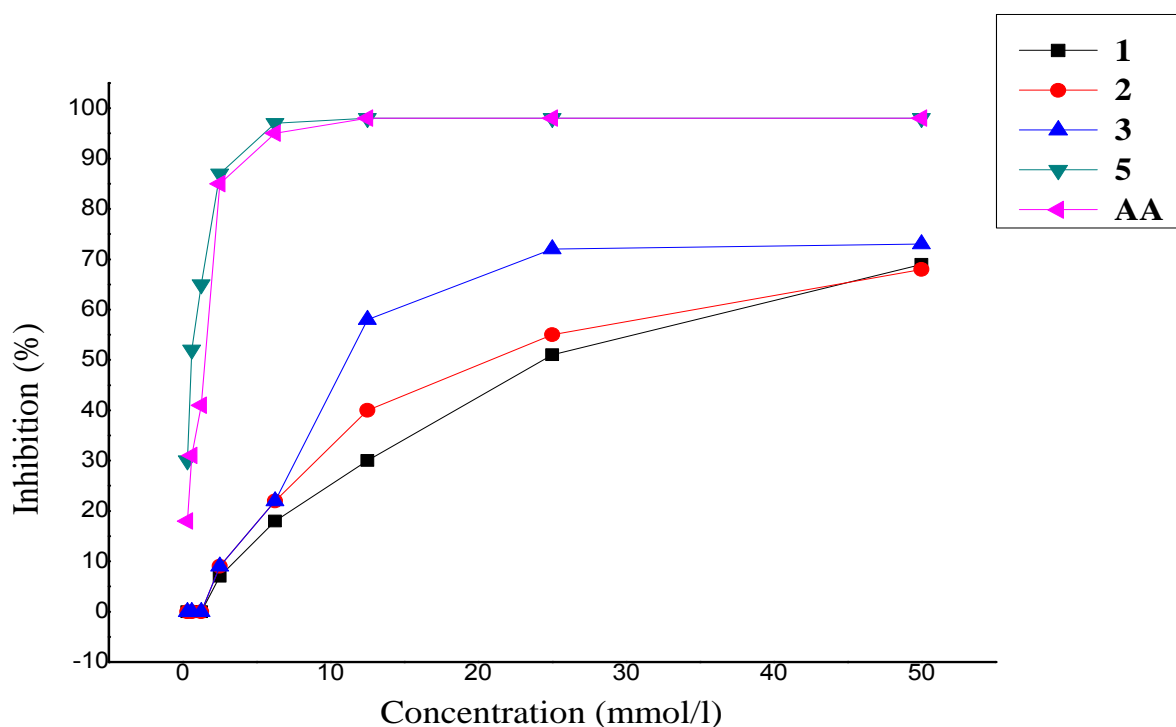
Les radicaux libres nocifs sont produits dans l'organisme au cours du métabolisme normal. Cette production augmente en rapport avec l'élévation de la consommation d'oxygène. Plusieurs mécanismes et systèmes responsables de la production de radicaux libres ont été identifiés jusqu'à présent, parmi eux nous citons des fuites d'électrons au niveau de la chaîne respiratoire de la mitochondrie; des processus inflammatoires produits par les cellules phagocytaires activées, ainsi que l'exposition à des agressions de l'environnement, comme les agents infectieux, la pollution, les UV, la fumée de cigarette et les rayonnements. Un déséquilibre entre la production de radicaux libres et le système de défense est à l'origine d'un état redox altéré de la cellule appelé stress oxydatif [35, 36].

## II-4 Mécanismes d'action des antioxydants

Les mécanismes d'action des antioxydants sont divers, incluant le captage de l'oxygène singulier, la désactivation des radicaux par réaction d'addition covalente, la réduction de radicaux ou de peroxydes, la chélation des métaux de transition [37].

## II-5 Résultats et discussions de l'activité antioxydante des complexes avec les acides aminés

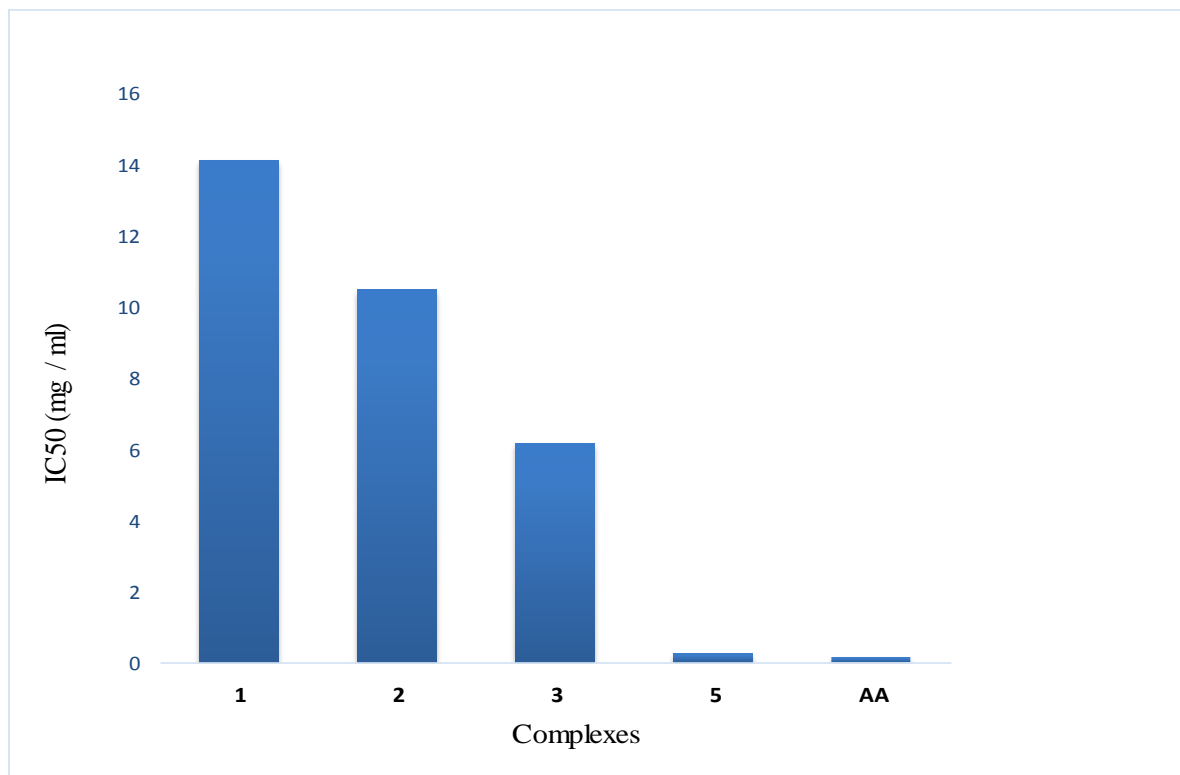
Les pourcentages d'inhibition des complexes et de l'antioxydant standard sont présentés dans la figure II.1. Les pourcentages d'inhibition des complexes 1, 2 et 3 vont de 73% à 7% à une concentration comprise entre 50 et 2,5 mmol. Cependant, le pourcentage d'inhibition du complexe 5 varie de 98% à 30% à une concentration comprise entre 50 et 0,3 mmol. L'acide ascorbique et le complexe 5 présentent un pourcentage d'inhibition de 98% à une concentration de 50 mmol, alors que le complexe 3 présente le pourcentage d'inhibition le plus élevé de 73% par rapport au complexe 1 et au complexe 2 à 50 mmol. De plus, l'acide ascorbique et le complexe 5 présentent respectivement des pourcentages d'inhibition de 85% et 87% à 2,5 mmol alors que les autres complexes présentent un pourcentage d'inhibition inférieur à cette concentration et le pourcentage d'inhibition le plus faible de 7% pour le complexe 1.



**Figure II.1:** Activité de piégeage des radicaux libres DPPH de l'acide ascorbique standard et des composés synthétisés

Les valeurs  $IC_{50}$  inférieures indiquent une plus forte capacité du composé testé à agir comme un capteur de DPPH tandis que les plus élevées indiquent une activité de piégeage inférieure des piégeurs.

Les complexes 1, 2, 3 et 5 ont montré une activité antioxydante, avec des valeurs  $IC_{50}$  variant entre 0,24 et 14,15 mg / ml tandis que l'acide ascorbique (AA, témoin positif) présentait une valeur de 0,13 mg / ml (figure II.2).



**Figure II.2:** Activité antioxydante des complexes 1, 2, 3 et 5 en utilisant le dosage DPPH ( $IC_{50}$  = mg / ml)

L'activité antioxydante des complexes 2 et 3 peut être expliquée par la présence du groupe OH de la fonction carboxylique (non déprotonée lors de la complexation) qui peut facilement libérer un proton pour réduire le DPPH. Le complexe 1 a également une activité antioxydante mais un peu plus faible que celle des précédents. La faible activité de ce complexe peut être due à la présence du groupe indole dans le tryptophane, l'hétérocycle aromatique riche en électrons, diminuant ainsi l'acidité de la fonction -NH qui libèrera difficilement son proton pour réduire le DPPH [38, 39].

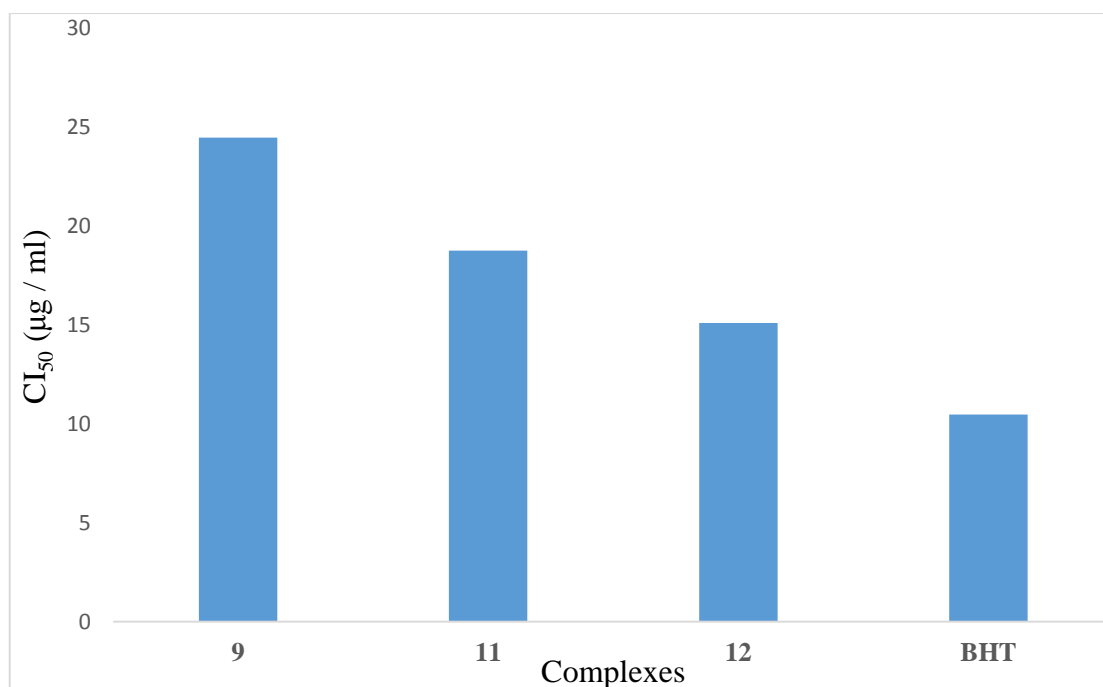
Les résultats indiquent que l'activité antioxydante du complexe 5 était presque la même que celle de l'acide ascorbique. Cette activité élevée est probablement due à la présence du groupe OH de la fonction acide carboxylique non déprotonée et au faible potentiel d'oxydation de l'ion métallique de ce complexe qui peut facilement libérer un électron pour participer à la réduction de le DPPH.

## II-6 Résultats et discussion de l'activité antioxydante des complexes avec les bases puriques et l'ortho-phénylènediamine

La valeur  $IC_{50}$  est inversement proportionnel à la capacité antioxydante d'un composé, parce qu'il exprime la quantité d'antioxydant requise pour diminuer la concentration du radical libre de 50%. Plus la valeur d' $IC_{50}$  est petite, plus l'activité antioxydante d'un composé est grande.

Lors de la réception d'électrons ou d'hydrogène, la couleur pourpre du radical DPPH disparaît en raison de sa conversion en 2,2-diphényl-1-picrylhydrazine, entraînant une diminution de l'absorbance à 517 nm. Plus l'absorption diminue en présence de capteurs, plus son activité de piégeage des radicaux est efficace.

L'activité antioxydante des complexes a été exprimée en  $IC_{50}$  (figure II.3). Les complexes 9, 11 et 12 présentaient des concentrations inhibitrices de 50% de radicaux libres ( $CI_{50}$ ) de 24,45, 18,74 et 15,09  $\mu\text{g} / \text{ml}$  respectivement, tandis que le butylhydroxytoluène (BHT, témoin positif) présentait une valeur de 10,46  $\mu\text{g} / \text{mL}$ . Cela semble indiquer que l'activité de piégeage des radicaux de ces complexes est due à un mécanisme donneur d'électrons et non à un mécanisme donneur d'hydrogène puisqu'il n'y a pas d'atomes d'hydrogène à donner [40].



**Figure II.3:** L'activité antioxydante des complexes 9, 11 et 12 en utilisant le dosage DPPH ( $CI_{50} = \mu\text{g} / \text{ml}$ )

**Les références bibliographiques**

- [1] MacDougall C, Polk RE, *Clinical Microbiology Reviews*, 18 (2005) 638-656.
- [2] Fricker SP “Metal compounds in Cancer Therapy” Springer, Dordrecht, (1994) 1-255.
- [3] Hart T and Shears P, *Atlas de poche de microbiologie*, 1<sup>er</sup> édition, Médecine-Science Flammarion, Paris (1997).
- [4] Lullmann H, Mohr K, Ziegher A, *Atlas de poche de pharmacologie* 2<sup>eme</sup> édition. Médecine-Science Flammarion, Paris (1998).
- [5] Rybicki EP, *S Aft J Sci*, 86 (1990)182-186.
- [6] Avril JL, Daberbat H, Denis F, Montiel H, « Bactériologie clinique ». 2<sup>eme</sup> édition, ellipses, Paris (1992) 1-375.
- [7] Madigan MT, Martinko JM, “Brock Biology of Microorganisms”, 11th Ed. Pearson Prentice Hall, Upper Saddle River, NJ, (2006).
- [8] Perry J, Staley J, Lory S, “Microbiologie”, Editions Dunod, (2004).
- [9] Belghit MY, « Synthèse, structurale et étude du comportement des ortho-hydroxy bases de schiff en phase liquide-liquide » thèse de doctorat, Université Mohamed Khider – Biskra, (2017) 1-135.
- [10] Beucher B « Spécificité antigénique de l’Als3p de *Candida albicans* et implication de cette protéine dans l’interaction avec les constituants de l’hôte », Thèse de doctorat, Université d’Angers, France, (2007) 1-143.
- [11] ROSENBERG B, *Biochimie*, 60 (1978) 859-867.
- [12] JAMIESON ER, and LIPPARD SJ, *ChemRev*, 99 (1999) 2467-2498.
- [13] Scott J and Bradbury R, “Pharmaco kinetic dosing of carboplatin”, *Fla J Hosp Pharm*, 14(1994) 17-18.
- [14] Chevry A, « Complexes click de platine et cuivre-NHC : applications en biologie », thèse de doctorat, Université Blaise Pascal - Clermont-Ferrand II, France, (2011).
- [15] Santoyo S, Cavero S, Jaime L, Ibanez E, Senorans FJ, Reglero G, *ChemicalMerck Index, An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biological*, 13th edition, United Metabolomics Standards Initiative (MSI). *Metabolomics* 3 (2005) 211-221.

- [16] Botton B, Breton A, Fevre M, Gauthier S, Guy P, Larpent JP, Reymond P, Sanglier JJ, Vayssier Y et Veau P, « Moisissures utiles et nuisibles : importance industrielle », Edition Masson, Paris. France, (1999).
- [17] Yerjösen T, “Extraction and planar chromatographic separation techniques in the analysis of natural products”, University of Helsinki, (2004) 1-64.
- [18] Pahonțu E, Diana-Carolina I, Sergiu S, Codruța P, Mihaela B, Aurelian G, Tudor R J Molecules, 20 (2015) 5771-5792.
- [19] Gupta AK, Saini S, Pal R, Pak R, Kumar R, Beniwal V. Word Journal of pharmacy and pharmaceutical Sciences, 3 (2014) 1621-1636.
- [20] Meyer BN, Ferrigni NR, Putnam JE, Jacobsen LB, Nichols DE, McLaughlin JL, Shrinp B, *Planta Medica*, 45 (1982) 31-34.
- [21] Dharmaraj N, Viswanathamurthi P, KNatarajm, *Transition Met. Chem*, 26 (2001) 105-109.
- [22] Priya NP, Arunachaln SV, Sathya N, Chinnusany V, Juyabalakrishnan C. *Transition Met Chem*, 34 (2009) 437-445.
- [23] Shreaz S, Sheikh RA, Bhatia R, Neelofar K, Imran S, Hashmi AA, Manzoor N, Basir SF, Khan LK. *Biometals* 24 (2011) 923-933.
- [24] Ebrahimipour SY, Sheikhshoae I, Mohamadi M, Suarez S, Baggio R, Khaleghi M, Torkzadeh-Mahani M, Mostafavi A, *J Spectrochim Acta A Mol. Biomol. Spectrosc*, 142 (2015) 410-422.
- [25] Jain RK and Mishra AP, *Current Chemistry Letters*, 1 (2012) 163-174.
- [26] Choham ZH, *Metal- Based Drugs*, 6 (1999) 75-80.
- [27] Urquiza NM, Islas MS, Ariza ST, Jori N, Martínez Medina JJ, Lavecchia MJ, López Tévez LL, Lezama L, Rojo T, Williams PA, Ferrer EG, *J Chem Biol Interact*, 229 (2015) 64-72.
- [28] Melo AD, Amaral AF, Schaefer G, Luciano FB, de Andrade C, Costa LB, Rostagno MH, *Canadian Journal of Veterinary Research*, 79 (2015) 285-290
- [29] Guinebert E, Durand P, Prost M, Grinand R and Bernigault R, *Sixièmes Journées de la Recherche Avicole* 2005; 554-558.

- [30] Sadhu SK, Okuyama E, Fujimoto H, Ishibashi M, *Chemical & pharmaceutical Bulletin*, 51 (2003) 595-98.
- [31] Bouguerne B « Conception et synthèse de dérivés phénoliques hautement fonctionnalisés et étude de leurs propriétés biologiques vis-à-vis des maladies cardiovasculaires (athérosclérose), Paris (2012) 1-198.
- [32] Xiang Q, Gao Y, Xu YH, *Analytical Science*, 23 (2007) 713-717.
- [33] Williams GM, *European Journal of Cancer Prevention*, 3(1994) 89-99.
- [34] Milane H, «La quercétine et ses dérivés: molécules à caractère pro oxydant ou capteurs de radicaux libres; études et applications thérapeutiques», Thèse de doctorat de l'université de Louis Pasteur, (2004) 1-286.
- [35] Pincemail J, Meurisse M, Limet R et Defraigne JO, « L'évaluation du stress oxydatif d'un individu: une réalité pour le médecin » *Vaisseaux, Cœur, Poumons* 4 (1999) 148-154.
- [36] Pincemail J, Siquet J, Chappelle JP, *Ann. Biol. Chin.* 58 (2000) 178-185.
- [37] Favier A, *Ann. Pharm. Fr.*, 64 (2006) 390-396.
- [38] Gupta R R, Kumar M, Gupta V. *Heterocycle Chemistry II. Five-Membered Heterocycles*, Springer-Verlag, Berlin, XI (1999) 638.
- [39] Gokel GW, *International Congress Series*, 1304 (2007) 1-14.
- [40] Lee JH, Ozcelik B, Min DB, *J. Food Sci*, 168(2003) 861-865.

*CONCLUSION GENERALE*

Au cours de ce travail, nous avons synthétisé deux séries de complexes mixtes de cuivre(II) avec la diméthylglyoxime comme ligand primaire :

-La première série regroupe les complexes avec les acides aminés (tryptophane, glutamate, proline, arginine et valine), qui jouent le rôle de ligands secondaires dans ces complexes.

-La deuxième série regroupe les complexes avec les bases puriques (adénine et guanine) et l'ortho-phénylènediamine, qui jouent le rôle de ligands secondaires dans cette série.

Ces complexes sont caractérisés par différentes techniques physico-chimiques et spectroscopiques. L'analyse élémentaire et les études spectroscopiques permettent de proposer des géométries différentes (plan carrée, pyramidale à base carrée et octaédrique).

L'étude par spectroscopie infrarouge, a révélé le mode de coordination des ligands présents dans ces complexes. Cette étude s'est faite en comparant les spectres de complexes à ceux des ligands correspondants. Pour tous les complexes, le ligand primaire est lié sous forme protonée ou déprotonée, d'une manière bidentate au métal central par les atomes d'azote de la fonction oxime. Tous les ligands secondaires sont liés au cuivre(II) de manière bidentate soit par les sites NN dans le cas de l'adénine et ortho-phénylènediamine, soit par les sites NO dans le cas de la guanine et les acides aminés à l'exception du glutamate qui est un ligand monodenté, coordonné à l'ion central par l'atome d'azote de la fonction amine.

Le comportement électrochimique des complexes de cuivre(II) a été déterminé par voltamétrie cyclique, qui montre une oxydation irréversible de Cu(I) en Cu(II) dans tous les complexes, et un processus redox irréversible correspondant au Cu(I) / Cu(0) dans les complexes de la deuxième série.

L'activité antibactérienne et antifongique des complexes a été déterminée en utilisant la méthode de diffusion sur disques. Les résultats de ces activités montrent que tous les complexes de la deuxième série sont inactifs. Par contre certains complexes de la première série se sont révélés 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.

Les résultats de l'activité antibactérienne et antifongique permettent ainsi de conclure que les souches bactériennes *Escherichia coli* et *Bacillus cereus*, ainsi que la levure *Candida albicans* sont modérément sensibles à certains complexes. Par contre ces derniers se sont avérés inactifs vis-à-vis d'*Aspergillus niger*.

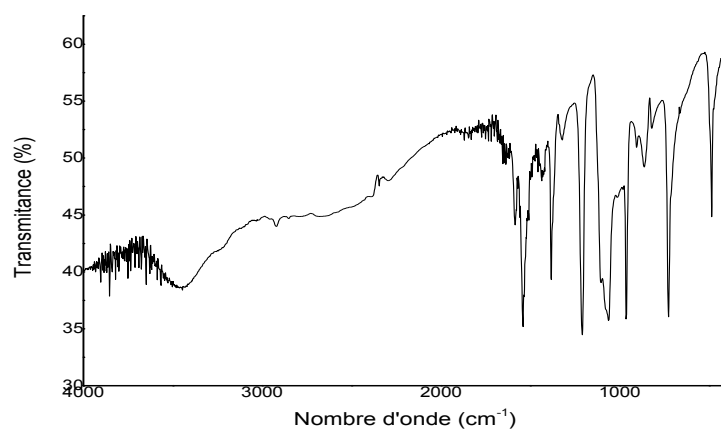
Par ailleurs, le potentiel antioxydant des complexes a été déterminé en utilisant la méthode du DPPH•. Les complexes synthétisés ont montré un effet antioxydant efficace in vitro qui est représenté par les résultats suivants :

- ✓ l'activité antioxydante des complexes de la première série est bonne pour les complexes du tryptophane et du Glutamate

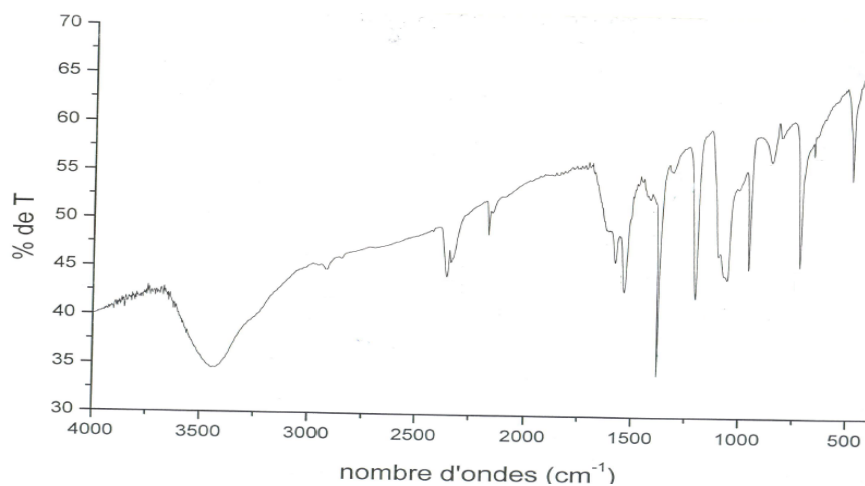
- ✓ le complexe de l'arginine présente une excellente activité antioxydante comparée à celle de l'acide ascorbique (AA) utilisé comme antioxydant de référence dans cette série
  
- ✓ l'activité antioxydante des complexes avec l'orth-phénylènediamine et le complexe mononucléaire de l'adénine est bonne comparée à celle de butylhydroxytoluène (BHT) utilisé comme contrôle positif dans cette série.

Ces complexes étudiés pourraient être l'objet d'une source potentielle d'additifs synthétiques dans l'industrie agro-alimentaire et pharmaceutique à condition que ces derniers ne présentent aucune toxicité.

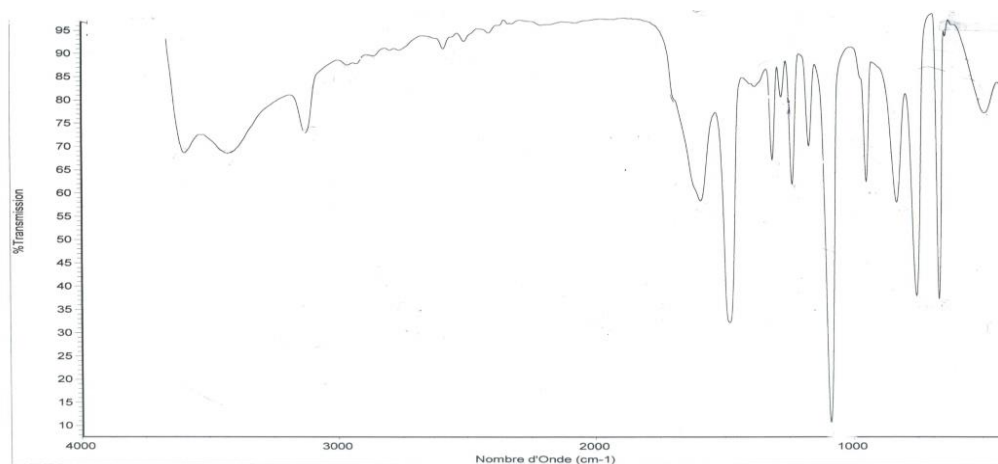
# *ANNEXES*



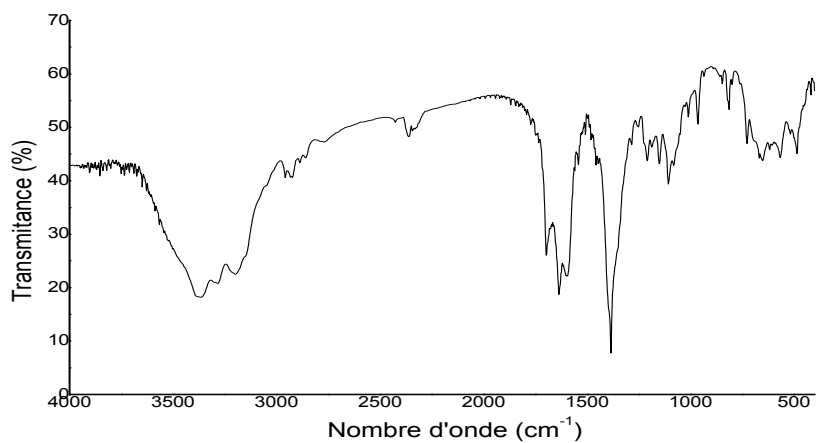
**Figure 1:** Spectre IR du complexe  $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{dmg})_2(\text{Glu})(\text{NO}_3)]$  (complexe 2)



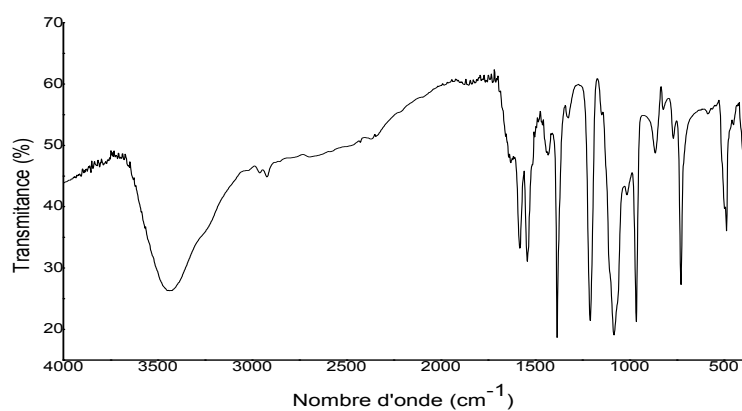
**Figure 2:** Spectre IR du complexe  $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{dmg})_2(\text{Glu})(\text{SCN})] \text{NO}_3$  (complexe 3)



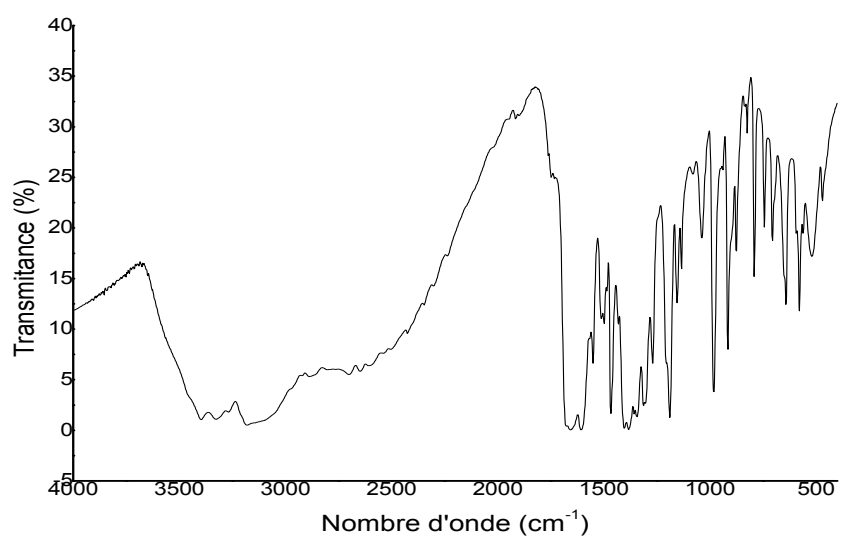
**Figure 3:** Spectre IR du complexe  $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{dmg})_2(\text{Pro})] 2\text{NO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (complexe 4)



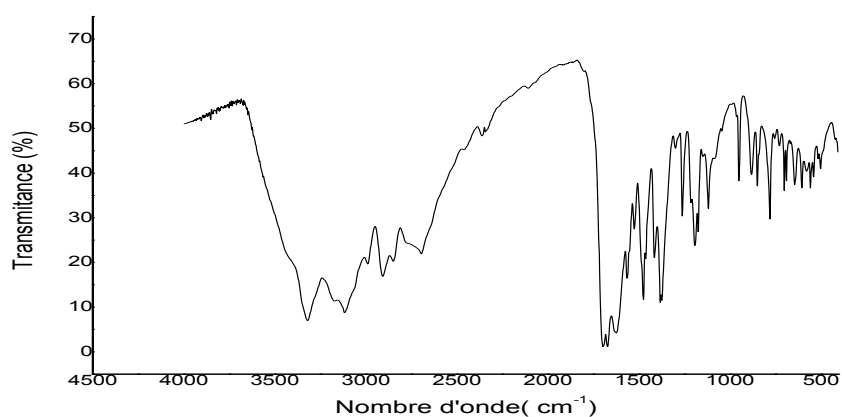
**Figure 4:** Spectre IR du complexe  $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{dmg})(\text{Arg})(\text{NO}_3)] \text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (complexe 5)



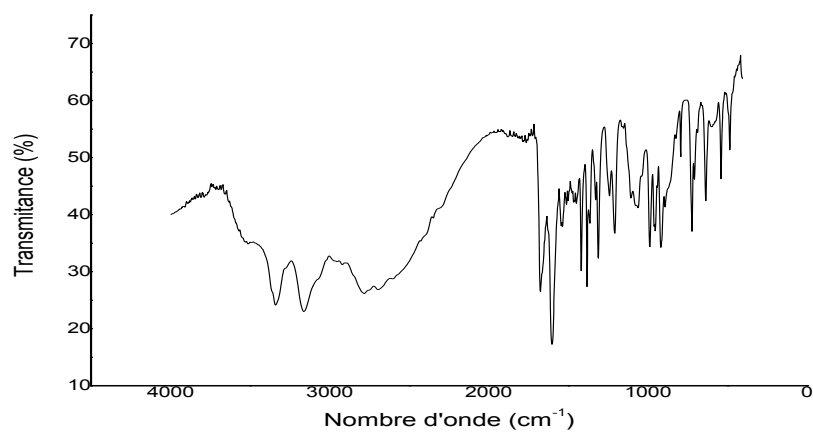
**Figure 5:** Spectre IR du complexe  $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{dmg})(\text{Val})(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]$  (complexe 6)



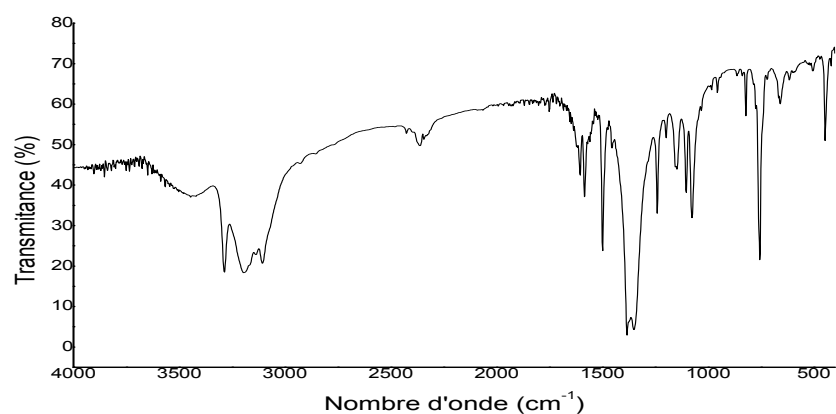
**Figure 6:** Spectre IR du complexe  $[\text{Cu}_2(\text{Hdmg})(\text{Ade})_2(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]$  (complexe 7)



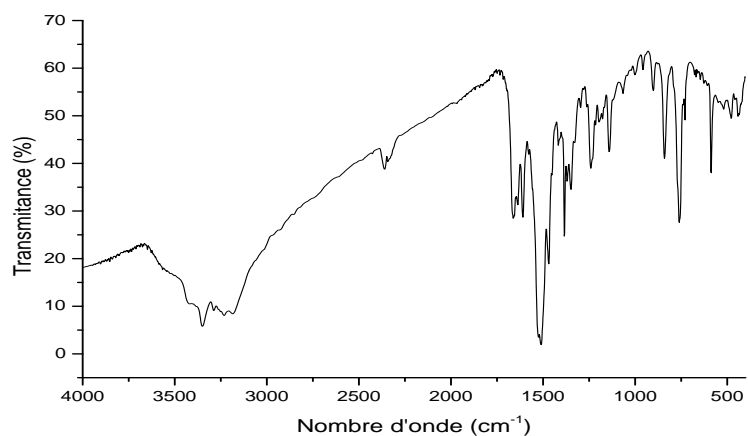
**Figure 7:** Spectre IR du complexe  $[\text{Cu}_2(\text{Hdmg})(\text{Gua})_2(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]$  (complexe 8)



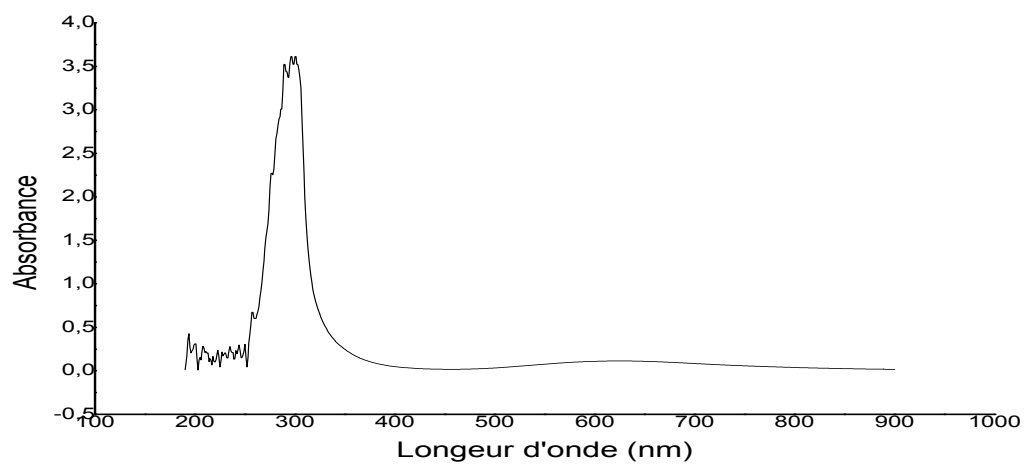
**Figure 8:** Spectre IR du complexe  $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{dmg})(\text{Ade})(\text{NO}_3)_2]$  (complexe 9)



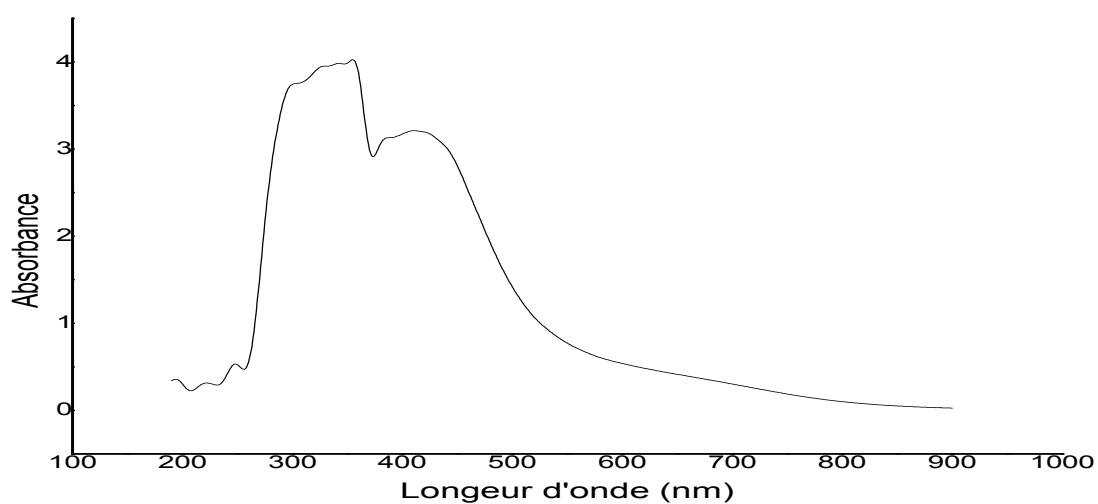
**Figure 9:** Spectre IR du complexe  $[\text{Cu}(\text{Hdmg})(\text{OPD})(\text{NO}_3)]$  (complexe 11)



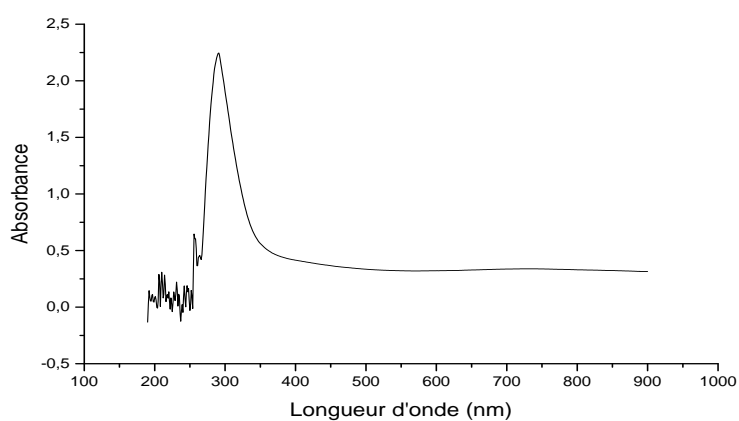
**Figure 10:** Spectre IR du complexe  $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{dmg})(\text{OPD})(\text{Br})_2]$  (complexe 12)



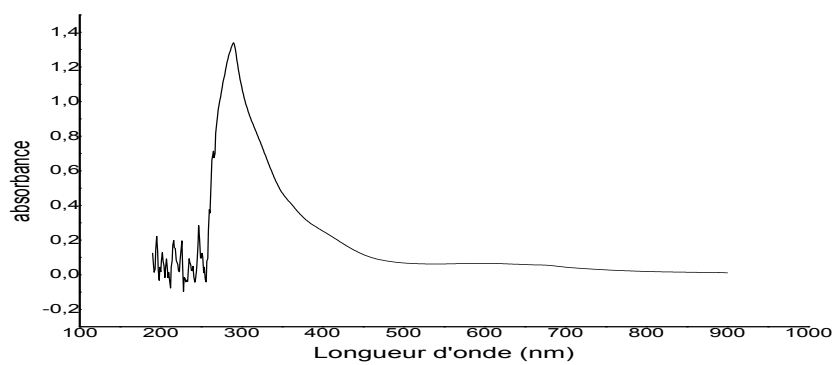
**Figure 11:** Spectre électronique du complexe  $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{dmg})(\text{Trp})_2]$  (complexe 1)



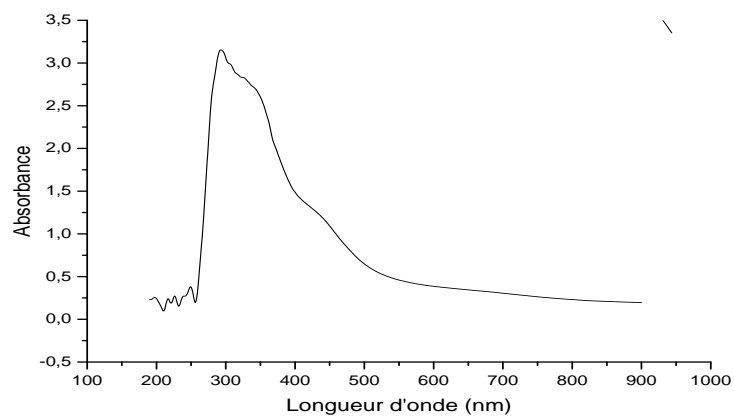
**Figure 12:** Spectre électronique du complexe  $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{dmg})_2(\text{glu})(\text{NO}_3)]$  (complexe 2)



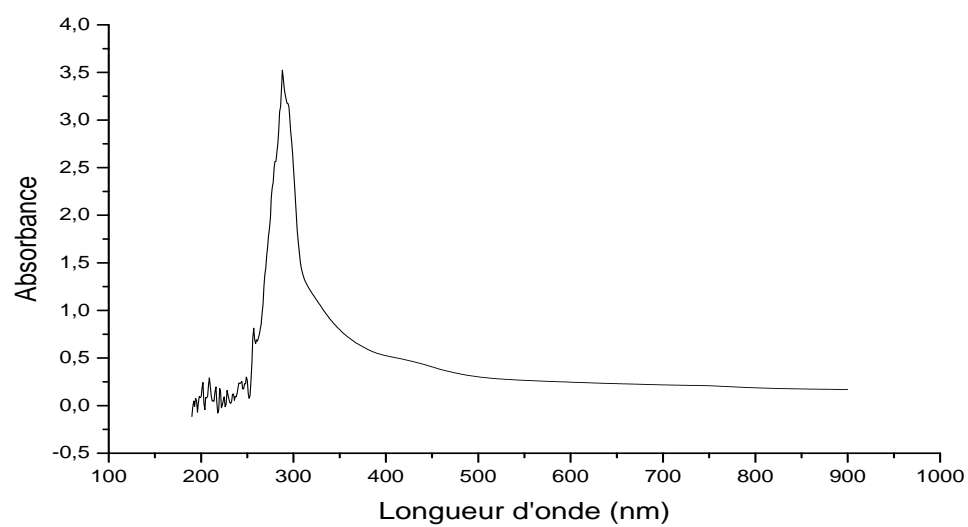
**Figure 13:** Spectre électronique du complexe  $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{dmg})_2(\text{Pro})] 2\text{NO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (complexe 4)



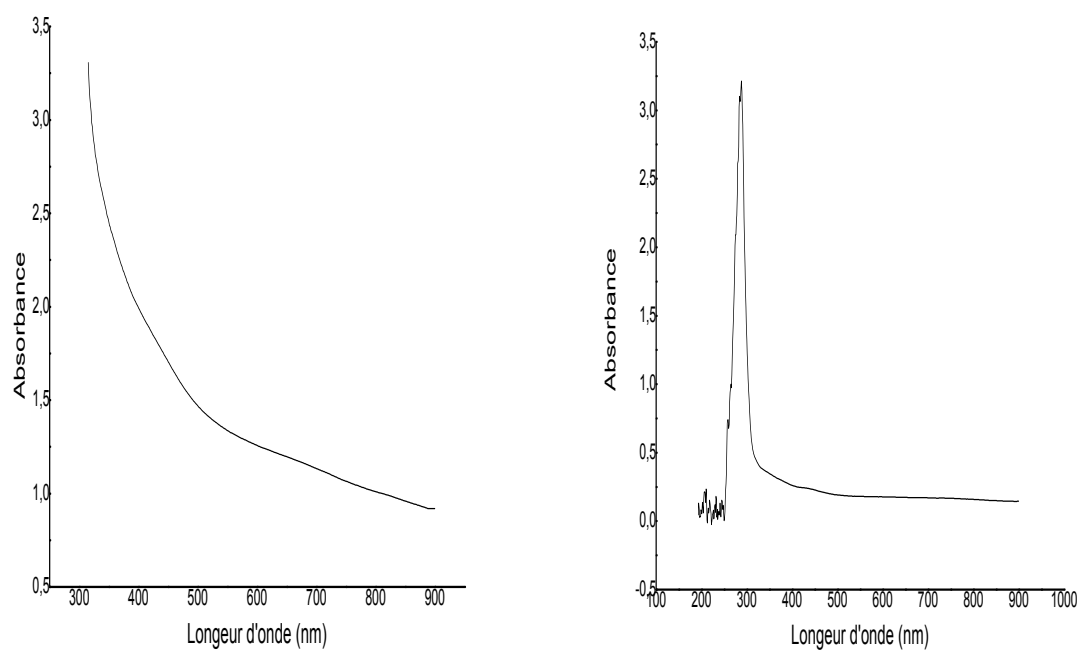
**Figure 14:** Spectre électronique du complexe  $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{dmg})(\text{Arg})(\text{NO}_3)]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (complexe 5)



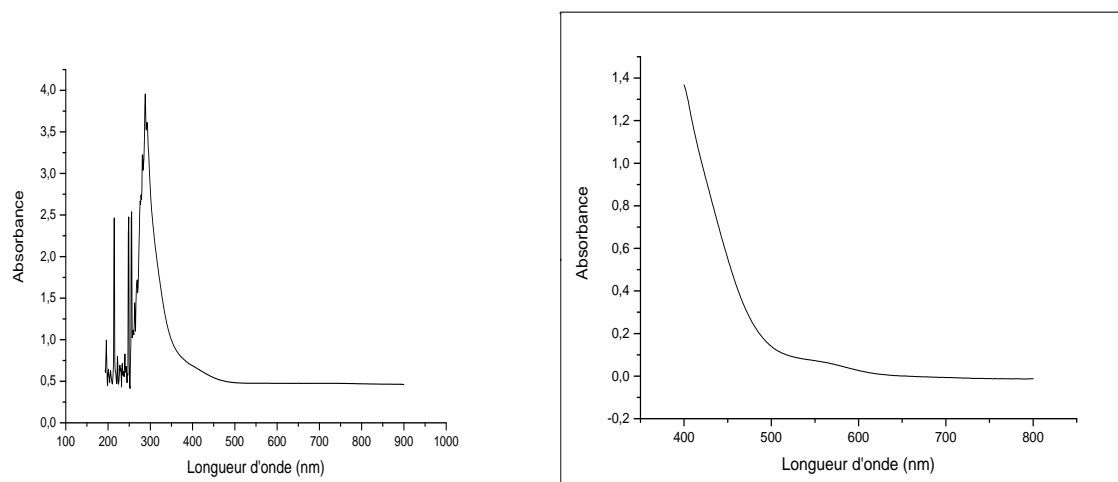
**Figure 15:** Spectre électronique du complexe  $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{dmg})(\text{Val})(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]$  (complexe 6)



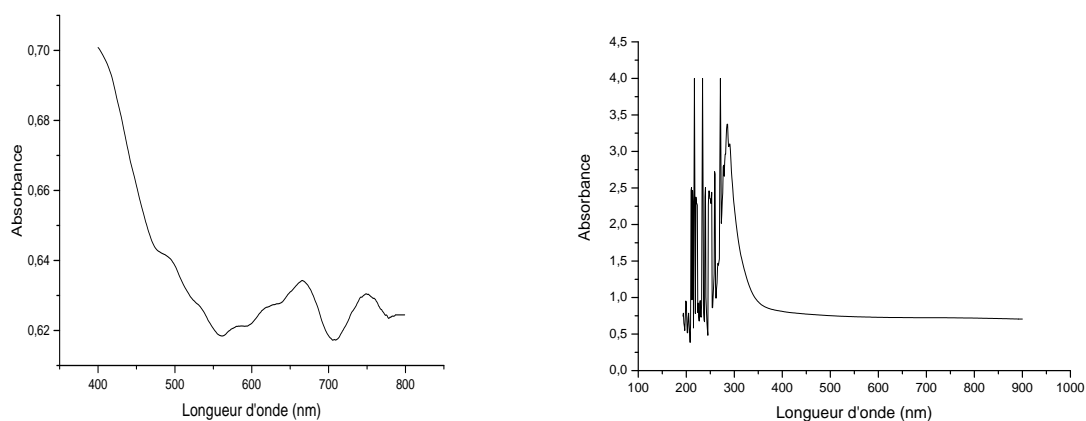
**Figure 16:** Spectre électronique du complexe  $[\text{Cu}_2(\text{Hdmg})(\text{Ade})_2(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]$  (complexe 7)



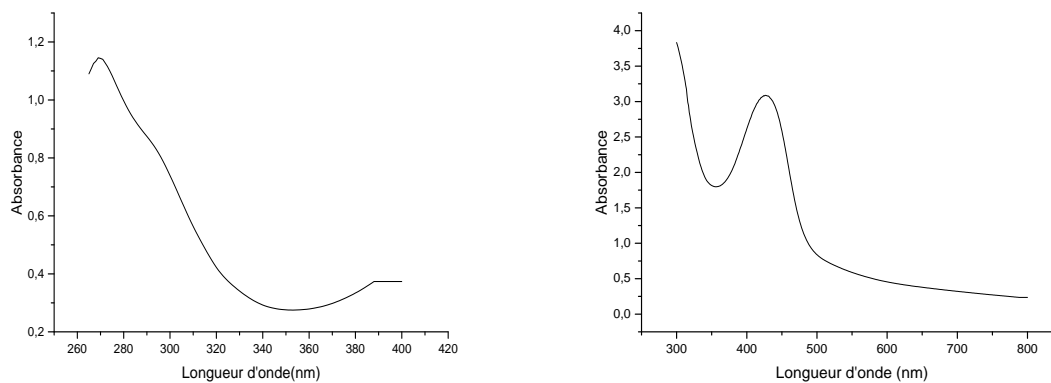
**Figure 17:** Spectre électronique du complexe  $[\text{Cu}_2(\text{Hdmg})(\text{Gua})_2(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]$  (complexe 8)



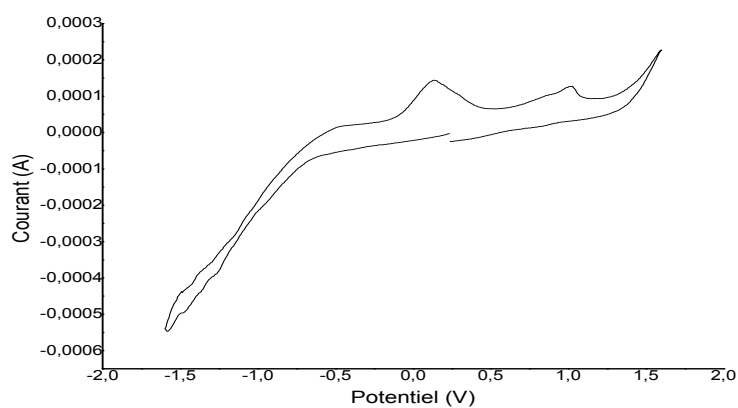
**Figure 18:** Spectre électronique du complexe  $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{dmg})(\text{Ade})(\text{NO}_3)_2]$  (complexe 9)



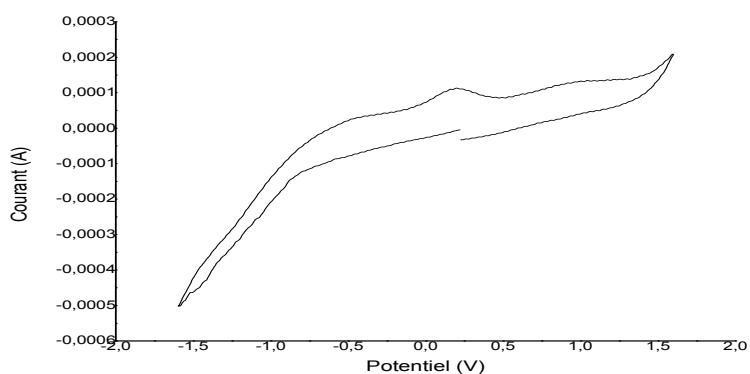
**Figure 19:** Spectre électronique du complexe  $[\text{Cu}(\text{Hdmg})(\text{Gua})(\text{NO}_3)]$  (complexe 10)



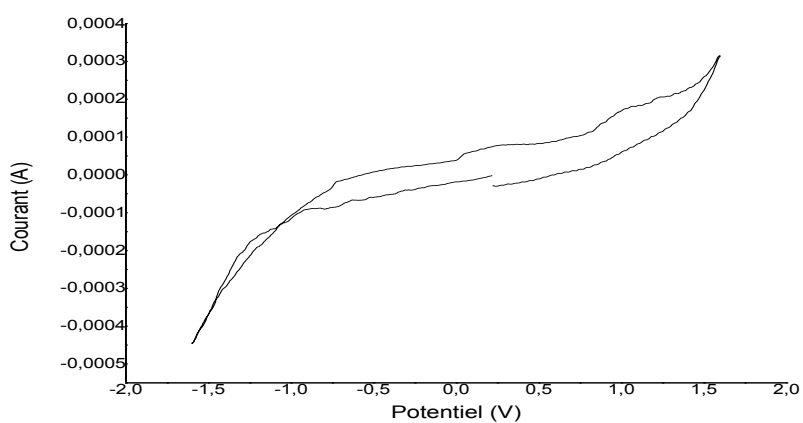
**Figure 20:** Spectre électronique du complexe  $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{dmg})(\text{OPD})(\text{Br})_2]$  (complexe 12)



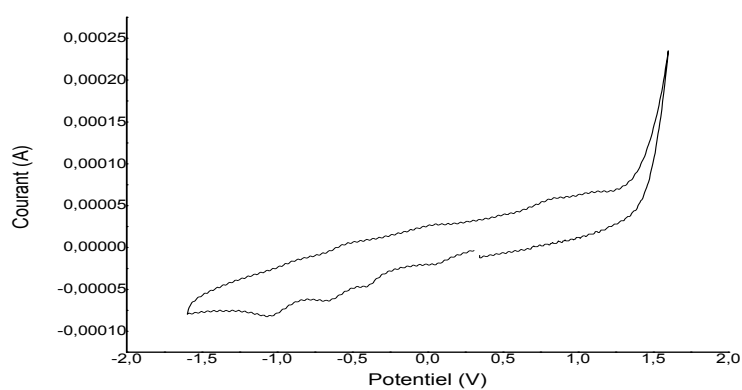
**Figure 21:** Voltammogramme cyclique du complexe  $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{dmg})(\text{Trp})_2]$  (complexe 1),  $10^{-3}$  M, dans le DMSO,  $10^{-1}$  M  $\text{NaClO}_4$  ( $V = 50$  mV/s)



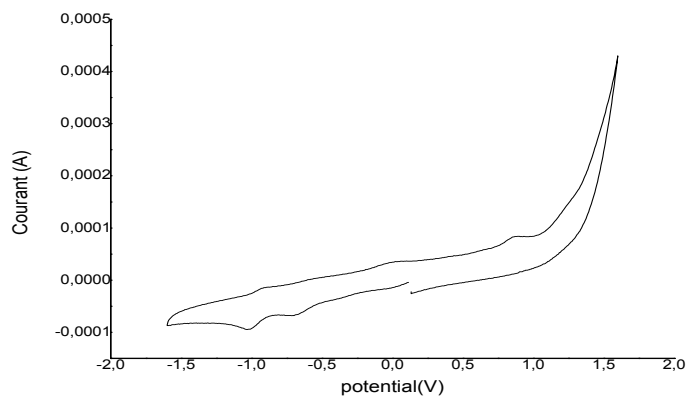
**Figure 22:** Voltamogramme cyclique du complexe  $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{dmg})_2(\text{Glu})(\text{NO}_3)]$  (complexe 2),  $10^{-3}$  M, dans le DMSO,  $10^{-1}$  M  $\text{NaClO}_4$  ( $V = 50$  mV/s)



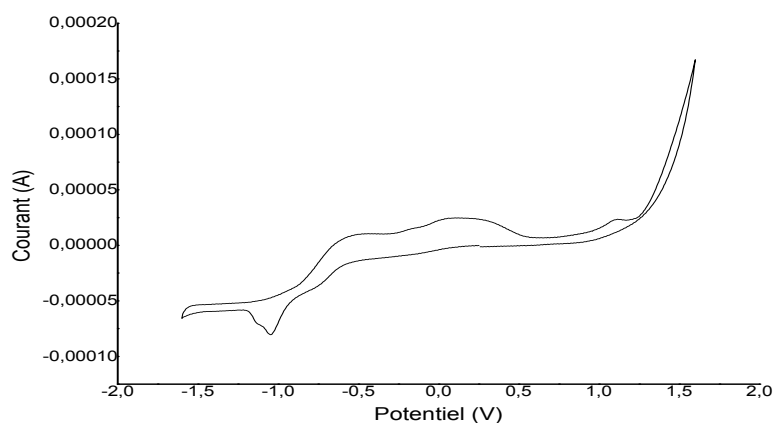
**Figure 23:** Voltamogramme cyclique du complexe  $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{dmg})_2(\text{Glu})(\text{SCN})]\text{NO}_3$  (complexe 3),  $10^{-3}$  M, dans le DMSO,  $10^{-1}$  M  $\text{NaClO}_4$  ( $V = 50$  mV/s)



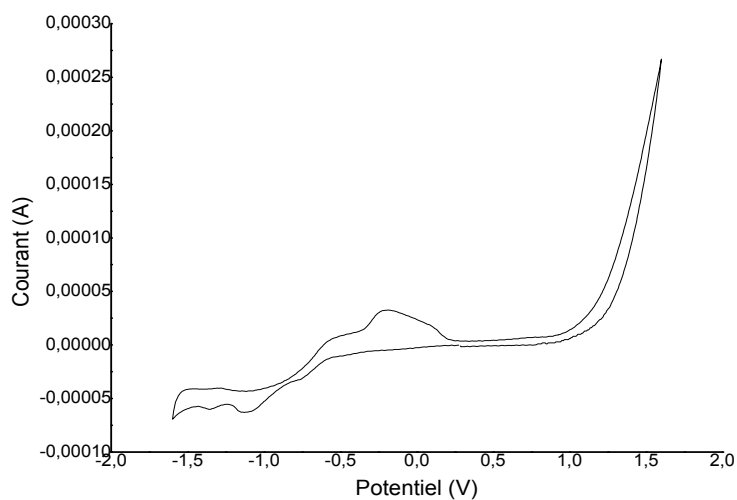
**Figure 24:** Voltamogramme cyclique du complexe  $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{dmg})(\text{Arg})(\text{NO}_3)]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (complexe 5),  $0^{-3}$  M, dans le DMSO,  $10^{-1}$  M  $\text{NaClO}_4$  ( $V = 50$  mV/s)



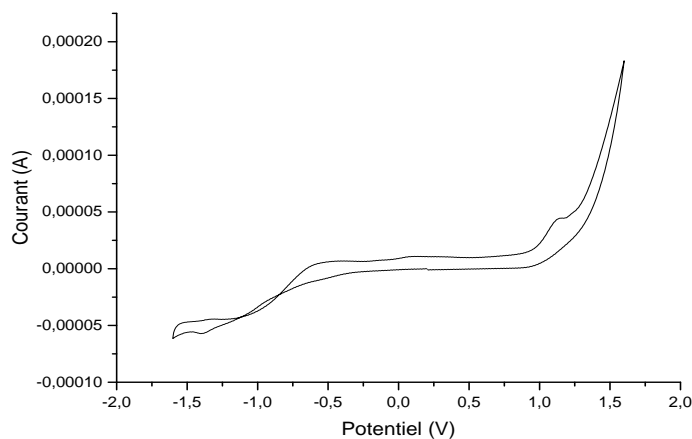
**Figure 25:** Voltammogramme cyclique du complexe  $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{dmg})(\text{Val})(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]$  (complexe 6),  $10^{-3}$  M, dans le DMSO,  $10^{-1}$  M  $\text{NaClO}_4$  ( $V = 50$  mV/s)



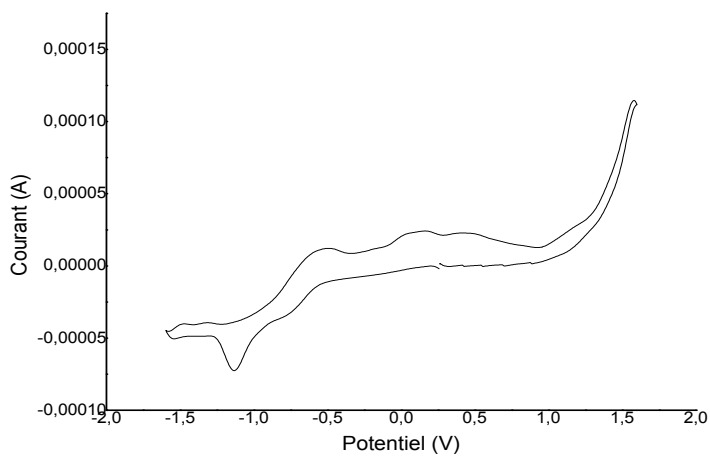
**Figure 26:** Voltammogramme cyclique du complexe  $[\text{Cu}_2(\text{Hdmg})(\text{Gua})_2(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]$  (complexe 8),  $10^{-3}$  M, dans le DMSO,  $10^{-1}$  M  $\text{NaClO}_4$  ( $V = 50$  mV/s)



**Figure 27:** Voltamogramme cyclique du complexe  $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{dmg})(\text{Ade})(\text{NO}_3)_2]$  (complexe 9),  $10^{-3}$  M, dans le DMSO,  $10^{-1}$  M  $\text{NaClO}_4$  ( $V = 50$  mV/s)



**Figure 28:** Voltamogramme cyclique du complexe  $[\text{Cu}(\text{Hdmg})(\text{Gua})(\text{NO}_3)]$  (complexe 10),  $10^{-3}$  M, dans le DMSO,  $10^{-1}$  M  $\text{NaClO}_4$  ( $V = 50$  mV/s)



**Figure 29:** Voltamogramme cyclique du complexe  $[\text{Cu}(\text{Hdmg})(\text{OPD})(\text{NO}_3)]$  (complexe 11),  $10^{-3}$  M, dans le DMSO,  $10^{-1}$  M  $\text{NaClO}_4$  ( $V = 50$  mV/s)

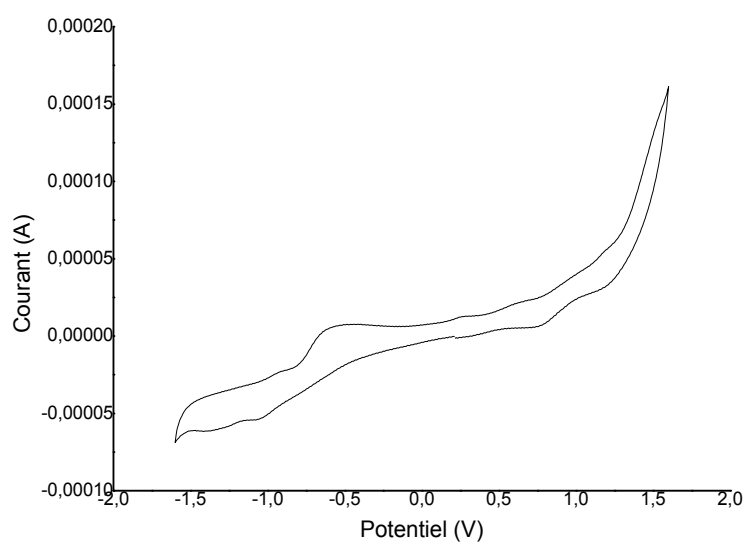


Figure 30: Voltamogramme cyclique du complexe  $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{dmg})(\text{OPD})(\text{Br})_2]$  (complexe 12),  $10^{-3}$  M, dans le DMSO,  $10^{-1}$  M  $\text{NaClO}_4$  ( $V = 50$  mV/s)

## Résumé

Des nouveaux complexes mixtes de cuivre(II) avec la diméthylglyoxime comme ligand primaire et les acides aminés (tryptophane, glutamate, proline, arginine et valine), les bases puriques (adénine et guanine) et l'ortho-phénylènediamine comme ligands secondaires, ont été préparés et caractérisés par l'analyse élémentaire, spectroscopie UV-Vis et IR ainsi que par conductimétrie. Cette dernière a révélé que la majorité des complexes sont des non électrolyte. Les complexes préparés sont solides et insolubles dans l'eau, l'éthanol et le méthanol, mais solubles dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) et la diméthylformamide (DMF). Des études spectroscopiques ont montré que les complexes synthétisés ont des géométries différentes (plan carré, pyramidale à base carrée et octaédrique). Une application électrochimique a été réalisée sur ces complexes mixtes afin d'étudier leurs propriétés redox. Le but de ce travail a été de déterminer si les complexes synthétisés ont un intérêt biologique ou non. Pour cela, une activité antimicrobienne des ligands et de leurs complexes a été étudiée par la technique de diffusion agar en utilisant le DMSO comme solvant contre différentes espèces de bactéries pathogènes (*Escherichia coli* et *Bacillus cereus*) et de champignons (*Candida albicans* et *Aspergillus niger*). L'évaluation du pouvoir antioxydant des complexes a été réalisée en utilisant la méthode de réduction de 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl (DPPH). Les résultats ont montré que la majorité des complexes ont une bonne activité antioxydante comparée à celle des contrôles positifs (l'acide ascorbique et butylhydroxytoluène).

**Mots clés :** complexes mixtes, diméthylglyoxime, acides aminés, bases puriques, l'ortho-phénylènediamine, analyse spectroscopique, activité antimicrobienne, propriétés antioxydantes.

## Abstract

New mixed copper (II) complexes with dimethylglyoxime as primary ligand and amino acids (tryptophan, glutamate, proline, arginine and valine), purine bases (adenine and guanine) and ortho-phenylenediamine as secondary ligands, have were prepared and characterized by elemental analysis, UV-Vis and IR spectroscopy as well as by conductimetry. The latter revealed that the majority of the complexes are nonelectrolyte. The complexes prepared are solid and insoluble in water, ethanol and methanol, but soluble in dimethylsulfoxide (DMSO) and dimethylformamide (DMF).

Spectroscopic studies have shown that the synthesized complexes have different geometries (square planar, pyramidal with square base and octahedral). An electrochemical application was carried out on these mixed complexes in order to study their redox properties.

The purpose of this work is to determine whether the synthesized complexes are of biological interest or not. For this, an antimicrobial activity of the ligands and their complexes was studied by the agar diffusion technique using DMSO as a solvent against various species of pathogenic bacteria (*Escherichia coli* and *Bacillus cereus*) and fungi (*Candida albicans* and *Aspergillus niger*). The evaluation of the antioxidant power of the complexes was carried out using the 2, 2-diphényl-1-picrylhydrazyl (DPPH) reduction method.

The results showed that the majority of complexes have good antioxidant activity compared to positive controls (ascorbic acid and butylhydroxytoluene).

**Key words:** mixed complexes, dimethylglyoxime, amino acids, purine bases, ortho-phenylenediamine, spectroscopic analysis, antimicrobial activity, antioxidant properties.