

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur  
Université 8 Mai 1945 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 et Analytique

*Présenté par :*

**NAHALI MOUNA**  
**MERABTI SELMA**

---

---

**Étude physicochimique des complexes de  
coordination de l'antidiabétique commercialisé  
gliclazide avec le zinc**

---

---

Sous la Direction de :

**Dr FISLI H.**

**Septembre 2020**

# Remerciements

Tout d'abord nous remercions notre Dieu Puissant et Miséricordieux, qui nous a données la force et la patience d'accomplir ce modeste travail. Ce mémoire n'aurait pas été possible sans l'intervention, consciente d'un grand nombre de personnes.

Nous tenons à remercier notre encadreur M<sup>me</sup> Fislí H., pour sa patience et ses précieux conseils qui ont constitués un rapport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être mené au bon port. Qu'elle trouve dans ce travail un hommage vivant à haute personnalité.

Nous exprimons notre profonde et respectueuse gratitude à M<sup>me</sup> Madí F., qui nous a fait l'honneur d'accepter de présider le jury de ce travail.

Nous tenons à adresser nos vifs remerciements et l'expression de notre profond respect à M. Stiti M. pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant d'examiner ce travail et pour participer au jury.

Ce travail a été réalisé au sein des laboratoires de pédagogie de chimie et du laboratoire de recherche de chimie appliquée (LCA). Nous tenons à remercier M<sup>me</sup> Isalhi L., M<sup>lle</sup> Chiheb N. et M. Derabla T des laboratoires de pédagogie de chimie.

Enfin, nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.



# *Dédicaces*

*Je dédie ce modeste travail :*

*À mes très chers parents,  
Pour leur encouragement et  
Leurs sacrifices qu'ils ont endurés.*

*À mes frères ;*

*Aux personnes qui m'ont toujours aidée et encouragée,  
qui étaient toujours*

*à mes côtés, et qui m'ont  
accompagnée durant mon  
chemin d'études supérieures,*

*Mes aimables amis, collègues d'étude  
et frères de cœur*

*À toute ma famille de près ou de loin.*

*M. Selma*



## *Dédicaces*

*Je dédie ce travail :*

*À ma très chère mère qui m'a toujours poussée et motivée dans mes études. Je l'a dédie aujourd'hui ma réussite qui représente l'aboutissement du soutien et des encouragements qu'elle m'a prodigués tout au long de ma scolarité.*

*À mon cher père pour son soutien et son amour.*

*À ma sœur Rima pour son soutien moral et pour son amour.*

*À mes frères Fateh et Saïd pour leur soutien apporté pendant toute ma vie.*

*À mon mari Fateh qui m'a beaucoup encouragée tout au long de ce travail.*

*Merci d'avoir montré beaucoup de patience avec moi durant les moments les plus stressants, merci pour ta fidélité et ta gentillesse.*

*À mon binôme Selma.*

*À mes chères amies Aïcha et Abir qui ont partagé Tous les bons et les mauvais moments avec moi.*

*À toutes ma famille et mes amies. **N. Mouna***

**Résumé**  
**Abstract**  
**ملخص**

## Résumé

Le gliclazide (1-(hexahydrocyclopenta(c)pyrrol-2(1H)-yl)-3-(p-tolylsulfonyl) urée, Glz) est un antidiabétique oral commercialisé largement utilisé pour traiter le diabète de type 2. Cette molécule présente une faible hydrosolubilité qui conduit à la diminution de son activité biologique. Il a été démontré par plusieurs recherches que pour les molécules biologiquement actives l'activité biologique augmente suite à la formation de complexes avec les métaux de transition. Dans cet objectif, ce travail décrit les études menées pour synthétiser, identifier et caractériser les complexes du Glz avec le métal de transition zinc en solution et à l'état solide. D'une part, l'étude en solution a été réalisée par spectroscopie UV-visible. D'une autre part les complexes synthétisés à l'état solide ont été caractérisés par leur couleur, point de fusion et rapport frontal. Chacune de ces caractérisations a apporté plusieurs éléments soutenant la thèse de la formation des complexes étudiés.

**Mots-clés :** Métaux de transition ; Complexes de coordination ; Activité biologique ; Spectroscopie UV-visible.

---

## Abstract

Gliclazide (1-(hexahydrocyclopenta(c) pyrrol-2(1H)-yl)-3-(p-tolylsulfonyl)urea, Glz) is a commercialized antidiabetic drug widely used for the treatment of type 2 diabetes, however its low hydrosolubility leads to decrease in its biological activity. In order to improve the therapeutic properties of Glz, we have synthesized its complexes with the transition metal zinc. The prepared complexes were investigated at solid state and in solution by UV-visible spectroscopy. Each of the characterizations provided several elements supporting the thesis of the formation of the synthesized complexes.

**Key-words:** Transition metals; Coordination complexes; Biological activity; UV-visible spectroscopy.

---

## ملخص

الجليكلازيد هو دواء تجاري مضاد لمرض السكر يستخدم على نطاق واسع لعلاج مرض السكري من النوع 2، ومع ذلك يؤدي انخفاض انحلاله المائي لتقليل نشاطها البيولوجي. من أجل تحسين الخصائص العلاجية، قمنا بتجميع مجمعاتها مع معدن الانتقال الزنك. تم فحص المجمعات المحضرة في الحالة الصلبة وفي المحلول بواسطة التحليل الطيفي المرئي للأشعة فوق البنفسجية. قدم كل من التوصيفات عدة عناصر تدعم أطروحة تكوين المجمعات المركبة. الكلمات المفتاحية: معادن انتقالية مجمعات التنسيق النشاط البيولوجي؛ التحليل الطيفي المرئي للأشعة فوق البنفسجية.

# Sommaire

## SOMMARE

<b>SOMMARE</b>	viii
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b>	x
<b>LISTE DES FIGURES</b>	xi
<b>LISTE DES SCHÉMAS</b>	xii
<b>LISTE DES TABLEAUX</b>	xii
<b>INTRODUCTION GÉNÉRALE</b>	2
<b>Références</b>	4
<b>CHAPITRE I</b>	
<b>Diabète sucré</b>	
<b>1. Introduction</b>	6
<b>2. Historique</b>	6
<b>3. Épidémiologie</b>	6
<b>4. Définition</b>	7
<b>5. Diagnostic</b>	8
<b>6. Classification du diabète</b>	8
6.1. Diabète de type 1	9
6.2. Diabète de type 2	9
6.3. Diabète gestationnel	9
6.4. Autres types du diabète	10
<b>7. Complications</b>	10
<b>8. Références</b>	11
<b>CHAPITRE II</b>	
<b>Médicaments de diabète</b>	
<b>1. Introduction</b>	14
<b>2. Traitement</b>	14
<b>3. Diabète de type 1</b>	14
<b>4. Diabète de type 2</b>	15
<b>5. Principaux antidiabétiques</b>	15
5.1. Antidiabétiques injectables (Insuline)	15
5.2. Antidiabétiques oraux	15
<b>6. Sulfamides hypoglycémiants</b>	17
6.1. Historique	17
6.2. Sulfamides ou sulfonylurées	18
6.3. Molécules de première et de deuxième de génération	19
6.3.1. Sulfamides de première génération	19
6.3.2. Sulfamides de seconde génération	20
<b>7. Références</b>	22
<b>CHAPITRE III.</b>	
<b>Complexes des métaux de transition</b>	
<b>1. Introduction</b>	25
<b>2. Historique</b>	25
<b>3. Définition d'un complexe</b>	25
<b>4. Postulats d'Alfred Werner</b>	26
<b>5. Types de complexes</b>	27
<b>6. Métaux de transition</b>	28
<b>7. Définition d'un ligand</b>	28
<b>8. Méthodes de caractérisation des complexes</b>	29
<b>9. Applications des complexes</b>	30



<b>10. Références</b>	32
<b>CHAPITRE IV.</b>	
<b>Protocoles expérimentaux</b>	
<b>1. Conditions générales</b>	35
<b>2. Extraction et décantation</b>	35
2.1. Principe	35
2.2. Mode opératoire	36
<b>3. Séchage</b>	37
3.1. Principe	37
3.2. Manipulation	37
<b>4. Filtration</b>	37
<b>5. Évaporation du solvant</b>	38
5.1. Principe	38
5.2. Protocole	39
<b>6. Chromatographie sur couche mince CCM</b>	40
6.1. Principe	40
6.2. Protocole	40
<b>7. Mesure du point de fusion</b>	41
7.1. Principe	41
7.2. Protocole	42
<b>8. Étude à l'état solide</b>	43
<b>9. Étude en solution</b>	43
9.1. Principe	43
<b>10. Références</b>	45
<b>CHAPITRE V</b>	
<b>Résultats et discussion</b>	
<b>Extraction, synthèse et caractérisation du gliclazide et de ses complexes de coordination avec le zinc</b>	
<b>1. Caractérisation du Gliclazide</b>	47
1.1. Structure	47
1.2. Extraction du Gliclazide	48
1.3. Caractérisation du Gliclazide	49
<b>2. Caractérisation des complexes de coordination (Zn-Glz)</b>	50
2.1. Étude à l'état solide	50
2.2. Étude en solution par spectroscopie UV-Visible	52
<b>4. Références</b>	54
<b>CONCLUSION GENERALE</b>	
	56

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>AEED</b>	Association Européenne pour l'Étude du Diabète
<b>CCM</b>	Chromatographie sur couche mince
<b>DCI</b>	Dénomination commune internationale
<b>DG</b>	Diabète gestationnel
<b>DID</b>	diabète insulino-dépendant
<b>DNID</b>	diabète de type 1 et le diabète non insulino-dépendant
<b>FID</b>	Fédération Internationale du Diabète
<b>FDA</b>	Food and Drug Agency
<b>FM<sub>M</sub></b>	Fraction molaire du metal
<b>Glz</b>	Gliclazide
<b>HGPO</b>	Hyperglycémie provoquée orale
<b>IR</b>	Infra rouge
<b>IRM</b>	Imagerie par résonance magnétique
<b>L</b>	Ligand
<b>M</b>	Masse molaire
<b>OMS</b>	Organisation mondiale de la santé
<b>Pf</b>	point de fusion
<b>Rf</b>	Rapport frontal
<b>RMN</b>	Résonance magnétique nucléaire
<b>S</b>	Sphère de solvation.
<b>SH</b>	sulfamides hypoglycémiants
<b>Tf</b>	Température de fusion
<b>UICPA</b>	Union internationale de chimie pure et appliquée
<b>UV-vis</b>	ultraviolet-visible

## LISTE DES FIGURES

### CHAPITRE I

<b>Figure I.1.</b> Distribution du diabète dans le monde	7
--	---

### CHAPITRE II

<b>Figure II.1.</b> Structure chimique du répaglinide	16
<b>Figure II.2.</b> Structure chimique de la metformine (diméthylbiguanide)	16
<b>Figure II.3.</b> Structure chimique d'un inhibiteur de l'alpha-glucosidase (l'acarbose)	17
<b>Figure II.4.</b> Sulfanilamide	18
<b>Figure II.5.</b> Groupe sulfonylurée	19

### CHAPITRE III

<b>Figure III.1.</b> Structure du chlorure de cobalt dans l'ammoniaque ( $\text{CoCl}_3 \cdot 6\text{NH}_3$ )	26
<b>Figure III.2.</b> Exemple de polyèdre de coordination	27
<b>Figure III.3.</b> Exemple de complexes polymétalliques	27
<b>Figure III.4.</b> Tableau périodique	28
<b>Figure III.5.</b> Exemple de ligands bidentés	29

### CHAPITRE IV

<b>Figure IV.1.</b> Protocole d'extraction liquide-liquide à l'ampoule à décanter	37
<b>Figure IV.2.</b> Schéma d'un montage de filtration	38
<b>Figure IV.3.</b> Évaporateur rotatif (rotavap.)	38
<b>Figure IV.4.</b> Chromatographie sur couche mince CCM	41
<b>Figure IV.5.</b> Banc Kofler	42
<b>Figure IV.6.</b> Synthèse des complexes Zn-Glz (1:1)	43
<b>Figure IV.7.</b> Spectrophotomètre UV-Visible à double faisceau Shimadzu model UV 1800	44

### CHAPITRE V

<b>Figure V.1.</b> Structures chimiques (2D et 3D) du sulfamide hypoglycémiant étudié - gliclazide	47
<b>Figure V.2.</b> Étapes suivies pour l'obtention du gliclazide (broyage, extraction liquide-liquide, lavage-séchage-filtration et évaporation)	48
<b>Figure V.3.</b> Plaque CCM du gliclazide	49
<b>Figure V.4.</b> Point de fusion du gliclazide	50
<b>Figure V.5.</b> Complexes Zn-Glz 1:1 (à gauche) et 1:2 (à droite)	51
<b>Figure V.6.</b> Mise en évidence de la formation du complexe Zn-Glz (— : Glz, — : Zn et — : Complexe Zn-Glz)	52
<b>Figure V.7.</b> Détermination de la stœchiométrie par la méthode de Job	53

## LISTE DES SCHÉMAS

### CHAPITRE II

<b>Schéma II.1.</b> Famille des sulfamides	18
--	----

## LISTE DES TABLEAUX

### CHAPITRE II

<b>Tableau II.1.</b> Sulfamides hypoglycémiants de la première génération	20
<b>Tableau II.2.</b> Sulfamides hypoglycémiants de la deuxième génération	21

### CHAPITRE IV

<b>Tableau IV.1.</b> Détermination de la stœchiométrie par la méthode de Job	44
--	----

### CHAPITRE V

<b>Tableau V.1.</b> Dénominations du sulfamide hypoglycémiant étudié	47
<b>Tableau V.2.</b> Propriétés physicochimiques du gliclazide	50
<b>Tableau V.3.</b> Propriétés physicochimiques du gliclazide et de ses complexes de coordination	52

# **Introduction générale**

Le diabète communément appelé diabète sucré est une maladie complexe tant par ses mécanismes physiopathologiques que par son déterminisme génétique ainsi que la genèse de ses complications. C'est un groupe hétérogène de maladies métaboliques dont la caractéristique principale est une hyperglycémie chronique résultant d'un défaut de sécrétion, d'action d'insuline, ou de ces deux anomalies [1].

L'hyperglycémie est associée le plus souvent à des symptômes externes plus ou moins évocateurs de la gravité de la maladie. En plus des complications aiguës (hyperglycémie, acidocétose, syndrome hyperosmolaire), l'hyperglycémie chronique dégénère sur des complications dégénératives plus ou moins graves [1].

Les différents types de diabète se manifestent tous cliniquement par une hyperglycémie, mais vont différer dans leurs manifestations aiguës ou chroniques, par leur sévérité et leur âge d'apparition. Ils ont été classés récemment en quatre grands groupes, dont les deux principaux sont les diabètes de type 1 et de type 2. Le diabète sucré est une maladie d'une grande fréquence et progresse rapidement, il constitue un problème majeur de santé publique. Si autrefois, le diabète sucré contribuait à la morbidité et à la mortalité observée dans les pays développés, aujourd'hui, les pays en voie de développement n'en sont pas épargnés [2].

En Algérie, le nombre de diabétiques est passé d'un million de personnes en 1993, à plus de 2.5 millions en 2007. À l'échelle mondiale, le nombre de diabétiques devrait augmenter de 130 % au cours des 25 prochaines années [3].

Il est indispensable de prendre en charge cette maladie pour limiter les conséquences sur la santé, qui demande un traitement individualisé et une surveillance étroite par la personne atteinte et l'équipe médicale. Les saines habitudes de vie ; équilibre alimentaire et activité physique, sont à la base du traitement. Si ces habitudes ne suffisent pas à faire baisser la glycémie, des traitements antidiabétiques sont nécessaires. On trouve plusieurs antidiabétiques oraux qui réagissent de façon différente selon leurs sites d'actions leurs propriétés pharmacocinétiques et leurs effets indésirables, dont le gliclazide qui fait partie de la famille des sulfamides [4].

Les sulfamides hypoglycémiantes constituent la famille la plus ancienne des antidiabétiques oraux stimulant la sécrétion d'insuline. Un traitement hypoglycémiant optimal devrait, comme mentionné précédemment, stabiliser le profil glycémique entraînant ainsi

## Introduction générale

---

rapidement un mieux-être du patient et permettre de prévenir les complications de micro et macroangiopathie à long terme. Les sulfamides remplissent ces conditions dans plus de 80 % des situations et sont les antidiabétiques oraux les plus utilisés dans le traitement du diabète de type 2. Elles restent d'actualité malgré l'apparition de nouvelles molécules.

Cependant, ces molécules présentent certains inconvénients liés à leur faible hydrosolubilité qui affecte leur activité biologique.

Il a été démontré par plusieurs recherches que pour les molécules biologiquement actives l'activité biologique augmente suite à la formation de complexes avec les métaux de transition [5,6].

Notre objectif principal est la préparation de complexes de métaux de transition avec le gliclazide, le sulfamide hypoglycémiant choisi comme ligand.

C'est ainsi que dans le cadre de l'amélioration des propriétés physicochimiques du gliclazide, nous avons envisagé la préparation de nouvelles formulations à base de métaux de transition selon le plan de travail suivant : l'extraction et la caractérisation du gliclazide, et la synthèse et l'étude physicochimique (identification et caractérisation) de ses complexes de coordination.

En plus de l'introduction et de la conclusion générale, le plan adopté pour la présentation de ce mémoire est présenté en deux parties principales : une partie bibliographique et une partie expérimentale.

- Dans la première partie nous allons exposer de manière non exhaustive des généralités sur le diabète sucré, les traitements du diabète et les complexes des métaux de transition, respectivement.
- La deuxième partie rendra compte des protocoles expérimentaux menés pour la préparation et la caractérisation des complexes étudiés en plus des résultats obtenus et leur discussion.

### Références

- [1] Hanae B. Les plante médicinales et diabète de type 2. Thèse : Université Sidi Mohammed Ben Abdellah. (2012).
- [2] Abdelkebir K. Les Marqueurs biologiques des complications du Diabète Sucré. Thèse de Magister en Physiologie Cellulaire & Moléculaire. Université Constantine 1. (2014). p 98.
- [3] Dali-Sahi M. Étude de l'épidémiologie du diabète de type 2 dans des populations endogames de l'ouest algérien. Lebanese Science Journal. (2012). 13 (2) 17-26.
- [4] Iymane B, Zahia S. Contrôle glycémique des patients diabétiques de type 2 sous traitement de metformine. Mémoire de master. Université Abderrahmane Mira – Bejaia. (2013).
- [5] Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeny PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. Adv. Drug Delivery Rev. (1997) 23.
- [6] Singel H (Ed.), Dekker. Metal Ions in Biological Systems. (1982) .Vol-14.



# **Chapitre I.**

## **Diabète sucré**

## I.1. Introduction

Les maladies non transmissibles sont en augmentation depuis quelques décennies ; parmi elles, le diabète avec ses complications. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a tiré la sonnette d'alarme en attirant l'attention de la communauté sur le caractère « épidémique » du diabète [1]. C'est une maladie dont la prévalence a augmenté de façon très importante au cours de ces dernières années [2]. L'OMS prévoit qu'en 2030, le diabète sera la cinquième cause de décès dans le monde [1].

Maladie longtemps silencieuse, le diabète peut être à l'origine de graves complications. Il touche les deux sexes et peut apparaître à tous les âges [2], caractérisé par la présence d'une hyperglycémie chronique, accompagnée d'une perturbation des métabolismes glucidique, lipidique et protéique, résultant d'un défaut de la sécrétion d'insuline, de son activité ou des deux associées [3].

## I.2. Historique

Le terme diabète vient du grec « dia-baino » qui signifie traverser. Brièvement résumé, l'histoire du diabète commence au XVII<sup>e</sup> siècle notamment avec Thomas Willis qui fut l'un des premiers à décrire la présence de sucre dans l'urine des patients diabétiques. Il distingue alors la maladie diabétique en 2 classes : le diabète sucré dit « mellitus » et le diabète insipide dit « insipidus » [4].

En 1848, Claude Bernard démontre la fonction glycogénique du foie, et c'est grâce aux travaux d'Oscar Minkowski et Joseph Von Mehring que le rôle du pancréas fut découvert en 1886 à l'université de Strasbourg. Ils notèrent qu'en enlevant le pancréas des chiens, ceux-ci devenaient diabétiques. À partir de ce moment, les chercheurs se mirent à chercher cette molécule appelée "insuline" qui était responsable de la régularisation du sucre au niveau sanguin [5].

## I.3. Épidémiologie

Le diabète émerge rapidement comme l'une des plus grandes catastrophes sanitaires, il représente un coût financier important en raison du taux élevé des complications dégénératives et cardiovasculaires [6].

Le nombre de décès attribués au diabète se situe aux alentours de quatre millions par an, soit 9 % de la mortalité totale [6]. Chaque minute, de par le monde, six personnes meurent du diabète, lui-même ou à la suite de ses complications. L’OMS prévoit que ces décès vont augmenter de plus de 50% au cours des dix prochaines années [7].

On assiste au Maghreb et en Algérie à une véritable transition épidémiologique avec une augmentation croissante des maladies chroniques non transmissibles comme le diabète, les cancers ou les maladies cardiovasculaires. Le diabète s’est décalé d’une génération et touche maintenant les personnes d’âge actif surtout dans les pays en voie de développement [6]. Selon la Fédération algérienne des associations des diabétiques, l’Algérie compte plus de deux millions de diabétiques, de tous types confondus [8]. Le diabète est la seconde cause de mortalité en Algérie [9].

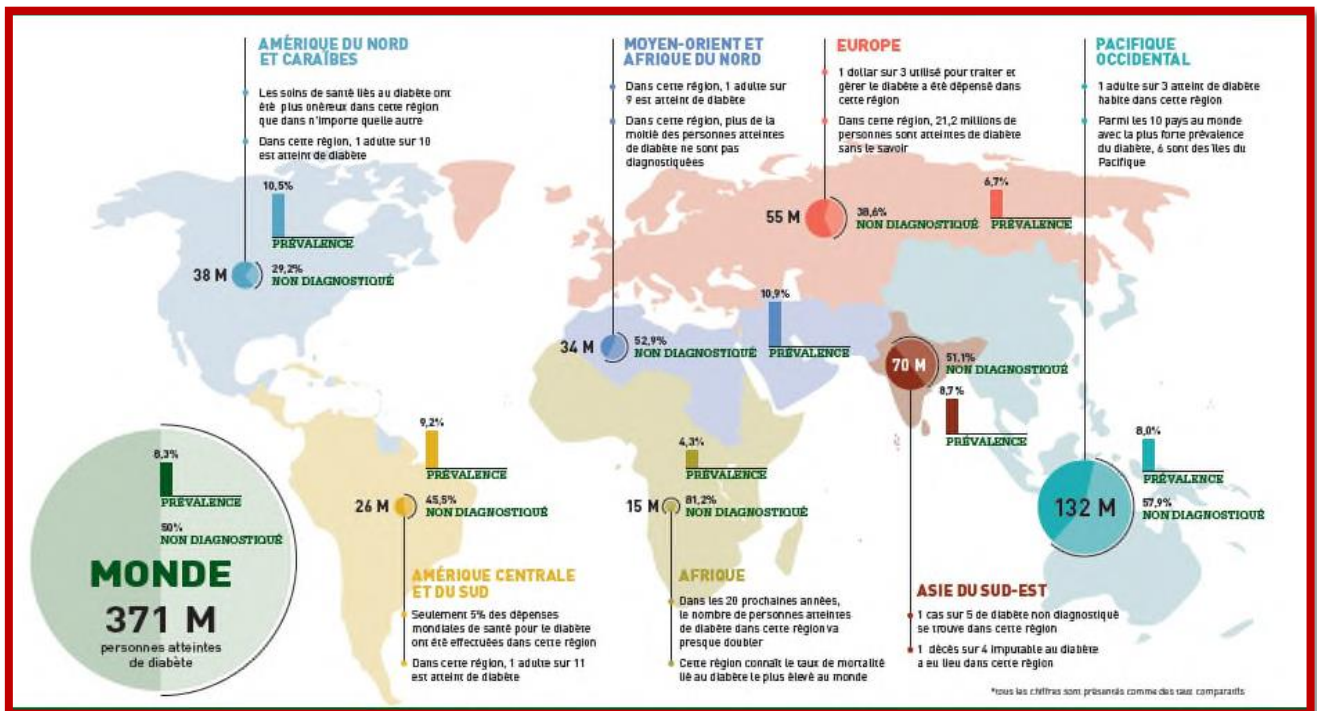


Figure I.1. Distribution du diabète dans le monde [10]

### I.4. Définition

Le diabète sucré est une affection chronique due soit à une insuffisance génétique ou acquise de la production d’insuline par le pancréas, soit au fait que cette insuline n’est pas assez active. Cette insuffisance provoque une augmentation de la glycémie (concentration de glucose

dans le sang) qui conduit à son tour à des lésions affectant plusieurs appareils ou systèmes, en particulier les vaisseaux et les nerfs [11].

L'insuline est une hormone produite par le pancréas, indispensable à la pénétration du glucose sanguin dans les cellules. Lorsqu'elle fait défaut le taux de sucre augmente dans le sang [12].

## I.5. Diagnostic

L'OMS indique que le diagnostic de diabète peut être retenu dans trois situations différentes :

1. glycémie à jeun supérieure ou égale 1,26 g/l (7,00 mmol/l) sans apport calorique depuis au moins 8 heures, sur deux prélèvements différents.
2. Présence de symptômes du diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) avec une glycémie supérieure ou égale à 2 g/l (11,1 mmol/l) à n'importe quel moment de la journée.
3. Glycémie, deux heures après ingestion de 75 g de glucose (test d'hyperglycémie provoquée orale HGPO) supérieure ou égale à 2,00 g/l (11,1 mmol/l).

La Fédération Internationale du Diabète (FID) et l'Association Européenne pour l'Étude du Diabète (AEED) ont recommandé l'utilisation du dosage de l'hémoglobine glyquée (Hb<sub>1</sub>AC) pour diagnostiquer le diabète, avec un seuil  $\geq 6,5\%$ .

Ces anomalies glycémiques doivent être confirmées par une 2<sup>ème</sup> mesure, le jour suivant, en l'absence d'une hyperglycémie évidente ou associée à une décompensation métabolique aigue [13].

On parle ainsi d'hypoglycémie pour un taux de sucre inférieur à 0.7 g/L de sang, une glycémie normale entre 0.7 et 1 g/L, une hyperglycémie modérée entre 1 et 1.26 g/L et un diabète pour un taux de sucre supérieur à 1.26 g/L de sang.

## I.6. Classification du diabète

Une fois le diagnostic du diabète sucré est confirmé, le problème de sa classification va se poser. L'OMS distinguait deux principaux types de diabètes : le diabète insulino-dépendant (DID) ou diabète de type 1 et le diabète non insulino-dépendant (DNID) ou diabète de type 2 ;

bien que d'autres types, peuvent être inclus : le diabète gestationnel, le diabète lié à la malnutrition et l'intolérance au glucose.

La nouvelle classification proposée repose sur l'étiologie de la maladie et non sur le degré d'hyperglycémie ou son traitement. Cette classification étiologique comporte de nombreux types de diabète, dont les plus fréquents sont le diabète de type 1 et le diabète de type 2.

### **I.6.1. Diabète de type 1**

Ce type de diabète apparaît en général chez le sujet jeune mais peut se développer à tout âge. L'étiologie exacte reste inconnue mais une pathologie auto-immune détruisant les cellules bêta du pancréas est souvent évoquée, ainsi que des facteurs environnementaux et certains virus ou bactéries. Le pancréas ne produit plus du tout ou pas assez d'insuline ce qui provoque les symptômes classiques d'hyperglycémie [11] :

- soif, polyurie et polydipsie.
- perte de poids involontaire.
- fatigue.
- vision floue.
- douleurs abdominales.

Ces patients nécessitent un apport exogène d'insuline pour vivre [14].

### **I.6.2. Diabète de type 2**

Appelé diabète non insulino-dépendant (DNID) [15] ; ce type de diabète est caractérisé par deux anomalies : un état d'insulinorésistance et un déficit plus ou moins marqué de l'insulinosécrétion.

Les points importants à retenir pour comprendre le diabète de type 2 sont les suivants :

- \* La sécrétion insulinaire est souvent conservée au stade précoce de la maladie.
- \* Le sujet peut même avoir un hyperinsulinisme absolu réactionnel à l'insulinorésistance.
- \* La maladie est évolutive au cours du temps car l'insulino-sécrétion diminue progressivement [16].

### **I.6.3. Diabète gestationnel**

Le diabète gestationnel est défini par la présence d'un trouble quelconque de la glycorégulation pendant la grossesse. Cette anomalie englobe à la fois les états d'intolérance au glucose et les diabètes patents qui sont détectés pendant la grossesse. Certains de ces états

peuvent disparaître, d'autres peuvent persister, voire même s'aggraver [17], et qui peut conduire à des malformations congénitales chez l'enfant et des complications lors de l'accouchement. La femme atteinte de diabète gestationnel ainsi que l'enfant ont un risque plus important de développer un diabète de type 2 plusieurs années plus tard [18].

#### **I.6.4. Autres types du diabète**

Les autres types particuliers comprennent une grande variété de troubles relativement peu courants, surtout des formes de diabète définies génétiquement ou associées à d'autres maladies ou à des médicaments [17], comme le diabète monogénique (Diabète de type adulte chez les jeunes MODY) ; le diabète dû aux maladies du pancréas à sécrétion externe et le diabète dû aux médicaments (le traitement du HIV, après la transplantation d'organe) [19].

#### **I.7. Complications**

Les deux types de diabète peuvent entraîner des complications au niveau de plusieurs parties du corps et peuvent augmenter le risque général de décès prématuré. Parmi les complications éventuelles figurent l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, l'insuffisance rénale, l'amputation des jambes, la perte de la vision et des lésions nerveuses. Pendant la grossesse, une mauvaise maîtrise du diabète augmente le risque de mortalité fœtale et d'autres complications [20].

À long terme, plusieurs diabétiques voient leur état de santé s'aggraver en raison de leur maladie, surtout si le diabète n'est pas bien contrôlé et suivi. Il est indispensable de prendre en charge cette maladie pour limiter les conséquences sur la santé. Si les saines habitudes de vie ; équilibre alimentaire et activité physique, ne suffisent pas à faire baisser la glycémie, des traitements antidiabétiques sont nécessaires [21].

Le chapitre suivant présente un aperçu sur les médicaments utilisés pour la prise en charge du diabète de type 2.

## I.8. Références

- [1] Abdesselam A, Bendaoudi R. Dosage des minéraux chez des rats diabétiques recevant un régime supplémenté en micro algue verte (spiruline). Diplôme de MASTER en Biologie << Physiopathologie cellulaire >>. Université de Tlemcen. (2017). P04.
- [2] Togo AD. Aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques du diabète chez l'enfant et l'adolescent. Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie du Mali : le grade de Docteur en médecine. (2010). P12.
- [3] Makhloof S, Chahboub S. Evaluation des facteurs de risque chez les diabétiques au niveau d'Ain defla. Mémoire de fin d'études : Régulations Endocriniennes et Physiopathologies. (2015). P09-10-20-21-46.
- [4] Vivot, K. Identification des mécanismes cellulaires et moléculaires à l'origine de la perte précoce des îlots pancréatiques au cours de la transplantation. Thèse de doctorat. Centre Européen d'étude de Diabète. Strasbourg. (2012).
- [5] G/ Delluc B, Delluc M. Roques. La nutrition préhistorique. Périgueux, Pilote 24 Ed, (1996). Association française des diabétiques. Le diabète aujourd'hui (guide des diabétiques, paris, Hachette Ed, 1990. Vivre et comprendre le diabète de type 2 Ed, ellipses mars 2003).
- [6] Arbouche B, Berrah B, Kaddache K, Malek S. L'essentiel en diabétologie : à l'usage des médecins généralistes (SANOFI Ed). 9ème congrès de la Fédération Maghrébine d'Endocrinologie- Diabétologie. (2012).
- [7] Kebieche M. Activité biochimique des extraits flavonoïdiques de la plante Ranunculus repens L : effet sur le diabète expérimental et l'hépatotoxicité induite par l'Epirubicine. M'entourai Constantine. (2009).
- [8] Slama G. Non, le sucre n'est pas interdit aux patients atteints de diabète sucré. (2010).
- [9] Keddad A. Epidémiologie du diabète dans le monde et en Algérie. (2017).
- [10] Fédération Internationale du Diabète. (2012).
- [11] Heike L, Nicole J, Noémie M. validé par Drees Daniela S et Patricia H. Définition du diabète, conseils pour la prise en charge des patients diabétiques. (2015).
- [12] Durand AC. La sixième complication du diabète. Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en chirurgie dentaire. [En ligne] Préparée à l'UFR d'odontologie de BREST. (2012).
- [13] Grimaldi A. Traité de diabétologie tom 1 Ed. Flammarion Médecine-sciences Paris. (2005).
- [14] <https://www.docteurlic.com/maladie/diabete-non-insulino-dependant-type-2-DNID.aspx>.
- [15] American Diabetes Association (ADA). Diabetes Care :(2008) (31).

- [16] Monnier L, Colette C. Diabétologie. In : Définitions et classifications des états diabétiques. Elsevier Masson SAS : Paris. (2014). Elsevier Masson SAS.
- [17] Goldenberg R. Définition, classification et diagnostic du diabète, du pré diabète et du syndrome métabolique. Canadian diabète association. Can J Diabètes : (2013) (37) ; 369-372.
- [18] Guimet P, Pasquier E, Olchini D. Le diabète et les autres facteurs de risque cardiovasculaire. Lyon : Handicap International. (2012). Collection Document cadre, n°6.
- [19] American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care: (2015) 8 (1); 8-6.
- [20] OMS. Rapport mondial sur le diabète. World Health Organization (2010). WHO/NMH/NVI/16.3.
- [21] Hadja M, Nour k. Apport du Système d'Information Géographique dans la répartition du diabète dans la ville de M'sila-Algérie. Mémoire de fin d'études. Université Mohamed Boudiaf – M'sila. (2018).



**Chapitre II.**  
**Médicaments du**  
**diabète**

## **II.1. Introduction**

Un médicament antidiabétique est un médicament utilisé pour traiter le diabète sucré. Les antidiabétiques agissent en général en abaissant la glycémie. Il y a différents types d'antidiabétiques, et leur utilisation dépend de la nature du diabète.

Ainsi, dans le diabète de type 1, il n'y a pas de sécrétion physiologique d'insuline. L'administration d'insuline est donc la base du traitement et l'utilisation d'antidiabétiques oraux n'est pas indiquée. Au contraire, dans le diabète de type 2, la sécrétion d'insuline est présente mais insuffisante pour obtenir un effet physiologique. Le traitement consiste donc en l'administration d'antidiabétiques oraux qui vont augmenter cette sécrétion ou favoriser la sensibilité des tissus à l'insuline.

## **II.2. Traitement**

Le traitement du diabète (type 1 ou 2) repose sur l'alimentation, l'exercice physique et des traitements médicaux : médicaments par voie orale ou injectable (insuline). Un traitement qui s'adapte en permanence au profil du patient et à l'évolution de la maladie. Il n'y a donc pas de traitement "unique" contre le diabète mais un ensemble de mesures qui composent le traitement antidiabétique.

Le traitement du diabète a pour but d'éviter la survenue de complications dégénératives et métaboliques aiguës. Mais nous ne pouvons pas encore guérir du diabète, le traitement est donc palliatif.

Grâce aux traitements efficaces actuels, l'espérance de vie du patient diabétique s'est considérablement allongée [1].

## **II.3. Diabète de type 1**

Son traitement fait appel à l'injection d'insuline qui sera répartie dans la journée selon le type d'insuline et l'état général du patient diabétique (1 à 3 injections quotidiennes). Dans certaines situations, une seule injection suffit largement [2].

## II.4. Diabète de type 2

Son traitement fait appel à :

- L'instauration de régime alimentaire (mesures hygiéno-diététiques).
- L'exercice physique adapté à chaque individu.
- La prise d'hypoglycémifiants oraux (sulfamides, biguanides et inhibiteurs d'alpha glucosides) et éventuellement de l'insuline [1,3,4].

## II.5. Principaux antidiabétiques

Deux groupes de médicaments sont employés : l'insuline et les antidiabétiques oraux.

### II.5.1. Antidiabétiques injectables (Insuline)

Le glucose est le principal « carburant » de l'activité de la plupart des cellules de l'organisme et l'insuline est une hormone qui permet à l'organisme d'absorber le glucose qui se trouve dans le sang et d'y puiser son énergie. Le diabétique traité à l'insuline devra obligatoirement avoir du sucre sur lui pour éviter des hypoglycémies [2].

### II.5.2. Antidiabétiques Oraux

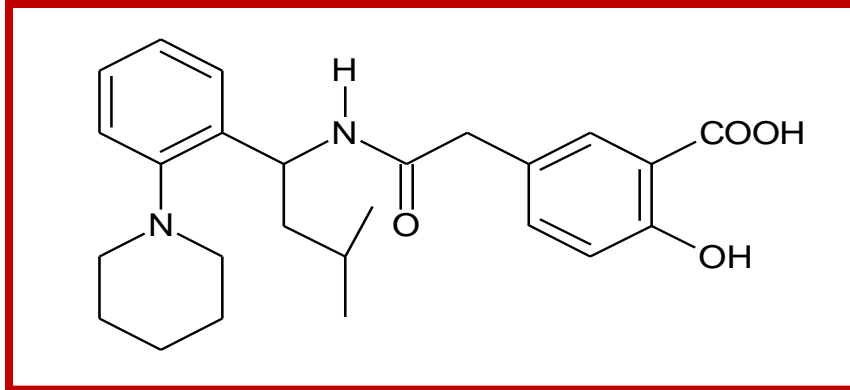
Les antidiabétiques oraux sont introduits après trois mois d'échec de régime. Les principaux modes d'action des antidiabétiques oraux sont les suivants :

- Stimulation de la sécrétion d'insuline : sulfamides, glinides.
- Diminution de la production hépatique de glucose : metformine.
- Augmentation de la captation musculaire du glucose : glitazones.
- Diminution de l'absorption intestinale des sucres alimentaires : inhibiteurs de l'alpha-glucosidase.
- Diminution de l'insulinorésistance : sulfamides, glinides, glitazones et metformine.
- Potentialisation de l'action de l'insuline au niveau musculaire : metformine [5,6].

#### ➤ Glinides

Les glinides sont représentés par une seule molécule, le répaglinide, qui est un dérivé de l'acide carbamoylméthylbenzoïque qui stimule la sécrétion d'insuline [7].

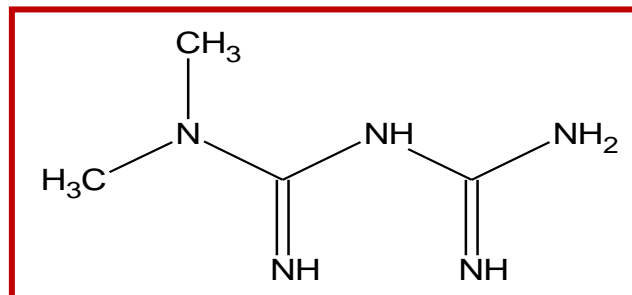
Ce sont des « sulfonylurées » que l'on a « amputées » de leur groupement sulfonylurée et qui ne gardent que le groupement benzamidique. La structure chimique du répaglinide est indiquée sur la Figure II.1. Le groupement « sulfonylurée » est remplacé par une fonction acide -COOH [8].



**Figure II.1.** Structure chimique du répaglinide

➤ **Biguanides**

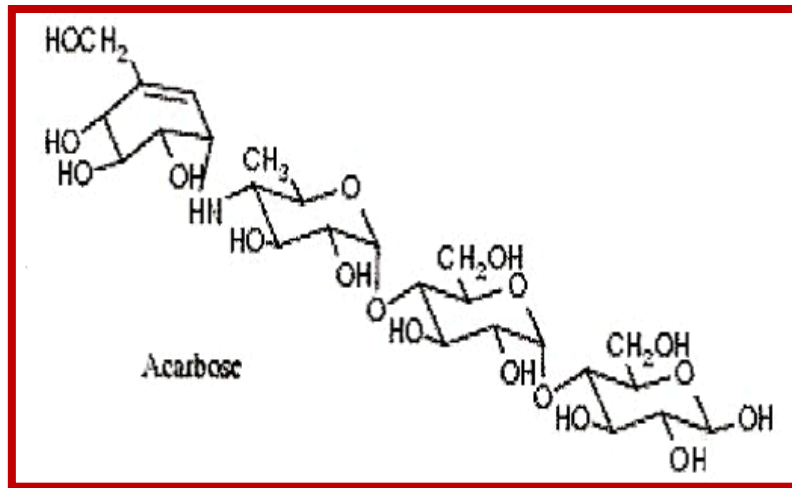
La metformine est le seul représentant (Figure II.2).



**FigureII.2.** Structure chimique de la metformine (diméthylbiguanide)

➤ **Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase**

Ces inhibiteurs ont une indication particulière lorsque l'hyperglycémie est essentiellement post-prandiale, c'est pourquoi ils doivent être pris avec la première bouchée du repas. Leur tolérance digestive est médiocre (flatulences) [9].



**Figure II.3.** Structure chimique d'un inhibiteur de l'alpha-glucosidase (l'acarbose)

Parmi les antidiabétiques les plus utilisés, nous avons choisi la famille des sulfamides hypoglycémiantes. Dans ce qui suit, nous allons aborder avec plus de détails cette famille d'antidiabétiques oraux.

## II.6. Sulfamides hypoglycémiantes

Les sulfamides hypoglycémiantes représentent une des classes principales des antidiabétiques oraux. Après l'insuline, les sulfamides sont les médicaments les plus anciennement utilisés dans le traitement du diabète. Ce sont les premiers activateurs de la sécrétion d'insuline à être connus.

### II.6.1. Historique

Depuis la découverte par A. Loubatières en 1946 de l'effet hypoglycémiant d'un sulfonamide (le para-amino-benzène-sulfamido-isopropylthiodiazol), un traitement reconnu de la fièvre typhoïde, les sulfamides hypoglycémiantes (SH) ont toujours occupé une place importante dans le traitement du diabète de type 2 [10]. Malgré cette découverte très prometteuse, il fallut attendre 1956 pour voir la commercialisation de la première sulfonylurée, à savoir le tolbutamide, comme agent antidiabétique [11]. Ce nouveau médicament constituait à l'époque la seule alternative aux injections d'insuline pour les patients diabétiques noninsulinodépendants. Depuis lors, et ce malgré la commercialisation de nombreux autres hypoglycémiantes, les sulfonylurées occupent toujours une place de choix dans la prise en charge du diabète de type 2 [12].

Aujourd'hui, les recommandations de l'Association Américaine du Diabète (ADA) incluent les SH dans l'algorithme thérapeutique du diabète de type 2, après échec des mesures hygiéno-diététiques conventionnelles combinées à l'administration de metformine [13].

### II.6.2. Sulfamides ou sulfonylurées

Les sulfamides constituent une très grande famille chimique de diverses molécules qui ont en commun un groupement sulfamide ( $-\text{SO}-\text{NH}_2$ ) (Figure II.4). On peut les diviser en trois groupes (Schéma II.1) : les sulfonylarylamines où le groupement sulfamide est fixé sur un cycle benzène comportant une fonction amine ( $-\text{NH}_2$ ) en position 4 (arylamine), les non sulfonylarylamines où le groupement sulfamide est fixé sur un cycle benzène ou un autre cycle mais sans fonction amine en position 4, enfin un troisième groupe où le groupement sulfamide n'est pas directement fixé sur un cycle benzène [14].

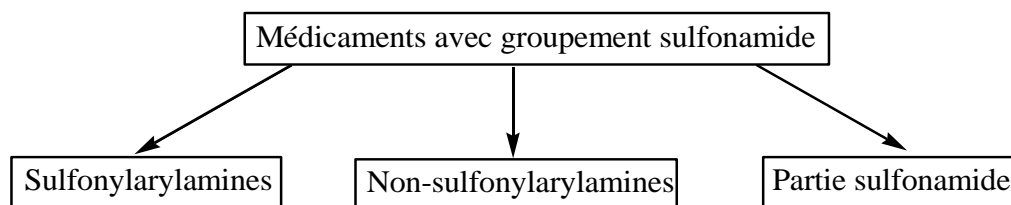


Schéma II.1. Famille des sulfamides

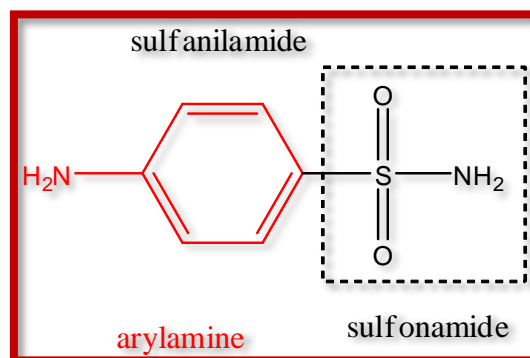


Figure II.4. Sulfanilamide

Tous les sulfamides hypoglycémiant sont des sulfonylurées (Figure II.5). Les sulfamides hypoglycémiant ont une structure chimique se rapprochant des sulfamides antibactériens. C'est la partie hydrophile, qui est commune aux sulfonylurées, qui a un effet hypoglycémiant. La partie hydrophobe qui caractérise les différents agents médicamenteux intervient dans l'affinité de la liaison avec la membrane cellulaire [15].

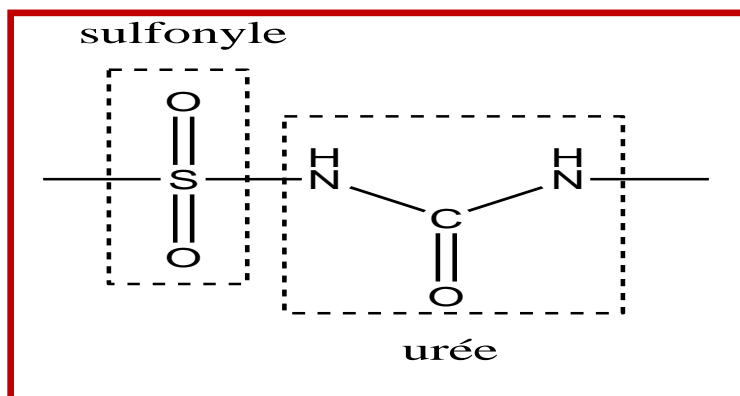


Figure II.5. Groupe sulfonyleurée

### II.6.3. Molécules de première et de deuxième de génération

Selon leur polarité et leur liposolubilité, l'on distingue les sulfamides de première génération de ceux de seconde génération [15].

#### II.6.3.1. Sulfamides de première génération

Les sulfamides de la première génération (Tableau II.1), le tolbutamide, le carbutamide, le chlorpropamide, le tolazamide et l'acétohexamide étaient tous des arylsulfonyleurées substituées à la fois sur le benzène et sur l'urée.

Ces molécules nécessitent des posologies élevées contrairement à ceux de la seconde génération. Leur structure a évolué et s'est traduite par la suppression du groupe amine caractéristique des sulfamide antibactériens. Le groupe sulfonyleurée constitue le pharmacophore (groupe NH) et représente le site de fixation aux récepteurs situés sur les îlots de Langerhans [16].

Tableau II.1. Sulfamides hypoglycémiants de première génération

D.C.I	SPÉCIALITÉ	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
Carbutamide	GLUCIDRAL	NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
Métabutamide	SUCRIDA	H	NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
Tolbutamide	DOLIPOL	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
Phenbutamide	DIAPEROS	H	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
Chlorpropamide	DIABINESE	Cl	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
Glyelamide	DIABORAL	CH <sub>3</sub>	H	
Métahexamide	ISODIANE	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	
Gliclazide	DIAMICRON	CH <sub>3</sub>	H	

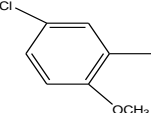

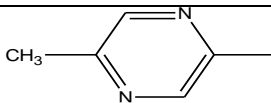

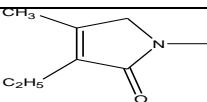
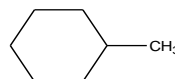
### II.6.3.2. Sulfamides de seconde génération

Le premier sulfamide hypoglycémiant de deuxième génération, à savoir le glibenclamide, fut commercialisé dix ans plus [17]. D'autres sulfamides de deuxième génération allaient alors rapidement envahir le marché mondial parmi lesquels on peut citer le gliclazide, le glipizide et la gliclidone [18].

Les sulfamides de seconde génération (Tableau II.2) sont plus actifs que ceux de la première génération et nécessitent des posologies plus faibles. Leur structure présente deux sites de fixation aux récepteurs au niveau du groupe amide et du groupe sulfonylurée (groupe NH) [16].



Tableau II.2. Sulfamides hypoglycémiant de deuxième génération

D.C.I	SPÉCIALITÉ	Ar	R <sup>2</sup>
Glibenclamide	DAONIL EUGLUCON		
Glipizide	MINIDIAB OZIDIA		
Glimépride	AMAREL		

Parmi les médicaments cités, le gliclazide est l'un des produits les plus couramment utilisés. Nous avons opté pour l'étude du gliclazide en raison de ces potentielles applications notamment pour le diabète de type 2.

Dans ce travail, on s'intéresse au diabète de type 2 où les sulfamides hypoglycémiant apportent des bénéfices dans la prise en charge de la maladie. Notre objectif principal est d'améliorer l'activité biologique du gliclazide en le complexant avec les métaux et par suite l'étude physicochimique des complexes préparés. Par conséquent, le chapitre suivant sera consacré à une étude bibliographique sur les complexes des métaux de transition.

## II.7. Références

- [1] Grimaldi A. Guide pratique du diabète (1997).
- [2] Fomba S. Contribution à la prescription des antidiabétiques en usage dans deux (2) centres de soins appropriés au Mali : Service de diabétologie du Centre hospitalo-universitaire (CHU) Gabriel TOURE et le Centre de Lutte contre le Diabète (CLD). Ministère de l'éducation nationale Université de Bamako Faculté de médecine, de pharmacie et d'odontostomatologie Bamako (2002-2003).
- [3] Badiane M. Cours de chimie thérapeutique. 3e A pharmacie, année scolaire (1997-1998).
- [4] Duron F : Faculté de Médecine Saint-Antoine : Polycopié d'endocrinologie (2001). Institution : service de méd. interne, Ouagadougou. Titre : Complications du diabète sucré au centre hospitalier d'Ouagadougou.  
Source : Bulletin de la société de pathologie exotique, 1996, 89 (3) : 191-5.
- [5] Brue T, Catinetti F, Gaborit B: Diabetes. In Endocrinologie, diabétologie, nutrition (2008).
- [6] Grimaldi A. Traitement du diabète non insulino-dépendant. In Traité de diabétologie. Paris : Flammarion, (2005).
- [7] Aurélie D. Les nouveaux antidiabétiques « oraux » : Les incrétinomimétiques et les inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-4. Université de Limoges Faculté de Pharmacie (2011).
- [8] Lee SJ, Eng C. Goals of glycaemic control in frail older patients with diabetes. JAMA :(2011).305:1350-1.
- [9] Site web. Comprendre le diabète de type 2  
<http://groupe-16-tpe-diabete.simplesite.com/441537051>Ce site a été créé avec Simple Site.
- [10] Buyschaert M. Diabétologie Clinique. 4e Edition, De Boeck, Louvain-la-Neuve, Paris ; (2011).
- [11] Scheen A. les sulfamidés hypoglycémisants, 50 ans après loubatières. Rev .Liege. 51:90-93(1996).
- [12] Del Prato S, Pulizzi N. The place of sulfonylureas in the therapy for type 2 diabetes mellites. Metabolism, 55: 20-27 (2006).
- [13] American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemictreatment. Diabetes Care. 2018 Jan; 41(Supple 1): S73-S85.
- [14] Boutarous K, Khelaifia A. Préparation, caractérisation et évaluation de l'activité biologique de nouvelles formulations d'une série hypoglycémisante commercialisée à base de cyclo dextrines université de Guelma (2014).
- [15] Tchobrousky G, Slam G, Assan R. Traité de diabétologie paris: Ed Pradel, (1990).

[16] [https://books.google.dz/books?id=VZv1AQAAQBAJ&pg=PA120&lpg=PA120&dq=la+chimie+des+sulfonylur%C3%A9es&source=bl&ots=GO7bdb9nTK&sig=7V1pviKEoC4fMCdRxYNpx7TJLDo&hl=fr&sa=X&ved=0ahUKEwjv7s\\_T9q\\_TAhXIShQKHSwQAf0Q6AEIPTAE#v=onepage&q=la%20chimie%20des%20sulfonylur%C3%A9es&f=false](https://books.google.dz/books?id=VZv1AQAAQBAJ&pg=PA120&lpg=PA120&dq=la+chimie+des+sulfonylur%C3%A9es&source=bl&ots=GO7bdb9nTK&sig=7V1pviKEoC4fMCdRxYNpx7TJLDo&hl=fr&sa=X&ved=0ahUKEwjv7s_T9q_TAhXIShQKHSwQAf0Q6AEIPTAE#v=onepage&q=la%20chimie%20des%20sulfonylur%C3%A9es&f=false) Guide de chimie médicinale et médicaments PAGE 123.

[17] Herrold JN, Tzagournis M, Skillman TG. Acute and chronic studies using a new oral hypoglycaemic agent glyburide *Metabolism*. (1971).

[18] Scheen A. Les sulfamidés hypoglycémisants, 50 ans après Loubatières. *Rev. Med. Liège* 51:90-93 (1996).

**Chapitre III.**

**Complexes des**

**métaux de transition**

### III.1. Introduction

Les complexes, ou composés de coordination, possèdent des applications allant des matériaux à la chimie médicinale en passant par la chimie analytique [1]. Leurs propriétés physiques et chimiques particulières sont aujourd'hui bien comprises grâce à la chimie physique [2].

### III.2. Historique

Les propriétés physico-chimiques des ligands et des métaux de transition sont démultipliées lorsqu'on associe ces deux entités au sein de complexes. Les possibilités sont tellement vastes que cette chimie se développe depuis le début du XXe siècle. Bien que les premiers complexes aient été synthétisés vers le début du XIXe siècle, ils étaient très étudiés pour former des pigments colorés, il fallut attendre 1893 et Alfred Werner pour que la notion de coordination apparaisse. Werner (1866-1919, prix Nobel en 1913) fût le premier à concevoir un complexe où l'ion métallique est au centre de sa sphère de coordination [3].

Sa vision révolutionnaire de la chimie a ouvert le domaine de la chimie de coordination. Cependant, après sa mort, il fallut attendre les années 1930-1940 pour que les développements dans ce domaine se poursuivent. Aujourd'hui, toutes les propriétés physico-chimiques des complexes sont explicables grâce au comportement électronique de ces composés [4].

### III.3. Définition d'un complexe

Un composé de coordination (ou complexe) est un édifice moléculaire formé d'un centre métallique entouré de groupes donneurs d'électrons appelés ligands [5,6]. Suivant la nature et la charge de chacun des composants du complexe, celui-ci peut être neutre, chargé positivement ou négativement. Le plus souvent, le métal est chargé positivement (oxydé). Les ligands qui peuvent être soit des ions, des atomes ou des molécules sont soit neutres, soit chargés négativement (ou positivement). On distingue trois zones autour de cet ion :

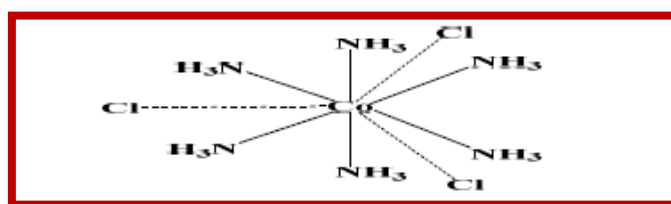
**La sphère de coordination interne (ou 1<sup>ère</sup> sphère de coordination) :** les molécules de solvant et, parfois, des anions, sont directement fixés sur le cation. Cette zone peut être souvent bien caractérisée (nombre et position des ligands).

**La sphère de coordination externe (ou 2<sup>ème</sup> sphère de coordination) :** les molécules de solvant et les anions sont orientés par le champ électrique du cation, mais ne sont pas directement fixés sur lui. Ils peuvent cependant y être reliés par des ponts hydrogène. Cette zone est difficile à analyser.

**Le solvant, non influencé par le cation :** des échanges se déroulent continuellement entre le solvant et les sphères de coordination, si bien qu'il faut considérer l'édifice complexe comme étant une structure moyenne. Lorsqu'un cation se déplace au sein d'une solution, il emporte avec lui ses deux sphères de coordination.

### III.4. Postulats d'Alfred Werner

Alfred Werner est considéré comme le fondateur de la chimie de coordination. À la fin du 19<sup>e</sup> siècle, on se posait beaucoup de questions sur les composés des métaux de transitions, que l'on savait analyser. Par exemple, les solutions de chlorure de cobalt dans l'ammoniaque, à partir desquelles on isolait des produits correspondant à une analyse élémentaire  $\text{CoCl}_3 \cdot 6\text{NH}_3$ . Des formules telles que celle-ci furent proposées, par analogie avec la chimie organique :



**Figure III.1.** Structure du chlorure de cobalt dans l'ammoniaque ( $\text{CoCl}_3 \cdot 6\text{NH}_3$ )

C'est en 1893 que Werner eut l'inspiration que le nombre de groupements fixés sur l'ion métallique n'est pas forcément égal à son nombre d'oxydation, d'où les quatre postulats qu'il proposa :

**Postulat 1.** Les métaux possèdent deux types de valence, la valence primaire qui correspond à la formation de l'ion et une valence secondaire, qui correspond au nombre de groupements fixés sur l'ion métallique.

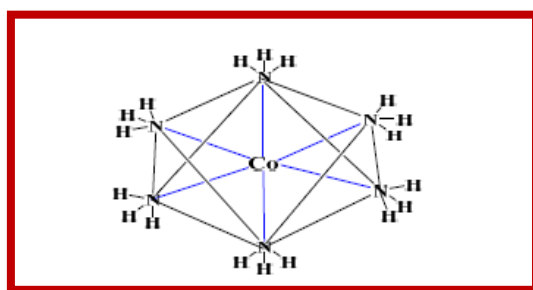
La valence primaire correspond au nombre d'oxydation et la valence secondaire correspond au nombre de coordination.

**Postulat 2.** La valence primaire est satisfaite par des ions.

**Postulat 3.** La valence secondaire est satisfaite par des ions (positifs ou, le plus souvent, négatifs) ou par des molécules.

On écrira donc la formule du complexe :  $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]\text{Cl}_3$ . Le cation  $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]^{3+}$  est l'entité complexe.

**Postulat 4.** Les valences secondaires sont dirigées vers des positions fixes de l'espace autour de l'atome central.

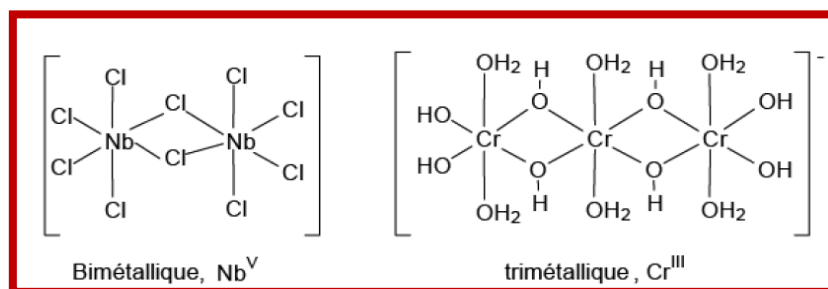


**Figure III.2.** Exemple de polyèdre de coordination

Le polyèdre dont les sommets sont constitués par les atomes directement liés à l'ion métalliques s'appelle le polyèdre de coordination.

### III.5. Types de complexes

Il existe plusieurs types de complexes basés sur le nombre d'ions (ou d'atomes) centraux qu'ils comportent. Les complexes dont les formules sont organisées autour d'un seul ion central sont des complexes monométalliques (on dit aussi mononucléaires). Si l'entité complexe comporte deux ou plusieurs ions métalliques on la désigne par les termes bimétalliques (binucléaire), tri métallique (trinucéaire) ou polymétallique [7].



**Figure III.3.** Exemple de complexes polymétalliques

### III.6. Métaux de transition

Dans le tableau de Mendeleïev, les métaux de transition sont placés entre les éléments du bloc s et du bloc p.

s Elements					d Elements : transition										p Elements																																											
H	Li	Be	Na	Mg	K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr	Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe	Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn
Fr	Ra	Ac	f Elements										Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr																																

44,956	47,867	50,942	51,996	54,938	55,845	58,933	58,693	63,546	65,39
<b>Sc</b>	<b>Ti</b>	<b>V</b>	<b>Cr</b>	<b>Mn</b>	<b>Fe</b>	<b>Co</b>	<b>Ni</b>	<b>Cu</b>	<b>Zn</b>
21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
88,906	91,224	92,906	95,94	98,906	101,07	102,91	106,42	107,87	112,41
<b>Y</b>	<b>Zr</b>	<b>Nb</b>	<b>Mo</b>	<b>Tc</b>	<b>Ru</b>	<b>Rh</b>	<b>Pd</b>	<b>Ag</b>	<b>Cd</b>
39	40	41	42	43	44	45	46	47	48
138,91	178,49	180,95	183,84	186,21	190,23	192,22	195,08	196,97	200,59
<b>La</b>	<b>Hf</b>	<b>Ta</b>	<b>W</b>	<b>Re</b>	<b>Os</b>	<b>Ir</b>	<b>Pt</b>	<b>Au</b>	<b>Hg</b>
57	72	73	74	75	76	77	78	79	80

Figure III.4. Tableau périodique

La caractéristique principale des métaux de transition est de présenter des orbitales *d* insaturées en électrons. Les 5 orbitales *d* se remplissent progressivement par acquisition de 1 à 10 électrons, selon la règle de Hund.

Une autre caractéristique des métaux de transition est la facilité à former des complexes avec des molécules porteuses de paires d'électrons, les ligands. Ceux-ci s'unissent aux métaux de transition par un type de liaison particulière, dite de coordination (ou liaison dative), nettement plus faible que la liaison de covalence [8].

Un métal peut présenter plusieurs nombres de coordination caractéristiques de la valence de l'atome ou de la nature du coordinat envisagé [9].

### III.7. Définition d'un ligand

Les molécules ou atomes qui entourent l'atome central sont appelées des ligands (ou coordinats). Ces derniers connectés au centre métallique par une ou plusieurs liaisons chimiques. Les ligands peuvent être des ions constitués d'un seul atome (comme les ions halogénures : Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>), des molécules neutres (comme l'eau H<sub>2</sub>O ou l'ammoniac NH<sub>3</sub>) ou



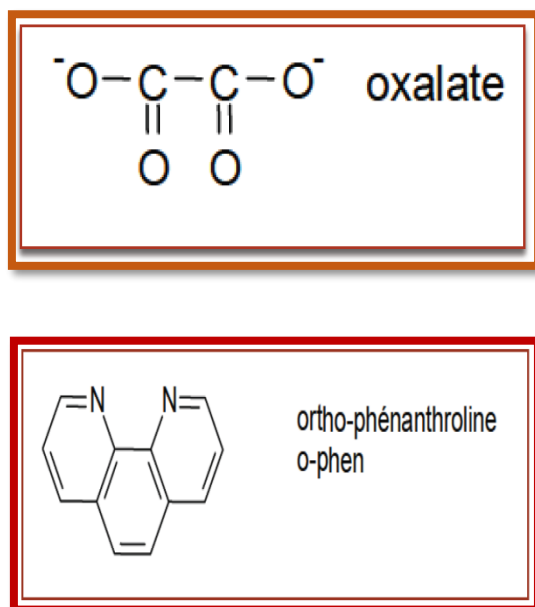
des ions moléculaires (organiques : comme l'acétate  $\text{CH}_3\text{COO}^-$  ou minéraux comme l'ion phosphate  $\text{PO}_4^{3-}$ ) [7].

- **Classification des ligands**

Selon le nombre de liaisons qu'un ligand forme avec le métal, nous distinguons les ligands un dentés (ou mono denté) ayant une liaison avec le centre métallique (exemple : l'ammoniac  $\text{NH}_3$ ) et les ligands polydentés ayant plusieurs liaisons avec le centre métallique [10].

Les ligands polydentés sont classés en plusieurs catégories :

- les ligands bidentés (formant deux liaisons avec le centre métallique).
- les ligands tridentés (formant trois liaisons avec le centre métallique).
- les ligands tétradentés (formant quatre liaisons avec le centre métallique).
- les ligands pentadentés (formant cinq liaisons avec le centre métallique).
- les ligands hexadentés (formant six liaisons avec le centre métallique).
- les ligands polydentés formant plus de six liaisons avec le centre métallique sont moins communs.



**Figure III.5.** Exemple de ligands bidentés

### III.8. Méthodes de caractérisation des complexes [8]

Parmi les méthodes les plus utilisées pour la caractérisation des complexes on peut citer :

- la spectroscopie IR ;
- la résonance magnétique nucléaire RMN ;
- et la diffraction des rayons X sur monocristal.

### III.9. Applications des complexes

Les complexes métalliques ont une importance capitale en chimie et interviennent dans beaucoup de domaines d'avant-garde.

#### \*Complexes métalliques en catalyse

La configuration des ligands autour d'un centre métallique, la possibilité d'échanger des ligands et la capacité de certains métaux à s'insérer dans des liaisons covalentes (en particulier les liaisons multiples) de façon réversible rend les complexes métalliques extrêmement utiles en catalyse. En effet, la coordination à un centre métallique abaisse l'énergie d'activation de réaction par formation d'un ou plusieurs complexes intermédiaires et influe sur la sélectivité de la réaction [12,13].

#### \* Complexes en chimie des solutions

Les complexes en chimie des solutions ont des utilités multiples :

- Solubiliser un métal contenu dans un minerai (exemple : l'or solubilisé comme un complexe cyanuré).
- Caractériser la présence d'une espèce chimique par formation d'un complexe coloré [14].

#### \*En médecine

- Des complexes de platine sont utilisés dans le traitement de certains cancers (cisplatine, carboplatine, oxaliplatine,...)[15].
- La capacité complexant de l'EDTA est mise à profit dans le traitement d'intoxication par des métaux, le plomb en particulier.
- Des complexes de gadolinium sont utilisés comme agents de contraste en imagerie par résonance magnétique (IRM) [16].

Depuis, de nombreuses équipes s'intéressent de plus près aux potentialités des composés métallo-organiques en recherche pharmaceutique, que ce soit dans le cadre des thérapies

anticancéreuses, de la mise au point d'agents de contraste, ou d'inhibiteurs enzymatiques [16,17].

**\*Dans l'industrie**

Dans l'industrie, les biofilms servent au traitement des déchets par un mécanisme appelé « bio-remédiation ». Les microorganismes composant les biofilms peuvent en effet utiliser des matériaux polluants comme source de carbone et d'énergie. Ainsi, les biofilms sont employés pour traiter les eaux usées et les décharges, pour dépolluer des sites contaminés et enfin, pour mobiliser les métaux lourds d'un sol ou d'un déchet par le procédé de biolixiviation [18,19].

**\* En biologie**

Ils possèdent plusieurs applications, parmi lesquelles, leur application comme antimicrobien, antifongique, antiviral, insecticide, anti-inflammatoire, anti-tumeur et cytotoxique.

**III.10. Références**

- [1] Greenwood NN, Earnshaw A. Chemistry of the Elements. 2nd edition. Butterworth-Heinemann. Oxford. UK. (2001).
- [2] Tranchemontagne DJ, Mendoza-Cortes JL, O'Keeffe M, Yaghi OM. Chemical Society Reviews. (2009).38, pp.1257-1283.
- [3] Jackson WG, McKeon JA, Cortez S. Inorg. Chem. (2004). 43(20), pp. 6249- 6254.
- [4] Bowman-James K. Acc. Chem. Res. (2005).38(8), pp.671-678.
- [5] Geoffrey AL. Introduction to Coordination Chemistry. John Wiley ET Sons. Ltd. (2010) Chapter III. pp.41-82.
- [6] Greenwood NN. Chemistry of the Elements. Oxford Butterworth- Heinemann. (1997). 2nd ed.1117- 1119.
- [7] Faure B. Licence de Chimie – Chimie Inorganique. (2015).
- [8] Derafa W. Synthèse de nouveaux complexes de bases de Schiffer de métaux de transition non symétriques (Mn ou Fe) contenant un résidu moléculaire électropolymérisable. Mémoire de magister. Université de Sétif.
- [9] Touri F. Synthèse de nouveaux matériaux moléculaires par phosphonilations des dérivés aminés et étude de leurs propriétés électrochimiques et complexantes. Mémoire de magister. Université de Sétif. (2012).
- [10] Franzpeter E. Les réactions de transfert de ligands. Université de Fribourg Département de Chimie.
- [11] [http://www.edu.upmc.fr/chimie/chiminorga/M1/MC402/CoursMC402\\_2007.pdf](http://www.edu.upmc.fr/chimie/chiminorga/M1/MC402/CoursMC402_2007.pdf)
- [12] Cyril P. Cours de chimie de coordination. (2012) .64.67.
- [13] Pruet. Préparative inorganic reactions. Édité par W. L. Jolly (Inter science, New York). (1965). Volume 2, p. 187. (Préparation des complexes métalliques du cyclopentadiène et des arènes).
- [14] Haidye Y. Sylvestrene. Cordchem.Rev, 99(1990)253.
- [15] C-Ji, Shannon Day E, William C. Silvers. J Electroanalchem. 622 (2008) 15-21.
- [16] Orviget C, Abrams MJ. Medicinal inorganic chemistry: introduction. Chem. Rev. (1997). 99(9), 2201-2203.
- [17] Kelland L R. Cisplatin-based anticancer agents, in Uses of inorganic chemistry in Medicine, Royal Society of Chemistry. (1999). Cambridge. 109-123.
- [18] Roux JMG. Les biofilms bactériens. (2006).

[19] Soane G. Le rôle des biofilms d'algues dans les traitements biologiques des eaux. Thèse de magister. Université de Sétif. (2010).

**Chapitre IV.**  
**Protocoles**  
**expérimentaux**

Ce chapitre décrit les étapes et les protocoles expérimentaux réalisés et les méthodes d'analyse employées dans cette étude.

Les travaux de ce mémoire ont été réalisés aux laboratoires de pédagogie de chimie (département Sciences de la Matière) et au Laboratoire de Chimie Appliquée (LCA) de l'université 8 Mai 1945 Guelma.

### **IV.1. Conditions générales**

- **Solvants et réactifs**

Les produits chimiques et solvants utilisés lors de toutes les études effectuées ont été employés sans autre purification, sauf indication contraire.

- **Méthodes de caractérisation**

- ✓ Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été réalisées sur plaques de silice 60F254 d'épaisseur 0.2 mm, de référence 5735 Merck.
- ✓ Les spots sont détectés à la lumière UV, et révélés par pulvérisation de ninhydrine dans l'éthanol, puis chauffage.
- ✓ Les points de fusion non corrigés ont été déterminés à l'aide d'un banc Kofler Heizbank type WME.
- ✓ Les spectres UV-visible ont été obtenus sur un spectrophotomètre UV-visible à double faisceau Shimadzu model UV1800, à température ambiante. Les longueurs d'onde maximales sont obtenues directement par un balayage entre 190 et 1100 nm. Des cuves en quartz de 1cm de trajet optique sont utilisées.

### **IV.2. Extraction et décantation**

#### **IV.2.1. Principe**

L'extraction liquide-liquide est une opération qui permet la séparation d'un ou plusieurs constituants par l'utilisation de leur distribution inégale dans deux liquides pratiquement non-miscibles. C'est une opération fondamentale de transfert de matière entre deux phases liquides non miscibles. En chimie organique, on utilise habituellement une phase aqueuse et une phase organique [1].

## IV.2.2. Mode opératoire

## ➤ Produits et matériel

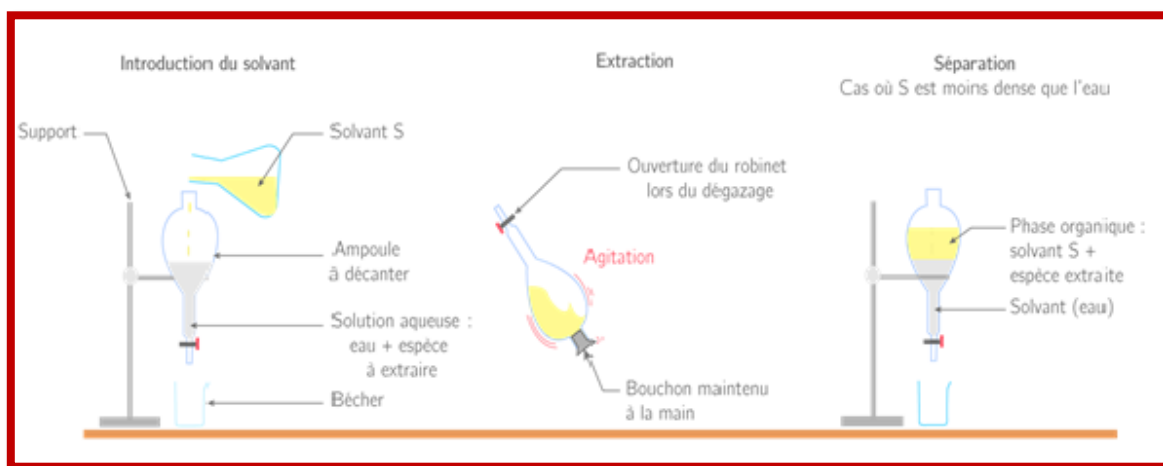
Produits	Matériel
Dichlorométhane (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) ;	Support + pinces ;
Méthanol (CH <sub>3</sub> OH) ;	Plaque CCM ;
Sulfate de magnésium (MgSO <sub>4</sub> ) ;	Évaporateur rotatif ;
Chlorure de sodium (Na Cl) ;	Ballon, cristalliseur, pipettes, réfrigérant, ampoule à décanter, erlenmeyer, bécher, entonnoir, papier filtre
Eau distillée.	

## ➤ Protocole

Le principe actif a été isolé par extraction liquide-liquide (eau/dichlorométhane), à partir de la formulation médicamenteuse commercialisée DIAPHAG contenant 60×80 mg, selon le protocole suivant (Figure VI.1) :

- D'abord nous écrasons les comprimés, puis nous les pesons.
- Après avoir broyé le médicament, ajoutez l'eau et le sel et mélangez bien jusqu'à ce que le médicament se dissolve.
- On ajoute à la phase à extraire (phase aqueuse) un volume à peu près équivalent de la phase d'extraction (solvant extracteur : dichlorométhane).
- Introduire le mélange aqueux et le solvant d'extraction dans une ampoule à décanter à l'aide d'un entonnoir à liquide.
- Fermer le robinet de l'ampoule à décanter et placer un récipient collecteur en dessous (erlenmeyer ou bécher).
- Agiter l'ensemble. De temps en temps dégazer en ouvrant le robinet et en maintenant l'ampoule à décanter tête en bas. L'espèce à extraire initialement dans le mélange aqueux est alors transférée dans le solvant d'extraction.
- Replacer l'ampoule à décanter sur son support et retirer le bouchon. Deux phases liquides décantent.
- Récupérer la phase la plus dense dans un bécher en ouvrant le robinet, puis en le fermant avant que l'autre solvant ne coule. Récupérer l'autre phase dans un autre récipient en ouvrant de nouveau le robinet.





**Figure IV.1.** Protocole d'extraction liquide-liquide à l'ampoule à décanter [2]

Après la récupération de la phase aqueuse et la phase organique, on réunit toutes les phases organiques pour le lavage puis le séchage.

### IV.3. Séchage

#### IV.3.1. Principe

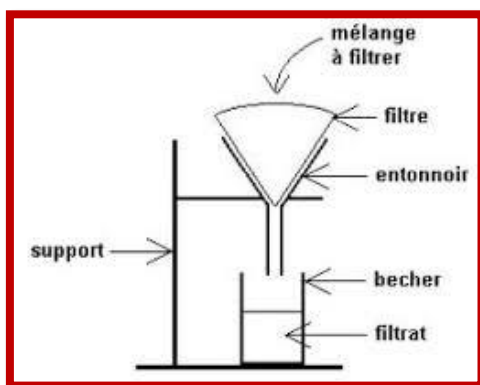
Le séchage de la phase organique a pour but d'éliminer le peu d'eau susceptible d'avoir été retenue. Pour réussir cette dernière étape on utilise la poudre du sulfate de magnésium anhydre  $\text{MgSO}_4$ . Il s'agit d'un solide très hydrophile. Lorsque cette poudre est versée sur une phase organique humide, elle capte l'eau et s'agglomère :  $\text{MgSO}_4(\text{s}) + \text{H}_2\text{O}(\text{l}) \rightarrow \text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ .

#### IV.3.2. Manipulation

- 1) Premièrement on a mis 1 ou 2 spatules de  $\text{MgSO}_4$  avec une agitation manuelle à l'aide d'une baguette de verre.
- 2) Si tout le sulfate de magnésium est coagulé, en ajouter puis agiter à nouveau.
- 3) On répète l'opération jusqu'à ce que le sulfate de magnésium reste en poudre et ne forme plus de bloc « reste pulvérulent ».

### IV.4. Filtration

Pour enlever le sel desséchant, la solution est filtrée à l'aide d'un entonnoir et d'un filtre plissé (Figure VI.2).



FigureIV.2. Schéma d'un montage de filtration [3]

## IV.5. Évaporation du solvant

La solution est filtrée directement dans un ballon taré. Le ballon ne doit pas être rempli plus que les 2/3. Pour récupérer notre produit brut, il ne reste plus qu'à évaporer le solvant. Cela se fait à l'évaporateur rotatif.

### IV.5.1. Principe

L'évaporateur rotatif (rotavap. ou rotavapor) est un appareil utilisé en chimie, afin de distiller rapidement des solvants, dans le but de concentrer partiellement une solution ou pour concentrer à sec (on enlève tout le solvant) une solution ou une suspension. Le principe de cet appareil est basé sur la distillation simple sous vide, qui permet d'éliminer rapidement de grandes quantités de solvant, est basé sur l'abaissement du point d'ébullition avec la pression (Figure IV.3).

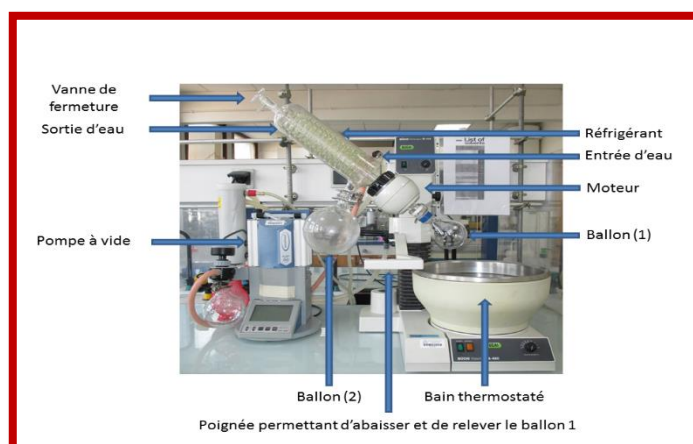


Figure IV.3. Évaporateur rotatif (rotavap) [4]

**IV.5.2. Protocole**

- ✓ Préalablement : faire chauffer l'eau du bain-marie en réglant sa température à l'aide du thermostat : la température du bain-marie sera adaptée au point d'ébullition sous pression réduite du solvant à extraire (45°C).
- ✓ Introduire le liquide à évaporer dans le ballon principal et fixer ce ballon à l'aide de clips.

**❖ Début d'évaporation**

- 1) Faire circuler l'eau dans le réfrigérant.
- 2) Déclencher la trompe à eau : le robinet doit être ouvert au maximum de son débit.
- 3) Fixer le ballon, contenant le solvant à extraire, au conduit de vapeur à l'aide d'un clip adapté.
- 4) Fermer doucement le robinet de mise sous vide pour mettre l'ensemble de l'appareil sous pression réduite.
- 5) Mettre le ballon en rotation.
- 6) Descendre le ballon pour le mettre en contact avec l'eau du bain-marie.
- 7) Adapter la vitesse de rotation à la vitesse d'évaporation.
- 8) L'extraction commencée, on aperçoit des gouttes de solvant se condenser sur le réfrigérant et dans le ballon récepteur.

**❖ Arrêt de l'évaporation**

- 1) L'extraction terminée, retirer le ballon du système de chauffage au bain-marie.
- 2) Attendre quelques instants le refroidissement du ballon.
- 3) Couper la rotation, et remettre l'ensemble à la pression atmosphérique en ouvrant doucement le robinet de mise sous vide.
- 4) Enlever le clip et retirer le ballon dans le prolongement du conduit.
- 5) Poser le ballon bouché sur le valet.
- 6) Fermer la trompe à eau et la circulation d'eau dans le réfrigérant.

Le produit débarrassé de tout solvant est obtenu sous forme d'une poudre. C'est le moment idéal de faire une CCM.

## IV.6. Chromatographie sur couche mince CCM

### IV.6.1. Principe

La chromatographie sur couche mince s'effectue généralement sur une fine couche de silice (phase stationnaire) déposée sur un support. Le mélange à étudier est ensuite posé à l'aide d'un capillaire à environ 1 cm du bord puis placé dans une cuve contenant l'éluant. Le niveau de l'éluant devant être en dessous du produit déposé. La cuve de chromatographie est ensuite refermée par un couvercle. Pour une meilleure séparation, on peut placer un papier filtre sur toute la hauteur de la cuve. Celui-ci se charge de solvant par capillarité ce qui permet une meilleure saturation de la cuve.

### IV.6.2. Protocole

#### ➤ Préparation de la cuve

- 1) Verser l'éluant (dichlorométhane/méthanol 95/5) dans la cuve, sur une hauteur de 0.5 à 1 cm, et fermer rapidement pour qu'elle se sature en vapeurs d'éluant.
- 2) Placer la cuve sur la paillasse de manière à pouvoir y déposer la plaque et l'en ressortir sans avoir à déplacer la cuve.

#### ➤ Préparation de l'échantillon

- 1) Solubiliser l'échantillon à déposer (Gliclazide) dans du dichlorométhane (une pointe de spatule dans 1mL).

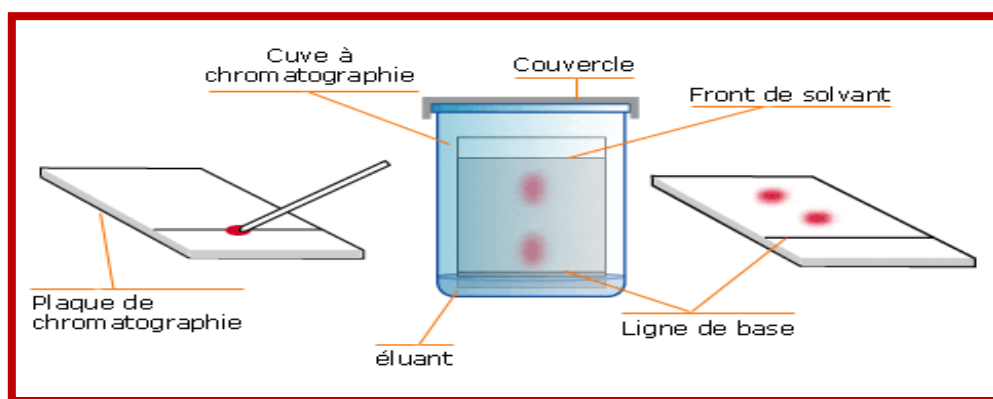
#### ➤ Préparation de la plaque

- 1) Il faut la prendre sur les côtés pour éviter les traces de doigts qui fausseraient l'expérience. On la saisit par les bords ou avec une pince.
- 2) À 1 cm du bord inférieur, tracer délicatement au crayon un trait fin : c'est la ligne de dépôt. Les dépôts ne devront pas tremper dans l'éluant.
- 3) Repérer avec le crayon l'emplacement de dépôt en indiquant succinctement en dessous de quoi il s'agit.
- 4) Déposer les échantillons avec un capillaire, placé perpendiculairement à la plaque de silice. La tâche ne doit pas excéder 2mm de diamètre.
- 5) Sécher les dépôts à l'aire libre ou avec un sèche-cheveux.

#### ➤ Éluion de la plaque

- 1) Introduire délicatement et verticalement la plaque dans la cuve et veiller à ce que la ligne de dépôt ne soit pas au contact de l'éluant.

- 2) Refermer la cuve, et ne plus la déplacer pendant toute la migration de l'éluant.
  - 3) Quand le front de l'éluant arrive à environ 1 cm du bord supérieur de la plaque, retirer la plaque de la cuve et repérer immédiatement le front de l'éluant par un trait de crayon.
  - 4) Sécher la plaque au sèche-cheveux.
- **Révélation de la plaque** : Puisque la tâche n'est pas colorée, il faut révéler la plaque :
- 1) Les plaques utilisées sont recouvertes d'une substance fluorescente. Lorsqu'on la place sous une lampe UV, la plaque émet une lumière verte. Les composés déposés sur la plaque absorbent le rayonnement UV, les dépôts apparaîtront ainsi sous la lampe UV sous forme de taches sombres, les entourer alors avec un crayon.
  - 2) À la ninhydrine : on pulvérise sur la plaque un réactif spécifique qui réagit avec les taches pour donner un produit coloré. Dans notre cas les taches sont révélées par pulvérisation de ninhydrine dans l'éthanol (0.1 %), puis chauffage.



**Figure IV.4.** Chromatographie sur couche mince CCM [5]

La mesure de la température (point) de fusion est une méthode facile et rapide permettant de vérifier la pureté d'un composé chimique, puisque la température de fusion est caractéristique d'un produit pur. Ainsi, en plus de la CCM, et pour détecter la pureté et confirmer l'identité de notre produit, on mesure son point de fusion.

## IV.7. Mesure du point de fusion

### IV.7.1. Principe

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

### IV.7.2. Protocole

La température de fusion est mesurée sur le produit sec. Nous avons utilisé un banc Kofler (Figure IV.5) :

➤ Pour effectuer la mesure :

- 1) Premièrement déposer une pointe de spatule de solide sec et finement broyé dans une zone de température inférieure à sa température de fusion.
- 2) Ensuite, déplacer lentement le solide vers la zone chaude « pour établir l'équilibre thermique entre le solide et la plaque » ; en utilisant la pointe de la petite spatule fournie avec le banc.
- 3) Repérer la température de fusion à l'apparition de la première goutte de liquide puis la relever en déplaçant horizontalement le chariot jusqu'à ce que le curseur soit à la frontière entre solide et liquide « la température est indiquée alors par l'index mobile »
- 4) L'œil est à la verticale de l'index pendant la lecture pour éviter les erreurs de parallaxe.

« Avant d'entreprendre une nouvelle mesure, on prend soin de vérifier que le banc est revenu à l'équilibre thermique. »

➤ Enfin, nettoyer la plaque et cela se fait en deux étapes :

- 1) Déplacer d'abord le liquide et le résidu solide vers la zone froide puis vers l'extérieur du banc avec un coton sec.
- 2) Ensuite, nettoyer la surface parcourue lors de la mesure avec un coton imbibé d'une faible quantité d'éthanol.



Figure IV.5. Banc Kofler [6]

Ainsi, après extraction, décantation, séchage et évaporation, nous avons isolé le Gliclazide.

## IV.8. Étude à l'état solide

Les complexes du gliclazide (Glz) avec le zinc (Zn) ont été synthétisés dans les rapports molaires 1:1 et 1:2 (M : L) à partir d'une solution du sel métallique chlorure de zinc ( $ZnCl_2$ ) dans l'eau et sous agitation magnétique à 60 °C et de Glz dissout dans peu de méthanol, sous reflux (Figure IV.6). Les réactions ont été suivies par CCM qui montre l'apparition de nouveaux produits et la disparition des précurseurs. Les précipités formés sont séchés puis caractérisés par leur couleur, Rf et Pf.



Figure IV.6. Synthèse du complexes Zn-Glz (1:1)

## IV.9. Étude en solution

Parallèlement à l'étude à l'état solide, une étude en solution entre le sulfamide hypoglycémiant Glz et le Zn a été entreprise par spectroscopie d'absorption ultraviolet-visible (UV- vis).

### IV.9.1. Principe

La spectroscopie d'absorption UV-Vis est à la fois une méthode d'analyse quantitative et qualitative. Elle est essentiellement fondée sur le phénomène d'absorption d'énergie lumineuse par une substance.

Les spectres UV-Vis provenant des excitations électroniques sont obtenus à partir des composés qui contiennent des liaisons multiples et conjuguées, ils correspondent à des spectres d'émission ou d'absorption.

Les différentes méthodes utilisées ayant conduit à l'observation et à l'étude en solution de la complexation du Glz par le Zn par spectroscopie UV-vis sont représentées ci-dessous.



**Figure IV.7.** Spectrophotomètre UV-Visible à double faisceau Shimadzu model UV 1800

L'étude en solution a été suivie par spectroscopie UV-visible dans le solvant approprié à température ambiante. Les solutions utilisées sont de concentration  $10^{-5}$  M.

- **Mise en évidence**

Les essais effectués ont été réalisés à température ambiante et ont permis d'obtenir les spectres UV-VIS du Glz, du Zn et de leur complexe correspondant.

- **Détermination de la stœchiométrie**

La méthode des variations continues ou méthode de Job est utilisée pour déterminer la stœchiométrie des complexes étudiés (Tableau IV.1).

**Tableau IV.1.** Détermination de la stœchiométrie par la méthode de Job

<b>Solution</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
V <sub>Zn</sub> (mL)	0	1.00	2.00	2.50	3.00	4.00	5
V <sub>Glz</sub> (mL)	5	4.00	3.00	2.50	3.00	1.00	0
FM <sub>Zn</sub>	0	0.20	0.40	0.50	0.60	0.80	1

Les données tirées des spectres UV-VIS obtenus nous ont permis de tracer la courbe des variations continues et d'en déduire la stœchiométrie du complexe formé.



## IV.10. Références

- [1] [https://www.emse.fr/~brodhag/TRAITEME/fich9\\_6.htm](https://www.emse.fr/~brodhag/TRAITEME/fich9_6.htm).
- [2] <http://4pharma.blogspot.com/2017/08/lextraction-liquide-liquide.html>.
- [3] [https://www.google.com/search?q=filtration&sxsrf=ALeKk01O18c9agFmCHj4zw3CxicDe feHMA:1599586552888&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=2ahUKEwjxupaijNrrAhWm BGMBHQliBO0Q\\_AUoAXoECBwQAw&biw=1280&bih=689#imgrc=Xx5BliPz8N\\_MpM](https://www.google.com/search?q=filtration&sxsrf=ALeKk01O18c9agFmCHj4zw3CxicDe feHMA:1599586552888&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=2ahUKEwjxupaijNrrAhWm BGMBHQliBO0Q_AUoAXoECBwQAw&biw=1280&bih=689#imgrc=Xx5BliPz8N_MpM).
- [4] <http://dlecorgnechimie.fr/wpcontent/uploads/2014/11/EvaporateurRotatif%C2%A0.pdf>.
- [5] <https://www.maxicours.com/se/cours/realiser-une-chromatographie-sur-couche-mince/>
- [6] <http://culturesciences.chimie.ens.fr/content/utilisation-du-banc-kofler-pour-mesurer-une-temperature-fusion-918>.

# **Chapitre V.**

**Résultats et discussion**

**Extraction, synthèse et  
caractérisation du  
gliclazide et de ses complexes  
de coordination avec le zinc**

Ce chapitre présente les résultats des opérations d'extraction, de synthèse et de caractérisation du principe actif étudié et de ses complexes de coordination avec le Zn et leur discussion.

## V.1. Caractérisation du Gliclazide

Le gliclazide (Glz) est un antidiabétique oral largement utilisé dans la prise en charge de diabète de type 2.

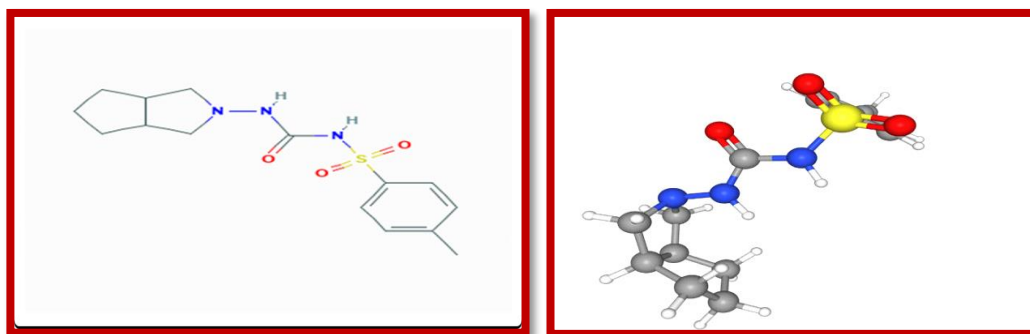
Le tableau V.1 regroupe les différentes dénominations du sulfamide hypoglycémiant étudié : commerciale, selon la dénomination commune internationale (DCI) et selon l'union internationale de chimie pure et appliquée (UICPA).

**Tableau V.1.** Dénominations du sulfamide hypoglycémiant étudié

Abrév. utilisée	Nom commercial	DCI	UICPA
Glz	DIAPHAG	GLICLAZIDE	1-(hexahydrocyclopenta(c)pyrrol-2(1H)-yl)-3-(p-tolylsulfonyl) urée

### V.1.1. Structure

La structure chimique du gliclazide avec trois groupes principaux : cycle aromatique, fragment sulfonylurée et cycle azabicyclooctyle est représentée sur la Figure V.1.



**Figure.V.1.** Structures chimiques (2D et 3D) du sulfamide hypoglycémiant étudié- le gliclazide

### V.1.2. Extraction du Gliclazide

Pour pouvoir synthétiser les complexes à partir du Glz, nous avons procédé à l'extraction du principe actif (Glz) à partir de la préparation pharmaceutique commercialisée DIAPHAG contenant 80×60 mg/boîte de gliclazide ; qui a été achetée de pharmacie locale (Figure V.2).



**Figure V.2.** Étapes suivies pour l'obtention du gliclazide (broyage, extraction liquide-liquide, lavage-séchage-filtration et évaporation)

Ce composé a été isolé sous forme de poudre jaunâtre (Figure V.2), et a été par la suite caractérisé par son rapport frontal (Rf) et son point de fusion (Pf).

### V.1.3. Caractérisation du Gliclazide

- **Chromatographie sur couche mince (CCM)**

Nous avons réalisé une CCM pour vérifier la pureté de notre produit et l'identifier par la suite. Parce que le rapport frontal ( $R_f = r_1/R$ ) d'un composé dans un éluant donné est une grandeur caractéristique.

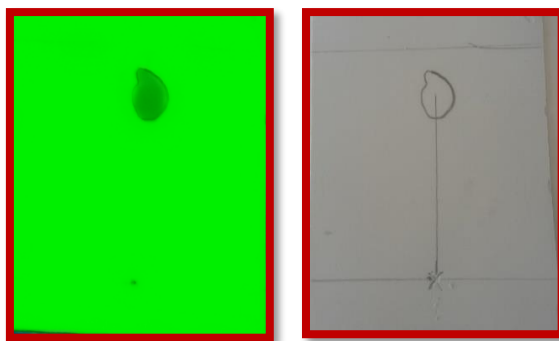


Figure V.3. Plaque CCM du gliclazide sous lampe UV

- **Point de fusion (Pf)**

Le point de fusion est utilisé dans le contrôle de la qualité pour l'identification et la vérification de la pureté des substances les plus diverses.

Afin de nous assurer de la pureté de la substance active dans notre travail d'extraction, nous avons mesuré le point de fusion de ce produit et comparé la valeur obtenue avec celle du point de fusion de la substance pure tirée de la littérature pour conclure à la pureté du produit obtenu.

La détermination du Pf et la réalisation de la CCM du produit isolé et leur comparaison avec ceux issues de la littérature ont pu apporter une preuve et confirmer l'identité de la structure obtenue.

Le tableau V.2 regroupe les propriétés physicochimiques du Glz, produit pur, obtenu après extraction.

Tableau V.2. Propriétés physicochimiques du gliclazide

Caractéristique	Masse molaire (g.mol <sup>-1</sup> )	Rf	Pf (°C)
<b>Gliclazide</b> C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	323.412	0.85	181 (180-182*)

\* Pf issue de la littérature [1]

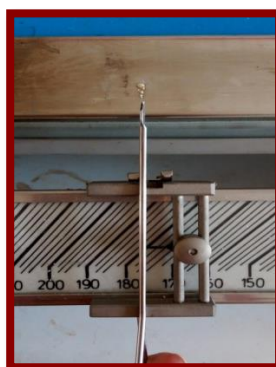


Figure V.4. Valeur mesurée du point de fusion du Glz

## V.2. Caractérisation des complexes de coordination (Zn-Glz)

Nous avons procédé pour la caractérisation et la confirmation de la formation des complexes entre le Glz et le Zn à deux voies : *l'étude à l'état solide* et *l'étude en solution*.

En phase solide, suite à la complexation du ligand au métal, ses propriétés physico-chimiques (couleur, Rf et Pf) sont modifiées, ces changements permettent de mettre en évidence la formation du complexe.

Pour l'étude en solution nous nous sommes basés sur l'utilisation de la spectroscopie UV-visible.

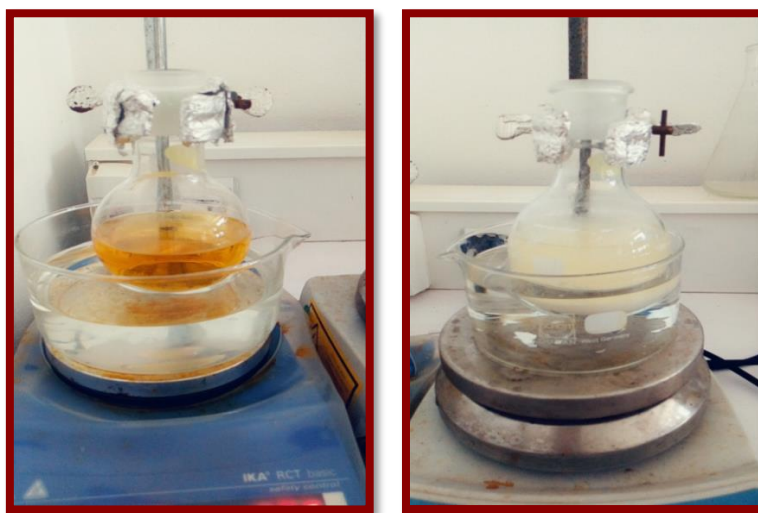
### V.2.1. Étude à l'état solide

Nous présentons dans ce qui suit les résultats de l'étude de caractérisation des complexes formés à l'état solide entre le Glz et le Zn. Notre démarche consistait à comparer les différents résultats obtenus pour conclure à la bonne formation des complexes.

- **Couleur**

Les réactions de complexation sont associées à des changements de couleur démontrant que les propriétés électroniques des complexes sont différentes de celles des réactifs de départ.

Après mélange des solutions de Glz (jaune pâle) et du chlorure de zinc (incolore), il se forme un précipité jaune pour le complexe 1:1 et blanc pour le complexe 2:1 (M:L) (Figure V.5).



**Figure V.5.** Complexes Zn-Glz : 1:1(à gauche) et 1:2 (à droite)

- **Chromatographie sur couche mince**

On peut réaliser une CCM pour vérifier la formation des complexes. Les plaques ont été révélées sous rayonnement UV (254 nm).

L'analyse par CCM des complexes de zinc montre des taches différentes de celles du Glz et du sel métallique.

- **Point de fusion**

En comparant le de point de fusion du Glz libre avec ceux de ses complexes correspondants (Tableau V.3), on constate qu'ils sont totalement différents, ce qui suppose que la complexation ai eu lieu.

**Tableau V.3.** Propriétés physicochimiques du Glz et de ses complexes de coordination

Composé	Couleur	Pf (°C)	Rf
Glz	Jaune pâle	181	0.85
Complexe 1:1*	Jaune	-	-
Complexe 1:2**	Blanc	174	0.66

\*Complexe Zn-Glz

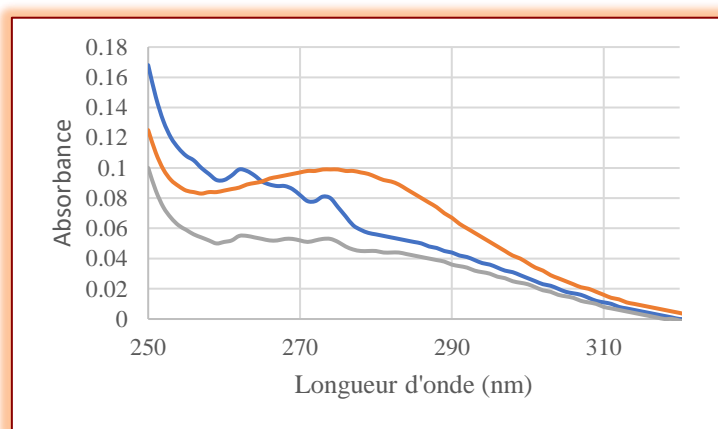
\*\*Complexe Zn-Glz<sub>2</sub>

### V.2.2. Étude en solution par spectroscopie UV-Visible

Cette étude comprend la mise en évidence de la formation du complexe de coordination et la détermination de sa stœchiométrie.

- **Mise en évidence de la formation du complexe Zn-Glz**

Notre méthodologie pour mettre en évidence la formation du complexe Zn-Glz consiste à comparer les spectres d'absorption du Zn et du Glz avec le spectre de leur mélange dans les mêmes conditions, et de ce fait, de suivre les changements spectraux subis.

**Figure V.6.** Mise en évidence de la formation du complexe Zn-Glz

(— : Glz, — : Zn et — : Complexe Zn-Glz)

Comme le montre la Figure V.6, qui représente les spectres d'absorption des solutions du Glz, du Zn et de leur mélange, le ligand et le métal donnent chacun des signaux discernables pour les formes libres et complexée.

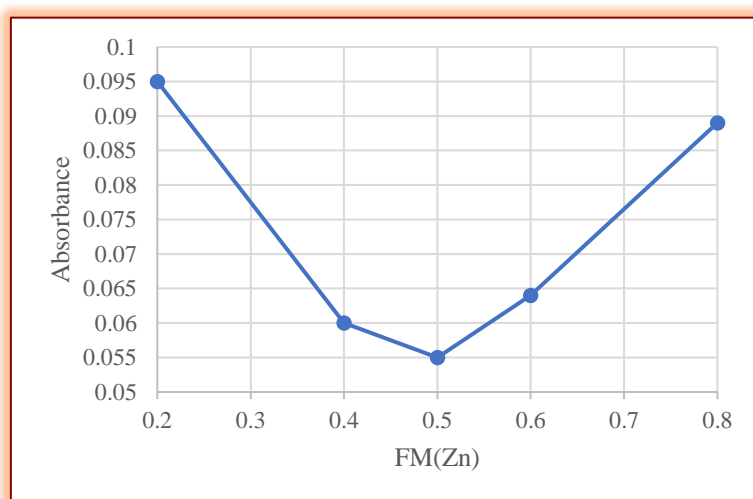


En conclusion, la formation du complexe entre le Zn et le Glz est clairement mise en évidence par la différence entre les spectres d'absorption des composés de départ et ceux du complexe.

- **Détermination de la stœchiométrie**

La détermination de la stœchiométrie du complexe Zn-Glz a été effectuée par la méthode de Job [2].

Le tracé de la courbe  $Abs = f(FM_{Zn})$  montre l'apparition d'un point d'inflexion à l'abscisse  $FM_{Zn} = 0.5$ , comme représenté sur la Figure V.7, ce qui indique que le complexe est formé à une stœchiométrie 1:1[M:L].



**Figure V.7.** Détermination de la stœchiométrie par la méthode de Job

**V.4. Références**

- [1] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/gliclazide#section=Physical-Description>.
- [2] Job P Annal. Chim. 15: 113-203 (1927).

# **Conclusion générale**

## Conclusion générale

---

Les antidiabétiques oraux sont des médicaments largement utilisés dans la prise en charge du diabète de type 2. Cependant leur faible hydrosolubilité conduit à la diminution de leur activité biologique.

Il a été trouvé que la complexation de molécules douées d'activité biologique avec les métaux de transition pourrait améliorer leur activité biologique.

Ainsi, nous nous sommes attachés à la synthèse et à la caractérisation des complexes de métaux de transition entre le gliclazide, le sulfamide hypoglycémiant choisi comme ligand et le zinc (II). Les complexes synthétisés ont été caractérisés par des techniques physicochimiques et spectroscopiques.

À noter que la pandémie du Covid-19, et les mesures de confinement et de fermeture des laboratoires avaient pour répercussion sur notre travail et nos objectifs initiaux la limitation du nombre de métaux utilisés, de complexes synthétisés et de techniques de caractérisation.

Dans un premier temps, le Glz a été extrait à partir d'une formulation médicamenteuse commercialisée. Le composé isolé a été identifié par son point de fusion.

Les complexes synthétisés ont été caractérisés à l'état solide par leur couleur, rapport frontal et point de fusion. L'étude en solution par spectroscopie UV-visible a permis de mettre en évidence la formation d'un complexe de stœchiométrie 1:1.

Des travaux complémentaires sont, bien entendu, nécessaires afin d'affirmer les concepts et résultats liés à cette étude.

