

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur  
Université de Guelma

Faculté des Mathématiques et de l'Informatique et des Sciences de la Matière  
Département des Sciences de la Matière

Mémoire de fin d'études  
Master



Spécialité : Chimie physique

*Présenté par :*

***OULED DIAF ABDELAZIZ***

---

---

**Intitulé**

**Préparation, Caractérisation physicochimiques  
Et Etude Théorique du Complexe Cu(II) /Acide Lipoïque**

---

---

**Sous la Direction de : Dr. M. STITI & Dr. H. BOUZIT**

**Juin 2019**

# Remerciements

## ***Remerciements***

---

### **Remerciements**

Ce travail a été effectué au sein du Laboratoire de Chimie Appliquée (**LCA**), à l'université 8 Mai 1945 de Guelma. Que le professeur **Rachid Merdes**, et M<sup>me</sup> **Assia Boultif** Chef et ingénieur du Labo(LCA) respectivement trouvent ici l'expression de notre respectueuse considération et de notre sincère gratitude

Nous tenons à exprimer notre très sincère reconnaissance à Monsieur le Docteur **Maamar STITI** qui nous a fait l'honneur de diriger ce travail, aussi pour sa disponibilité, sa patience, ses conseils judicieux et ses orientations précieuses et toute l'attention qu'il nous a accordé le long de la réalisation de ce travail. Qu'il trouve dans l'aboutissement de ce travail le témoignage de notre profonde gratitude et parfaite considération.

J'adresse mes plus vifs remerciements à M<sup>me</sup> **Habiba BOUZIT**, co-encadreur de ce mémoire, pour sa rigueur scientifique, sa disponibilité, son encadrement assidu pendant tout l'année et pour toute l'attention qu'elle a portée à l'avancée de ce travail.

A nos enseignants qui nous ont beaucoup aidés et encouragés durant notre formation.

Nous présentons nos remerciements pour les membres de jury d'avoir accepté de juger ce travail.

# Dédicaces



## Dédicace

*A l'aide de **Dieu** le tout puissant, qui m'a tracé le chemin de ma vie, j'ai pu réaliser ce travail que je dédie :*

- ❖ A la lumière de mes yeux, l'ombre de mes pas et le bonheur de ma vie ma mère qui m'a apporté son appui durant toutes mes années d'étude, pour son sacrifice et soutien qui m'ont donné confiance, courage et sécurité.*
  - ❖ A mon cher père qui m'a appris le sens de la persévérance tout au long de mes études, pour son sacrifice ses conseils et ses encouragements que dieu les garde, en témoignage de ma profonde affection.*
  - ❖ A mes chers frères*
  - ❖ A toute ma famille paternelle et maternelle .*
  - ❖ A mes amis que j'ai vécu avec eux des beaux moments*
  - ❖ A mes collègues.*
  - ❖ A Tous mes enseignants depuis le primaire Jusqu'à l'université.*
  - ❖ A Tous ceux qui m'ont aidé dans la réalisation de ce mémoire.*
- Vous qui m'admirez tant, soyez sûrs que ce travail est le résultat de votre confiance en moi. Soyez-en remerciés.*

..... *Abdelaziz* .....

Listes des Figures  
Listes des Tableaux  
Listes D'abréviations

## Liste des figures

N <sup>o</sup>	Titre	Page
I.I-1	Déséquilibre entre les molécules pro-oxydantes et les systèmes de défense antioxydant lors du stress oxydant.	4
I.I-2	Structure de l'acide alpha lipoïque.	8
I.I-3	Les deux énantiomères R et S de l' $\alpha$ -acide lipoïque	9
I.I-4	Structure de l'acide lipoïque et du DHLA.	10
I.I-5	Nouvelles structures d'esters obtenues par couplage de l'acide lipoïque avec des phénols.	13
I.I-6	Nouveaux esters hydrosolubles obtenus par pégylation de l'acide lipoïque.	14
I.I-7	Structures de molécules anticancéreuses dérivées de l'acide lipoïque.	14
I.I-8	Structures des chromans analogues de l'acide lipoïque douées de propriétés antioxydantes et antiarrhythmiques.	15
I.II-1	Tétrachloro bis (4,5-benzo-1,2-dithiole-3-thione) étain (IV) ou ( $\text{SnCl}_4\text{DTT}_2$ )	19
I.II-2	Complexe d'un ligand chélate	20
I.II-3	Complexe avec un ligand ponté (OH)	21
I.II-4	Exemple d'un complexe organométallique stable satisfaisant à la règle de 18 électrons.	22
I.II-5	Chronologie de découverte de certains complexes de coordination avec leurs diverses géométries.	23
I.II-6	Complexe d'un ligand chélate.	24
I.II-7	Complexes métalliques de l'EDTA, (M= $\text{Cu}^{2+}$ , $\text{Mg}^{2+}$ , ...)	25
I.II-8	Exemples de complexes au cuivre	27
I.III-1	Schéma général des différentes méthodes et étapes d'une modélisation moléculaire.	34
I.III-2	Illustration de quelques déformations considérées en MM.	35

I.III-3	Représentation schématique de la partition du système en deux régions, à niveaux de calcul différents, dans la méthode ONIOM (QM:MM) et ONIOM (QM:QM').	40
I.III-4	Schématisme de la méthode hybride ONIOM2	40
I.III-5	Minima locaux et minimum global d'une structure moléculaire.	42
II-1	Cristaux d'acide lipoïque et du sel $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (a :avant séchage ; b : après séchage).	46
II-2	Le complexe formé par les deux méthodes et son apparition sur la ligne de départ sur la plaque CCM.	47
II-3	Spectre (IR) du sel $\text{CuCl}_2$ .	48
II-4	Spectre (IR) du ligand LA.	48
II-5	Spectre (IR) du ligand du complexe $\text{Cu(II)/LA}$ .	49
II-6	Comparaison entre le complexe $\text{Cu(II)/LA}$ (en bleu) et ses précurseurs le ligand LA (en rouge) et le sel $\text{CuCl}_2$ (en vert) par superposition de leurs spectres (IR).	49
II-7	Structures proposées pour le complexe $\text{Cu(II) /acide lipoïque}$ .	50
II-8	Spectres UV-Visible des précurseurs (ligand LA, $\text{CuCl}_2$ ) et leur complexe en solution.	52
II-9	Evolution des spectres d'absorption en fonction des rapports molaires pour le complexe $\text{Cu(II)/LA}$	54
II-10	Détermination de la stœchiométrie du complexe $\text{Cu(II)/LA}$ par la méthode MRM.	54
II-11	Evolution des spectres d'absorption en fonction des fractions molaires pour le complexe $\text{Cu(II)/LA}$ .	56
II-12	Détermination de la stœchiométrie du complexe $\text{Cu(II)/LA}$ par la méthode MVC.	56
II-13	Evolution du spectre d'absorption du complexe $\text{Cu(II)/LA}$ dans le mélange Dioxane/eau contenant différentes concentrations de $\text{Cu}^{2+}$ à $\lambda = 250 \text{ nm}$ .	57
II-14	La courbe de la variation $[\text{LA}]/\text{Abs} = f(1/[\text{Cu}^{2+}])$ pour le complexe $\text{Cu(II)/LA}$ de stœchiométrie 1:1 à 250 nm.	59
II-15	La courbe $[\text{LA}] / \text{Abs} = f(1/[\text{Cu}^{2+}]^2)$ pour le complexe $\text{Cu(II)/LA}$ supposé de stœchiométrie 2:1 à 250 nm.	60
II-16	Structures de la molécule LA, de l'ion $\text{Cu}^{2+}$ et leur complexe ( $\text{Cu}^{2+}/\text{LA}$ ) optimisés par la méthode DFT.	62

II-17	Procédure de complexation de la molécule LA avec l'ion $\text{Cu}^{2+}$ aboutissant aux deux complexes de coordination de structures A et B.	63
II-18	Représentation des orbitales frontières HOMO et LUMO du complexe B dans le mélange méthanol/eau.	66
III-1	Images des instruments et accessoires FT-IR utilisés dans cette étude.	69
III-2	Représentations schématique de principe de fonctionnement d'un Spectrophotomètre IR.	69
III-3	Représentations schématiques de spectrophotomètres de type double faisceau.	72
III-4	Schémas hypothétiques proposés pour le complexe $\text{Cu(II) / LA}$ .	73
III-5	montage de la réaction de complexation selon la méthode de Co-précipitation.	73
III.6	montage de la réaction de complexation selon la méthode de Cristallisation.	74
III.7	Sonde Ultra-son et équipement utilisés pour la préparation et l'enregistrement des spectres UV-visible.	75

### Liste des tableaux

$N^{\circ}$	Titre	Page
II-1	Caractéristiques physicochimiques et spectroscopiques du complexe obtenu	51
II-2	Résultats obtenus et traitement des termes figurant dans les équations 1 et 2 de Benesi-Hildbrand.	58
II-3	Energies (kcal / mol) et moments dipolaires (Debye) avec des calculs single points évaluées à des niveaux B3LYP/ LanL2DZ et HF/ LanL2DZ pour les complexes $\text{Cu}^{2+}/\text{LA}$ .	64
II-4	Résultats des calculs HOMO-LUMO selon la méthode DFT pour les complexes $\text{Cu}^{2+} / \text{LA}$ .	65
III-1	Résultats de la méthode des variations continues.	76
III-2	Résultats de la Méthode des rapports molaires.	77
III-3	Résultats pour évaluer la constante de stabilité du complexe $\text{CU(II)/LA}$ à $\lambda_{\text{max}} = 250 \text{ nm}$ , utilisant l'équations de Benesi-Hildebrand	77

## Liste des abréviations

<b>Symbole</b>	<b>Signification</b>
<b>Abs</b>	Absorbance
<b>AC</b>	Anhydrase Carbonique
<b>ADN</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>AINS</b>	Anti Inflammatoires Non stéroïdiens
<b>AM1</b>	Méthode semi-empirique (Austin Model1)
<b>ARN</b>	Acide ribonucléique
<b>ATP</b>	adénosine triphosphate
<b>B3LYP</b>	Becke -3 parameters – Lee, yang, parr
<b>CCM</b>	Chromatographie sur Couche Mince
<b>CD</b>	Cyclodextrine
<b>DFT</b>	Density Functional Theory
<b>DHLA</b>	L'acide dihydro lipoïque
<b>DM</b>	Dynamique Moléculaire
<b>E<sub>lies</sub></b>	Énergie des interactions entre atomes liés par liaisons de covalence
<b>E<sub>non lies</sub></b>	Énergie des interactions entre atomes non liés par liaisons de covalence
<b>FMO</b>	Orbitales Moléculaires Frontières
<b>GPx</b>	glutathion peroxydase
<b>HF</b>	Méthode Hartree-Fock
<b>HOMO</b>	Highest Occupied Molecular Orbital
<b>IR</b>	Infra-rouge
<b>IR-TF</b>	Infarouge à transformée de Fourier
<b>Ks</b>	Constante de stabilité

<b>L</b>	Ligand
<b>M</b>	Atome Central (Métal)
<b>LA</b>	L'acide $\alpha$ -lipoïque
<b>LCAO</b>	Linear Combination of Atomic Orbitals
<b>LUMO</b>	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
<b>MM</b>	Mécanique Moléculaire
<b>MNDO</b>	Modified Neglect of Diatomic Overlap
<b>MO</b>	Orbitales Moléculaire
<b>MRM</b>	Méthode des Rapports Molaires
<b>MVC</b>	Méthode des Variations Continues
<b>NBO</b>	Natural Bond Orbital
<b>ONIOM</b>	Our Own N-layered integrated Molecular Orbitals
<b>ONIOM2</b>	Our Own N-layered integrated Molecular Orbital and Molecular Mechanics
<b>PM3</b>	Méthode semi-empirique (parametric Méthode 3)
<b>Pf</b>	Point de fusion
<b>QM</b>	Méthodes Quantiques
<b>QM/MM</b>	Quantum Mechanics /MolecularMechanics
<b>Rdt</b>	Rendement de la réaction
<b>Rf</b>	Rapport frontal
<b>RNS</b>	les entités nitrées réactives
<b>ROS</b>	les entités oxygénées réactives
<b>T</b>	Température absolue
<b>TF</b>	Point (Température) de fusion
<b>UV-vis</b>	Ultra-violet-visible

# Sommaire

## SOMMAIRE

Introduction générale.....	01
----------------------------	----

### **Partie(I) : Recherche Bibliographique**

#### **Chapitre(I) L'Acide Lipoïque**

I.I.1) Introduction :.....	03
I.I.2) Le stress oxydant, les entités oxydantes et Les antioxydants .....	03
I.I.2.1. Le stress oxydant .....	03
I.I.2.2. Les entités oxydantes .....	04
I.I.2.3. Les antioxydants .....	05
I.I.3) L'acide thioctique (acide alpha lipoïque).....	07
I.I.3.1. Historique .....	07
I.I.3.2. Structure et caractéristiques chimiques .....	07
I.I.3.3. La biosynthèse de l'acide alpha lipoïque .....	09
I.I.3.4. Les effets bénéfiques de l'acide lipoïque .....	10
I.I.3.5. Pharmacomodulation de l'acide lipoïque.....	13
Références bibliographiques.....	16

### **Chapitre (II) Les Complexes Organométalliques**

I.II.1) Définition.....	19
I.II.2) Le ligand.....	20
I.II. 3) Généralités sur les métaux de transition.....	21
I.II.4) Nature des liaisons dans les complexes organométalliques .....	21
1. La théorie de liaison de coordinence .....	21
2. La théorie de champ cristallin.....	21
3. La théorie des orbitales moléculaires.....	22
I.II.5) Règle des 18 électrons.....	22

I.II.6) Structure géométrique des complexes.....	23
I.II.7) Aptitude des coordinats à former des complexes.....	24
I.II.8) Aptitude des métaux de transition à former des complexes.....	25
I.II.9) Les complexes organométalliques et leur intérêt biologique .....	25
I.II.10) Mise en évidence de la formation des complexes de coordination .....	28
I.II.11) Détermination de la stœchiométrie et la constante de stabilité descomplexes de coordination .....	28
1. Détermination de la stœchiométrie .....	28
a). Méthode des variations continues.....	28
b). Méthode des rapports molaires.....	29
2. Détermination de la constante de stabilité .....	29
Conclusion.....	30
Références Bibliographiques.....	30

### **Chapitre (III) Modélisation Moléculaire**

I.III.1) Introduction.....	34
I.III.2) Mécanique moléculaire .....	35
I.III.3) Dynamique moléculaire .....	36
I.III.4) Méthodes quantiques et semi-empiriques .....	36
1. Exemple des Méthodes quantiques et semi-empiriques:.....	37
1.1. La Méthode MNDO (Modified Neglect of Diatomic Overlap).....	37
1.2. AM1 (Austin Model 1) .....	37
1.3. PM 3 (Parametric Méthode 3).....	38
1.4. La méthode de Hartree-Fock (HF).....	38
1.5. La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).....	38
1.6. Méthode ONIOM .....	39
1.7. L'analyse NBO (Natural bond orbital).....	41
I.III.5) La minimisation d'énergie.....	42
I.III.5) La minimisation d'énergie.....	42

Conclusion .....	43
Références Bibliographiques.....	44

## Partie(II) : résultats et Discussion

II.I.A) Etude Expérimentale du complexe Cu(II)/acide lipoïque.....	46
II.I.1.) Introduction.....	46
II.I.2.) Préparation et étude du complexe Cu(II) /acide lipoïque à l'état solide .....	46
A)    Méthode de Co-précipitation.....	47
B)    Méthode de Cristallisation.....	47
II.I.3) Caractérisation par spectrométrie (IR) du complexe obtenu à l'état solide.....	48
II.I.4) Résultats d'identification du complexe Cu(II) /LA obtenu à l'état solide .....	50
II.II.) Etude en solutions du complexe Cu(II) /LA.....	51
II. II.1). Préparation et Etude en Solution du Complexes Cu(II)/LA .....	51
II.II.2) Mise en évidence de la formation du complexe Cu(II)/LA .....	52
II. II.3) Détermination de la stœchiométrie du complexe Cu(II)/LA .....	53
a) <b>Méthode des rapports molaires</b> .....	53
b) <b>la méthode des variations continues</b> .....	55
II.II.4) Détermination de la constante de stabilité .....	57
Conclusion.....	60
<b>II.II.B) Etude Théorique du complexe Cu(II)/acide lipoïque</b> .....	61
II.II.1) Introduction .....	61
II.II.2). Méthodologie de travail et logiciels utilisés .....	61
II.II.3) Construction du modèle.....	62
II.II.4) L'Effet de Solvants .....	63
II.II.5) Le Moment Dipolaire.....	63
II.II.6) Étude par les Orbitales Moléculaire Frontières (FMO) .....	65

Références bibliographiques.....	66
----------------------------------	----

### **Partie (III) : Protocoles expérimentaux**

III.I) Conditions générales et Méthodes de caractérisation .....	68
III.I.) Spectroscopie infrarouge FT-IR (infrarouge à transformée de Fourier) .....	68
III.II). Spectroscopie UV-Vis (ultraviolet-visible).....	71
III.III) Préparation du complexe Cu(II)/LA à l'état solide .....	72
I) Méthode de Co-précipitation.....	73
II) Méthode de Cristallisation.....	74
III.IV) Etude en solution du complexe Cu(II)/ LA .....	74
III.IV.1) Mise en évidence de la formation des complexes Cu(II)/ LA.....	74
III.IV.2) Détermination de la stœchiométrie du complexe Cu(II)/LA.....	75
III.IV.2.a) Méthode des variations continues (méthode de Job) .....	75
III.IV. 2.b). Méthode des rapports molaires.....	76
III.IV..3). Détermination de la constante de stabilité du complexe Cu(II)/ LA.	77
III. logiciel utilisés dans la partie théorique.....	78
III.1. Programmes utilisés.....	78
Conclusion Générale.....	79

# Résumé

## Résumé:

Dans le but d'améliorer la stabilité et la biodisponibilité de l'acide lipoïque (LA), et afin d'avoir un effet de synergie et d'amplifier une éventuelle activité thérapeutique anti-oxydante de cette biomolécule, nous l'avons complexé avec les ions Cu (II) qui sont eux même des anti-oxydante très reconnus.

En utilisant les méthodes spectrales IR et UV-visible, nous avons pu mettre en évidence la formation de ce complexe ( $\text{Cu}^{2+}/\text{LA}$ ) à l'état solide et en solution.

Ensuite, une étude en solution alcaline (NaOH) suivie par spectroscopie UV-Visible, nous a permis de déterminer une stœchiométrie égale 1:1 pour ce complexe et sa constante de stabilité a été évaluée comme  $K_s = 1,030 \times 10^3 (\text{mol/L})^{-1}$  à la température ambiante.

Par ailleurs, nous avons mené une investigation théorique au moyen de la modélisation moléculaire sur le complexe de stœchiométrie 1:1, entre la molécule LA et le Cu(II).

En effet, l'utilisation des méthodes théoriques telle que la méthode HF(LanL2DZ) et la méthode DFT(LanL2DZ), nous ont permis d'analyser deux structures hypothétiques du complexe organométallique ( $\text{Cu}^{2+}/\text{LA}$ )

Ces méthodes de calculs dans le vide et en solution, indiquent que le complexe ( $\text{Cu}^{2+}/\text{LA}$ ) est assez stable.

Les investigations théoriques par les orbitales frontières HOMO, LUMO et les résultats de l'analyse par spectroscopie IR, s'accordent bien et montrent que le complexe B dans lequel qu'il y a une coordination entre l'ion métallique Cu(II) et les deux atomes de soufre d'une part et le groupement carboxylate d' autre part s'est montré plus favorisée par rapport au complexe A.

# Introduction Générale

## Introduction générale

Depuis quelques années, le monde des sciences biologiques et médicales est envahi par un nouveau concept, celui du « stress oxydant », c'est-à-dire d'une situation où la cellule ne contrôle plus la présence excessive de radicaux oxygénés toxiques, situation que les chercheurs impliquent dans la plupart des maladies humaines.

Qu'en est-il exactement ? Est-ce une mode ou une réalité, et dans ce cas, pouvons-nous trouver de nouvelles armes médicamenteuses pour lutter contre ce phénomène ?

Le stress oxydant correspond à un déséquilibre entre la génération d'espèces oxygénées activées (EOA) et les défenses antioxydantes de l'organisme, en faveur des premières.

Notre mode de vie (tabagisme, alcoolisme, obésité, exercice physique intense), mais aussi nos mauvaises habitudes alimentaires, augmentent de façon anormale la production des EOA dans notre organisme. A long terme, ceci peut contribuer à l'apparition de diverses pathologies liées au vieillissement comme les cancers ou les maladies cardio-vasculaires.

Dans un souci de prévention, il conviendra donc de disposer d'outils performants permettant d'évaluer correctement le statut de stress oxydant chez un individu afin d'apporter les corrections nécessaires pour optimiser nos défenses antioxydantes et diminuer les dommages oxydatifs induits par les EOA au niveau de l'ADN, des protéines et des lipides.

Pour se protéger des effets délétères des EOA, l'organisme dispose d'un ensemble complexe de défenses antioxydantes. On distingue deux sources d'antioxydants : l'une est apportée par l'alimentation sous forme de fruits et légumes riches en vitamines C, E, caroténoïdes, ubiquinone, flavonoïdes, glutathion ou acide lipoïque; l'autre est endogène et se compose d'enzymes (superoxyde dismutase, glutathion peroxydase, catalase), de protéines (ferritine, transferrine, céruléoplasmine, albumine) et de systèmes de réparation des dommages oxydatifs comme les endonucléases. A cela s'ajoutent quelques oligoéléments comme le sélénium, le zinc et le cuivre qui sont des cofacteurs d'enzymes antioxydantes. Le cuivre intervient notamment dans le mécanisme du superoxyde dismutase qui neutralise certains radicaux libres impliqués dans les dommages oxydatifs subis par l'organisme lors de l'inflammation. Ainsi, beaucoup d'anti-inflammatoires non stéroïdiens classiques (AINS), tels que l'aspirine et ses dérivés, ont une activité accrue et présentent moins de toxicité gastro-intestinale lorsqu'ils sont complexés au cuivre.

## Introduction générale

---

Parmi les molécules découvertes et qui était récemment l'objectif d'étude de plusieurs chercheurs, on trouve l'acide thioctique dénommé aussi acide alpha lipoïque. C'est une substance qui se trouve dans toutes les cellules de l'organisme ; et joue un rôle principal dans le métabolisme corporel. L'acide lipoïque est aussi doté d'une capacité antioxydante importante et c'est pour cette raison qu'il est utilisé pour le traitement de certaines maladies comme le diabète, les maladies neurologiques, le cancer mais aussi comme un supplément nutritionnel. Mais l'acide lipoïque est instable et peut être influencé par plusieurs agents comme la lumière, la chaleur et le pH. Plusieurs tentatives pour la stabilisation de l'acide alpha-lipoïque et l'amélioration de son activité sont déjà faites, à savoir la stabilisation avec les chitosanes ou sa transformation en un sel sodique et qui sont avérés des procédés inefficaces. En revanche, des études récentes ont montré que la complexation par les cyclodextrines peut augmenter d'une manière significative la solubilité aqueuse et la stabilité de l'acide lipoïque et améliorer enfin son activité biologique et thérapeutique. Par ailleurs, on a constaté que la stabilité et la capacité antioxydante des formes déprotonées des acides lipoïques et dihydrolipoïques ont été considérablement améliorées grâce à la formation de complexes avec certains métaux comme le Cu (II).

Le travail présenté dans ce mémoire est scindé en **trois parties distinctes** qui commencent par une introduction générale et se terminent par une conclusion.

**La première partie** présente une mise au point bibliographique, elle renferme trois chapitres à savoir : l'acide lipoïque, les complexes organométalliques et la modélisation moléculaire.

**La deuxième partie** du mémoire rapporte les résultats et discussions relatifs à notre thème (Complexation de l'acide lipoïque par le Cu (II)). Cette partie présente deux volets :

Le premier volet décrit une étude expérimentale par spectroscopie UV-Visible et IR de la complexation de l'acide lipoïque par le Cu (II).

Le deuxième volet rapporte une étude théorique par modélisation moléculaire du complexe Cu (II)/acide lipoïque.

**La troisième partie** est réservée à la description de l'appareillage utilisé et des protocoles théoriques et expérimentaux que nous avons conduits au cours de ce travail, ainsi que les caractéristiques des produits obtenus.

# Partie (I): Recherche Bibliographique

# Chapitre (I): L'Acide Lipoïque

**I.I.1) Introduction**

Qualifié souvent d'antioxydant universel, l'acide thioctique est célèbre pour ses innombrables vertus thérapeutiques. Ce composé soufré, naturellement produit, est reconnu capable de prévenir les dommages cellulaires, de recycler d'autres antioxydants, et de restaurer les niveaux de certaines vitamines telles que vitamine C et E.

L'acide thioctique est fabriqué en quantité suffisante chez des sujets en bonne santé, cependant dans certaines maladies comme le diabète, cirrhose du foie et maladie du cœur, ce taux devient faible. Pour remplir toutes ses fonctions métaboliques de manière optimale, une supplémentation s'avère nécessaire, d'où viennent ces études de recherche dans le but d'améliorer son profil pharmacocinétique et son efficacité thérapeutique.

**I.I.2) Le stress oxydant, les entités oxydantes et les antioxydants**

Dans une cellule eucaryote normale, l'énergie nécessaire à son fonctionnement se fait de façon aérobie en utilisant des réactions d'oxydo-réduction. Ces réactions font intervenir des oxydants et des réducteurs. Elles ont lieu dans la chaîne respiratoire de la mitochondrie, qui fournit 90% de l'énergie nécessaire [1]. Lorsque l'oxygène est transformé en molécule d'eau, cela permet de générer de l'ATP (adénosine triphosphate), molécule à haut potentiel énergétique. Cependant 2 à 3% de l'oxygène n'est pas réduit en eau ; il est dévié pour former des radicaux libres ou des espèces dérivées de l'oxygène très réactives [2]. Ces entités oxydantes sont physiologiquement maintenues en équilibre par de nombreux systèmes antioxydants.

**I.I.2.1. Le stress oxydant**

Se définit comme étant le résultat d'un déséquilibre de la balance entre les espèces oxydantes et les systèmes de défense (antioxydants) [3], avec comme conséquence l'apparition de dégâts souvent irréversibles pour la cellule en lien avec l'apparition de nombreuses maladies graves (cancer, arthrite et maladies neurodégénératives...etc.).



*Figure.I. 1.1* : Déséquilibre entre les molécules pro-oxydantes et les systèmes de défense antioxydant lors du stress oxydant.

### I.I.2.2. Les entités oxydantes

Les entités oxydantes sont souvent des radicaux libres, c'est-à-dire des espèces chimiques qui possèdent un électron célibataire ou non apparié sur la dernière couche électronique. Cet électron célibataire n'est pas compensé ce qui provoque des dérèglements dans leur champs magnétique, rendant ainsi ces espèces très instables. Elles vont alors tenter de récupérer des électrons sur d'autres molécules comme les substrats biologiques, en les oxydant.

Il existe majoritairement trois grandes familles d'espèces réactives : les entités oxygénées réactives (ROS), les entités nitrées réactives (RNS) [4] et les entités halogénées réactives. Les facteurs environnementaux contribuent également à la formation d'entités radicalaires. Une production beaucoup trop importante d'entités réactives est observée dans le cas d'intoxication aux métaux lourds [5], dans les phénomènes d'irradiation, consommation d'alcool, le tabac, la pollution, les pesticides et le déséquilibre alimentaire.

### I.I.2.3. Les antioxydants

Le terme **antioxydant** était à l'origine utilisé pour désigner les substances chimiques qui empêchent les réactions avec l'oxygène. À la fin du XIX<sup>e</sup> siècle et au début du XX<sup>e</sup> siècle, les propriétés des antioxydants ont été largement étudiées pour leur utilisation dans les procédés industriels afin de réduire, par exemple, la corrosion des métaux.

Dans le cas présent, l'antioxydant est une molécule naturellement produite par le corps ou bien apportée par l'alimentation, qui a la propriété de prévenir la synthèse des radicaux libres en inhibant l'initiation des chaînes réactionnelles de synthèse ou désactiver directement les ROS pour combattre ses effets toxiques lors du stress oxydant.

Un bon antioxydant se devra respecter quelques critères [6] :

- Être capable de piéger directement et spécifiquement les radicaux libres.
- Chélateur des ions de métaux de transition ( $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^+$ ) d'importance biologique capables de promouvoir la production de radicaux libres par la réaction de Fenton.
- Interagir avec d'autres antioxydants, et, dans la mesure du possible, les régénérer.
- Avoir un effet positif sur l'expression génique.
- Être rapidement absorbé.
- Avoir une concentration qualifiée de « physiologique » dans les tissus et les fluides biologiques.
- Être efficace en milieu aqueux et/ou dans le milieu membranaire.

Les antioxydants sont un groupe hétérogène composé de plusieurs systèmes ou on note :

#### I.I.2.3.1) Systèmes antioxydants enzymatiques endogènes

Les principaux systèmes enzymatiques antioxydants sont la superoxyde dismutase, la catalase et le glutathion peroxydase.

Le rôle majeur du superoxyde dismutase est de catalyser la dismutation des ions superoxyde en peroxyde d'hydrogène et en oxygène moléculaire.

La catalase essentiellement présente dans les peroxysomes et dans les érythrocytes est capable de transformer le peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène moléculaire.

L'activité du **glutathion peroxydase**, ou GPx, est de détoxifier le peroxyde d'hydrogène et d'autres hydroperoxydes d'origine lipidique en couplant la réduction de l'hydroperoxyde avec l'oxydation d'un substrat réducteur [1].

D'autres enzymes jouent un rôle non négligeable dans la lutte antioxydante, l'ensemble formant un système complexe: (glutathion réductase, thioredoxine reductase, glutathion transferase...).

### **I.I.2.3.2) Systèmes antioxydants non-enzymatiques**

#### **a. Systèmes antioxydants non enzymatique exogènes**

Les antioxydants chimiques exogènes, comprennent majoritairement les vitamines C (acide ascorbique), et E, les caroténoïdes et des composés phénoliques [7].

#### **b. Systèmes antioxydants non enzymatique endogènes : On note:**

- **Le glutathion**, qui est un tripeptide constitué d'acide glutamique, de cystéine et de glycine ( $\gamma$ -L-Glutamyl-L-cystéinyglycine).

La fonction thiol de la cystéine porte les principales propriétés de ce peptide On le retrouve dans de nombreux compartiments intracellulaires (cytosol, noyau, mitochondries) soit sous forme réduite (GSH) soit sous forme oxydée (GS-SG). Le rapport de concentration entre ces deux formes est en faveur de la forme réduite, ce qui est nécessaire à l'action antioxydante. Il est capable de réagir, in vitro, avec les radicaux HO•, RO<sub>2</sub>•, RO•, l'O<sub>2</sub>, ONOO-, des radicaux centrés sur le carbone, mais aussi l'acide hypochloreux HOCl, Le glutathion est aussi capable de participer à l'activité enzymatique qui, elle, détoxifie le peroxyde d'hydrogène et d'autres hydroperoxydes [8].

-**L'acide urique**, présent sous forme urate à pH physiologique, possède des propriétés antioxydantes [1].

- **L'acide thioctique**, dans ses deux formes oxydée et réduite, autre composé appartenant aux thiols, présentent des propriétés antioxydantes in vitro en piégeant les HO•, RO<sub>2</sub>•, l'HOCl et l'O<sub>2</sub>. En se liant à des métaux comme le fer et le cuivre, il permet de désactiver d'un point de vue catalytique, et a la capacité de régénérer certains antioxydants endogènes et exogènes [9].

### I.I.3) L'acide thioctique (acide alpha lipoïque)

#### I.I.3.1. Historique

Découvert dans les années 1930, l'acide thioctique a d'abord été considéré comme étant une vitamine. Cependant, lorsqu'on s'est aperçu que le corps humain pouvait synthétiser l'acide thioctique, cette appellation lui a été enlevée.

Il était isolé et identifié chimiquement en 1951 par Lester Reed, et il a été officiellement nommé « acide alpha-lipoïque » en 1957.

C'est en 1988 qu'il a commencé à émerger comme antioxydant universel. Le docteur Lester Packer est le pionnier de la recherche sur l'acide lipoïque comme antioxydant.

En 1991, il est apparu comme un participant important aux fonctions anti oxydantes de l'organisme au même titre que la vitamine C, la vitamine E et le glutathion.

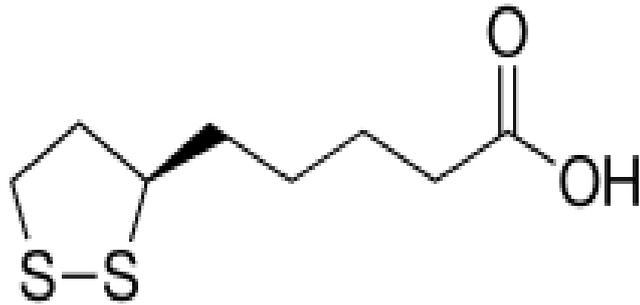
Enfin ; en 1993, Lester Packer a découvert qu'il protège un facteur nucléaire contrôlant l'expression et la régulation des gènes.

#### I.I.3.2. Structure et caractéristiques chimiques

Connu sous le nom d'antioxydant universel; l'acide alpha lipoïque est produit naturellement dans les plantes, les animaux et chez l'homme en petites quantités. Lorsqu'il est synthétisé de façon endogène, il est lié à une protéine et agit comme cofacteur de nombreuses et importantes enzymes mitochondriales. L'acide alpha lipoïque joue aussi un rôle fondamental dans le métabolisme de l'organisme.

L'acide lipoïque, ou acide  $\alpha$ -lipoïque, voire acide thioctique, ou encore acide lipodominique est un composé organosulfuré dérivant de l'acide octanoïque également appelé acide caprylique, est un acide carboxylique ( $pK_a=5.10$ ) et sa base conjuguée est l'anion lipoate possédant un cycle 1,2-dithiolane. **C'est l'acide 1,2-dithiolane-3-pentanoïque[10].**

Sa formule brute est  $C_8H_{14}O_2S_2$  et sa masse molaire 206,326 g/mol. Son atome de carbone en  $C_6$  est chiral.



*Figure. I.I .2* : Structure de l'acide alpha lipoïque.

L'acide  $\alpha$ -lipoïque est soluble dans le méthanol, l'éthanol, le diéthyléther et le chloroforme et insoluble dans l'eau (127mg/l à 25°C).

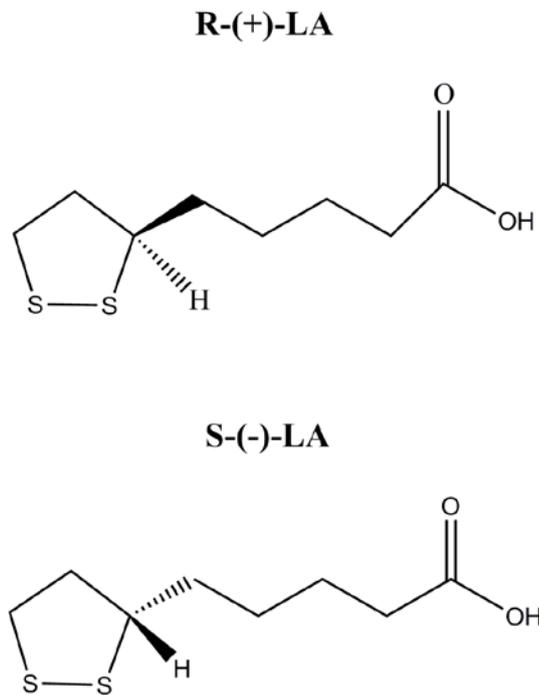
Sa température de fusion est de 47,5-48°C

Sous forme oxydée, il est de couleur jaune, alors que sous forme réduite, il est incolore [11].

Du fait de son atome de carbone chiral, il a deux énantiomères R et S :

- La forme naturelle est la forme R : l'acide (R)-(+)-lipoïque.
- la forme S est obtenue artificiellement avec une structure inversée : l'acide (S)-(-) lipoïque. Cette forme est moins efficace que le pure énantiomère.

Le mélange de ces deux énantiomères forme le racémique dit acide (R/S)-lipoïque qui est le plus disponible en commerce [12].



**Figure.I. 1.3** : Les deux énantiomères R et S de l' $\alpha$ -acide lipoïque

L'acide R-LA est considéré comme un complément nutritionnel, malheureusement il est difficile de préparer une formulation R-LA pure, puisque R-LA est physico-chimiquement instable dans des conditions comme la lumière, le milieu acide (pH) et la chaleur.

En effet, aux États-Unis, bien que le sel de sodium (la RLA-Na) soit vendu sur le marché comme étant stable, sa stabilité est toujours insuffisante d'où la nécessité de sa formulation avec les cyclodextrines en vue d'augmenter cette stabilité vis à vis de la température, la lumière et la chaleur et d'améliorer sa solubilité dans l'eau.

### **I.1.3.3. La biosynthèse de l'acide alpha lipoïque**

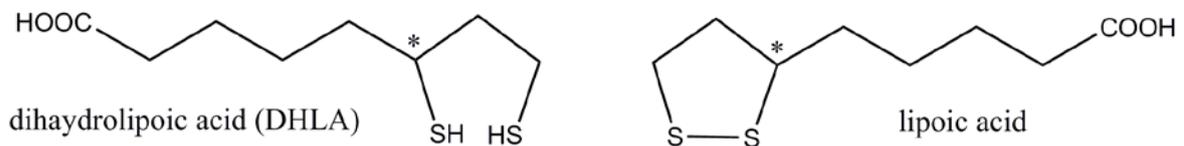
Dans l'organisme humain, l'acide lipoïque provient de l'apport alimentaire ou de la synthèse mitochondriale à partir de l'acide gras octanoïque et de la cystéine sous l'action de l'acide lipoïque synthétase.

Des produits d'origine végétale (épinard, brocoli, tomate) ou animale (rein, foie et cœur) contiennent l'acide lipoïque sous la forme de lipoïllysine, structure qui est très rapidement absorbée et transportée ensuite au niveau intracellulaire.

A ce niveau, l'acide lipoïque de provenance exogène ou endogène subit une réduction pour former l'acide dihydrolipoïque (DHAL ou l'acide 6,8-dithio-octanoïque). Cette synthèse s'effectue sous l'action :

- D'une lipoamide déshydrogénase mitochondriale avec oxydation de NADH ;
- De réductases (glutathion réductase ou thiorédoxine réductase cytosoliques avec oxydation de NADPH) [13].

Le DHAL a un pouvoir antioxydant supérieur à l'acide lipoïque, phénomène qui s'explique par la présence de deux groupes thiol libres après la réduction intracellulaire. Une fois synthétisé, le DHAL quitte les cellules et peut se concentrer dans le milieu extracellulaire.



*Figure.I. I.4* : Structure de l'acide lipoïque et du DHLA.

Une autre voie du métabolisme de l'acide lipoïque est la  $\beta$ -oxydation hépatique, processus qui induit la libération, au niveau du plasma et de l'urine, d'acides bisnorlipoïque,  $\beta$ -hydroxibisnorlipoïque et tétranorlipoïque. Il semblerait que ces métabolites de l'acide lipoïque manifestent des propriétés antioxydantes.

#### **I.I.3.4. Les effets bénéfiques de l'acide lipoïque**

L'acide alpha lipoïque possède la particularité d'agir à la fois dans des environnements hydro et liposolubles de l'organisme c'est-à-dire qu'il peut accéder à n'importe quelle partie de la cellule y compris le système nerveux central. Pour y neutraliser les dangereux radicaux libres ; Il est également capable d'amplifier les effets bénéfiques d'autres antioxydants [14] ; et aussi comme chélateur des métaux de transition tels le fer et le cuivre et des métaux lourds comme l'arsenic, le cadmium, le plomb et le mercure [15].

**I.I.3.4.1) L'intérêt de l'acide alpha-lipoïque pour le recyclage et la régénération des vitamines C et E ainsi que le glutathion**

Avec le vieillissement ; L'organisme devient de plus en plus vulnérable aux lésions oxydatives vu la diminution nette de la synthèse et du recyclage du glutathion des vitamines C et E ou la coenzyme Q10.

L'acide lipoïque a l'avantage de régénérer ces antioxydants dont il prolonge la demi-vie de la vitamine E ; il permet d'augmenter le taux de glutathion intracellulaire non seulement en le régénérant mais aussi en favorisant sa synthèse à partir de la cystéine [14].

**I.I.3.4.2) Effets de l'acide lipoïque sur les éléments constitutifs de la cellule humaine****a) Au niveau de la mitochondrie**

Il est capable de neutraliser la production excessive de radicaux libres à l'intérieur des mitochondries et d'inverser certaines détériorations mitochondriales provoquées par les lésions oxydatives et donc de restaurer le fonctionnement de ces mitochondries.

Une étude a également récemment montré qu'un traitement avec de l'acide alpha lipoïque et de l'acétyl-L-carnitine augmente de façon significative la masse mitochondriale dans les cellules graisseuses (les adipocytes) et favorise la synthèse mitochondriale et le métabolisme des adipocytes [16].

**b) Dans l'ADN**

Constituant de nos gènes, quand il est endommagé par les radicaux libres, l'acide lipoïque a la particularité, non seulement, de protéger l'ADN des radicaux libres mais, aussi, d'aider à réparer l'ADN oxydé [17].

**I.I.3.4.3) Intérêt pharmacologique de l'acide lipoïque**

L'intérêt de l'acide lipoïque a changé au cours des années 60. Il est passé d'un rôle physiologique à un rôle thérapeutique potentiel ; Sa propriété amphiphile améliore grandement sa capacité à se distribuer dans tout l'organisme. Il est très bien absorbé par le tube digestif et se diffuse dans tous les tissus.

**I.I.3.4.3.1- L'acide lipoïque, un inhibiteur de la glycation**

La glycation est un facteur important du vieillissement cellulaire. L'acide lipoïque joue, ici encore, un rôle important en réduisant les dommages des protéines liés à l'excès

de sucre. Avec les effets antiglycation et antioxydant de l'acide lipoïque, les dommages résiduels peuvent être réparés par un bon fonctionnement enzymatique [18].

#### **I.I.3.4.3.2- Le diabète et ses complications**

Des études ont montré que l'acide alpha lipoïque peut être utilisé pour prévenir et traiter le diabète de type I et II ainsi que ses complications, en particulier les rétinopathies (atteintes de la rétine) et les crises cardiaques conséquentes de l'athérosclérose et les neuropathies diabétiques. L'acide alpha-lipoïque a complètement prévenu l'augmentation du cholestérol plasmatique, des lésions d'athérosclérose et la détérioration générale de la santé entraînée par le diabète [19].

#### **I.I.3.4.3.3- Favorise la santé de l'œil**

L'acide alpha lipoïque a montré qu'il apporte une protection non négligeable contre la formation de la cataracte. Des chercheurs pensent que cet effet est dû au fait qu'il pourrait augmenter les niveaux d'enzymes antioxydantes endogènes, telle la glutathion peroxydase [20].

#### **I.I.3.4.3.4- Athérosclérose et obésité**

Inhibe les lésions de l'athérosclérose et agit sur le poids avec une diminution de 40 % de la prise de poids [21].

#### **I.I.3.4.3.5- Système nerveux**

L'acide alpha-lipoïque pénètre aisément dans le cerveau et peut atteindre toutes les parties des cellules nerveuses. Il réduit les lésions cérébrales et multiplie par trois le taux de survie [22].

#### **I.I.3.4.3.6- Autres effets**

Il devrait être utilisé dans les pathologies responsables d'une chute de glutathion intracellulaire comme l'exposition aux rayonnements ionisants [23], dans les maladies prolifératives et inflammatoires [24], dans les maladies auto-immunes et virales en particulier, le VIH et les hépatites [25].

Enfin, il pourrait avoir son indication dans le cancer, ou des recherches scientifiques ont mis en évidence son pouvoir de neutraliser les agents carcinogènes, de limiter la propagation de la maladie tumorale et de restaurer les tissus endommagés [26].

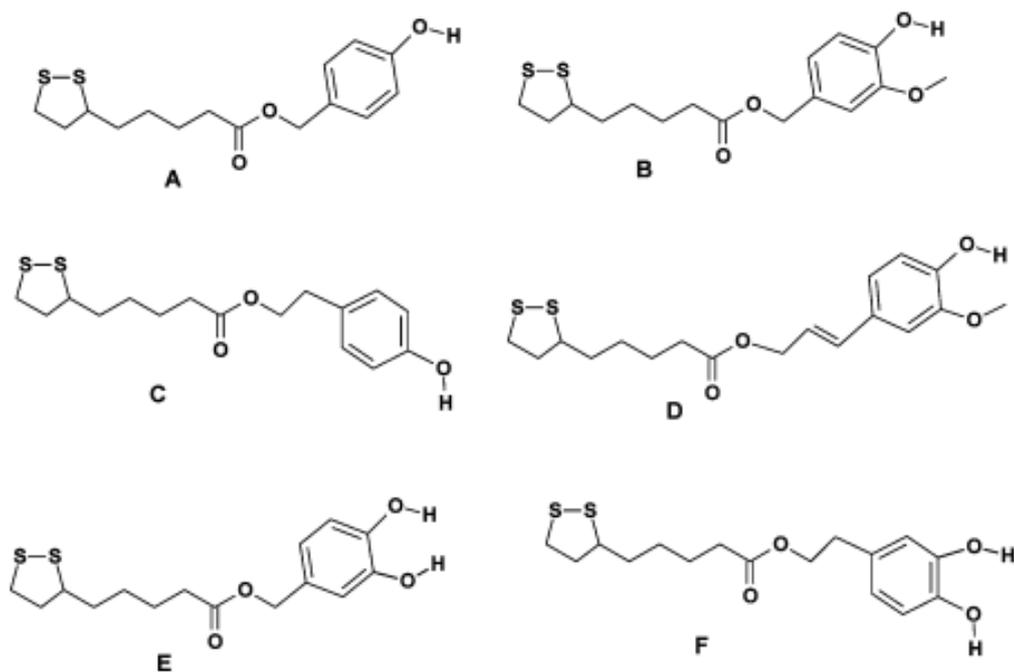
**I.I.3.5. Pharmacomodulation de l'acide lipoïque**

L'acide lipoïque est une substance largement étudié et dont les effets thérapeutiques sont liés en particulier à son activité antioxydante.

Cette molécule présente les caractéristiques chimiques uniques de posséder une fonction disulfure cyclique à une extrémité de la molécule et à l'autre extrémité, une fonction acide carboxylique, ce qui rend cette molécules parfaitement compatible avec les différents couplages (peptidiques, d'estérification....etc.).

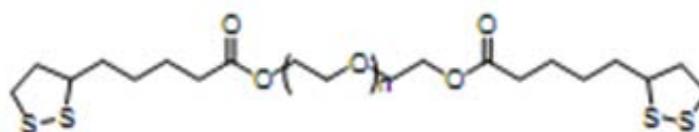
L'acide lipoïque a fait l'objet de nombreuses études de recherche dans le but d'améliorer son profil pharmacocinétique et son efficacité thérapeutique. En termes d'amélioration de l'activité antioxydante de cette molécule, un ensemble de molécules hybrides ont été synthétisées.

Une série d'esters (figure I.I.5) obtenue par couplage de l'acide lipoïque avec des phénols doués d'activité antioxydante a révélé un effet de synergie remarquable [27].



**Figure.I. I.5 :** Nouvelles structures d'esters obtenues par couplage de l'acide lipoïque avec des phénols.

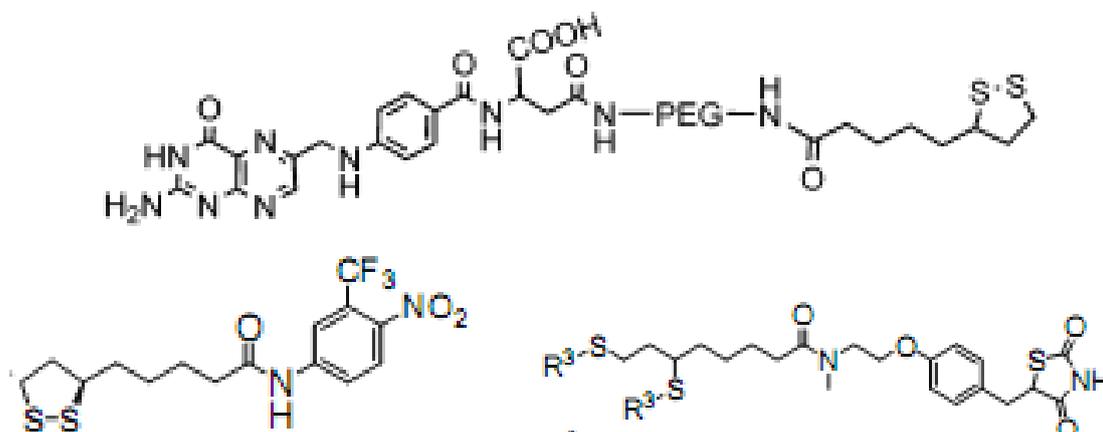
La pégylation de l'acide lipoïque (Figure I.I.6) a pour effet d'augmenter son hydrosolubilité, ce qui améliore d'avantage ses propriétés pharmacologiques [28].



**Figure. I.I.6 :** Nouveaux esters hydrosolubles obtenus par pégylation de l'acide lipoïque.

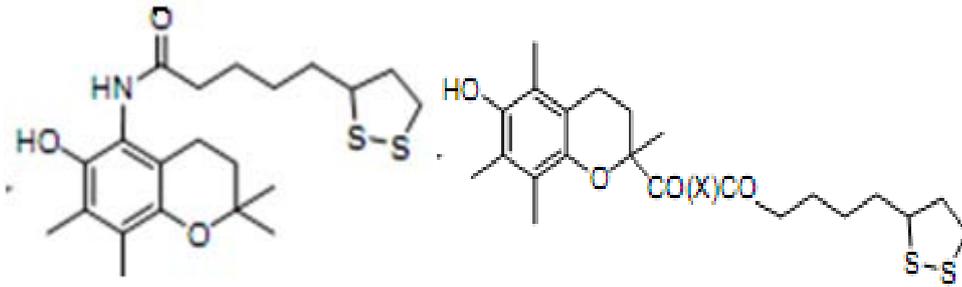
La synthèse et l'évaluation biologique de plusieurs séries de molécules anticancéreuses dérivées de l'acide lipoïque ont été rapportées dans la littérature [29].

Trois têtes de séries sont données sur (la Figure I.I.7) suivante :



**Figure. I.I.7 :** Structures de molécules anticancéreuses dérivées de l'acide lipoïque.

Parmi les nombreuses possibilités de développements offertes par l'acide lipoïque en tant qu'agent thérapeutique, un accent particulier a été apporté pour la synthèse de nouveaux conjugués acide lipoïque-chroman (Figure. I.I.8). L'évaluation biologique de ces composés a déjà permis d'obtenir de meilleures activités cardioprotectives et antioxydantes [30].



*Figure. I.I.8* : Structures des chromans analogues de l'acide lipoïque douées de propriétés antioxydantes et antiarrhythmiques.

---

**Références bibliographiques**

- [1] J. Delattre, J.L. Beaudoux, D. Bonnefont-Rousselot, Radicaux libres et stress oxydant, aspects biologiques et pathologiques. Première édition. Ed. Tec et Doc, Lavoisier, Paris, 2005, 547 pages.
- [2] W. Droge, Free radicals in the physiological control of cell function, Cellular Physiol. Rev., 2002, 82, p. 47.
- [3] H. Sies, Antioxidant in disease mechanisms and therapy, Advances in Pharmacology, Academic Press, New York, 1997, 38
- [4] J. Hare, Nitroso-redox balance in the cardiovascular system. N. Engl. J. Med, 2004, 351, 2112-2114.
- [5] J. Cadet, S. Bellon, M. Berger, A.G. Bourdat, T. Douki, V. Duarte, S. Frelon, D. Gasparutto, E. Muller, J.L. Ravanat, S. Sauvaigo, Recent aspects of oxidative DNA damage: guanine lesions, measurement and substrate specificity of DNA repair glycosylases, Biol. Chem., 2002, 383(6), p. 93.
- [6] M.C.J. Valko, J. Rhodes, M. Moncol, I. Zakovic, M. Mazur, (2006). "Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer." Chemico-Biological Interactions 160 (1): 1-40.
- [7] M. R. McCall, B. Frei (1999), "Can antioxidant vitamins materially reduce oxidative damage in humans?" Free Radical Biology and Medicine 26(7-8): 1034-1053.
- [8] M. Masella, R. Di Benedetto, R. Vari, C. Filesi, C. Giovannini (2005). "Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: Involvement of glutathione and glutathione-related enzymes." Journal of Nutritional Biochemistry 16 (10): 577-586.
- [9] L. Packer, K. Kraemer, G. Rimbach (2001), "Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications." Nutrition 17(10): 888-895.
- [10] M. Reljanovic, G. Reichel, K. Rett, M. Lopisch, K. Schuette, W. Moller, H.J. Tritschler, H. Mehnert, « Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (  $\alpha$ -lipoic acid): A two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II) », Free Radical Research, vol. 31, no 3 septembre 1999, p. 171-179.
- [11] K.P. Shay, R.F. Moreau, E.J. Smith, A.R. Smith, T.M. Hagen: Alpha-lipoic acid

---

as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biochim Biophys Acta* 2009, 1790(10):1149–1160.

[12] A.L. McLain, P.J. Cormier, M. Kinter, I. Szveda: Glutathionylation of  $\alpha$ -ketoglutarate dehydrogenase: the chemical nature and relative susceptibility of the cofactor lipoic acid to modification. *Free Radic Biol Med* 2013, 61C:161–169

[13] A. Canstantinscu, U. Pick, N. Haramaki, D. Han, M. podda, H.J. Tritschler, L. Packer, «Reduction and transport of lipoic acid by human erythrocytes», *Biochemical Pharmacology*, vol. 50, no 2, 17 juillet 1995, p. 253-261 .

[14] H. Moini, L. Packer, N.E. Saris, Antioxidant and prooxidant activities of  $\alpha$ -lipoic acid and dihydrolipoic acid. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002, 182:84–90.

[15] H.J. Tritschler, S.P. Wolff, Thiocctic (lipoic acid): a therapeutical metal-chelating antioxidant? *Biochem Pharmacol* 1995, 50:123–126.

[16] W. Shen, et al, R-alpha-lipoic acid and acetyl-L-carnitine complementarily promote mitochondrial biogenesis in murine. 3T3- L1 adipocytes, *Diabetologia*, Jan 2008, 51(1):165-174.

[17] A. Bast, G.R. Haenen, Lipoic acid: a multifunctional antioxidant. *Biofactors* 2003, 17(1–4):207–213.

[18] Acide Lipoïque Antioxydant Universal, *Nutranews science, nutrition, prevention et santé*, 01-11-2000.

[19] Yi X, et al., Alpha-lipoic acid completely prevents atherosclerosis in diabetic mice, *Diabetes*, 2006 Aug.

[20] I. Maitra, et al, Alpha-lipoic acid prevents but thioninesulfoximine- induced cataract formation in newborn rats, *free rad. Biol.Med.*, 1995 Apr, 18(4):823-9.

[21] K. Hager, et al., Alpha-lipoic acid as a new treatment option for Alzheimer's disease – a 48 months follow-up analysis, *J. Neural Transm. Suppl.* 2007, 72:189-93.

[22] L. Holmquist, et al, Lipoic acid as a novel treatment for Alzheimer's disease and related dementia, *Pharmacol. Ther.* Jan2007, 113(1):154-64.

[23] Y. Koriyama, Y. Nakayama, S. Matsugo, S. Kato, Protective effect of lipoic acid against oxidative stress is mediated by Keap1/Nrf2-dependent hemeoxygenase-1 induction in the RGC-5 cellline. *Brain Res* 2013, 1499:145–157.

[24] R. Pullerits, M. Bokarewa, L. Dahlberg, A. Tarkowski, Decreased levels of soluble receptor for advanced glycation end products in patients with rheumatoid arthritis indicating deficient inflammatory control. *Arthritis Res Therapy*, 2005, 7, 817-824.

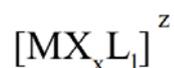
- [25] M. Wilking, M. Ndiaye, H. Mukhtar, N. Ahmad, Circadian rythms connections to oxidative stress: implications for human health. *Antioxid Redox Signal* 2013, 19:192–208.
- [26] M. Al Abdan, Alfa-lipoic acid controls tumor growth and modulates hepatic redox state in Ehrlich-ascites-carcinoma-bearing mice. *Scientific World Journal* 2012, 012:509838.
- [27] S.S. Kaki, C. Grey, P. Adlercreutz, Bioorganic synthesis, Characterization and antioxidant activity of esters of natural phenolics and lipoic acid, *Journal of Biotechnology* 157 (2012) 344–349.
- [28] C. Lu, B. Kim, K. Yun Chai, Design, synthesis and evaluation of pegylated lipoic acid derivatives with functionality as potent anti-melanogenic agents, *European Journal of Medicinal Chemistry* 46 (2011) 5184-5188.
- [29] S-J. Zhang, Q-F. Ge, D-W. Guo, W-X. Hu, H-Z. Liu, Synthesis and anticancer evaluation of lipoic acid derivatives, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 20 (2010) 3078–3083.
- [30] M. Koufaki, A. Detsi, E. Theodorou, C. Kiziridi, T. Calogeropoulou, A. Vassilopoulos, A.k. Kourounakis, E. Rekka, D. Panos, N. Kourounakis, D. Catherine, G. kib, P. Papazafirib, Synthesis of chroman analogues of lipoic acid and evaluation of their activity against reperfusion arrhythmias, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 12 (2004).

# Chapitre (II): Les complexes organométalliques

## Les Complexes de coordination

### I.II.1) Définition

Un complexe de coordination peut être défini comme une entité composée d'un ou plusieurs atomes métalliques constituant un cœur entouré d'un certain nombre de molécules ou d'ions appelés ligands. Cette entité peut être électriquement neutre ou chargée positivement ou négativement; donc un ion métallique accepte une ou plusieurs paires d'électrons par les sites donneurs libres pour former une liaison de coordination [1]. L'ensemble des complexes ont une formule générale comme suit:



**M** : atome central (métal).

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

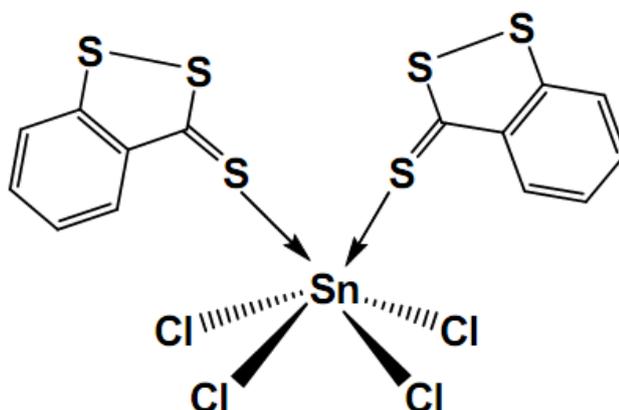
**X** : ligands radicalaires (apporte une ou un nombre impair d'électrons au métal)

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

**l** : nombre de ligands de type L coordonnés

**x** : nombre de ligands de type X coordonnés

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



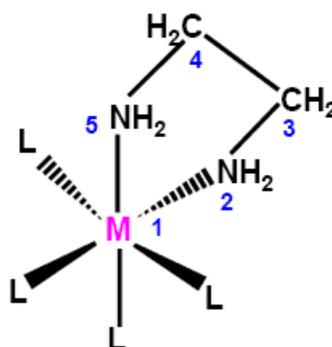
**Fig.I.II.1:** Tétrachlorobis (4,5-benzo-1,2-dithiole-3-thione) étain (IV) ou (SnCl<sub>4</sub>DTT<sub>2</sub>) [2].

**I.II.2) Le ligand :**

Un ligand est un atome, ion ou une molécule associé à l'atome central dans un complexe. Les ligands peuvent être constitués d'un seul atome tels que les halogénures, des molécules neutres comme l'eau et l'ammoniac ou des molécules complexes neutres ou chargées (organiques ou inorganiques) et sont généralement des donneurs d'électrons, donc des bases. On appelle coordinat unidenté, un coordinat fixé en un seul point à l'ion métallique. Les molécules ou les ions possédant deux ou plusieurs atomes donneurs sont susceptibles de former deux, trois, quatre liaisons de coordination; de tels ligands sont alors bidentés, tridentés, tétradentés et plus généralement multidentés[3].

**I.II.2.1. Les ligands chélatants :**

Un ligand chélatant a plusieurs atomes donneurs arrangés convenablement pour occuper plusieurs places de coordination d'un seul métal. Dans l'exemple ci-dessous, les deux azotes du ligand 1,2-diaminoéthane (= éthylènediamine, abréviation en) se lient au métal. Le ligand forme donc un anneau chélatant à cinq membres

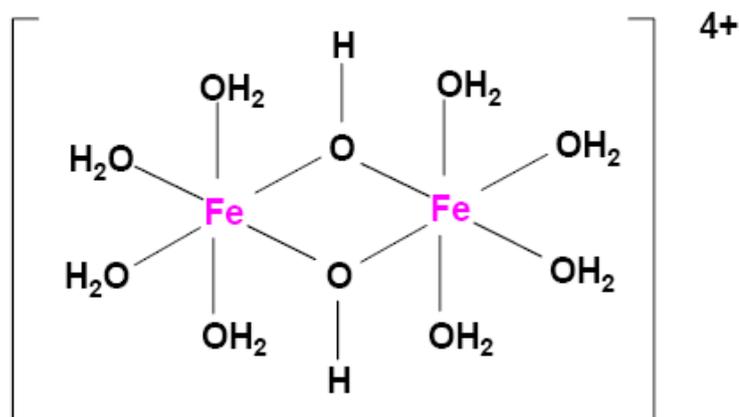


**Fig.II.2:** Complexe d'un ligand chélate

Les complexes possédant des ligands chélatants sont plus stables que les complexes possédant des ligands unidentés correspondants. [4]

**I.II.2.2. Les ligands pontants :**

Un ligand pontant fait un pont entre plusieurs cations. Dans le di- $\mu$ -hydroxobis (tétraaquofer(III)), aussi appelé octoaquo-di- $\mu$ -hydroxo-difer(III), (exemple ci-dessous), deux ligands hydroxyles font le pont entre deux cations métalliques. Au niveau de la nomenclature, la convention adoptée veut qu'un tel ligand soit précédé de la lettre «  $\mu$  »



**Fig.I.II.3:** Complexe avec un ligand ponté (OH)

Les ligands ponts les plus courants sont :  $\text{OH}^-$ ,  $\text{S}^{2-}$ ,  $\text{CO}_3^{2-}$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$ ,  $\text{NH}_2^-$ .

### I.II. 3) Généralités sur les métaux de transition :

Les éléments du bloc « d » du tableau périodique ou éléments de transition tiennent ce nom de leur situation dans le tableau périodique placé entre les éléments du bloc s et du bloc p. L'une des caractéristiques la plus frappante des éléments de transition est leur aptitude à posséder des valences variables; ces variations se manifestent soit dans un domaine de valence étendu, soit dans le passage d'une valeur à une autre. Les éléments de transition forment de nombreux composés de coordination contrairement aux éléments du bloc s et p. En effet ces éléments possèdent des petits ions, très chargés avec des orbitales vides et les énergies de ces orbitales possèdent des valeurs qui sont capables de recevoir des doublets électroniques, apportés par d'autres groupes appelés ligands ou coordinats [5].

### I.II.4) Nature des liaisons dans les complexes organométalliques :

La description de la nature des liaisons entre le ligand et le cation métallique a fait l'objet de plusieurs théories, énumérées ci-après [6]:

#### I.II.4.1. La théorie de liaison de coordinence :

La première tentative de description est basée sur la notion de liaison par paires d'électrons. Donc, un ligand agit envers le métal comme donneur de paires d'électrons pour former une « liaison de coordinence »

#### I.II.4.2. La théorie de champ cristallin :

Cette théorie suppose que les liaisons métal-ligand sont de nature essentiellement électrostatique, ce qui n'est pas chimiquement satisfaisant.

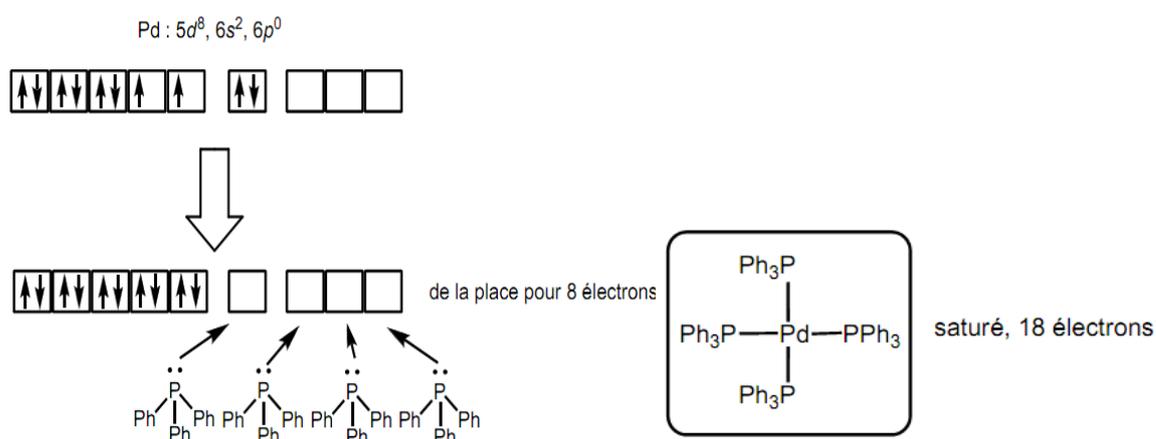
**I.II.4.3. La théorie des orbitales moléculaires :**

Dans cette théorie, les liaisons se font par l'échange des électrons; elle est la base des méthodes modernes de calcul des liaisons dans les complexes de coordination.

**I.II.5) Règle des 18 électrons :**

La plupart des complexes organométalliques stables ou isolables possèdent dans la couche de valence 18 é apportés par le métal et les ligands, ce qui correspond à la structure d'un gaz rare. La règle des 18é est une extension de l'idée de la règle de l'octet, qui est appliquée aux atomes qui ont uniquement des orbitales s et p.

Si l'on considère la première période des éléments de transition quand les orbitales 3d, 4s et 4p ont des énergies voisines, toutes ces orbitales peuvent conduire à des liaisons entre le métal et les ligands. C'est le cas pour les éléments V, Cr, Mn, Fe, Co qui conduiront en général à des complexes où l'atome métallique est entouré de 18 électrons dans la couche de valence. Par contre, à gauche du tableau périodique, pour le Sc et le Ti, les orbitales 3d sont d'énergie plus élevée que celle des orbitales 4s et 4p et pour les éléments à l'autre extrémité de la période: Ni, Cu et Zn, les orbitales 3d sont d'énergie trop faible pour que leur électrons soient des électrons de valence. La contribution des orbitales 3d à la liaison métal-ligand sera peu importante pour ces deux groupes d'éléments et le maximum de recouvrement pour les liaisons métal-ligand ne correspondra pas nécessairement à un environnement à 18 électrons.



**Fig.I.II.4:** Exemple d'un complexe organométallique stable satisfaisant à la règle de 18 électrons.

### I.II.6) Structure géométrique des complexes :

La structure géométrique d'un complexe de coordination dépend de son nombre de coordination. Il est égal au nombre de ligands liés au métal. Les nombres de coordination les plus fréquents sont 4 et 6. Le nombre de liaisons métal-ligand dépend de la taille, de la charge et de la configuration électronique de l'ion métallique. La plupart des ions peuvent accepter plusieurs nombres de coordination, adoptant alors des géométries différentes.

De nos jours, le nombre de coordination d'un atome est compris entre 2 et 12. Pour les métaux de transition de la série 3d, qui incluent les métaux d'intérêt biologique tels que le fer, le manganèse, le zinc, le cuivre etc. le nombre de coordination est habituellement compris entre 4 et 6.

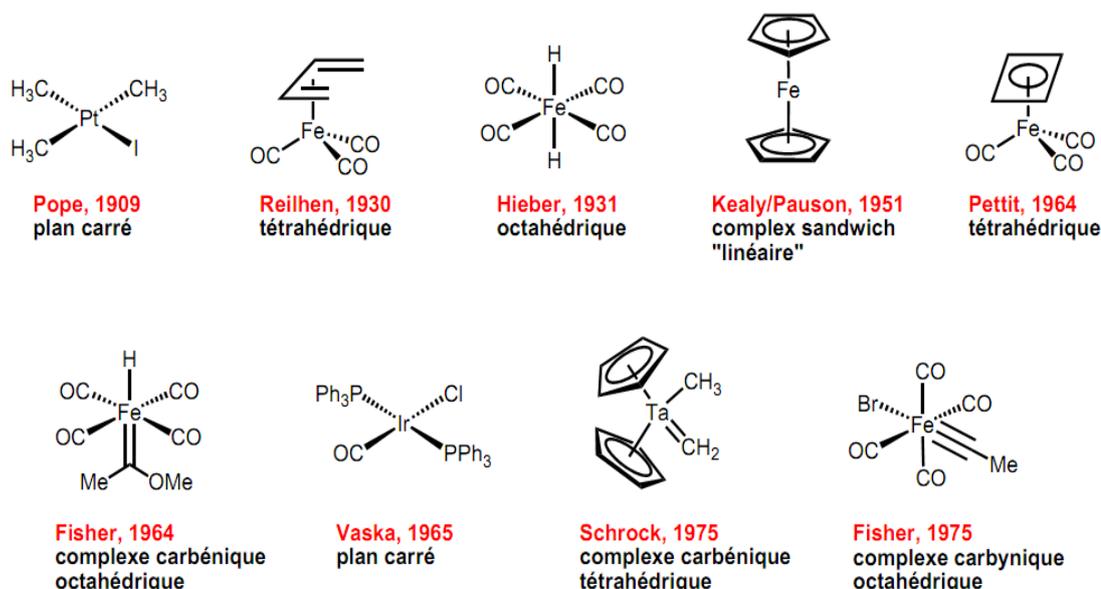
L'importance des propriétés des complexes est essentiellement imputable à la facilité de synthèse de ces composés ainsi que de leur versatilité structurale. Ces composés peuvent former des liaisons de coordination en particulier avec les métaux de transition à cause de leurs propriétés complexantes.

En fonction de la disponibilité de l'ion central des états (s, p, d) vis à vis de doublets on connaît différentes hybridations possibles, d'où diverses géométries possibles [7] :

☆  $sp^3$  : Tétraédrique

☆  $dsp^2$  : Plan carré

☆  $sp^3d^2$  : Octaédrique

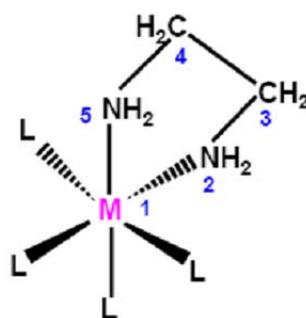


**Fig.I.II.5:** Chronologie de découverte de certains complexes de coordination avec leurs diverses géométries.

On distingue aussi deux types de complexes:

- ☆ Les complexes à orbitales externes forment des complexes labiles.
- ☆ Les complexes à orbitales internes dont les liaisons s'appuient sur la coordination des orbitales « d » incomplètes de l'ion central et le doublet libre d'un atome généralement d'oxygène, d'azote ou de soufre, forment un cycle. Ils sont appelés aussi chélates lorsqu'un coordina multidenté peut se fixer au métal par deux ou plusieurs dents en formant une structure cyclique qui est particulièrement stable.

Dans l'exemple ci-dessous, les deux azotes du ligand 1,2-diaminoéthane (éthylènediamine, abréviation en anglais) se lient au métal. Le ligand forme donc un anneau chélatant à cinq membres.



**Fig.I.II.6:** Complexe d'un ligand chélate.

Pour qu'une molécule organique puisse former un chélate, elle doit remplir trois conditions [3]:

- Présenter un atome d'hydrogène acide remplaçable par un ion de métal.
- Posséder un atome susceptible de s'unir au métal par coordination.
- Les deux atomes cités ci-dessus doivent occuper dans la molécule des positions de telle façon qu'il y ait possibilité de formation avec le métal, d'un cycle généralement pentagonal ou hexagonal.

### **I.II.7) Aptitude des coordinats à former des complexes :**

L'analyse s'intéresse tout particulièrement aux réactifs à très fort pouvoir complexant, cet aspect a été discuté par Schwarzenbach[8] dont nous résumons brièvement les conclusions.

- \* Les agents complexant les plus forts sont ceux qui sont multidentés et qui forment des cycles à cinq chaînons particulièrement stables.

\* Les bons agents multidentés de ce type sont des molécules contenant à la fois de l'oxygène et de l'azote comme atomes donneurs. En se basant surtout sur les considérations de structure, Schwarzenbach a montré pourquoi l'acide éthylène diamine tétra acétique (EDTA)( Fig.I.II.7) conduit à des complexes extraordinairement stables.

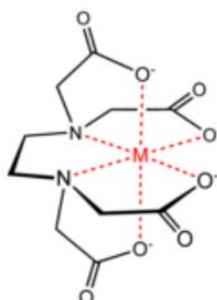


Fig.I.II.7:Complexes métalliques de l'EDTA, (M=Cu<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, ....)

### I.II.8) Aptitude des métaux de transition à former des complexes :

#### « Métaux de transition à sous couche « d » incomplète »

La série des métaux divalents Mn, Fe, Co, Ni, Cu a été la plus étudiée; ici le rayon ionique décroît et le potentiel d'ionisation croit jusqu'au cuivre; il en résulte que la stabilité augmente progressivement et atteint un maximum pour le cuivre. Cette règle a été proposée par Irving et Williams [9] et la série porte souvent les noms de ces deux auteurs. Il est souvent possible de prévoir qualitativement l'aptitude de ces différents ions à se complexer.

### I.II.9) Les complexes organométalliques et leur intérêt biologique :

L'être vivant qu'il soit d'ordre végétal ou animal est composé de cellules. Celles-ci 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. Un grand nombre d'éléments métalliques aujourd'hui appelés oligo-éléments sont nécessaires pour un développement sain des animaux et des plantes [24]. On peut citer : l'aluminium, le vanadium, le chrome, le manganèse, le cobalt, le nickel, le cuivre, l'étain, le sélénium, le bore, le plomb et bien d'autres. La masse totale de ces éléments correspond à moins d'un pour mille du poids d'un être vivant mais ils sont indispensables dans la constitution de différentes enzymes-catalyseurs du métabolisme.

Une bonne partie de ces enzymes sont des complexes qui ont un rôle chimique très important dans la vie cellulaire. Nous pouvons citer comme exemple de ces complexes :

-pour le monde vivant animal, l'hème: qui est un complexe de fer à la base de l'hémoglobine.

-pour le monde vivant végétal: la chlorophylle qui est un complexe du magnésium présent dans les parties vertes des plantes. Ces composés de coordination sont au cœur des processus du monde vivant. On pense en général que les cations du premier groupe ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ) sont très mobiles, mais il est possible d'avoir des complexes relativement stables, cette propriété est peut être à l'origine de la fonction de ces cations mobiles en biologie, par exemple dans la transmission de l'influx nerveux. Les cations du deuxième groupe sont aussi importants, vraisemblablement à travers les complexes qu'ils forment.

### **I.II.9.1. Le Cuivre comme élément essentiel à la vie :**

Avec le fer et le zinc, le cuivre est un métal de transition considéré comme un oligo-élément essentiel à la vie pour tous les organismes vivants. En solution, il peut adopter deux étages d'oxydation différents et se trouver ainsi sous la forme  $\text{Cu}^+$  ou  $\text{Cu}^{2+}$ . Cette propriété fait de lui un cofacteur clé dans de nombreuses réactions enzymatiques d'oxydoréduction, engendrant soit un processus de transfert électronique, soit la liaison, l'activation et la réduction de l'oxygène moléculaire, de l'ion superoxyde, des nitrites ou du monoxyde d'azote [25,26].

A titre d'exemple, quelques protéines au cuivre peuvent être citées [27].

On retrouve le cuivre dans des processus biologiques aussi divers que la respiration, le transport du fer, la protection face au stress oxydatif, la production hormonale, la pigmentation, la coagulation du sang, la croissance cellulaire et le développement. Cependant, ce métal est également impliqué dans des réactions d'oxydoréduction générant le radical hydroxyle, qui cause des dommages irréversibles aux protéines, aux lipides et à l'ADN. Cette toxicité intrinsèque force les êtres vivants à adopter des stratégies visant à limiter la concentration de cuivre libre dans l'organisme. C'est ainsi que le cuivre est pris en charge par différentes protéines assurant son transport en milieu physiologique. Certaines maladies cérébrales sont aggravées par la présence de cuivre [28-30].

Ainsi, la précipitation de la protéine amyloïde  $\beta$  conduisant la formation de plaques amyloïdes typiques de la maladie d'Alzheimer serait favorisée par le cuivre [31,32].

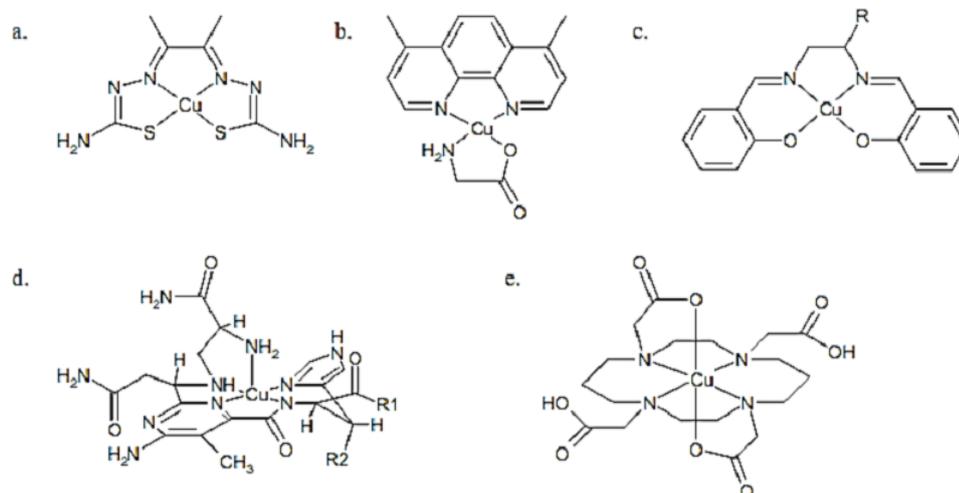
**I.II.9.2. Applications thérapeutiques du cuivre :**

On distingue principalement trois types d'utilisation thérapeutique du cuivre (principalement sous sa forme  $\text{Cu}^{2+}$ ) dans le traitement des inflammations, des agressions infectieuses ou encore de certains cancers. Le cuivre intervient notamment anti-oxydant dans le mécanisme du superoxydedismutase qui neutralise certains radicaux libres impliqués dans les dommages oxydatifs subis par l'organisme lors de l'inflammation. Ainsi, beaucoup d'anti-inflammatoires non stéroïdiens classiques (AINS), tels que l'aspirine et ses dérivés, ont une activité accrue et présentent moins de toxicité gastro-intestinale lorsqu'ils sont complexés au cuivre [33-35].

Actuellement, on constate une activité accrue de nombreux agents anti-infectieux lorsqu'ils sont complexés au cuivre [36-38].

On peut attribuer à ces complexes aussi bien des effets antiviraux, qu'antibactériens, fongicides, etc. On suppose notamment que la formation de complexes favorise le passage au travers des membranes biologiques des micro-organismes impliqués dans les maladies infectieuses. Enfin, la recherche anticancéreuse, forte du succès du cisplatine et de ses dérivés, explore de plus en plus les potentialités des complexes métalliques. Dans ce domaine également, le cuivre et ses complexes occupent une place de choix. Plusieurs exemples intéressants peuvent être cités : les complexes formés à partir de dérivés de thiosemicarbazones (Figure 6.a) sont connus depuis plusieurs décennies [39-41].

dont le dérivé le plus prometteur, le Casiopeina II-Gly(Figure (III.6.b)). Ces complexes au cuivre affectent également la réplication de l'ADN et de l'ARN. L'ADN peut en outre être clivé par des complexes à base d'hydroxy-salicylidène-éthylènediamine (Salen) (Fig.I.II.8.c)[44,45].



**Fig.I.II.8:**Exemples de complexes au cuivre utilisés dans le traitement du cancer. a. Complexe d'un ligand de type thiosemicarbazone avec le cuivre. b. Casiopeina II-Gly. c. Molécule bi-fonctionnelle formée par un complexe au cuivre avec un ligand de type salen, la fonction R servant à ancrer la molécule dans le double brin d'ADN. d. Domaine de liaison métallique au sein de la Bléomycine, avec R1 et R2 correspondant respectivement à un domaine de liaison à l'ADN et à un dissaccharide. e. Complexe Cu-TETA, les groupements carboxylates non chélatants servant au couplage à un peptide ou un anticorps. Labléomycine est un produit naturel utilisé dans le traitement de nombreux cancers humains (**Fig.I.II.8.d.**). Tout comme les Salen, elle complexe du cuivre ou du fer et possède un domaine d'ancrage à l'ADN.

### **I.II.10) Mise en évidence de la formation des complexes de coordination :**

Les méthodes utilisées pour détecter la formation de complexes de coordination à l'état solide sont: la diffraction par rayons X, les méthodes thermiques, la chromatographie sur couches minces, la spectroscopie infrarouge, la microscopie électronique à balayage(MEB)et le test de dissolution.

En solution, on peut détecter la formation du complexe par les méthodes spectroscopiques (spectroscopie UV/ visible, spectroscopie de fluorescence, spectroscopie de résonance magnétique nucléaire...etc), et les méthodes électrochimiques, micro-calorimétriques[10-13].

### **I.II.11) Détermination de la stœchiométrie et la constante de stabilité descomplexes de coordination :**

#### **I.II.11.1. Détermination de la stœchiométrie :**

Les méthodes les plus utilisées pour la détermination de la stœchiométrie des complexes sont la méthode des variations continues (MVC) et la méthode des rapports molaires (MRM)[14,15].

#### **a) Méthode des variations continues :**

Une détermination fiable des stœchiométries des complexes peut être fournie par la méthode des variations continues (méthode de Job) [16, 17].C'est une méthode générale qui peut s'appliquer à de nombreuses techniques analytiques.Cette technique est basée sur l'évolution d'une variable physico-chimique (ex : déplacement chimique, coefficient de diffusion, absorbance...etc) en fonctionde la concentration du complexe formé en solution. Cette méthode exige deux conditions :

- les concentrations initiales des solutions mères utilisées sont identiques
- le volume du mélange des deux solutions doit rester constant.

Le procédé consiste à préparer une série de mélanges en proportions variables de solutions équimolaires des deux corps susceptibles de se complexer et à en mesurer une propriété physique additive. Le procédé est particulièrement rapide et économique. Il évite l'usage de solutions à concentrations élevées, avantage à la fois théorique et pratique[18,19].

**b) Méthode des rapports molaires :**

Cette méthode consiste à maintenir la concentration totale du ligand constante et à faire varier la concentration de l'ion métallique [M]. Le tracé d'une propriété, propre au complexe, par exemple l'absorbance maximale en fonction du rapport molaire [M]/[L] est étudié afin de détecter une éventuelle discontinuité ou un changement brutal de pente correspondant au rapport stœchiométrique (n/m) pour le complexe  $M_nL_m$ [20].

Si la constante de formation du complexe est suffisante on obtient deux droites de pentes différentes dont le point d'intersection correspond au rapport molaire [M]/[L].

**I.II.11.2. Détermination de la constante de stabilité :**

La stabilité d'un complexe est caractérisée par sa constante de stabilité. Cette constante est un paramètre thermodynamique important et largement utilisé.

Pour un complexe de stœchiométrie 1:1, l'équation de la réaction s'écrit:

La stabilité du complexe peut être exprimée par la constante de stabilité  $K_s$ .

$$K_s = K_{1/1} = [ML]/[L].[M]$$

M représente l'ion métallique, L la molécule du ligand et  $K_s$  est la constante de stabilité du complexe pour un rapport entre l'ion métallique et le ligand de 1 pour 1[4].

Un certain nombre d'étude physico-chimique décrite dans la littérature, pour déterminer la constante de stabilité reposent sur les techniques variées [21]: RMN, spectroscopie UV visible, fluorimétrie, solubilité, électrophorèse capillaire, potentiomètre...etc.

Les méthodes graphiques (ou de linéarisation) sont conçues pour générer une relation linéaire entre la propriété observée  $\delta(\text{obs})$  et  $K_s$ , de sorte que les données de la méthode choisie peuvent être traitées graphiquement.

La méthode développée par **Benesi-Hildebrand**[22,23], est parmi ces méthodes les plus utilisées. La caractéristique-clé de cette méthode, est que la concentration du ligand est

généralement maintenue constante, alors que celle de l'ion métallique varie dans un intervalle donné de concentrations.

Cette approche permet de déterminer graphiquement  $K_s$  à condition que l'espèce non observée soit en large excès (d'au moins un facteur 10) par rapport à l'espèce observée. On établit alors la relation qui correspond à l'équation d'une droite de type  $y = a x + b$ , où  $a$  représente la pente.

Par extrapolation à l'origine, on peut déterminer la valeur permettant le calcul de  $K_s$ .

### **Conclusion**

Les ions métalliques, particulièrement ceux des métaux de transition montrent une grande affinité pour des atomes, des molécules ou des ions comportant des doublets électroniques libres tels que N, O, X<sup>-</sup> (Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>, etc...).

Beaucoup de molécules biochimiques parfois volumineuses et complexes sont aussi des composés de coordination impliquant un ou plusieurs ions métalliques.

Des complexes d'ions de métaux de transition sont d'une importance vitale en biologie. Ils fournissent des mécanismes pour le stockage, le transport des électrons et pour la catalyse, en particulier lorsque de petits ions et molécules comme O<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>, NO, NO<sup>3-</sup> et SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> sont impliqués. On comprend donc bien pourquoi la chimie bio-inorganique soit actuellement un des branches les plus actifs de la chimie inorganique. De nos jours, les complexes de coordination connaissent un développement spectaculaire. Ce développement est observé dans un grand nombre de domaines, tels que la biologie, la médecine, la catalyse, la pharmacie, l'électronique, la métallurgie et l'environnement.

### **Références Bibliographiques**

- [1]Commeruc.D. *Technique d'ingénieur* (1990); page1220.
- [2] Marko.L and Monostory.B.M , *the organic of Iron Academic press, New York*(1981), vol 2; page 283.
- [3] Prof. J ; C. Bünzli ,*Chimie de coordination* (2005) ;vol 6 Chap1.
- [4] Connors.H,*J.Pharm.Sci*(1995) ,vol 84 ;page 843.
- [5].Cotton.F.A,Wilkinson.G, Gaus.P.L, *Ed. John Wiley*(1995).

- [6]Komiya.S.Ed, *John Wiley*(1997)
- [7]Chaquin.P ,Ed ;*Ellipse*(2000) .
- [8] Pospisil.P.J,carsten.d.h, Jacobsen.E.N ;*chem-Eur. J*, (1996) ,vol 2; page 974.
- [9]Katsuki, coord. *chem. rev.* (1995) , pages:140-189.
- [10]Pappalardo.G ,Impellizzeri.G , and Campagna.T, *InorgChimActa* , (2004). Vol357n°1 ; pages 185-194.
- [11]Uauy.R ,Olivares.M , and Gonzalez.M, *Am J ClinNutr*, (1998) .vol 67; pages 952-959.
- [12]Valentine.J.S and Hart. P.J ,*ProcNatlAcadSci U S A*, (2003).vol 100 n°7 ; pages 3617-3622.
- [13]Sorenson.J.R.J,*Ellis, G.P. and West, G.B*(1989) , pages 437-568.
- [14]L.Fielding,McKellar.S.C, Florence.A.J,*Magn.Reson.Chem* (2011) ;vol 49; page 405.
- [15]Salvatierra.D,Jaime.C, Virgili.A, SaÂnchez-Ferrando.F, *J.Org.Chem* (1996),vol 61, page 9578.
- [16]Khachatryan.A.S, Vashchuk.A.V, Mironov.V.L, Panyushkin.V.T ; *Russ.J.Coord.Chem*(1996) ,vol 22;page 218.
- [17]Hussain.M.A,Diluccio.R.C, Maurin.M.B, *J.Pharm.Sci*(1993), vol82; page 77.
- [18]Higuchi.T,Connors.K.A, *Adv .Anal.Chem.Instrum*(1965) ,vol 4; page 117.
- [19] (a) Ranipise.N.S, Kulkarni.N.S, Mair.P.D, Ranade.A.N; *Pharmaceutical Development and Technology*(2010) ,vol 15; page 64.
- [20]Loftsson.T,Másson.M, Brewster.M.E, *J.Pharm.Sci*(2004) ,vol 93; page 1091.
- [21] (a) Muñoz-Botella.S, del Castillo.B, Martyn.M.A, *Ars.Pharm*(1995) ,vol 36;page 187.
- [22]Benesi.H.A,Hildebrand.J.H, *J.Am.Chem. Soc*(1949), vol 71;page 2703.
- [23]Hanna.M.W, Ashbaugh.A.L,*J.Phys.Chem*(1964), vol 68; page 811.
- [24] Sorenson. J.R.J ,*Elsevier Science Publischers, B.V* (1989);pages 437-568.
- [25]Lalia-Kantouri.M ,Gdaniec.M , Choli-Papadopoulou.T , Badounas.A , Papadopoulos.C. D ,Czapik.A , George.D ,, Sahpazidou.D, Tsitouroudi.F. *Journal of Inorganic Biochemistry* (2012).

- [26]Solomon.E.I ,Sundaram.U.M , and Machonkin.T.E, *Chem Rev*(1996), vol 96;page 2563-2605.
- [27]Uauy.R ,Olivares.M , and Gonzalez.M, *Am J ClinNutr*(1998),vol67;n° 5 pages 952-959.
- [28]Burdette.S.C; andLippard.S.J*ProcNatlAcadSci U.S.A*(2003) ,vol100, n° 7 ;pages 3605-3610.
- [29]Bush.A.I*CurrOpinChemBiol*(2000).vol 4,n° 2; pages 184-91.
- [30]Sayre.L.M,Perry.G , Atwood.C.S , and Smith.M.A. *Cell MolBiol*(2000),vol 46n°4; pages 731-41.
- [31]Atwood.C.S, Obrenovich.M.E, Liu.T, Chan.H, Perry.G, Smith.M.A, and Martins.R.N , *Brain Res Rev* (2003);Vol43; n°1; pages 1-16.
- [32]Barnham.K.J ,McKinstry.W.J , Multhaup. G , Galatis.D , Morton.C.J , Curtain.C.C , Williamson.N.A , White.A.R , Hinds.M.G , Norton.R.S , Beyreuther.K , Masters.C.L , Parkers.M.W , and Cappai.R; *J BiolChem*(2003) ,vol 278;n° 19; page 1740.
- [33]Jackson.G.E ,Mkhonta-Gama.L , Voye.A , and Kelly.M, *J InorgBiochem*(2000), vol79; n° (1-4); pages 147-52.
- [34]Kovala-Demertzi.D,*J InorgBiochem* (2000) . vol 79 ; n° (1-4) ; pages 153-7.
- [35]Kovala-Demertzi.D ,Hadjikakou.S.K, Demertzis.M.A , and Deligiannakis.Y, *J InorgBiochem*(1998),vol 69,n° 4; pages 223-229.
- [36]Briganti.F ,Scozzafava.A , and Supuran.C.T, *Eur J Med Chem*(1997). vol 32; pages 901-910. "activity";*J InorgBiochem*(2001); vol 83;n° 1 ;pages 7-16.
- [37]Gokhale.N.H ,Padhye.S.B , Croft.S.L , Kendrick.H.D , Davies.W , Anson.C.E, and Powell.A.K, *J InorgBiochem*(2003). vol95; pages 249-258.
- [38]Segla.P , Mikloš.D , Olejníková.P , Kalináková.B,Hudecová.D, Palicová.M , Švorec.J , Valko.M , Melník.M , and Glowiak.T, *InorgChim Acta*(2004);vol 357 ; n°14;pages 4172-4180.
- [39]Ferrari.M.B , Fava.G.G , Leporati.E , Pelosi.G , Rossi.R , Tarasconi.P , Albertini.R , Bonati.A , Lunghi.P, and Pinelli.S, *J InorgBiochem*(1998) ;vol 70 ; n° 2 ; pages 145-154.
- [40]Geromichalos.G.D, Katsoulos.G.A, Hadjikostas.C.C, Kortsaris.A.H, and Kyriakidis.D.A, *Drug Exp Clin Res*(1998);vol 24 ;n° 2; pages 93-104.
- [41]Geromichalos.G.D, Katsoulos.G.A, Hadjikostas.C.C, Kortsaris.A.H, and Kyriakidis.D.A, *Anti-Cancer Drugs*(1996);vol7; pages 469-475.
- [42] De Vizcaya-Ruiz.A, Rivero-Muller.A , Ruiz-Ramirez.L , Kass.G.E , Kelland.L.R , Orr.R.M , and Dobrota.M, *Toxicol in Vitro*(2000) ;vol14;n°1 ; page 1 .

[43]Arnaudeau.C,TenorioMiranda.E , Jenssen.D , and Helleday.T, *Mut Res* 2000; vol461; pages 221-228.

[44]Routier.S, Bernier.J.L,Catteau.J.P,Colson.P, Houssier.C, Rivalle.C,Bisagni.E, and Bailly.C, *BioconjugChem*, (1997); vol 8; n°6 ; pages 789-92.

[45]Routier.S, Bernier.J.L, Catteau.J.P, and Bailly.C, *Bioorg Med ChemLett*(1997) ;vol7; n°13; pages 1729-1732.

[46]Scozzafava.A, Mastrolorenzo.A, Supuran.CT. *Expert OpinTher Patents* (2006);vol16; pages1627-1664.

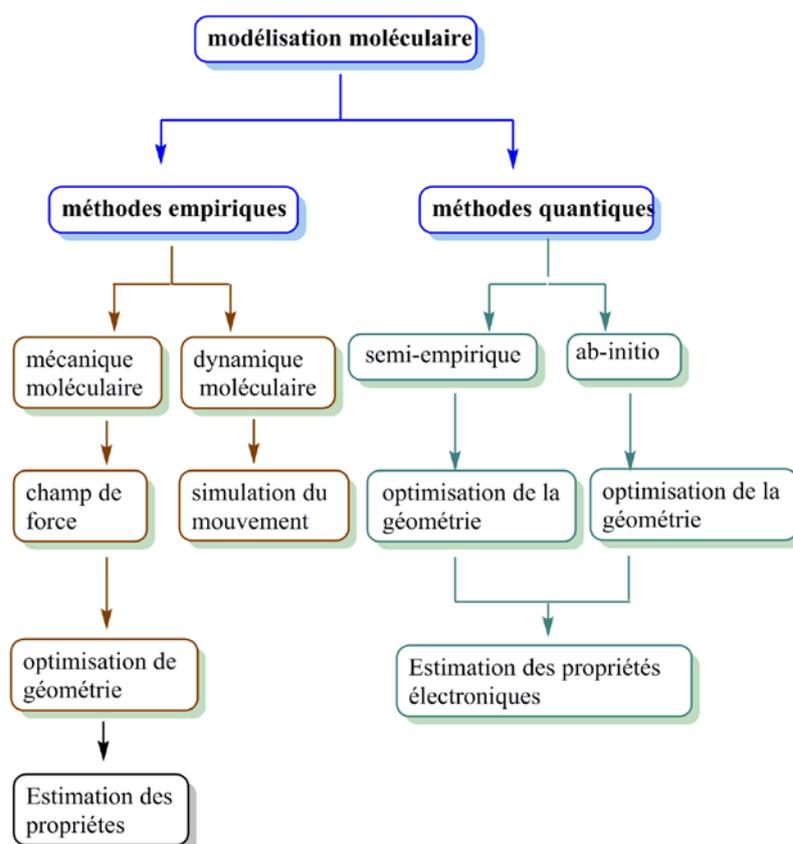
[47]Valarmathy.G; Subbalakshmi.R,*Turk J Chem*(2014);vol38; pages 521-530.

# Chapitre (III): Modélisation Moléculaire

### I.III.1) Introduction

La modélisation moléculaire ou bien la simulation numérique est une technique qui permet de reproduire sur un ordinateur un phénomène chimique ou physico-chimique complexe dans le but de prévoir la structure et la réactivité des molécules ou des systèmes de molécules étudiées [1].

Pour passer du modèle initial au modèle final, il faut franchir plusieurs étapes d'optimisation faisant appel à différentes méthodes théoriques, comme la mécanique moléculaire(MM), la dynamique moléculaire (DM) et les méthodes quantiques (QM) [2], permettant de déterminer la géométrie ou la stéréochimie d'une molécule et d'évaluer ces propriétés physico-chimiques [3]. Toutes fois on note l'apparition de l'association QM/MM qui paraît trop porteuse.



*Fig I.III.1:* Schéma général des différentes méthodes et étapes d'une modélisation moléculaire.

### I.III.2) Mécanique moléculaire :

L'une des méthodes empiriques qui utilise le champ de force moléculaire, c'est un outil informatique mis à la disposition du chimiste pour appréhender la structure 3D des molécules et les propriétés physico-chimiques associées et leurs spectres vibrationnels.

En mécanique moléculaire, les atomes sont représentés par des sphères et les liaisons entre les atomes par des ressorts (forces harmoniques). La molécule apparaît donc comme une espèce de modèle moléculaire flexible [4].

Chaque modèle possède sa propre forme de la fonctionnelle correspondant aux termes analytiques composant l'énergie potentielle totale de la molécule.

La mécanique moléculaire étudie les mouvements des noyaux atomiques et ne prend pas en compte celui des électrons. L'effet des électrons est pris en compte indirectement comme une « perturbation » au mouvement des noyaux.

Le but de la mécanique moléculaire est de prédire l'énergie associée à une conformation donnée d'une molécule, qui est la somme de contributions de plusieurs types d'interaction. Elle peut se décomposer en termes d'interaction intramoléculaire et un terme d'interaction intermoléculaire contenant les constantes d'élongation, de déformation, de torsion, d'attraction et répulsion électrostatique.

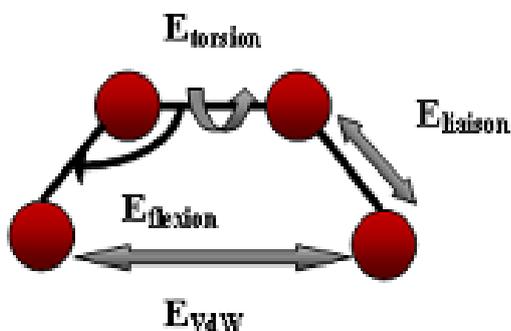


Fig I.III.2: Illustration de quelques déformations considérées en MM.

Cette énergie est donnée par l'expression suivante :

$$E_{\text{tot}} = \underbrace{E_{\text{liaison}} + E_{\text{flexion}} + E_{\text{torsion}}}_{E_{\text{liés}}} + \underbrace{E_{\text{électrostatique}} + E_{\text{Vander-Waals}} + E_{\text{liaison,H}}}_{E_{\text{non-liés}}}$$

$E_{\text{liés}}$  = Energie des interactions entre atomes liés par covalence.

$E_{\text{non liés}}$  = Energie des interactions entre atomes non liés par liaisons covalentes.

Chacun de ces termes possédant une position d'équilibre préférentielle (longueur de liaison, angle de liaison...).

**- Les points forts de la mécanique moléculaire :**

- a) Les approximations faites permettent d'alléger les calculs donc mathématiquement simple et peut quelques fois être effectués sur des ordinateurs personnels (PC).
- b) On peut manipuler et traiter de grosses molécules (macromolécules) telles que les protéines ou les polymères, contenant même des milliers d'atomes avec une assez grande exactitude.
- c) Possibilité de faire du docking moléculaire
- d) Possibilité de faire de la dynamique moléculaire

**- Les points faibles de la mécanique moléculaire :**

- a) La mécanique moléculaire ne fournit aucune information fiable sur les propriétés électroniques de la molécule à l'étude.
- b) La méthode n'est pas universellement transposable et les équations du champ de force doivent être " paramétrisées " pour chaque nouvelle classe de composés.
- c) Plusieurs programmes (logiciels) commerciaux de mécanique moléculaire ont des valeurs de paramétrisation qui sont discutables.
- d) Pas d'étude de la réactivité.

**I.III.3) Dynamique moléculaire :**

La dynamique moléculaire tente à simuler le mouvement des atomes et des molécules. Elle consiste à étudier la trajectoire d'une molécule en appliquant les lois de la mécanique classique Newtonienne et elle permet de simuler les mouvements intramoléculaires que l'on peut visualiser ensuite en temps réel. Ces mouvements correspondent à des vibrations autour d'un minimum d'énergie, ou au passage d'un minimum à un autre minimum [2]. Elle prend en compte l'effet de la température, de la pression et de temps. Elle prend en considération la flexibilité des molécules ainsi que leur comportement en solution.

**I.III.4) Méthodes quantiques et semi-empiriques :**

L'objectif de la mécanique quantique est principalement de déterminer l'énergie et la distribution électronique répartis en orbitales autour de la molécule. Les méthodes

quantiques et semi-empiriques impliquent des temps de calcul souvent élevés qui limitent leur usage même à de petites molécules, ou nécessitent le recours à de nombreuses approximations. Elles sont particulièrement adaptées au calcul des charges et des potentiels électrostatiques, aux mécanismes réactionnels ou à la polarisabilité [2].

Ainsi les énergies moléculaires sont calculées en utilisant l'équation de Schrödinger avec le formalisme des orbitales moléculaire (MO). L'équation de Schrödinger d'un système moléculaire peut être résolue sans approximation (ab-initio), ou en introduisant des approximations (semi-empiriques). Plusieurs logiciels de calcul sont disponibles.

Pour les systèmes polyélectroniques, l'équation de Schrödinger n'est pas résolue car on traite ici un problème à N-corps. Il faut donc aussi faire des approximations orbitales en tenant compte de chaque électron de façon indépendante. On parle alors d'un développement linéaire de combinaisons d'orbitales atomiques (LCAO) pour chaque électron.

Par l'approximation de Born-Oppenheimer on suppose que les noyaux bougent beaucoup plus lentement que les électrons et on les considère alors comme des masses fixes [5]. Ce qui sépare l'équation de Schrödinger en deux termes. Il faut alors une solution approximative comme celle utilisant la méthode de Hückel ou le "Self-Consistent Field".

D'autre part, la mécanique moléculaire, appelée parfois "calcul de champ de force empirique", permet le calcul de la structure et de l'énergie d'entités moléculaires, en prenant le contre-pied de toutes les méthodes quantiques.

### **I.III.4.1. Exemple des Méthodes quantiques et semi-empiriques :**

#### **I.III.4.1.1) La Méthode MNDO (Modified Neglect of Diatomic Overlap) :**

Cette méthode a eu un très grand succès quand elle fut introduite mais par la suite quelques limitations sont apparues. Par exemple, les chaleurs de formation des molécules insaturées étaient positives, les angles de liaison étaient larges. La raison est due à la mauvaise prédiction des ions causée par l'approximation engendrée par la méthode INDO.

#### **I.III.4.1.2) AM1 (Austin Model 1) :**

AM1 a été développée par Michael Dewar et ses collègues et publiée en 1985. AM1 est une tentative pour améliorer le modèle MNDO [6] en réduisant la répulsion des atomes à des distances proches de séparation.

Des fonctions gaussiennes attractantes et répulsives ont été utilisées ; les gaussiennes attractantes ont été conçus pour surmonter la répulsion directement et ont été centrés dans la région où les répulsions étaient trop grandes. Des fonctions gaussiennes répulsives ont été centrées aux petites séparations internucléaires.

La méthode AM1 est la plus utilisée et donne souvent de très bons résultats pour un temps de calcul très réduit par rapport aux méthodes ab initio.

#### **I.III.4.1.3) PM 3 (Parametric Méthode 3) :**

La méthode a été développée par JJP Stewart et publiée en 1989 [7]. Elle utilise le même formalisme et les équations que ceux de la méthode AM1.

PM3 est également basée sur MNDO (le nom dérive du fait que c'est la troisième paramétrisation de MNDO, AM1 étant considérée la seconde).

L'hamiltonien de PM3 contient essentiellement les mêmes éléments que celui pour AM1 mais les paramètres pour le modèle PM3 ont été dérivés en utilisant une procédure de paramétrisation automatisée conçue par J.J.P. Stewart. En revanche, beaucoup des paramètres dans AM1 ont été obtenus en appliquant la connaissance et l'intuition chimiques. Par conséquent, certains des paramètres ont significativement différentes valeurs dans AM1 et PM3 quoique les deux méthodes utilisent la même forme fonctionnelle et prévoient de diverses propriétés thermodynamiques et structurales approximativement au même niveau de l'exactitude [8].

#### **I.III.4.1.4) La méthode de Hartree-Fock (HF) :**

Cette méthode est utilisée pour l'étude des systèmes ne possédant pas des électrons célibataires [9,10]. Elle repose sur les deux théories : La théorie de Moller-Plesset (théorie de perturbation) et la théorie des clusters couplés.

L'utilité de ces deux théories est la correction de l'expression de l'énergie de Hartree-Fock.

#### **I.III.4.1.5) La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) :**

La théorie de la fonctionnelle de la densité est basée sur le théorème Hohenberg-Kohn [11], Elle établit que l'énergie d'un système dans son état fondamental est une fonctionnelle de la densité électronique de ce système, cette technique malgré son succès, reste coûteuse et demande un temps énorme de calcul.

**I.III.4.1.6) Méthode ONIOM** (« our own N-layered integrated molecular orbital ») :

Malgré les progrès significatifs en matière de méthodologie et de puissance de calcul, le traitement théorique de grosses molécules reste souvent difficile à entreprendre. Pour parer à ce problème deux possibilités sont envisageables. Tout d'abord on peut réduire le système au maximum en ne considérant que le centre réactif. On peut également choisir de traiter l'ensemble du système mais avec une méthode de calculs moins coûteuse de type empirique, semi-empirique ou de mécanique moléculaire. L'utilisation de l'une ou l'autre de ces possibilités dépend des propriétés recherchées aux dépens des autres. En modélisant le système par un tout petit agrégat, on perdra toutes les interactions à plus longues distances aussi bien électroniques que stériques alors qu'en choisissant de traiter l'ensemble du système avec une méthode moins coûteuse on perdra en précision et en qualité.

Dans les années 90, les méthodes de calculs dites «mixtes », couplant mécanique quantique (MQ) et mécanique moléculaire (MM), ont fait leur apparition sous le nom de méthodes MQ / MM. L'intérêt de ces approches est de traiter simultanément, mais selon des méthodes distinctes, les différentes parties d'un système en fonction des propriétés recherchées.

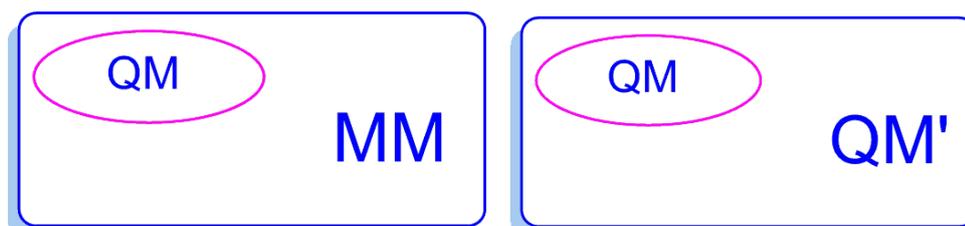
A titre d'exemple, si l'on souhaite étudier le site actif d'une protéine ou d'une surface pour la catalyse, on pourra considérer que seuls les atomes les plus proches de ce site auront un effet électronique tandis que le reste du système n'aura qu'un effet stérique et / ou électrostatique.

Ainsi, on pourra séparer le système en deux parties :

- le site actif nécessitant une description fine sera traité par chimie quantique ;
- le reste du système sera quant à lui traité par mécanique moléculaire pour introduire les effets stériques et électrostatiques.

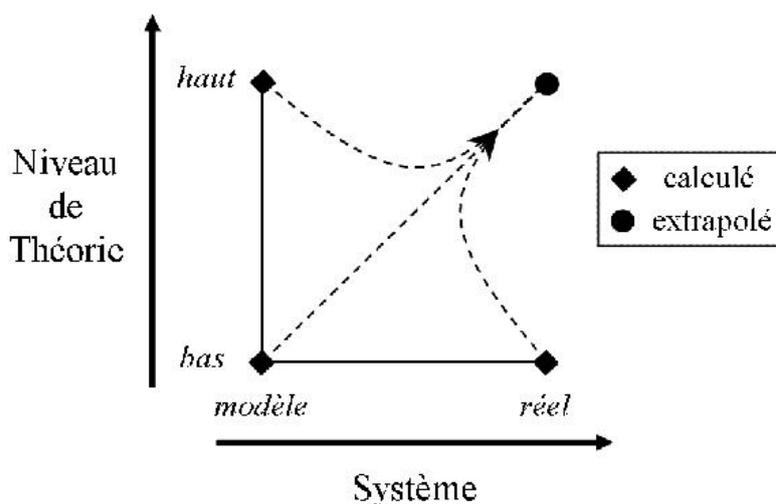
La méthode ONIOM [12] permet de traiter un système en deux (ONIOM2) ou trois (ONIOM3) niveaux de théories différents. La principale nouveauté par rapport aux méthodes précédentes est de pouvoir traiter autrement le système que selon le schéma QM/MM en utilisant des découpages MQ/MQ ou MQ/ MQ/MM, par exemple.

Dans le cas d'un système à deux niveaux (ONIOM2), comme traité dans ce mémoire, le système complet (tout le complexe) sera le système « réel » tandis que le centre actif qui est la molécule hôte sera le « modèle ».



**Fig I.III.3:** Représentation schématique de la partition du système en deux régions, à niveaux de calcul différents, dans la méthode ONIOM (QM:MM) et ONIOM (QM:QM').

Le système réel sera traité en niveau « bas », on parlera alors de partie basse. Le système modèle qui nous intéresse plus particulièrement sera quant à lui traité avec un « haut » niveau de théorie, on parlera donc ici de partie haute comme représenté sur La (Fig I.III.4).



**Fig I.III.4:** Schématisation de la méthode hybride ONIOM2.

L'énergie totale de ce système est ainsi déterminée à partir de trois calculs indépendants :

$$E^{\text{ONIOM2}} = E(\text{haut, modèle}) + E(\text{bas, réel}) - E(\text{bas, modèle})$$

Où  $E(\text{haut, modèle})$ ,  $E(\text{bas, réel})$  et  $E(\text{bas, modèle})$  sont les énergies des systèmes réellement calculés et  $E^{\text{ONIOM2}}$  est une approximation de l'énergie extrapolée du système réel en niveau haut  $E(\text{haut, réel})$ .

**I.III.4.1.7) L'analyse NBO (Natural bond orbital) :**

L'idée originale de la NBO est de proposer un découpage de la densité électronique d'un système moléculaire pour décrire la structure électronique de la molécule dans un schéma de type Lewis [13].

La construction des NBO permet de déterminer une énergie  $E$  Lewis de la fonction d'onde. La différence entre  $E$  et  $E$  Lewis permet d'évaluer la qualité du schéma de Lewis proposé. Une analyse perturbative des interactions « donneuses- acceptrices », appelée “analyse perturbative au second-ordre” est effectuée entre les NBO occupées (donneuses) type de Lewis et les NBO inoccupées (acceptrices), non-Lewis [14]. Elle traduit l'interaction « donneuse-acceptrice ». Elle mesure le transfert d'énergie engendré par la combinaison d'une NBO (i) occupée (donneuse) et une NBO (j) vacante (acceptrice).

**- Les points forts de la mécanique quantique :**

- a) une information rigoureuse et de haute qualité sur les propriétés de la molécule (Recherche de conformations stables et évaluation des courbes de potentiel, Recherche de propriétés électroniques, densité électronique et répartition de cette densité, Chaleur de formation, potentiel d'ionisation, Énergie de dissociation...etc.).
- b) contrairement à la mécanique moléculaire, ici on est moins dépendant des paramètres empiriques et spécifiques.
- c) les programmes commerciaux de mécanique quantique sont excellents et donnent d'excellents résultats.

**- Les points faibles de la mécanique quantique :**

- a) la méthode est très exigeante en temps de calcul et demande des gros ordinateurs puissants.
- b) actuellement, la mécanique quantique est valable que pour des systèmes de nombre d'atomes relativement limité.
- c) l'interprétation des résultats est plus difficile et requière beaucoup plus d'expertise de la part de l'utilisateur que la mécanique moléculaire (Nécessite une bonne connaissance des équations de base).

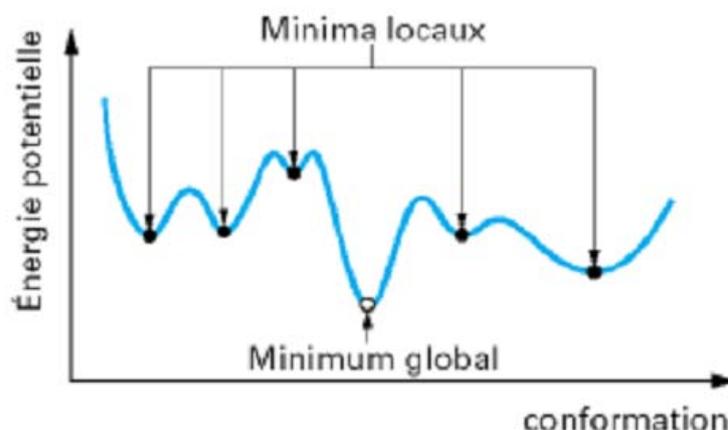
### I.III.5) La minimisation d'énergie :

La stabilité de la structure tridimensionnelle d'une molécule est déterminée par les interactions intramoléculaires et les interactions avec le milieu extérieur (solvant).

La recherche des conformations stables d'une molécule consiste à déterminer les minima de l'énergie globale d'interaction. La recherche de l'énergie minimale par optimisation de la géométrie joue un rôle primordial. Cette énergie peut être calculée par des méthodes quantiques ou semi empiriques généralement longues et onéreuses.

La recherche d'une conformation consiste alors à faire une minimisation de l'énergie intramoléculaire. Cette énergie potentielle est fractionnée en un certain nombre de termes additifs indépendants [2]. Chacun de ces termes est représenté par une fonction analytique simple justifiée par des calculs quantiques et incluant des paramètres empiriques [15].

Une minimisation d'énergie en mécanique moléculaire par exemple implique une computation successive et interactive d'une molécule à partir d'une conformation initiale, laquelle est soumise à une optimisation géométrique complète. Tous les paramètres définissant la géométrie du système sont systématiquement modifiés par petits "incréments" jusqu'à ce que l'énergie structurale moyenne atteigne un minimum local [16].



*Fig I.III.5:* Minima locaux et minimum global d'une structure moléculaire.

En principe, on calcule l'énergie du système avec des fonctions énergétiques empiriques. Chaque logiciel a ses valeurs à lui, qui sont plus ou moins meilleures qu'un autre logiciel.

En fin de compte, on va chercher un minimum qui converge et on va faire une vérification par "recuit" pour voir s'il n'y aurait pas un minimum d'énergie plus bas. A ce titre, la modélisation moléculaire reste un moyen efficace de prédiction des conformations stables d'une structure moléculaire correspondant aux minima de son énergie intramoléculaire.

L'énergie calculée mesure la différence entre l'énergie de la structure moléculaire considérée et celle d'une structure hypothétique dont toutes les coordonnées internes prendraient leurs valeurs de référence. Sa valeur absolue dépend du champ de force considéré, c'est-à-dire des fonctions d'énergie potentielle et des paramètres utilisés.

Les valeurs de cette énergie sont toutefois très utiles lorsqu'il s'agit de comparer la stabilité relative des conformations ou des stéréo-isomères d'une même molécule.

Cependant, il n'existe pas encore de modèle unique permettant de simuler tous les aspects du comportement moléculaire, mais un ensemble de modèles [17]. Il est donc dans un premier temps important de vérifier si le champ choisi est adapté au système à étudier.

## **Conclusion**

La modélisation moléculaire est une application des méthodes théoriques de calcul pour résoudre des problèmes impliquant la structure moléculaire et la réactivité chimique. L'ambition d'un chimiste théoricien est d'être capable de prédire, confirmer ou réinterpréter l'expérience à l'aide de la modélisation moléculaire. En effet, la persévérance des chercheurs, et surtout la puissance de leurs moyens informatiques jouent en faveur de la chimie théorique, et son champ d'application.

**Références Bibliographiques**

- [1] W. V. Gunsteren, H. J. Berendsen, C. Angew. Chem. Int. Ed. Engl.29, 992. 1990.
- [2] J. Debord, Introduction à la modélisation moléculaire. (2004) 37-41.
- [3] C. Audouze, Vers une parallélisation par bandes en chimie quantique. Laboratoire de Mathématique, UMR CNRS 8628. Université Paris-Sud. (2003) 1-8.
- [4] N.L. Allinger, Calculation of Molecular Structure and Energy by Force-field Methods. Advances in Physical Organic Chemistry.13 (1976) 1-82.
- [5] U. Burkert, N.L. Allinger, Molecular Mechanics, American Chemical Society, D.C. Washington, 1982.
- [6] M.J.S. Dewar, T. Walter. The MNDO method Approximations and parameters. American Chemical Society. 99 (1977) 4899-4907.
- [7] J.J.P. Stewart, Optimization of parameters for semi empirical methods I.Method. J. Comput. Chem. 10 (1989) 209-220.
- [8] M. Baaden, Outils pour étudier la structure et la dynamique des peptides et des protéines, (Institut de Biologie Physico-chimique, PARIS CNRS UPR9080, 36. 2003.
- [9] W.D. Coenell, P. Cieplack, C.I. Bayly, I.R. Gould, K.M. Merz, D.M. Ferguson, J. Am. Chem. Soc. Soc, 1995, 117, 5179.
- [10] M.L.P. Princ, D. Ostrovsky, W.L. Jorgensen, J. Compt. Chem., 2001.
- [11] P. Hohenberg, W. Kohn, B864. (1964).
- [12] M. Svensson, S. Humbel, R.D.J. Froese, T. Matsubara, S. Sieber, K.J. Morokuma, "ONIOM: A Multilayered Integrated MO + MM Method for Geometry Optimizations and Single Point Energy Predictions. A Test for Diels-Alder Reactions and Pt (P (t-Bu) <sub>3</sub>)<sub>2</sub> +H<sub>2</sub> Oxidative Addition, Phys. Chem. 1996,100, 19357-19363.
- [13] G. Lewis, The atom and the molecule. J. Am. Chem. Soc. 38 (1916) 762-785.
- [14] A. E. Reed, L. A. Curtiss, F. Weinhold. Intermolecular interactions from a natural bond orbital, donor-acceptor viewpoint. Chem. Rev. 88 (1988) 899-926.
- [15] S. Mekelleche. Cours de post-graduation, Option, chimie théorique: 2000-2001.
- [16] J. S. Lomas, l'actualité chimique, La Mécanique Moléculaire, une méthode non quantique pour le calcul de la structure et de l'énergie d'entité moléculaire, 7. 1986.
- [17] G. Monard, Introduction à la Modélisation Moléculaire, Formation continue CNRS-Nancy. 2003.

# Motivation

### MOTIVATION

L'acide  $\alpha$ -lipoïque (acide thioctique) est un antioxydant puissant qui intervient dans la conversion du sucre en énergie, il est largement utilisé dans les préparations de compléments alimentaires pour traiter plusieurs patients atteints de diverses pathologies.

Cependant, l'acide alpha-lipoïque présente certains inconvénients, du fait qu'il est insoluble dans l'eau et instable à la lumière, à la chaleur et aux milieux de PH trop acides ou trop alcalins.

C'est pourquoi, il nous a alors apparus intéressant d'étudier théoriquement et expérimentalement la complexation de cette molécule avec les ions Cu(II) et ce dans le but de la stabiliser et d'améliorer ses propriétés physicochimiques et thérapeutiques.

# Partie (II): Résultats & Discussion

## II) Préparation, Caractérisation physicochimiques Et Etude Théorique du Complexe Cu(II)/Acide Lipoïque

### II.I.A) Etude Expérimentale du complexe Cu(II)/acide lipoïque

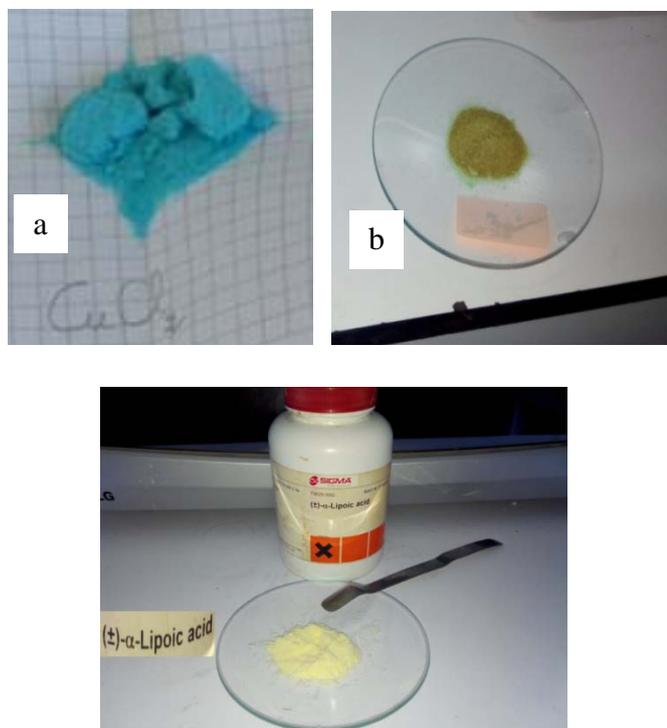
#### II.I.1.) Introduction

Les activités biologiques des complexes métalliques sont différentes de celles des ligands ou des ions métalliques libres. Et dans de nombreux cas, la complexation ou la coordination des ligands avec des ions métalliques peuvent être une stratégie intéressante pour améliorer leurs propriétés physicochimiques et activités biologiques [1-2].

Dans cette approche et afin d'amplifier une éventuelle activité antioxydante potentielle de l'acide lipoïque (LA) et d'augmenter sa stabilité, nous l'avons complexé avec les ions Cu (II) à l'état solide et en solution.

#### II.I.2.) Préparation et étude du complexe Cu(II) /acide lipoïque à l'état solide:

Pour accéder au complexe Cu(II)/acide lipoïque (Cu(II)/LA), nous avons utilisé deux méthodes distinctes : la méthode de Co-précipitation et la méthode de cristallisation.



**Fig.II.1:** Cristaux d'acide lipoïque et du sel  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (a : avant séchage ; b : après séchage).

**A) Méthode de Co-précipitation**

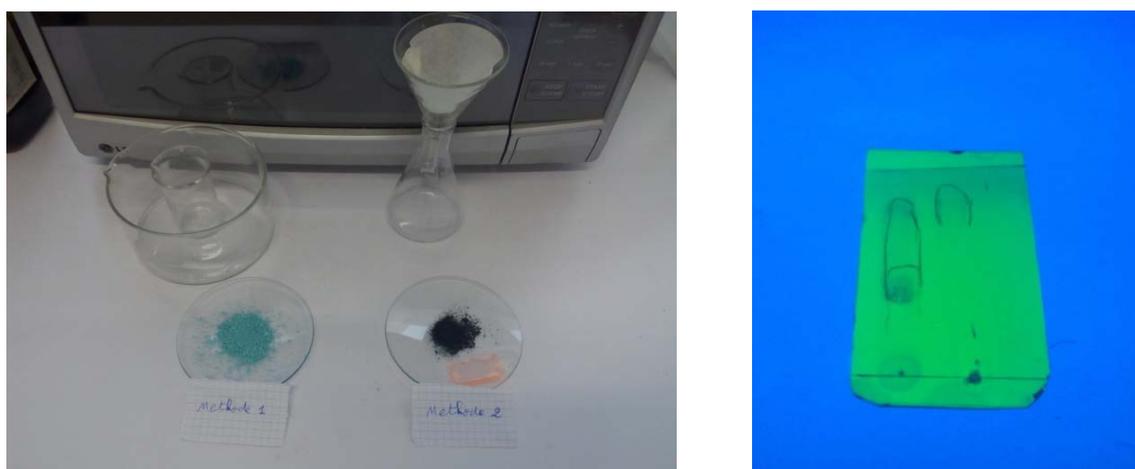
Une technique simple de co-précipitation a été appliquée avec succès pour la préparation du complexe Cu(II) /LA.

**Mode Opérateur**

Des quantités équivalentes du ligand (LA) et du sel  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (bien séché dans l'étuve) voir figure II.1) sont dissoutes dans un mélange (MeOH/H<sub>2</sub>O, 80/20), le pH de la solution a été ajusté à la valeur 9 par l'addition de NaOH à 0,1M. Le mélange réactionnel est laissé agiter à température ambiante pendant 24 heures, jusqu'à l'apparition d'un précipité bleu stable. Le précipité formé est essoré, lavé et séché puis caractérisé par les méthodes physicochimiques et spectroscopiques usuelles.

**B) Méthode de Cristallisation**

Cette méthode consiste à préparer un mélange de précurseurs (acide lipoïque,  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) dans un solvant adéquat. Une évaporation lente (plusieurs jours) du solvant permet d'isoler le complexe sous forme de cristaux (voir partie protocoles expérimentaux). Le complexe obtenu a été suivi par chromatographie sur couches minces (CCM) qui montre l'apparition d'un nouveau produit qui ne migre pas et reste sur la ligne du start (figure II.2), et disparitions de ses précurseurs.

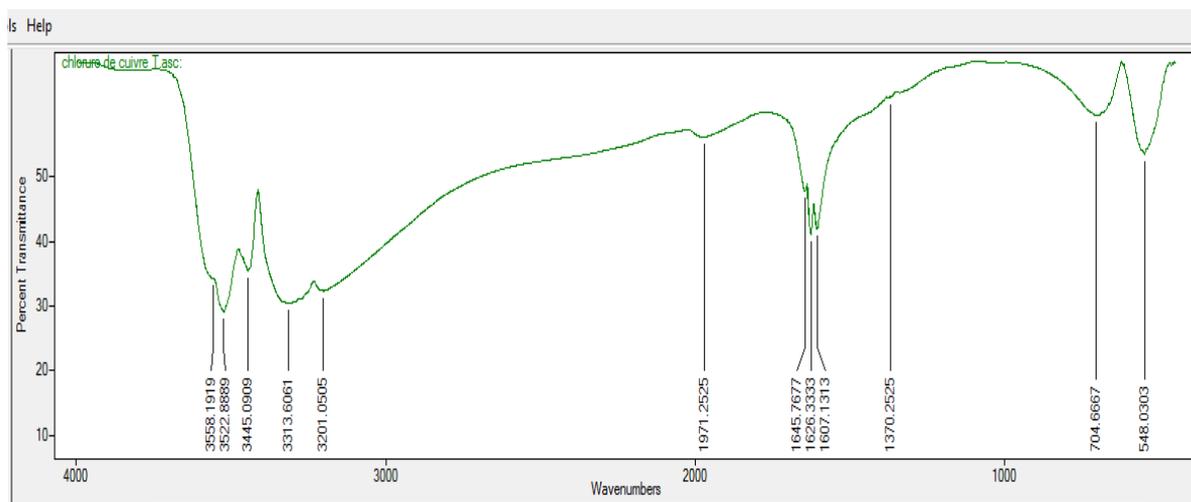
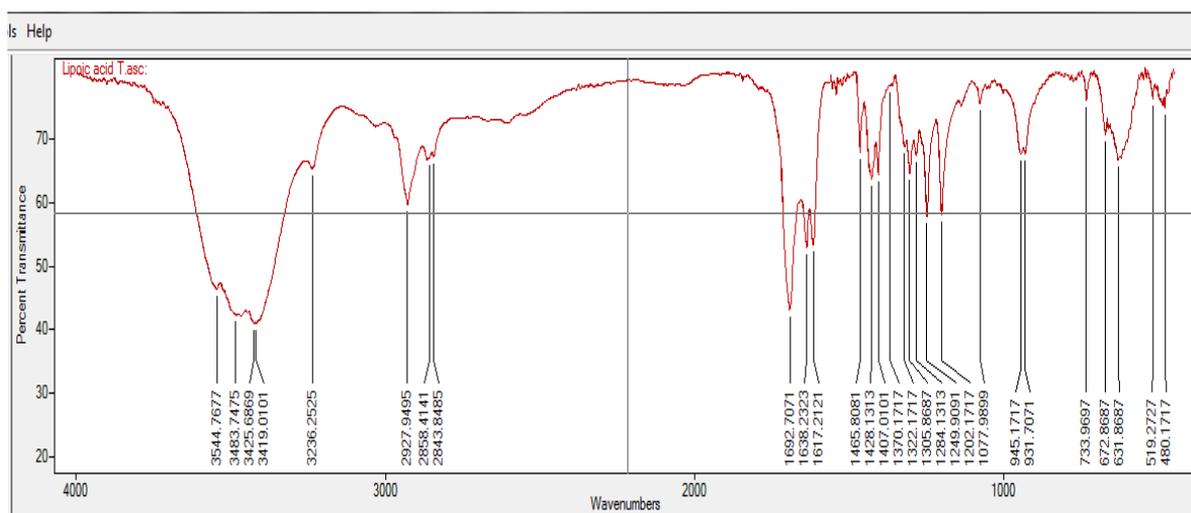


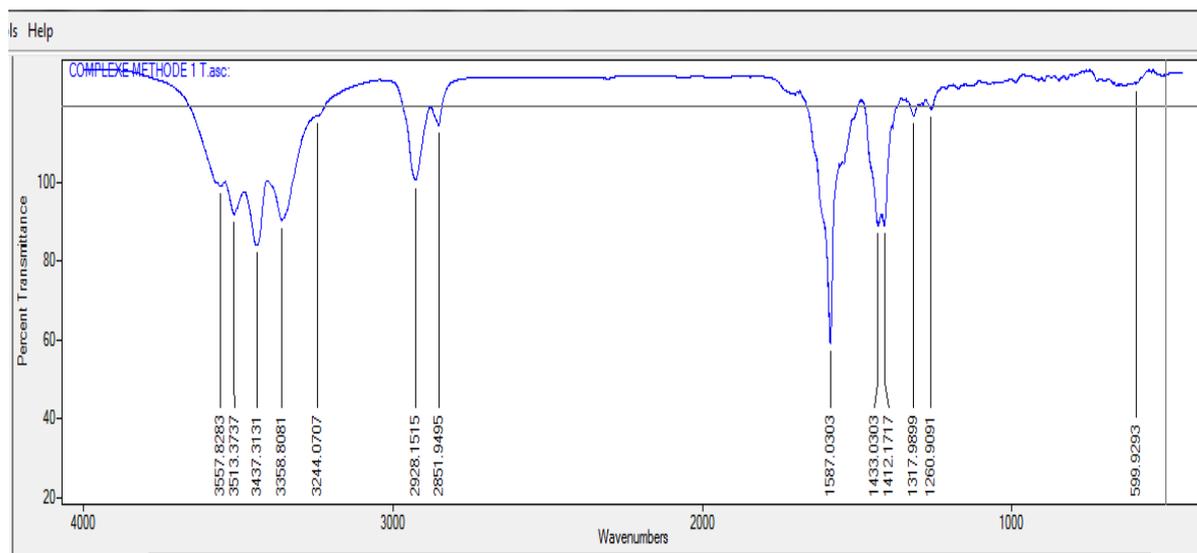
**Fig.II.2:**Le complexe formé par les deux méthodes et son apparition sur la ligne de départ sur la plaque CCM.

**II.I.3) Caractérisation par spectrométrie (IR) du complexe obtenu à l'état solide :**

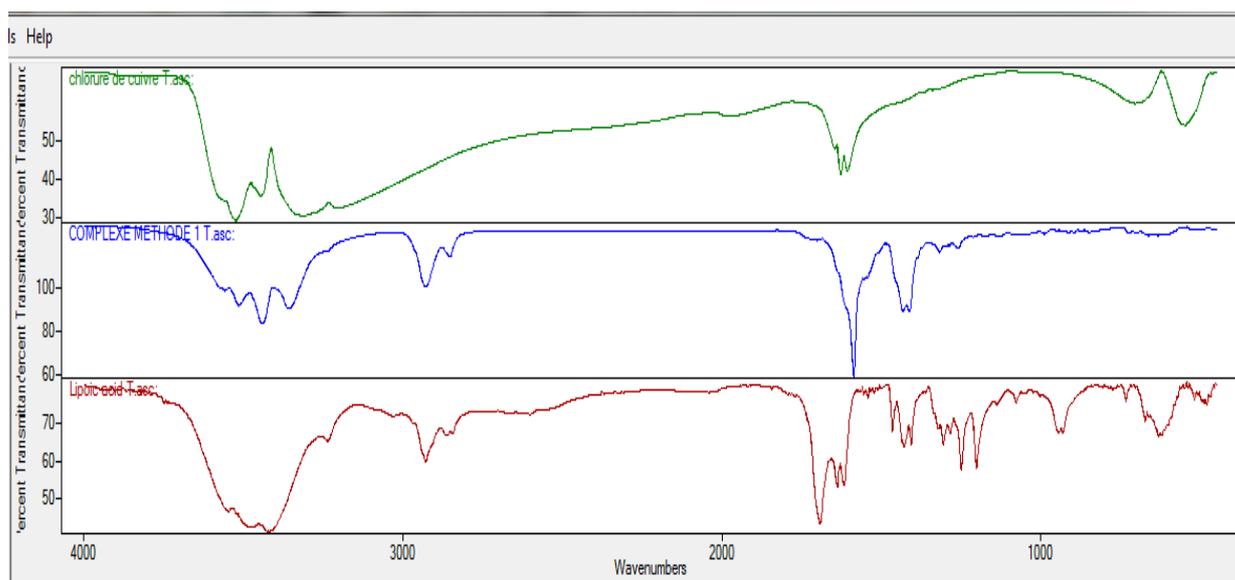
La spectroscopie infrarouge qui mesure l'excitation vibrationnelle des atomes autour des liaisons qui les unissent suite à l'exposition à des radiations IR, est un outil très utile pour confirmer la formation des complexes organométalliques.

Les spectres (IR) du sel  $\text{CuCl}_2$ , du ligand LA et leur complexe  $\text{Cu(II)/LA}$  sont présentés sur les figures.II.3, II.4 et II.5 respectivement. Ils présentent tous une série de bandes exprimées en transmittance (%). Et Pour faire une comparaison entre ces spectres nous les avons superposés dans la figure.II.6 ci-après.

**Fig.II.3:** Spectre (IR) du sel  $\text{CuCl}_2$ .**Fig.II.4:** Spectre (IR) du ligand LA.



**Fig.II.5:** Spectre (IR) du ligand du complexe Cu(II)/LA .



**Fig.II.6:** Comparaison entre le complexe Cu(II)/LA(en bleu) et ses précurseurs le ligand LA(en rouge) et le sel  $\text{CuCl}_2$  (en vert) par superposition de leurs spectres(IR).

Le spectres IR de l'acide lipoiqque est représenté sur la (Figure.I 4.) , ses principales bandes d'élongation et de déformation caractéristiques observées sont:

$3544,8 \text{ cm}^{-1} - 3419 \text{ cm}^{-1}$  (O-H libre)- (O-H liée) respectivement de l'acide,  $2927,9 \text{ cm}^{-1}$ (CH<sub>2</sub>-),  $1692, \text{ cm}^{-1}$ (C= O) acide,  $1428,1 \text{ cm}^{-1}$ (CH<sub>2</sub>),  $1249,9 \text{ cm}^{-1}$  (C-O) et  $945,2 \text{ cm}^{-1}$  (O-H) hors du plan.

La bande très forte observée vers  $631,8 \text{ cm}^{-1}$  est assignée au pont disulfure S-S dans le ligand LA.

Le spectre du complexe Cu(II)/LA obtenu montre une nette ressemblance avec le spectre de son ligand LA sauf sur certaines zones, où on observe l'apparition ou la disparition de certaines bandes ou leur déplacement à des valeurs du nombre d'onde plus basses ou plus élevées.

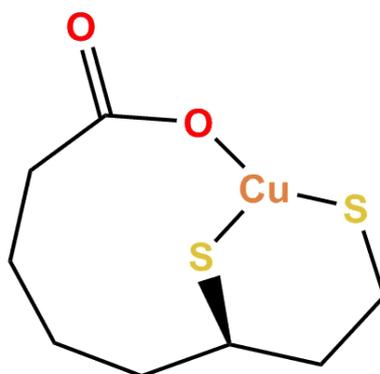
Lors de la complexation de l'acide lipoïque avec les ions  $\text{Cu}^{2+}$ , les bandes d'absorption des vibrations d'étirement O-H de l'acide lipoïque sont nettement modifiées,

le spectre infrarouge du complexe Cu(II)/LA est dominé par des bandes (O-H) fortes et larges dans la région de  $3437,3 \text{ cm}^{-1}$  et par une bande très forte à  $1587 \text{ cm}^{-1}$ , due aux vibrations antisymétriques des groupements carboxylates  $\text{COO}^-$ . Les absorptions observées à  $1433$  et  $1412 \text{ cm}^{-1}$  sont très probablement dues aux modes d'étirements symétrique des groupements  $\text{C O O}^-$ . Ce qui indique que le groupement carboxylate du ligand LA chélateur peut agir en tant que pontant.

On peut remarquer sur le spectre du complexe l'absence des bandes dues à l'absorption des groupements thiols, ce qui suppose la coordination des atomes de cuivre directement avec les atomes de soufre.

En fin, selon l'analyse IR présentée ci-dessus, nous pouvons suggérer que ces changements spectrales sont dues à la formation du complexe Cu(II) / LA à l'état solide.

Et comme première approximation, nous pouvons proposer pour notre complexe Cu(II)/LA la structure B donnée ci-dessous. Et la structure A proposée dans l'étude théorique est exclue .



**Fig.II.7:** Structure B proposée pour le complexe Cu(II) /acide lipoïque.

**II.I.4) Résultats d'identification du complexe Cu(II) /LA obtenu à l'état solide :**

Les caractérisations physicochimiques et spectroscopiques du ligand LA et du complexe Cu(II)/LA à l'état solide sont rapportés dans le tableau.II.1 donné ci-dessous:

Les valeurs des rapports frontaux ( $R_f$ ) par rapport au système d'élution: (méthanol/eau :80/20), montrent que le complexe Cu(II)/LA reste sur la ligne du départ. Il est insoluble dans les solvants ordinaires et possède un point de fusion égale à 212°C.

**TableauII.1** : Caractéristiques physicochimiques et spectroscopiques du complexe obtenu

composé	couleur	Rf	Pf(C)	Groupement fonctionnels								
				O-H	CH <sub>2</sub>	C=O	COO <sup>-</sup> <sub>as</sub>	COO <sup>-</sup> <sub>s</sub>	C-S	C-O	S-S	
LA	jaune claire	0,8	164	3544,8	2927,9	1692,7	-	-	1249,9	1202,2	631,8	
Complexe Cu(II)/LA	bleu	0	212	3437.3	2928.1	-	1587	1433 1412	1260,91	-	-	

\*Eluant :Méthanol /eau., (v) est indiquée en cm<sup>-1</sup>

**II.II.) Etude en solutions du complexe Cu(II) /LA****II. II.1). Préparation et Etude en Solution du Complexes Cu(II)/LA:**

Cette étude comprend la mise en évidence de la formation des complexes entre le ligand LA et les ions métalliques Cu<sup>2+</sup> ainsi que la détermination de leurs stœchiométries et de leurs constantes de stabilité.

La complexation dans une solution alcaline (NaOH) à pH = 9 a été suivie par spectroscopie UV-Visible à température ambiante.

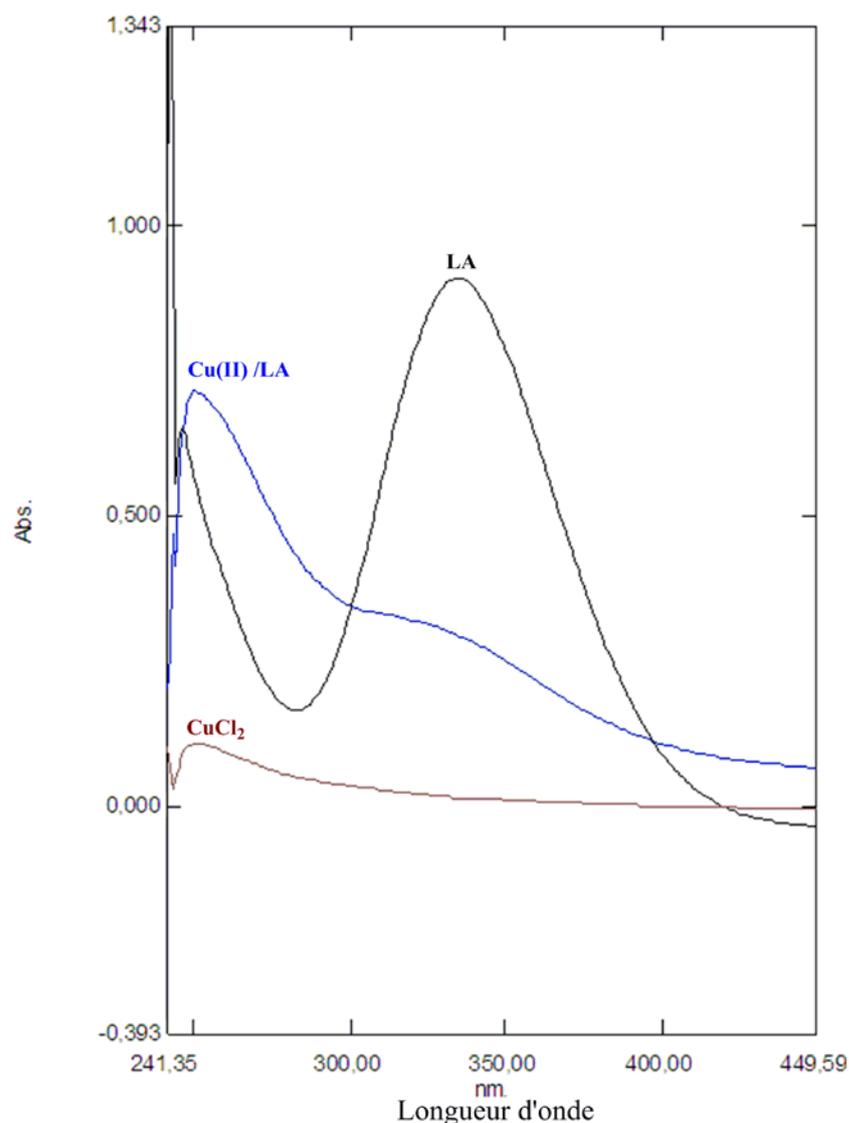
Chaque solution préparée par mélange de quantités adéquates de ligand LA et de sel métallique (CuCl<sub>2</sub>) à pH = 9, est soumise à une agitation à température ambiante sous ultra-sons à l'aide d'un sonificateur pendant un laps de temps jusqu'à atteindre un équilibre dynamique entre la forme libre et la forme complexée de chacune des espèces

réagissantes, puis enfin analysée par UV-Visible [3].

### II.II.2) Mise en évidence de la formation du complexe Cu(II)/LA :

Le principe utilisé pour mettre en évidence la formation du complexe (Cu(II)/LA entre le ligand LA et les ions  $\text{Cu}^{2+}$  en solution alcaline (NaOH) à  $\text{pH} = 9$ , consiste à comparer les spectres d'absorption du sel  $\text{CuCl}_2$  et du ligand LA avec le spectre de leur complexe organométallique dans les mêmes conditions, et suivre les changements spectraux subis suite à leur complexation.

Nous présentons sur la figure 12 les spectres UV-Visible des solutions équimolaire  $1.00 \times 10^{-4}$  M du Ligand LA et du sel  $\text{CuCl}_2$ , et de leurs mélanges Cu(II)/ LA à température ambiante dans un mélange (Dioxane/eau : 70/30) à  $\text{pH} = 9$ .



**Fig.II.8:**Spectres UV-Visible des précurseurs (ligand LA,  $\text{CuCl}_2$ ) et leur complexe en solution

La complexation est démontrée sans ambiguïté par la comparaison des spectres UV-visible du sel  $\text{CuCl}_2$  et du ligand LA seuls avec celui de leur complexe  $\text{Cu(II)/LA}$ . En effet, les spectres du sel métallique et celui du Ligand LA donnent chacune des signaux discernables pour leurs formes libres et complexées.

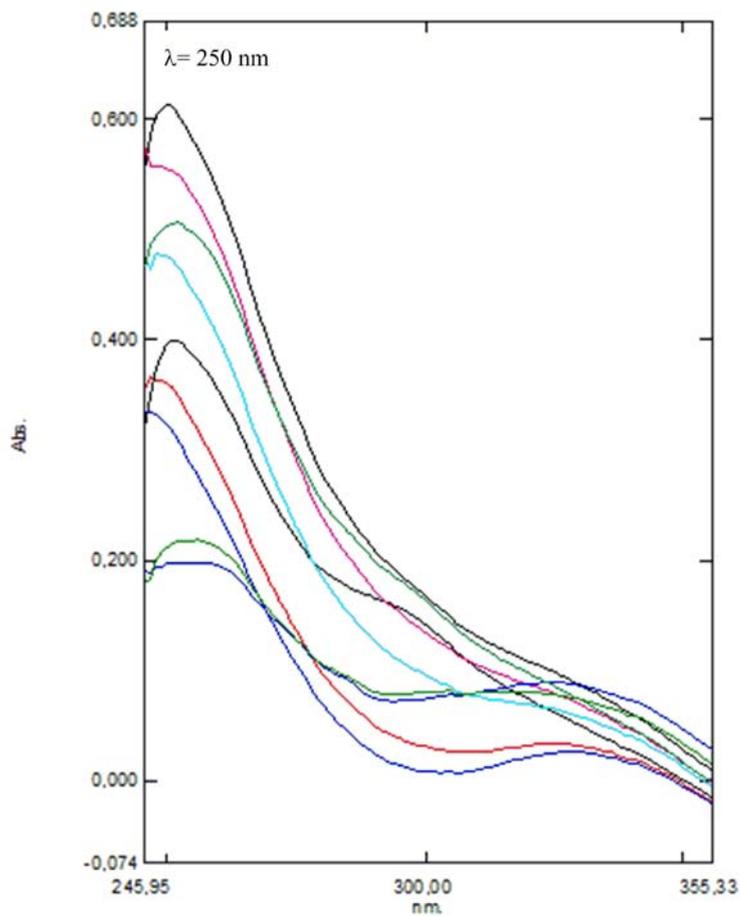
Tout d'abord le sel  $\text{CuCl}_2$  présente une bande très large située à  $\lambda = 251 \text{ nm}$ , avec une faible absorption ( $\text{Abs} = 0,107$ ), quant au spectre du ligand LA, il montre aussi une seule bande d'absorption à  $\lambda = 334 \text{ nm}$ , mais avec une absorption intense ( $\text{Abs} = 0,910$ ). Sur le spectre du complexe, on constate l'apparition d'une bande d'absorption intense ( $\text{Abs} = 0,714$ ) située à  $\lambda = 250 \text{ nm}$ . L'absorption est accompagnée également de légers effets hypochrome et hypsochrome par rapport au ligand LA qui sont nettement visibles sur le spectre du complexe. En plus, deux points isobestiques apparaissent sur les spectres du ligand et son complexe ; ces résultats fournissent une preuve directe de la formation d'un complexe entre les ions  $\text{Cu}^{2+}$  et le ligand LA en solution alcaline.

### **II. II.3) Détermination de la stœchiométrie du complexe $\text{Cu(II)/LA}$ :**

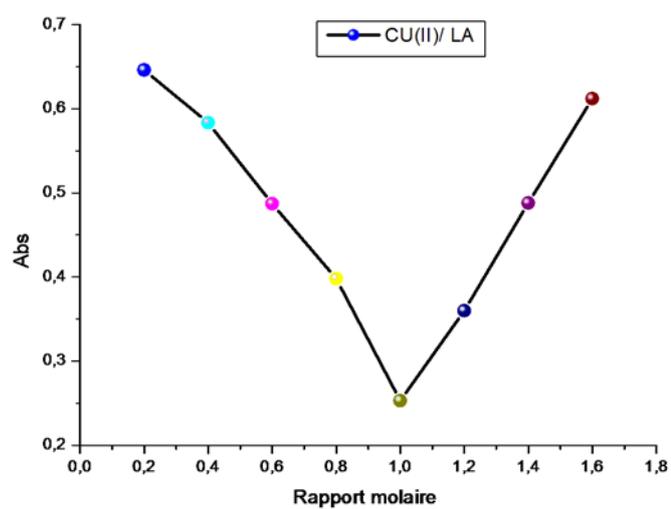
Après la mise en évidence de la formation du complexe  $\text{Cu(II)/LA}$ , il convient de déterminer sa stœchiométrie à l'aide de deux méthodes: la méthode des variations continues (MVC) et la méthode des rapports molaires (MRM).

#### **a) Méthode des rapports molaires**

Avec cette méthode, on a tracé à température ambiante, l'évolution de l'absorbance maximale à  $\lambda = 250 \text{ nm}$  des solutions du sel et du ligand LA en fonction de leurs rapports molaires (Fig.II.9 et Fig.II.10).



**Fig.II.9:** Evolution des spectres d'absorption en fonction des rapports molaires pour le complexe Cu(II)/LA



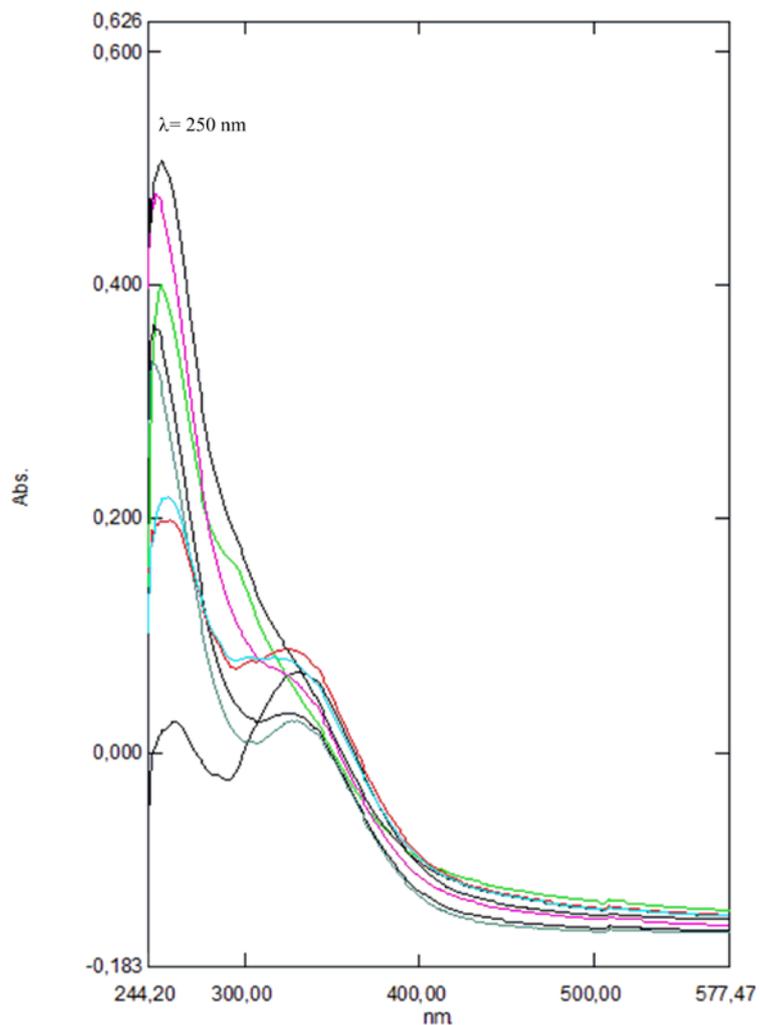
**Fig.II.10:** Détermination de la stœchiométrie du complexe Cu(II)/LA par la méthode MRM.

Les résultats expérimentaux obtenus montrent, comme indiqué sur la figure.II.10, que la courbe  $Abs = f(V_{Cu^{2+}}/V_L)$  montre un point d'inflexion à l'abscisse  $V_{Cu^{2+}}/V_L=1$ , c'est à dire que le complexe Cu(II)/LA qui s'est formé à une stœchiométrie 1:1[3].

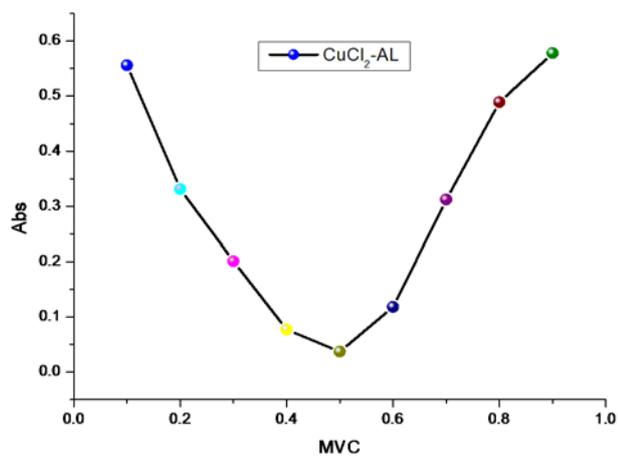
#### **b) la méthode des variations continues**

Pour déterminer la stœchiométrie du complexe selon la méthode des variations continues, nous avons fait varier la teneur du sel  $CuCl_2$  de manière à obtenir une série de solutions, dans lesquelles leur fraction molaire varie entre 0.10 et 0.90 (figures.II.11 et II.12), tout en conservant la somme des volumes du sel et du ligand LA constants, et nous avons enregistré à température ambiante et dans un mélange Dioxane/eau, à pH alcalin = 9, l'absorbance maximale due à l'interaction entre les solutions de ces deux composés(figure.II.11)[4].

Ensuite, en traçant à 250 nm l'absorbance maximale (Abs) en fonction des fractions molaires correspondantes:  $Abs = f(V_{Cu^{2+}}/V_L + V_{Cu^{2+}})$ (figure.II.12)[5], nous obtenons une courbe en deux parties qui se coupent en un point avec une absorption maximale et une valeur de la fraction molaire du sel sur l'abscisse égale à 0.5, ce qui signifie que la stœchiométrie du complexe étudié Cu(II)/LA est 1:1.

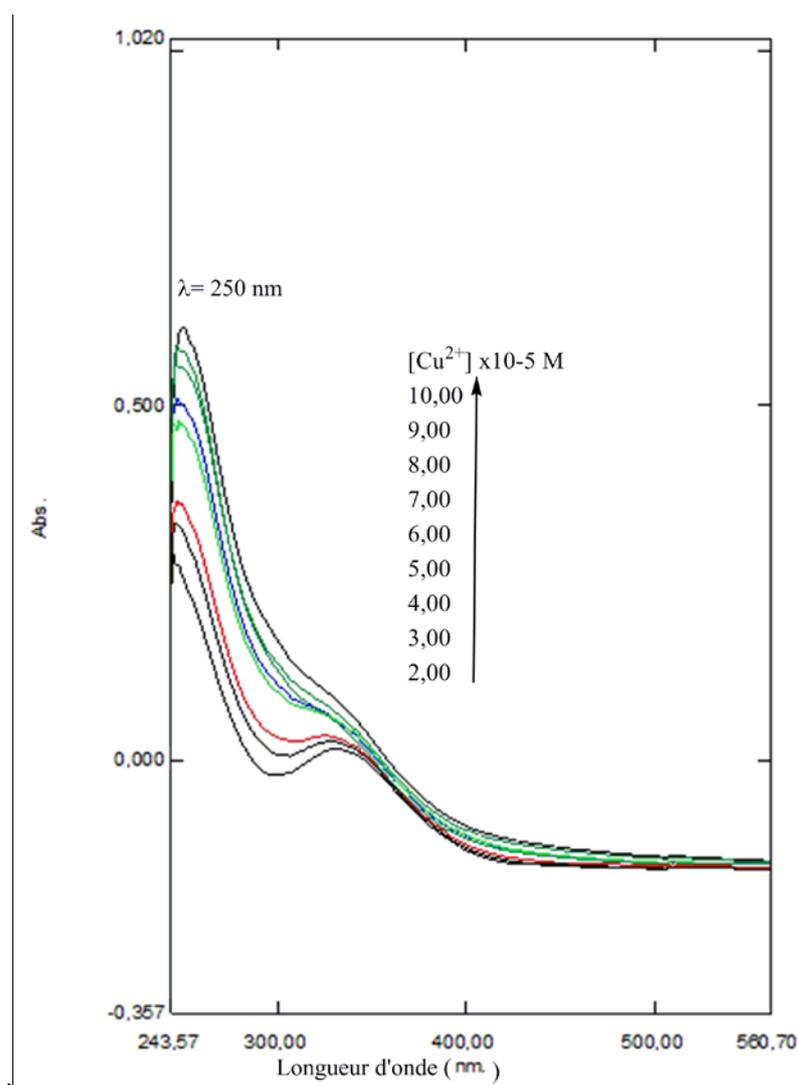


**Fig.II.11:** Evolution des spectres d'absorption en fonction des fractions molaires pour le complexe Cu(II)/LA.



**Fig.II.12:**Détermination de la stœchiométrie du complexe Cu(II)/LA par la méthode MVC.**II.II.4) Détermination de la constante de stabilité**

La détermination de la constante de stabilité du complexe Cu(II)/LA repose sur la méthode de Benesi-Hildebrand [6], qui consiste à faire varier la concentration du sel  $\text{CuCl}_2$  tout en fixant celle du ligand LA. La concentration du ligand est fixée à  $1.00 \times 10^{-4} \text{ M}$  et on fait varier celle du sel entre  $2.00 \times 10^{-4}$  et  $1.00 \times 10^{-3} \text{ M}$  (figure II.13). La figure II.13 ci-dessous montre que l'absorbance du ligand LA dans le mélange Dioxane/eau(70/30) croît sensiblement quand le sel est ajouté avec des concentrations croissantes, confirmant ainsi l'interaction du ligand LA avec les ions métalliques  $\text{Cu}^{2+}$  en formant le complexe Cu(II)/LA.



**Fig.II.13:** Evolution du spectre d'absorption du complexe Cu(II)/LA dans le mélange Dioxane/eau contenant différentes concentrations de Cu<sup>2+</sup> à  $\lambda = 250$  nm.

Pour évaluer la constante de stabilité de ce complexe, on exprime le rapport de la concentration du ligand LA et son absorbance maximale en fonction de l'inverse de la concentration de l'ion métallique Cu<sup>2+</sup>.

Pour une stœchiométrie de 1:1, la constante de stabilité de ce complexe, désignée par K<sub>s</sub> est donnée par l'équation de Benesi-Hildbrand suivante [7]:

$$\frac{[L]}{Abs} = \frac{1}{K_s \epsilon} \times \frac{1}{[Cu^{2+}]} + \frac{1}{\epsilon} \dots \dots \dots (1)$$

Dans le cas d'une stœchiométrie 2:1, l'équation de Benesi-Hildbrand suivante sera applicable :

$$\frac{[L]}{Abs} = \frac{1}{K_s \epsilon} \times \frac{1}{[Cu^{2+}]^2} + \frac{1}{\epsilon} \dots \dots \dots (2)$$

Si le tracé de  $[LA]/Abs = f(1/[Cu^{2+}])$  est une dépendance linéaire, la stœchiométrie est de 2:1; En revanche, si le tracé de  $[LA]/Abs = f(1/[Cu^{2+}]^2)$  est une dépendance non linéaire, ceci indique que la stœchiométrie du complexe ne peut en aucun cas être de type 2:1.

Le traitement des données expérimentales avec les deux types de stœchiométrie 1:1 et 2:1 sont regroupées dans le tableau.II.2 ci-dessous.

**Tableau.II.2.** Résultats obtenus et traitement des termes figurant dans les équations 1 et 2 de Benesi-Hildbrand.

Solutions	$([LA]/Abs) 10^{-4}$	$(1/[Cu^{2+}]) \times 10^4$	$(1/[Cu^{2+}]^2) \times 10^8$
1	5.814	1	1
2	3.7652	0.5	0.25
3	3.0604	0.33	0.1089
4	2.578	0.25	0.0625
5	2.645	0.2	0.04
6	2.278	0.166	0.0275
7	2.227	0.143	0.02045

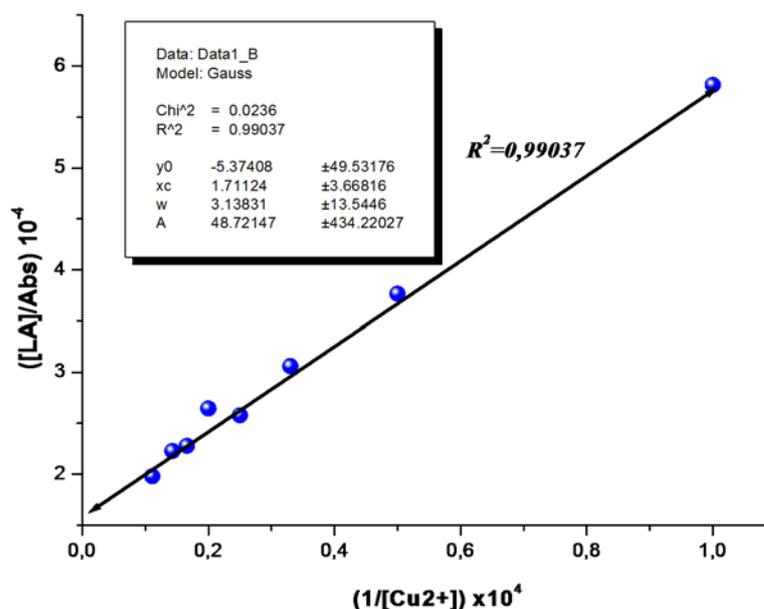
Après lissage de la courbe de Benesi-Hildbrand:  $[LA]/Abs = f(1/[Cu^{2+}])$

Le tracé de cette relation (figure.II.14) peut être mis sous la forme:  $Y = aX + b$

Tel que :

a : est la pente de la droite et égale à  $1/K_s \epsilon$

b : est obtenu par extrapolation à l'origine et égal à l'inverse du coefficient d'extinction molaire  $1/\epsilon$ .



**Fig.II.14:** La courbe de la variation  $[LA]/Abs = f(1/[Cu^{2+}])$  pour le complexe Cu(II)/LA de stœchiométrie 1:1 à 250 nm

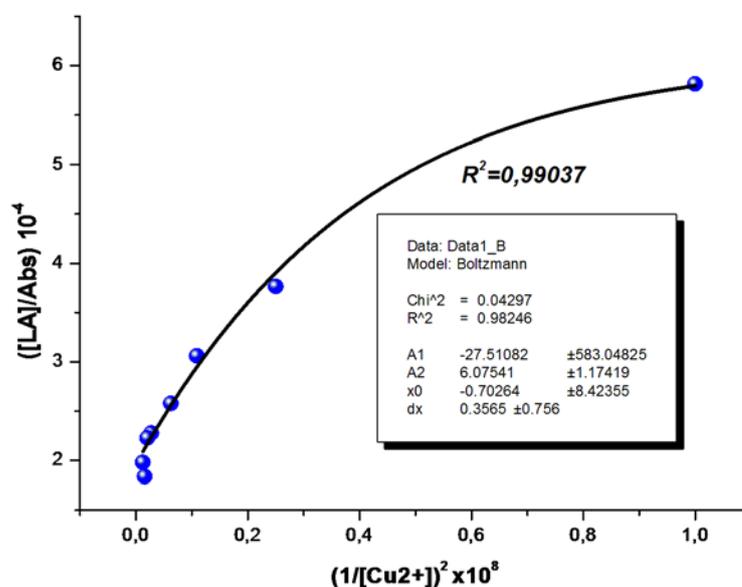
Le traitement des résultats et le lissage de la courbe expérimentale, a conduit à une droite à partir de laquelle nous avons pu obtenir:

Le coefficient d'extinction:  $\epsilon = 5440,69 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$

Et la constante de stabilité du complexe Cu(II)/LA:  $K_s = 1,030 \times 10^3 (\text{mol/l})^{-1}$ .

Alors, le traitement des mêmes données expérimentales en traçant:

$[LA]/Abs = f(1/[Cu^{2+}]^2)$ , montre une dépendance (courbe) non linéaire représentée sur la figure.II.15. Par conséquent, la stœchiométrie 2:1 supposée au complexe Cu(II)/LA doit être écartée



**Fig.II.15:** La courbe  $[LA] / Abs = f(1/[Cu^{2+}]^2)$  pour le complexe Cu(II)/LA supposé de stœchiométrie 2:1 à 250 nm.

## Conclusion

L'étude expérimentale au moyen de la spectroscopie UV-Visible nous a permis de mettre en évidence la formation du complexe d'inclusion Cu(II)/acide lipoiique et de déterminer sa stœchiométrie et sa constante de stabilité dans le mélange Dioxane/eau à température ambiante.

## II.II.B) Etude Théorique du complexe Cu(II)/acide lipoïque

### II.II.1) Introduction

Actuellement, à cause des limitations des méthodes expérimentales, la modélisation moléculaire a pu envahir toutes les branches de la chimie, pour les informations très utiles qu'elle fournit dans la compréhension des structures ou l'anticipation de divers propriétés et interactions moléculaires de différents systèmes moléculaire et supramoléculaires[8-14].

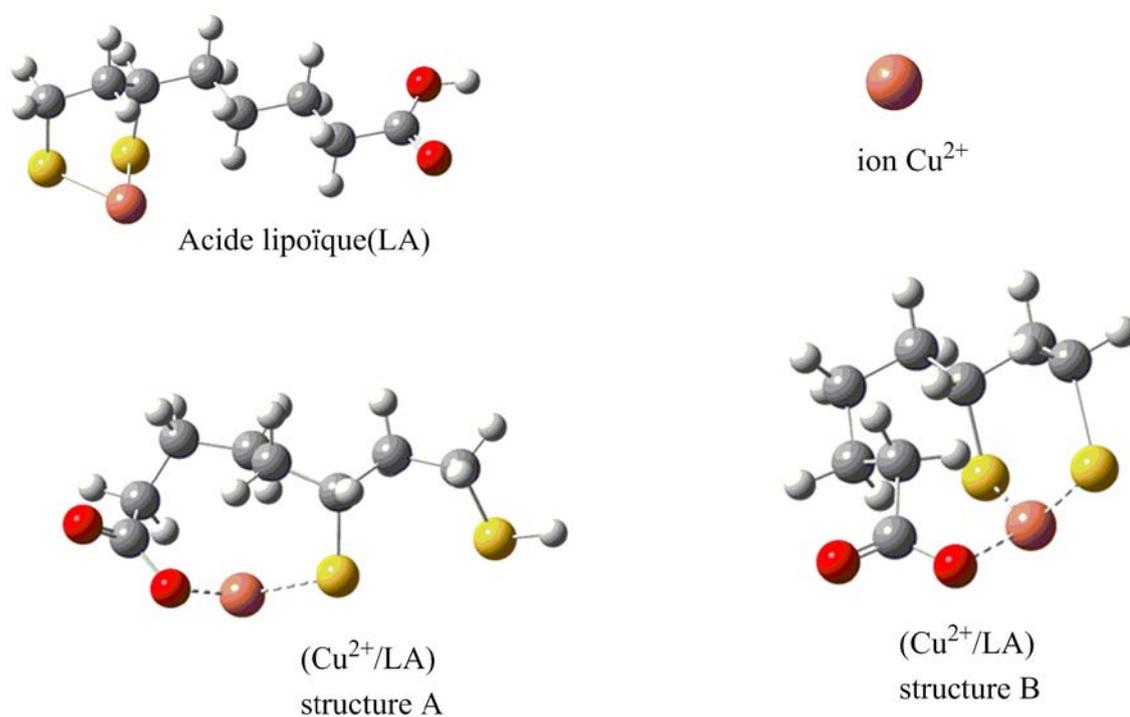
Dans cette partie de notre travail, nous avons entrepris une étude par modélisation moléculaire de la formation du complexe  $\text{Cu}^{2+}/\text{LA}$  à partir de ligand LA et l'ion  $\text{Cu}^{2+}$ .

Nous allons présenter dans ce qui suit, les différentes techniques et méthodes computationnelles (HF, DFT (B3LYP:, HOMO-LUMO.....etc) permettant d'évaluer certaines propriétés thermodynamiques, d'étudier sa stabilité et de déterminer sa structure géométrique optimale.

### II.II.2) Méthodologie de travail et logiciels utilisés

Les calculs effectués dans ce travail ont été réalisés au Laboratoire de Chimie Appliquée (LCA) sur des ordinateurs «corps duo » en utilisant les logiciels Gaussian 09 [15]. Le logiciel Cambridge Chem Bio 3D Ultra (version 15.0) a été utilisé aussi pour la construction des structures de départ. La structure initiale de l'atome de cuivre est obtenue à partir de Gaussian 09. Optimisée avec les méthodes HF(LanL2DZ) et B3LYP (LanL2DZ) (Figure.II.16)

Concernant la structure initiale du LA, elle a été construite à l'aide de l'interface du logiciel Hyperchem7.51 [16], est optimisée ensuite avec les méthodes HF(6-31G(d)) et B3LYP(6-31G(d)).(Figure.II.16)



**Fig.II.16:** Structures de la molécule LA, de l'ion  $\text{Cu}^{2+}$  et leur complexe ( $\text{Cu}^{2+}/\text{LA}$ ) optimisés par la méthode DFT .

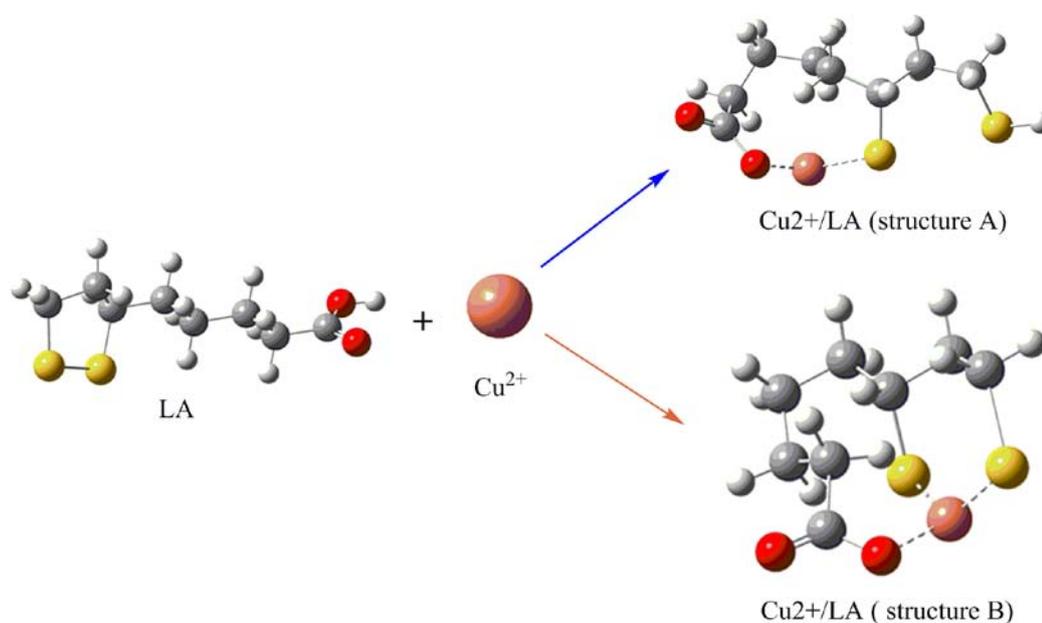
### II.II.3) Construction du modèle

La modélisation a été réalisée par rapprochement de la structure optimisée de la molécule LA à celle de  $\text{Cu}^{2+}$  d'une distance qui ne dépasse pas 2 Å°.

Nous avons utilisé les deux méthodes HF et DFT. Pour cela, nous avons envisagé deux modèles différents (deux structures différentes) pour le complexe  $\text{Cu}^{2+}/\text{LA}$  (Figure.II.17).

\* **Dans la structure A:** L'atome du cuivre est coordonné avec un atome du soufre primaire et un atome d'oxygène du groupement carboxylate.

\* **Dans la structure B :** L'atome du cuivre se trouve coordonné avec deux atomes de soufre et un atome d'oxygène du groupement carboxylate.



**Figure.II.17:** Procédure de complexation de la molécule LA avec l'ion Cu<sup>2+</sup> aboutissant aux deux complexes de coordination de structures A et B.

#### II.II.4). L'Effet de Solvants

Dans notre étude, nous avons aussi pris en considération la solvation des complexes Cu<sup>2+</sup>/LA obtenus, afin de tirer des conclusions concernant l'effet de solvant sur le phénomène de complexation.

Le rôle du solvant, en particulier l'eau, dans les systèmes biologiques a une importance capitale dans le comportement des molécules étudiées.

Dans ce contexte, nous avons calculé les énergies « single point » de solvation en utilisant les méthodes B3LYP/LanL2DZ et HF(LanL2DZ) pour les deux structures A et B. Les résultats de l'effet de solvant indiqués dans le tableau.II.3, montre que la Structure B est plus favorable et cela confirme les résultats obtenus dans le vide.

#### II.II.5). Le Moment Dipolaire

Les moments dipolaires calculés pour les deux Structures du complexes Cu<sup>2+</sup>/LA sont significativement plus grands que la molécule LA isolée (tableau.II.3). Et par comparaison à l'ion Cu<sup>2+</sup> qui possède un moment dipolaire nul avant complexation, ces valeurs sont également plus élevées. En outre, on peut remarquer que c'est le complexe B qui possède les moments dipolaires les plus élevées dans la solution et sa polarité a été considérablement augmentée lors du passage du vide à la solution. On peut conclure donc, que la polarité de

ces complexes a une relation étroite avec la manière dont la molécule LA est coordonnée avec l'ion  $\text{Cu}^{2+}$  et avec le milieu dans lequel la complexation a été réalisée.

**Tableau.II.3:** Energies (kcal / mol) et moments dipolaires (Debye) avec des calculs single points évaluées à des niveaux B3LYP/ LanL2DZ et HF/ LanL2DZ pour les complexes  $\text{Cu}^{2+}/\text{LA}$ .

termes énergétiques	LA 6-31G(d)	$\text{Cu}^{2+}$ LanL2DZ	structure A LanL2DZ	structure B <b>LanL2DZ</b>
<b>HF (dans le vide)</b>				
$E_{\text{complexe}}$	-787863.27	-115643.72	-823834.84	-823920.31
$\mu^d(\text{D})$	4.674	0	7.95	10.31
<b>DFT</b>				
$E_{\text{complexe}}$	-790027.53	-123064.08	-823945.63	-826318.69
$\mu^d(\text{D})$	4.29	0	6.28	6.99
<b>HF ( dans le solvants)</b>				
$E_{\text{complexe}}$	-787875.13	-122358.57	-823875.27	-823997.6849
$\mu^d(\text{D})$	6.09	0	9.41	10.24
<b>DFT</b>				
$E_{\text{complexe}}$	-790597.3	-123064.45	-826728.61	-829325.296
$\mu^d(\text{D})$	5.66	0	7.61	10.51

$E_{\text{complexe}}$  : représente l'énergie d'optimisation du complexe obtenu.

Solvant :mélange méthanol/eau

Toutes les valeurs énergétiques sont en Kcal/mole.

Le moment dipolaire( $\mu$ ) en Debye

D'après ces valeurs, on peut remarquer que les énergies sont toutes négatives, ce qui prouve que le complexe  $\text{Cu}^{2+}/\text{LA}$  est assez stable. Par ailleurs, on remarque que pour la structure A, un minimum énergétique a été localisé à une énergie de complexe équivalent à -823945.63 Kcal/mol. Cependant, pour la structure B, le minimum énergétique est obtenu à une énergie de -826318.69 kcal /mol

D'après ces résultats, nous concluons que la structure B dans lequel l'atome du cuivre se trouve coordonné avec deux atomes de soufre et un atome d'oxygène du groupement carboxylate forme un complexe plus stable, et par conséquent c'est la structure la plus favorisé. Ceci corrobore bien avec le résultat de l'analyse par spectroscopie (IR) évoquée précédemment

**Tableau.II.4:** Résultats des calculs HOMO-LUMO selon la méthode DFT pour les complexes  $\text{Cu}^{2+}$  / LA.

paramètre	LA 6-31G(d)	$\text{Cu}^{2+}$ LanL2DZ	structure A LanL2DZ	structure B LanL2DZ
<b>Dans le vide,</b>				
$E_{\text{complexe}}$ (DFT)	- 790027.53	-123064.08	-823945.63	-826318.69
$E_{\text{HOMO}}$ (eV)	-5.22	-5.17	-7.96	-10.605
$E_{\text{LUMO}}$ (eV)	-0.88	-0.46	-3.17	-5.57
$E_{\text{HOMO}}-E_{\text{LUMO}}$ gap (eV)	-4.34	-4.71	-4.79	-5.03
<b>dans le solvant</b>				
$E_{\text{complexe}}$ (DFT)	-790597.3	-123064.45	-826728.61	-829325.296
$E_{\text{HOMO}}$ (eV)	-5.37	-4.71	-6.55	-7.93
$E_{\text{LUMO}}$ (eV)	-0.52	-0.17	-1.56	-2.01
$E_{\text{HOMO}}-E_{\text{LUMO}}$ gap (eV)	-4.85	-4.54	-4.99	-5.92

Toutes les valeurs énergétiques sont en (Kcal/mol).

Solvant : mélange méthanol/eau

### II.II.6) Étude par les Orbitales Moléculaire Frontières (FMO)

Le transfert de charge entre l'orbitale moléculaire (HOMO) et le l'orbitale moléculaire (LUMO), appelée orbitales frontières moléculaires (FMO), qui sont les orbitales les plus importantes dans une molécule, engendre beaucoup d'informations pour cette molécule

En effet, l'écart d'énergie ( $E_{\text{HOMO}}-E_{\text{LUMO}}$ ) entre HOMO et LUMO reflète l'éventuelle interaction de transfert de charge au sein de la molécule, ce qui explique sa réactivité chimique et sa stabilité et aussi l'influence sur son activité biologique.

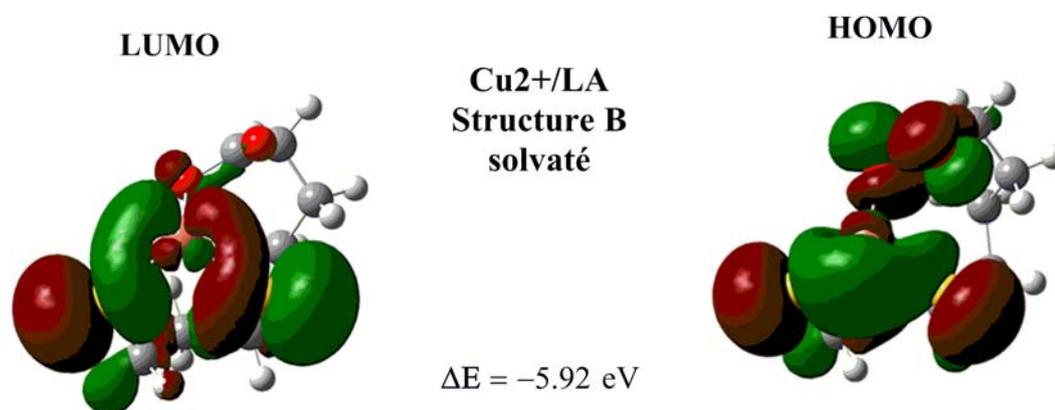
Ainsi, une molécule avec un grand écart d'orbitale frontière est moins polarisable et est généralement associée à une réactivité chimique faible et une grande stabilité [17].

Dans notre étude, l'analyse HOMO-LUMO a été menée pour élucider des informations concernant le complexe entre le  $\text{Cu}^{2+}$  et la molécule LA (figure.II.18).

Le calcul a été effectué dans le vide et en solution en utilisant la méthode DFT.

Selon les résultats présentés dans le tableau II.4, les gaps énergétiques entre HOMO et LUMO :  $\Delta$  (HOMO-LUMO) des deux complexes A et B ont les valeurs suivantes:

-3,79 eV et -4.03 eV dans le vide et -4,99 eV et -5,92 eV dans le solvant respectivement. Par conséquent, nous pouvons conclure que les deux complexes sont stables [18] et ce résultat est en bon accord avec nos autres calculs théoriques.



**Figure.II.18:** Représentation des orbitales frontières HOMO et LUMO du complexe B dans le mélange méthanol/eau.

### Références bibliographiques

- [1] Kinsman.A.C, Kerr.M.A; *J. Am. Chem. Soc* (2003), vol 125, n° 46; pages 214-120-141.
- [2] Job. P, *Annal. Chim* (1927) ;pages 113-203.
- [3] Meyer.A. S ,Ayres.G.H, *J. Am. Chem. Soc* (1957) , vol79, pages49-53.
- [4] Prof. J ; C. Bünzli ,*Chimie de coordination* (2005) ;vol 6 Chap1.
- [5]. Cotton.F.A, Wilkinson.G, Gaus.P.L, *Ed. John Wiley*(1995).
- [6] Pappalardo.G ,Impellizzeri.G , and Campagna.T, *InorgChimActa* , (2004). Vol357n°1 ; pages 185-194.
- [7] H.J. Schneider, F. Hacket, V. Rüdiger, H. Ikeda, *Chem. Rev*, 1998, 98, 1755-1785.
- [8] K. Harata, *Chem. Rev*, 1998, 98, 1803-1828.
- [9] L. Liu, X.S. Li, K.S. Song, Q.X. Guo, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, 2000, 531, 127-134.
- [10] L. Liu, Q.X. Guo, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem*, 2004, 50, 95-103.
- [11] L. Liu, X.S. Li, Q.X. Guo, Y.C. Liu, *Chin. Chem. Lett*, 1999, 10, 1053-1056.
- [12] E.C. Yang, X.J. Zhao, F. Hua, J.K. Hao, *J. Mol. Struct*, 2004, 712, 75-79.
- [13] C.L. Yan, Z.L. Xiu, X.H. Li, C. Hao, *J. Mol. Graph. Model*, 2007, 26, 420-428.
- [14] Gaussian 03, Revision B.01, M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, J.A. Montgomery Jr., T. Vreven, K.N. Kudin, J.C. N. Rega, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H.P.

---

Hratchian, J.B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, P.Y. Ayala, K. Morokuma, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, V.G. K. Raghavachari, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, Q. Cui, A.G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B.B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R.L.

Martin, D.J. Fox, T. Keith, M.A. Al-Laham, C.Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P.M.W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M.W. Wong, C. Gonzalez, J.A. Pople, Gaussian, Inc, Pittsburgh.

[15] Hyperchem TM Professional 7.51, Hypercube, Inc, 2002.

[16] K.A. Al-Sou'od, J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem, 2006, 54, 123- 127.

[17] S. Morpurgo, M. Bossa, J. Moepurgo, J. Mol. Struct. (THEOCHEM), 1998, 429, 71–80

[18] C.L. Yan, X.H. Li, Z.L. Xiu, C. Hao, J. Mol. Struct. (Theochem), 2006, 764, 95–100.

[19] M. Kuno, S. Hannongbua, K. Morokuma, Chem. Phys. Lett, 2003, 380, 456–463.

[20] A.E. Reed, L. A. Curtiss, F. Weinhold, Chem. Rev, 1988, 88, 899–926.

[21] N. Bensouilah, M. Abdaoui, C. R. Chim, 2012, 15, 22–36

[22]. S. Dapprich, I. Komaromi, K.S. Byun, K. Morokuma, M.J. Frisch, J. Mol. Struct. (Theochem), 1999, 1–21, 461–462

[23] L. Seridi, A. Boufelfel, J. Mol. Liq, 2011, 158, 151-158

[24] G.S. Tschumper, K. Morokuma, J. Mol. Struct. TheoChem, 2002, 592, 137–147

[25] N. Rajendiran, T. Mohandoss, G. Venkatesh, Spectrochim. Acta, A, 2014,124, 441–450.

partie (III):  
Protocoles Expérimentaux

### **III) Protocoles Expérimentaux**

#### **III.I) Conditions générales et Méthodes de caractérisation :**

- **Les rendements expérimentaux** sont exprimés en pourcentage des produits purs isolés par rapport à la quantité de matières premières mise en œuvre.
- **Solvants** : Les principaux solvants utilisés dans ce travail sont le méthanol, le dioxane et l'eau.
- **Les réactifs utilisés** sont fournis par Sigma-Aldrich et Flucka et sont utilisés sans purifications
- **Les points de fusion** ont été déterminés à l'aide d'un appareil à point de fusion sur capillaire (appareil electrothermal (IA9000)).
- **CCM**: Les chromatographies sur couches minces (CCM) ont été réalisées sur plaque de silice en aluminium Merck 60 F354 (art.5554).Selon leur nature, les produits ont été révélés par différentes méthodes: à la lumière UV (254 nm) pour les composés possédant un chromophore, ou à l'aide d'un révélateur chimique approprié.

#### **III.I.) Spectroscopie infrarouge FT-IR (infrarouge à transformée de Fourier) :**

La spectroscopie infrarouge (parfois désignée comme spectroscopie IR) est une classe de spectroscopie qui traite de la région infrarouge du spectre électromagnétique. Elle recouvre une large gamme de techniques, la plus commune étant un type de spectroscopie d'absorption. Elle peut être employée pour l'identification des groupes fonctionnels présents dans une molécule ou pour déterminer la composition d'un échantillon en se servant des tables de corrélation de spectroscopie infrarouge largement présente dans la littérature scientifique. C'est une technique très sensible qui peut nous donner énormément d'informations et ce, même si une très faible quantité de produit est utilisée.

#### **Appareillage et Fonctionnement**

Les spectres FT-IR des échantillons ont été enregistrés en utilisant un modèle Perkin Elmer Système (Waltham, MA) FT-IR) (*Figure. III.1*)

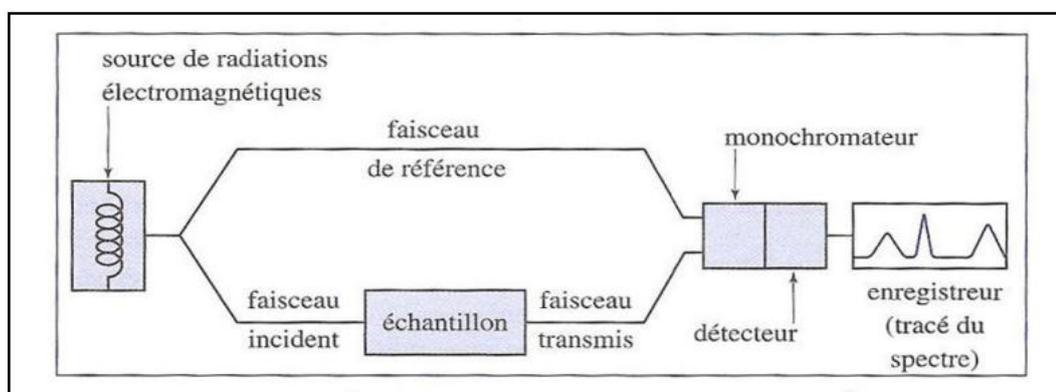
Pour l'enregistrement des spectres, nous avons adopté la technique de pastille de KBr la plus couramment utilisée.



**Figure. III.1:** Images des instruments et accessoires FT-IR utilisés dans cette étude.

### Principe de la spectroscopie IR

Cette technique qui nécessite une source de la lumière qui génère des radiations dans la région infrarouge et un monochromateur (prisme) qui sépare le rayonnement de la source dans ses différentes longueurs d'onde. Une fente sélectionne l'ensemble des longueurs d'onde qui brillent à travers l'échantillon à un moment donné qui est par la suite recueilli par le détecteur (Figure. III.2).



**Figure. III.2:** Représentations schématique de principe de fonctionnement d'un Spectrophotomètre IR.

On obtient des spectres qui mesurent la transmittance (T) en fonction du nombre d'onde et non l'absorbance(A) (d'où l'allure des spectres inversés) :

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

Avec:

**I** : intensité du faisceau transmis (après passage dans l'échantillon)

**I<sub>0</sub>** : intensité du faisceau incident (faisceau de référence)

La loi de Beer-Lambert est aussi valable en spectroscopie IR

$$A = \log\left(\frac{I_0}{I}\right) = \varepsilon_\lambda \ell c$$
$$T = \frac{I}{I_0} = 10^{-\varepsilon_\lambda \ell c}$$

Avec:

**ε<sub>λ</sub>** : coefficient d'extinction moléculaire

**L** : chemin optique

**C**: concentration

Actuellement, on utilise des spectrophotomètres infrarouge à transformée de Fourier, ce qui permet d'obtenir toutes les fréquences en même temps sans effectuer un balayage. On obtient les spectres plus rapidement.

### **Préparation de l'échantillon**

La préparation dépend de l'appareil utilisé: on peut soit analyser directement le composé pur soit le solubiliser dans un solvant (pour un liquide) ou le disperser dans un solide (pour un solide) avant l'analyse.

**a)** Analyse du composé pur:

On place quelques gouttes (pour un liquide) ou une pointe de spatule (pour un solide) entre des plaques faites d'un sel qui n'absorbe pas dans le domaine de l'infrarouge (NaCl, KBr, AgCl)

**b) Analyse du composé dilué ou dispersé:**

Pour les solides, on prépare une pastille de bromure de potassium (KBr) à l'aide d'une presse dans laquelle on a dispersé le composé à analyser.

Pour les liquides, on mélange le composé à un solvant inerte (le plus souvent le tétrachlorure de carbone). Ce solvant absorbe dans l'infrarouge, mais on peut s'affranchir de ce problème en plaçant une cellule de compensation contenant le solvant pur sur le trajet du faisceau de référence.

**Pastillage dans le KBr :** Il consiste à incorporer le produit solide à étudier à du KBr anhydre. Tout d'abord, il faut procéder à son séchage pendant 24H ainsi qu'au nettoyage au chloroforme et au séchage de tout le matériel à utiliser. Puis on pulvérise finement par broyage dans un mortier d'agate le mélange de substance à analyser avec le KBr anhydre avec le rapport substance /KBr variant entre 3 et 10%. La poudre est ensuite placée dans une matrice d'acier inoxydable et soumise à une très forte pression (10 tonnes) à l'aide d'une presse hydraulique. Avant et pendant l'application de la pression, on évacue l'air en reliant la matrice à une pompe à vide.

**Les spectres d'infrarouge** ont été enregistrés au Laboratoire du génie des matériaux au centre de recherche de l'université de Guelma, à l'aide d'un spectrophotomètre Perkin-Elmer Spectrum one FT-IR Spectrometer, en pastilles de bromure de potassium. Les différentes absorptions ( $\nu$ ) sont indiquées en  $\text{cm}^{-1}$ .

### **III.II). Spectroscopie UV-Vis (ultraviolet-visible)**

#### **Principe de la spectroscopie UV-Visible**

La spectroscopie UV-Vis est un outil important pour les analyses qualitatives et quantitatives ; Elle rend compte de l'interaction entre une onde électromagnétique et la matière. A l'échelle atomique, la matière n'étant pas continue mais constituée d'assemblage de particules élémentaires, l'énergie ne l'est pas non plus et ne peut prendre que des valeurs discrètes. Chaque substance absorbe des radiations bien déterminées selon sa structure.

La détermination des longueurs d'onde des rayonnements électromagnétiques absorbés par un échantillon se fait grâce à l'utilisation d'un spectrophotomètre.

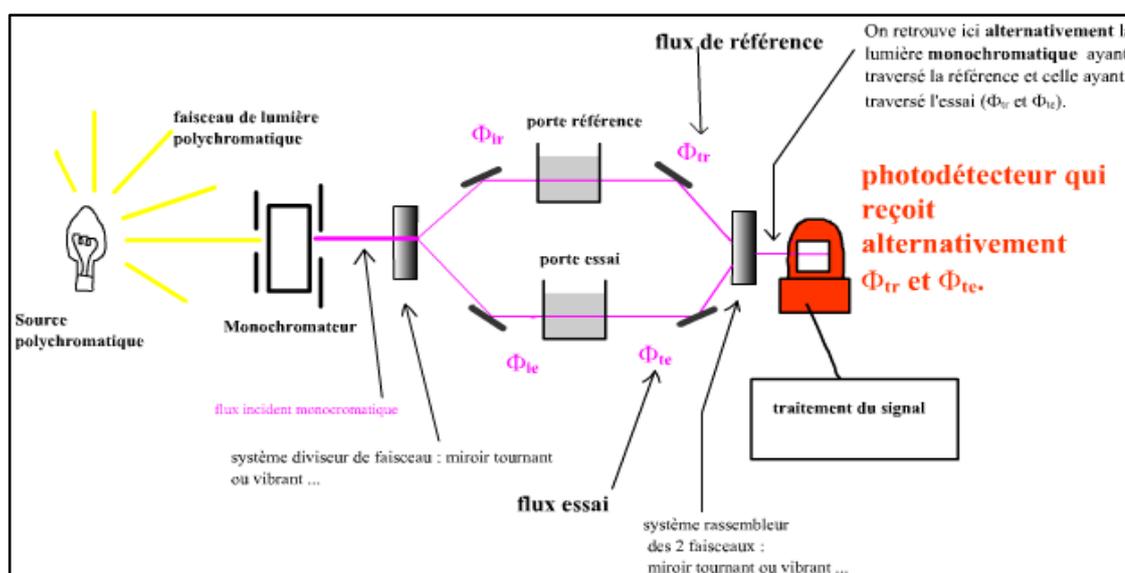
#### **Appareillage et Fonctionnement**

L'appareil le plus utilisé est le spectrophotomètre double-faisceau, dont le schéma

de principe est présenté ci-dessous (Figure. III.3).

Deux sources lumineuses sont tenues de balayer l'ensemble des radiations UV-Vis: Une lampe de deutérium et une lampe de Tungstène éclairent toute la bande des UV-Vis et un monochromateur (grille ou prisme) change progressivement les petites bandes de rayonnement et l'envoie au séparateur de faisceau. Après cela, le séparateur de faisceau réalise une bande distincte à une cellule contenant la solution d'échantillon et une solution de référence. Le détecteur mesure la différence entre la lumière transmise à travers l'échantillon ( $I$ ) par rapport à la lumière incidente ( $I_0$ ) et envoie cette information à l'enregistreur.

Dans notre étude, les mesures sont effectuées sur un spectrophotomètre UV-1800 Shimadzu, en utilisant des cuves en quartz de 1 centimètre de trajet optique. Toutes les mesures sont prises à 25 °C, le spectre est pris entre 200 et 900 nm.

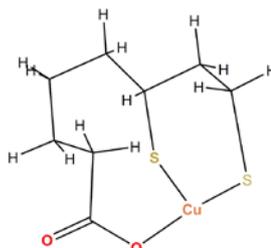


**Figure. III.3:** Représentations schématiques de spectrophotomètres de type double faisceau.

**Les spectres UV-Visible** ont été enregistrés au Laboratoire (LCA) à l'aide d'un spectromètre UV-visible Shimadzu model (RF-5301 PC) relié à un ordinateur sous Windows XP (Figure.III.4) doté du logiciel Personal Software version 2.43, Shimadzu scientific Instruments, équipé d'une lampe Xénon, à cellule en quartz de 1.00 cm de diamètre, à température ambiante. Les longueurs d'onde ( $\lambda$ ) sont indiquées en nm.

### III.III) Préparation du complexe Cu(II)/LA à l'état solide

La préparation du complexe organometallique Cu(II)/LA(figures.III.4) consiste à utiliser deux solvants miscibles, parmi, ceux-ci on a choisi l'eau et le méthanol. Le chlorure de Cu(II) est soluble dans l'eau, et l'acide LA soluble dans le méthanol. Les deux solvants étant miscibles.



*Figure. III.4:* Schéma hypothétique proposé pour le complexe Cu(II) /LA.

#### I) Méthode de Co-précipitation

##### Réactifs :

$m_{\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}} = 0.325 \text{ g (0.0024 mol)}$ ,  $m_{\text{LA}} = 0,5 \text{ g (0.0024 mol)}$

$m_{\text{NaOH}} = 0.1 \text{ g (0,0025 mol)}$

##### Mode opératoire :

Introduire dans un ballon monocol une solution contenant 0.5g (0.0024 mol) du ligand LA dans 60 ml de méthanol ensuite verser une solution contenant 0.1 g(0,0025 mol)de NaOH dans 20ml d'eau. Et à l'aide d'une ampoule de coulée ajouter 0.325 g (0.0024 mol) de  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  dans 60 ml d'eau tout en agitant. Porter à l'agitation magnétique pendant une nuit(figureIII.5), filtrer puis laver le précipite deux fois avec l'eau distillée et séché à vide et conservé a l'abri de la lumière.



**Fig.III.5:** Montage de la réaction de complexation selon la méthode de Co-précipitation.

## II) Méthode de Cristallisation

### Réactifs :

$m_{\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}} = 0.325 \text{ g}$  (0.0024 mol),  $m_{\text{LA}} = 0,5 \text{ g}$  (0.0024 mol)

$m_{\text{NaOH}} = 0.1 \text{ g}$  (0,0025 mol)

### Mode opératoire :

Le complexe Cu(II)/ LA a été obtenu par cristallisation lente.

On dissout 0.5g (0.0024 mol) du ligand LA dans 60 ml de méthanol. A la solution agitée, on ajoute 0,1 g (0,0025 mol) d'hydroxyde de sodium dans 75 ml d'eau et 0.325 g (0.0024 mol), de  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  dans 250 ml de méthanol. Le mélange réactionnel a été laissé au repos et protégé de la lumière dans un plat de cristallisation. Après quelques jours, le solvant s'est presque entièrement vaporisé. Des aiguilles vert foncés avaient poussé à la surface (figure III.6). Ces cristaux ont ensuite été séparés manuellement et isolés sur un filtre en verre à larges pores, puis soigneusement lavés à l'eau pour éliminer le chlorure de sodium et séchés sous vide. Le complexe Cu(II)/ LA obtenu est stocké dans le noir.



**Fig.III.6:** Montage de la réaction de complexation selon la méthode de Cristallisation.

Rendement : 80 %

$R_f = 0$  (méthanol 80%-eau 20%)

Point de fusion : 212 °C

Spectroscopie (IR) (KBr,  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ )): 3437,3 (OH), 2928,1 ( $\text{CH}_2$ ), 1587,0 ( $\text{COO}^-_{\text{as}}$ ), 1433-1412 ( $\text{COO}^-_{\text{s}}$ ), 1260,9 (C-S),

### III.IV) Etude en solution du complexe Cu(II)/ LA

#### III.IV.1) Mise en évidence de la formation des complexes Cu(II)/ LA

##### \*Préparation des solutions et complexation au moyen des ultrasons

La complexation en solution a été suivie par spectroscopie UV-Visible à température ambiante. Des quantités équivalentes du ligand LA et du sel  $\text{CuCl}_2$  sont dissoutes dans un mélange eau/dioxane 30/70. Le pH de la solution est ajusté à la valeur 9 par l'addition de quelques gouttes de NaOH 0.1M. La solution obtenue est agitée à l'aide d'une sonde ultrason (sonificateur) (figure.III.7), pendant un laps de temps jusqu'à atteindre un équilibre dynamique.



Fig.III.7 Sonde Ultra-son et équipement utilisés pour la préparation et l'enregistrement des spectres UV-visible.

**III.IV.2) Détermination de la stœchiométrie du complexe Cu(II)/LA**

La stœchiométrie du complexe Cu(II)/ LA a été déterminée avec deux méthodes distinctes: La méthode des variations continues et la méthode des rapports molaires.

**III.IV.2.a) Méthode des variations continues (méthode de Job)**

Pour déterminer la stœchiométrie du complexe d'inclusion Cu(II)/LA selon la méthode de Job, nous avons fait varier la teneur en  $\text{Cu}^{2+}$  de manière à obtenir une série de solutions, dans lesquelles sa fraction molaire variait entre 0.10 et 0.80, tout en conservant la somme des concentrations des LA et de la  $\text{Cu}^{2+}$  constantes, et nous avons mesuré l'absorbance maximale.

Les solutions du ligand LA et des ions  $\text{Cu}^{2+}$  ont été préparées dans le même mélange de solvant(Dioxane/eau) et à la même concentration ( $1.00 \times 10^{-4}$  M). Les résultats de cette méthode sont présentés dans le (Tableau.III.1) donné ci-après:

**Tableau III.1 :** Résultats de la méthode des variations continues.

Solutions	V <sub>Cu<sup>2+</sup></sub> (ml)	V <sub>LA</sub> (ml)	FM <sub>Cu<sup>2+</sup></sub>	Abs à 250 nm
1	0.5	4.5	0.1	0,505
2	1	4	0.2	0,331
3	1.5	3.5	0.3	0,201
4	2	3	0.4	0,077
5	2.5	2.5	0.5	0,037
6	3	2	0.6	0,118
7	3.5	1.5	0.7	0,312
8	4	1	0.8	0,489
9	4.5	0.5	0.9	0,578

**III.IV. 2.b). Méthode des rapports molaires**

Le protocole utilisé ici pour la détermination de la stœchiométrie du complexe Cu(II)/ LA a été procédé dans le même mélange de solvant(Dioxane/eau) en utilisant la méthode des rapports molaires.Les solutions de 1 jusqu'à 9 de LA et de  $\text{Cu}^{2+}$ , sont préparées de la même façon que dans la méthode des variations continues à partir de solutions mères de LA et de  $\text{Cu}^{2+}$ , aux mêmes concentrations de  $1.00 \times 10^{-4}$  M.

Dans ce cas, en fixant le volume de la solution de LA à 3 ml et on fait varier celui de

Cu<sup>2+</sup> en solution, de 0.6 à 5.4 ml. Les résultats de cette méthode sont présentés dans le (Tableau.III.2) donné ci-après:

**Tableau III.2:** Résultats de la Méthode des rapports molaires.

Solutions	V <sub>Cu<sup>2+</sup></sub> (ml)	V <sub>LA</sub> (ml)	V <sub>Cu<sup>2+</sup></sub> /V <sub>LA</sub>	Abs à 250 nm
1	0.6	3	0.2	0.696
2	1.2	3	0.4	0.646
3	1.8	3	0.6	0.5833
4	2.4	3	0.8	0.487
5	3	3	1	0.398
6	3.6	3	1.2	0.3253
7	4.2	3	1.4	0.360
8	4.8	3	1.6	0.488
9	5.4	3	1.8	0,612

### III.IV..3). Détermination de la constante de stabilité du complexe Cu(II)/ LA

La constante de stabilité a été déterminée dans le mélange Dioxane/eau(70/30), en utilisant la méthode de Benesi-Hildbrand.

Cette étude consiste à faire varier la concentration des ion Cu<sup>2+</sup> tout en fixant celle du LA. La concentration de la molécule LA est fixée à 1.00 x 10<sup>-4</sup>M et on fait varier celle des ions Cu<sup>2+</sup> (entre 2.00 x 10<sup>-4</sup>et 1.00 x 10<sup>-3</sup> M).

Pour préparer les solutions numérotées de 1 jusqu'à 9, on mélange deux volumes égaux des solutions de LA et Cu<sup>2+</sup>.

Les différentes valeurs des absorbances du complexe sont rassemblées dans le (Tableau. III.3) suivant:

**Tableau.III.3:** Résultats pour évaluer la constante de stabilité du complexe CU(II)/LA à  $\lambda_{\max} = 250$  nm, utilisant l'équation de Benesi-Hildebrand

Solutions	[LA] (M)	[Cu <sup>2+</sup> ] (M)	Abs à 250 nm
1	10 <sup>-4</sup>	2.00 x 10 <sup>-4</sup>	5,814
2	10 <sup>-4</sup>	3.00 x 10 <sup>-4</sup>	3,7652
3	10 <sup>-4</sup>	4.00 x 10 <sup>-4</sup>	3,0604
4	10 <sup>-4</sup>	5.00 x 10 <sup>-4</sup>	2,578
5	10 <sup>-4</sup>	6.00 x 10 <sup>-4</sup>	2,645
6	10 <sup>-4</sup>	7.00 x 10 <sup>-4</sup>	2,278
7	10 <sup>-4</sup>	8.00 x 10 <sup>-4</sup>	2,227
8	10 <sup>-4</sup>	9.00 x 10 <sup>-4</sup>	1,9801
9	10 <sup>-4</sup>	1.00 x 10 <sup>-3</sup>	5,814

### III. logiciels utilisés dans la partie théorique

#### III.1. Programmes utilisés

Les données ont été traitées à l'aide des programmes suivants:

- ORIGIN : version 16.0, de Microcal, Inc.
- Chem Draw Ultra 15.03D
- HYPERCHEM 7.51
- GAUSSIAN09
- Excel

# Conclusion Générale

### Conclusion Générale

L'acide lipoïque (LA) est un puissant antioxydant, il est très utilisé comme agent thérapeutique et complément alimentaire, car il est capable de protéger tous les compartiments des cellules de l'organisme.

Cependant, la présence du fragment lipoyle dans cette molécule lui confère une mauvaise hydrosolubilité ainsi qu'une instabilité vis-à-vis de la lumière, la chaleur et les conditions alcalines. Dans ce contexte, et afin d'améliorer la solubilité aqueuse, la stabilité et la biodisponibilité de cette biomolécule, une étude théorique et expérimentale de sa complexation avec le Cu(II) a été réalisée.

Sachant que les activités biologiques des complexes métalliques sont différentes de celles des ligands ou des ions métalliques libres. Et dans de nombreux cas, lors de la coordination des ions métalliques, la bio-activité de leurs complexes augmente, ce qui suggère que la complexation peut être une stratégie intéressante pour améliorer l'activité biologique. Dans cette approche et afin d'avoir un effet de synergie et d'amplifier une éventuelle activité thérapeutique anti-oxydante de l'acide lipoïque, nous l'avons complexé avec les ions Cu (II) qui sont eux même des anti-oxydante très reconnus.

En utilisant les méthodes spectrales IR et UV-visible, nous avons pu mettre en évidence la formation de ce complexe à l'état solide et en solution.

L'étude en solution alcaline (NaOH) a été suivie par spectroscopie UV-Visible, avec laquelle nous avons pu établir la stœchiométrie du complexe au moyen des méthodes de Job(MVC) et des rapports molaires (MRM) et trouver sa constante de stabilité par la méthode de Benesi-Hildebrand. En effet, la stœchiométrie du complexe a été trouvée égale 1:1 et sa constante de stabilité a été évaluée comme  $K_s = 1,030 \times 10^3 (\text{mol/L})^{-1}$  à la température ambiante.

Ensuite, nous avons mené une investigation théorique au moyen de la modélisation moléculaire sur le complexe de stœchiométrie 1:1, entre la molécule LA et le Cu(II).

En effet, l'utilisation des méthodes théoriques telle que la méthode HF(LanL2DZ) et la méthode DFT(LanL2DZ), nous ont permis d'analyser deux structures hypothétiques A et B du complexe organométallique ( $\text{Cu}^{2+}/\text{LA}$ ) inspirées par notre étude expérimentale.

## Conclusion générale

---

Ces méthodes de calculs faisant apparaître des paramètres thermodynamiques du complexe étudié dans le vide et en solution, indiquent que le complexe ( $\text{Cu}^{2+}/\text{LA}$ ) est assez stable.

Les investigations théoriques par les orbitales frontières HOMO, LUMO et les résultats de l'analyse par spectroscopie IR, s'accordent bien et montrent qu'il y a une coordination entre l'ion métallique Cu(II) et les deux atomes de soufre d'une part et le groupement carboxylate d'une autre part.