

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur
Université 08 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

Présenté par :

NAIDJA NOR ELHOUDA

**Synthèse et caractérisation des complexes de métaux
de transition fer et cuivre avec l'antithyroïdien de
synthèse carbimazole**

Sous la Direction de :

Dr FISLI H.

Juin 2018

A mes parents

Je vous remercie du fond du cœur, Papa et Maman.

Pour votre amour et votre soutien indéfectible.

Ce mémoire me tient d'autant plus à cœur qu'il est pour vous.

A mes frères : Khaled, Khair-Eddine, Saïd et sa femme.

A toute ma famille.

A toutes mes amies : Marwa, Zeyneb, Imen, Bouthaina et Amel

Pour leur affection

Remerciements

Je remercie en premier lieu Dieu de m'avoir donné le courage et la volonté pour réaliser ce travail.

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Chimie, Département des sciences de la matière Faculté des mathématiques et de l'informatique et des sciences de la matière, Université 8 Mai 1945 de Guelma.

Je suis infiniment reconnaissante à Dr FISLI H., que le temps est passé depuis le début sous son honorable encadrement. Je la remercie pour sa patience et sa confiance tout au long de la réalisation de cette étude.

Je tiens également à remercier Dr CHELAGHMLA MOHAMED LYAMINE, pour sa collaboration et pour le temps alloué aux analyses électrochimiques de nos produits.

Je remercie aussi, Pr NIGRI .S pour les analyses d'IR.

Je remercie chaleureusement les ingénieures de laboratoire M^{me} ISALHI LAILA. M^{lle}. CHIHEB NADIA. M^{lle}. SIHAME GUENIFI et Mr DERABLA TAHER

J'adresse mes plus sincères remerciements à tous mes amis qui m'ont toujours soutenu dans les moments difficiles à travers tous ces agréables moments passés ensemble.

Enfin, j'aimerais témoigner toute ma gratitude à mes parents et mes frères pour leur soutien inconditionnel pendant toute cette période et parce que sans eux tout cela n'aurait pas été possible.

Résumé

Le carbimazole (3-méthyl-2-thioxo-4-imidazoline-1-carboxylate d'éthyle, CBZ) est un antithyroïdien de synthèse commercialisé largement utilisé pour traiter l'hyperthyroïdie [1]. Cette molécule présente une faible hydrosolubilité qui conduit à la diminution de son activité biologique [2]. Il a été démontré par plusieurs recherches que pour les molécules biologiquement actives l'activité biologique augmente et la toxicité diminue suite à la formation de complexes avec les métaux de transition [3]. Dans cet objectif, ce travail décrit les études menées pour synthétiser, identifier et caractériser les complexes du carbimazole avec deux métaux de transition : le fer et le cuivre en solution et à l'état solide. D'une part, l'étude en solution a été réalisée par voltampérométrie impulsionnelle et spectroscopie UV-visible. D'une autre part les complexes préparés à l'état solide ont été caractérisés par IR, point de fusion et rapport frontal. Chacune de ces caractérisations a apporté plusieurs éléments soutenant la thèse de la formation de complexes 1 :2 (M : L₂).

Mots-clés : Métaux de transition, Complexes de coordination, Hydrosolubilité, Activité biologique, Voltampérométrie impulsionnelle, Spectroscopie UV-visible, Spectroscopie IR

Références

- [1] J. Calop, S.Limat, C.Frnandez:Pharmacie clinique et thérapeutique. Paris. Masson, Elsevier Masson, 3^{ème} Ed, 417-427 p, (2008).
- [2] C.A. Lipinski, F. Lombardo, B.W. Dominy, P.J. Feeny: Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. Adv. Drug Delivery Rev. 23: 3-25 (1997).
- [3] Singel,H.(Ed.),Dekker: Metal Ions in Biological SystemsVol-14(1982).

Abstract

Carbimazole (ethyl 3-methyl-2-thioxo-4-imidazoline-1-carboxylate, CBZ) is available synthetic antithyroid drug used to treat hyperthyroidism. This molecule has a low hydrosolubilitate, which leads to decrease its biological activity

It has been shown by several studies that for biologically active molecules, the biological activity increases and the toxicity decreases following the formation of complexes with transition metals. For this purpose, this work describes the studies carried to synthesise, identify and characterize the carbimazole complexes with two transition metals: iron and copper in solution and in the solid state. At one hand, the study in solution was carried by impulse voltammetry and UV-visible spectroscopy. The other hand, IR, melting point and frontal ratio, characterized the complexes prepared in the solid state. Each of these characterizations provided several elements supporting the thesis of the formation of 1: 2 complexes (M: L₂).

Key-words: Transition metals, Coordination Complexes, Hydrosolubility, Biological activity, pulse voltammetry, UV-visible spectroscopy, Infrared spectroscopy

ملخص

الكاربامازول (إيثيل 3 - ميثيل - 2 - ثيوكسي - 3،2 - ثنائي الهيدروجين - إيميدازول - I - كاربوكسيلات) هو دواء مضاد للغدة الدرقية يستخدم سريريًا لعلاج فرط نشاطها. إلا أن انخفاض ذوبانه في الماء يؤدي لتقليل فعاليته

البيولوجية

لذلك قمنا بتشكيل معقدات مع المعادن الانتقالية (الحديد والنحاس) بهدف تحسين خصائصه العلاجية وتمت دراسة هذه المعقدات في الحالة السائلة (المحلول) بواسطة جهازين. التحليل الطيفي للأشعة فوق البنفسجية والمرئية وجهاز الفولتميتر النبضي وفي الحالة الصلبة بجهاز التحليل الطيفي للأشعة تحت الحمراء حيث اثبتت النتائج المتحصل عليها تشكل معقدات بنسبة 1:2 للمعدن والربيطة الكلمات المفتاحية المعادن الانتقالية، الذوبانية العالية البيولوجية التحليل الطيفي للأشعة فوق البنفسجية لفولتميتر النبضي، التحليل الطيفي للأشعة تحت الحمراء،

TABLE DE MATIERE

Résumé	
TABLE DE MATIERE	I
LISTE DES ABREVIATIONS	IV
LISTE DES FIGURES	VIII
LISTE DES TABLEAUX	IVX
Introduction générale	IVI
	1
Chapitre I	
THYROÏDE ET PATHOLOGIES	
I.1. Introduction	
I.2. Histoire de la thyroïde	4
I.3. Définition	4
I.4. Structure de la thyroïde	5
I.5. Rôle de la thyroïde	5
I.6. Synthèse des hormones thyroïdiennes	5
I.7. Actions physiologiques	6
I.8. Pathologies de la thyroïde	6
I.8.1. Pathologies hormonales	7
I.8.1.A. Hyperthyroïdie	7
I.8.1.B. Hypothyroïdie	7
I.8.1.C. Thyroïdite hashimoto	8
I.8.1.D. Thyroïdite de graves basedow	9
I.8.2. Pathologies morphologiques	9
I.8.2.A. Nodules et cancer thyroïdiens	9
I.8.2.B. Goitre ou hypertrophie thyroïdienne	9
I.9. Références	9
	11
Chapitre II	
TRAITEMENTS DE LA THYROÏDE	
II.1. Introduction	
II.2. Traitements médicamenteux	12
II.3. Traitement de l'hypothyroïdie	12
II.3.1. Définition	12
	12

<i>II.3.2. Médicaments existants</i>	12
II.4. Traitement de l'hyperthyroïdie	13
<i>II.4.1. Antithyroïdiens de synthèse (ATS)</i>	14
<i>II.4.1.1. Historique</i>	14
<i>II.4.1.2. Dérivés du thiouracile</i>	15
<i>II.4.1.3. Dérivés du mercapto-imidazole</i>	15
<i>II.4.2. Mécanisme d'action des antithyroïdiens de synthèse</i>	16
II.5. Références	18

Chapitre III

COMPLEXES DE METAUX DE TRANSITION

III.1. Introduction	19
III.2. Complexes	19
III.3. Métaux de transition	19
III.4. Types des complexes	20
III.5. Ligands	21
<i>III.5.1. Définition</i>	21
<i>III.5.2. Classification des ligands</i>	21
<i>III.5.2.1. Classification selon le nombre de liaisons</i>	21
<i>III.5.2.2. Classification selon Green</i>	22
III.6. Applications des complexes	23
<i>III.6.1. Catalyse</i>	23
<i>III.6.2. Mécanismes vitaux</i>	23
<i>III.6.3. Thérapeutique</i>	24
<i>III.6.4. Imagerie médicale</i>	25
III.7. Références	26

Chapitre IV

TECHNIQUES ET MISE EN ŒUVRE EXPERIMENTALES

IV.1. Conditions générales	27
<i>IV.1.1. Solvants et réactifs</i>	27
<i>IV.1.2. Méthodes de caractérisation</i>	27
IV.2. Extraction et caractérisation du principe actif	28
<i>IV.2.1. Produits utilisés</i>	28
<i>IV.2.2. Extraction et décantation</i>	28

IV.2.3. Lavage	29
IV.2.4. Séchage	29
IV.2.5. Filtration	30
IV.2.6. Evaporation	30
IV.2.7. Chromatographie sur couche mince	31
IV.2.8. Recristallisation	32
IV.2.9. Essorage	32
IV.2.10. Point de fusion	33
IV.3. Synthèse et caractérisation des complexes	35
IV.3.1. Produits utilisés	35
IV.3.2. Etude en solution	35
IV.3.2.1. Etude en solution par spectroscopie d'absorption UV-Visible du complexe fer-carbimazole (Fe-CBZ)	35
IV.3.2.2. Etude en solution par voltampérométrie du complexe Fe-CBZ	37
IV.3.3. Etude à l'état solide	39
IV.4. Détermination de l'hydrosolubilité	40
IV.5. Références	41

Chapitre V

EXTRACTION, PREPARATION ET CARACTERISATION DU CARBIMAZOLE ET DE SES COMPLEXES DE COORDINATION

V.1. Introduction	42
V.2. Isolation et caractérisation du principe actif	43
V.3. Caractérisation des complexes	44
V.3.1. Etude en solution	45
V.3.1.1. Etude en solution par spectroscopie UV-Visible :	45
<i>V.3.1.1.a. Mise en évidence de la formation du complexe Fe-CBZ</i>	45
<i>V.3.1.1.b. Détermination de la stœchiométrie</i>	46
<i>V.3.1.1.c. Détermination de la constante de stabilité</i>	47
V.3.1.2. Etude En Solution Par Voltampérométrie Impulsionnelle Du Complexe Fe-CBZ	48
<i>V.3.1.2. a. Mise en évidence de la formation du complexe</i>	49
<i>V.3.1.2. b. Détermination de la stœchiométrie</i>	49
V.3.2. Etude a l'état solide	51

V.3.2.a. Couleur	51
V.3.2.b. Chromatographie Sur Couche Mince	51
V.3.2.c. Température de Fusion	52
V.3.2.d. Caractérisation Par Infrarouge	52
V.4. Etude de l'hydrosolubilité	54
V.5. Conclusion	55
V.6. Références	56
Conclusion générale	57

LISTE DES ABREVIATIONS

SNC	Systeme Nerveux Central
TGB	Thyroglobuline
TPO	Thyroperoxydase
TRH	Thyrotropin Releasing Hormone (Thyréolibérine)
TSH	Thyroid Stimulating Hormone (Thyréostimuline)
DIT	Di-Iodotyrosine ;
MIT	Mono-Iodotyrosine ;
TBG	Thyrosin Binding Globulin
T4	Tétra-Iodothyronine ;
T3	Tri-Iodothyronine
IR	Infrarouge
UV-vis	Ultra-Violet Visible
CHCl₃	Chloroforme
MeOH	Méthanol
EtOH	Ethanol
CBZ	Carbomazole
ET	Electrode De Travail
FA	Electrode Auxiliaire
ER	Electrode De Référence
ECS	Electrode Au Calomel Saturée
FM_{Fe}	Fractions Molaires Du Fer

LISTE DES FIGURES

Chapitre I

Figure I.1. Tête d'homme (Léonard de Vinci, Pinacothèque Ambrosienne de Milan)	4
Figure I.2. Anatomie de la thyroïde	5
Figure I.3. Synthèse des hormones thyroïdiennes	6

Chapitre II

Figure II.1. Dérivés comportant l'enchaînement S=C=N	14
Figure II.2. Structure du 2-aminothiazole	14
Figure II.3. Structure du carbimazole et du méthimazole	16
Figure II.4. Schéma de synthèse du carbimazole	16

Chapitre III

Figure III.1. Complexes métalliques	20
Figure III.2. Exemple de cluster	20
Figure III.3. Ligands de type L	22
Figure III.4. Ligands de type X	22
Figure III.5. Structure de l'hémoglobine et de la chlorophylle	23
Figure III.6. Structure du complexe Cis-Platine	24
Figure III.7. Structure de la vitamine B12	24
Figure III.8. Structure de la D-pénicillamine et du ferrioxime B	25
Figure III.9. Structure du complexe du Gadolinium	25

Chapitre IV

Figure IV.1. Protocole d'extraction liquide-liquide à l'ampoule à décanter	28
Figure IV.2. Filtration	30
Figure IV.3. Evaporateur rotatif (rotavap.)	31
Figure IV.4. étapes de la préparation d'une plaque CCM	32
Figure IV.5. Filtration sous vide (essorage)	33
Figure IV.6. Hauc. Koffer HEIZBANK type WME	34
Figure IV.7. Spectrophotomètre UV-Visible à double faisceau Shimadzu model UV 1800	36
Figure IV.8. Montage expérimental utilisé pour les mesures voltampérométriques	38

Chapitre V

Figure V.1. Structure chimique du carbimazole	42
Figure V.2. Principe actif isolé (carbimazole) après extraction	43
Figure V.3. Plaque CCM du carbimazole révélé à l'aide de ninhydrine	43
Figure V.4. Mise en évidence de la formation du complexe Fe-CBZ	45
Figure V.5. Détermination de la stœchiométrie par la méthode de Job	46
Figure V.6. Evolution des spectres d'adsorption pour la détermination de la constante de stabilité du complexe Fe-CBZ	47
Figure V.7. Courbe de benessi-hildebrand pour le complexe Fe-CBZ	48
Figure V.8. Mise en évidence de la formation du complexe Fe-CBZ par la voltampérométrie impulsionnelle différentielle (DPV).	49
Figure V.9. Détermination de la stœchiométrie du complexe Fe-CBZ par la voltampérométrie impulsionnelle différentielle (DPV).	50
Figure V.10. Complexes Fe-CBZ (à gauche) et Cu-CBZ (à droite)	51
Figure V.11. Plaques CCM des complexes Fe-CBZ (à gauche) et Cu-CBZ (à droite) sous lampe UV	51
Figure V.12. Superposition des spectres IR du CBZ et du complexe Fe-CBZ	53
Figure V.13. Superposition des spectres IR du CBZ et du complexe Cu-CBZ	53

LISTE DES TABLEAUX

Chapitre II

Tableau II.1. Principales hormones thyroïdiennes de synthèse disponibles pour le traitement de l'hypothyroïdie	13
Tableau II.2. Principaux représentants du thiouracile	15

Chapitre IV

Tableau IV.1. Produits utilisés pour l'extraction du principe actif étudié	28
Tableau IV.2. Produits utilisés pour la synthèse et la caractérisation des complexes en solution et à l'état solide	35
Tableau IV.3. Détermination de la stœchiométrie par la méthode de job	36
Tableau IV.4. Détermination de la constante de stabilité	37
Tableau IV.5. Détermination de la stœchiométrie par la méthode des rapports molaires	39

Chapitre V

Tableau V.1. Dénominations de l'antithyroïdien de synthèse étudié	42
Tableau V.2. Caractéristiques physicochimiques et spectrales du produit isolé	44
Tableau V.3. Propriétés physicochimiques du CBZ et de ses complexes	52
Tableau V.5. Résultats de l'étude de la détermination de l'hydrosolubilité du carbimazole et de ses complexes	54

INTRODUCTION
GENERALE

Introduction générale

On ne connaît pas forcément la thyroïde et pourtant elle est essentielle pour notre corps. Située à la base du cou à l'endroit même du col de chemise, cette glande produit des hormones essentielles au bon fonctionnement de nombreux organes vitaux, à tous les âges de la vie. Mais parfois, ce chef d'orchestre déraile, donnant un rythme trop rapide ou trop lent à l'organisme. Elle peut également voir sa taille grossir ou des nodules apparaître, dont certains peuvent cacher des cancers.

On estime que plus de 200 millions de personnes dans le monde souffrent d'au moins l'une des nombreuses formes de maladies de la thyroïde. En fait, les problèmes de thyroïde sont en augmentation tant dans la fréquence que les scientifiques appellent cela une épidémie [1].

Les hyperthyroïdies sont après le diabète, les plus fréquentes des endocrinopathies [2]. Elles résultent d'un hyperfonctionnement de la glande thyroïde.

Le traitement des pathologies thyroïdiennes permet de prendre en charge avec succès la majeure partie des maladies thyroïdiennes quelles qu'elles soient.

Dans le cas du traitement de l'hyperthyroïdie, il est dans un premier temps primordial de retrouver un fonctionnement normal. Pour cela, il existe des médicaments antithyroïdiens, les antithyroïdiens de synthèse, qui visent à empêcher la glande thyroïde de produire des hormones puisqu'elles sont déjà présentes en excès.

Cependant, les antithyroïdiens de synthèse ont une très faible hydrosolubilité, et présentent par conséquent certains inconvénients liés à leur liposolubilité qui affecte leur activité biologique.

Il a été démontré par plusieurs recherches que pour les molécules biologiquement actives l'activité biologique augmente et la toxicité diminue suite à la formation de complexes avec les métaux de transition [3,4].

Dans cet objectif, ce travail est consacré à la préparation de complexes de coordination en choisissant deux types de métaux ; le fer (II) et le cuivre (II) et le carbimazole, un antithyroïdien de synthèse comme ligand.

C'est ainsi que dans le cadre de l'amélioration des propriétés physicochimiques du carbimazole, nous envisageons la préparation de nouvelles formulations à base de métaux de transition selon le plan de travail suivant :

- l'extraction et la caractérisation du carbimazole, l'antithyroïdien de synthèse commercialisé choisi ;
- la préparation et l'étude physicochimique (identification et caractérisation) de ses complexes de coordination ;
- Enfin, l'évaluation de l'hydrosolubilité des formulations préparés.

En plus de l'introduction et de la conclusion générale, ce mémoire sera divisé en cinq chapitres.

Les trois premiers chapitres vont consister en une mise au point bibliographique, dans lesquels nous allons exposer de manière non exhaustive des généralités sur la thyroïde et ses pathologies, les traitements de la thyroïde et les complexes de coordination, respectivement.

Le quatrième chapitre rendra compte des protocoles expérimentaux que nous avons menés et les différentes techniques expérimentales utilisées pour la caractérisation des complexes.

Dans le cinquième et dernier chapitre seront exposés les travaux réalisés et la discussion des résultats obtenus, avec la description de l'obtention de l'antithyroïdien de synthèse choisi et la préparation de ses complexes avec les métaux de transition et l'étude de la mesure de l'hydrosolubilité.

Références

- [1]. <http://nutrition-plaisir-sante.over-blog.com/2016/08/la-thyroide.html> 9/6/2018.
- [2]. N. Knudsen, B. Bols, I. Bulow, T. Jorgensen, H. Perrild, L. Ovesen, P. Laurberg, Thyroid , 1069-1074, (1999).
- [3]. C.A. Lipinski, F. Lombardo, B.W. Dominy, P.J. Feeny: Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. Adv. Drug Delivery Rev, 3-25, (1997).
- [4]. H. Singel, Ed. Dekker: Metal Ions in Biological Systems ,Vol-14, (1982)

Chapitre I
THYROÏDE ET PATHOLOGIES

Chapitre I

THYROÏDE ET PATHOLOGIES

I.1. Introduction

La thyroïde est une petite glande qui agit sur l'organisme entier par l'intermédiaire des deux hormones, la T3 et la T4. Ce chapitre rassemble l'essentiel sur la thyroïde, les pathologies provoquées par un dérèglement du système thyroïdien et leurs conséquences.

I.2. Histoire de la thyroïde [1]

L'histoire de la thyroïde a commencé en Chine, il y a presque 5000 ans. La première mention des goitres est très ancienne. Ils sont cités par un empereur chinois vers 2800 avant Jésus-Christ. Vers 1600 avant J-C, sont signalés les traitements des goitres par des médecins chinois, au moyen d'algues et d'éponges marines calcifiées.

Au treizième siècle, Marco Polo rapporte dans ses souvenirs de voyage, le livre des merveilles, que les goitres qu'il a vus en Chine tiennent à la nature de l'eau de boisson. Cette explication physiologique ne serait pas désavouée aujourd'hui : l'eau contient environ dix fois plus d'iode dans les régions où il n'y a pas de goitre que dans les zones où les goitres sont très fréquents.

L'anatomie générale de la thyroïde est mise en place à la Renaissance (seizième siècle). Les premiers dessins de la thyroïde sont dus à Léonard de Vinci (Figure I.1).



Figure I.1. Tête d'homme (Léonard de Vinci, Pinacothèque Ambrosienne de Milan)

Au dix-septième siècle, Thomas Wharton donne aux masses glanduleuses qui occupent la partie supérieure de la trachée le nom de thyroïde, qui deviendra thyroïde, dérivé du nom des boucliers grecs.

Au dix-huitième siècle, le français Pierre Lalouette décrit un reliquat embryonnaire qui part de l'isthme de la thyroïde et que l'on connaît sous le nom de pyramide de l'alouette. Au milieu du dix-huitième siècle, la connaissance anatomique globale du corps thyroïde est donc pratiquement celle que nous avons aujourd'hui.

I.3. Définition [2]

La thyroïde est une glande endocrine. Cette glande est dite "endocrine" car elle fabrique des hormones qui, après avoir été fabriquées par les cellules de la thyroïde, sont envoyées directement dans la circulation sanguine.

I.4. Structure de la thyroïde [3]

La glande thyroïde (du grec « thyreoeides », qui signifie « en forme de bouclier ») est un organe en forme de papillon situé juste au-dessous du larynx. Elle est composée de deux lobes, réunis par un isthme reposant devant la face antérieure de la trachée. Chaque lobe mesure environ 4 cm de longueur par 1 à 2 cm de largeur et reposent de part et d'autre de la trachée (Figure I.2). En règle générale, la glande pèse environ 30 g. Richement vascularisée, elle reçoit entre 80 et 120 mL de sang par minute.

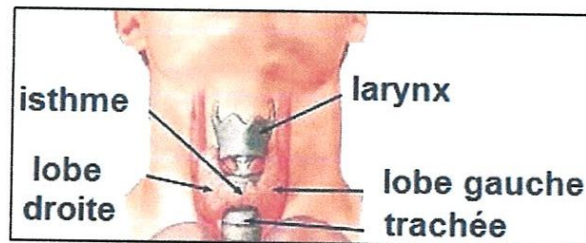


Figure I.2. Anatomie de la thyroïde

I.5. Rôle de la thyroïde [4]

Le rôle principal de la glande thyroïde est celui de la synthèse des hormones thyroïdiennes.

Ce sont deux hormones peptidiques (Figure I.3) : la 3, 5,3'-triiodothyronine (T3) et la 3, 5,3',5'-tétraïodothyronine (T4 ou thyroxine).

La synthèse de ces hormones thyroïdiennes iodées requiert l'iode comme oligo-élément.

I.6. Synthèse des hormones thyroïdiennes (T4 et T3)

Les hormones thyroïdiennes sont des hormones qui dérivent d'un acide aminé appelé tyrosine par iodation (Figure I.3)

Lorsqu'il y a un atome d'iode greffé on obtient la mono-iodo-tyrosine (MIT).

Lorsqu'il y a deux atomes d'iodes greffés on obtient la di-iodo-tyrosine (DIT).

Lorsque deux DIT se couplent on obtient la T4.

Lorsque un DIT et un MIT se couplent on obtient la T3.

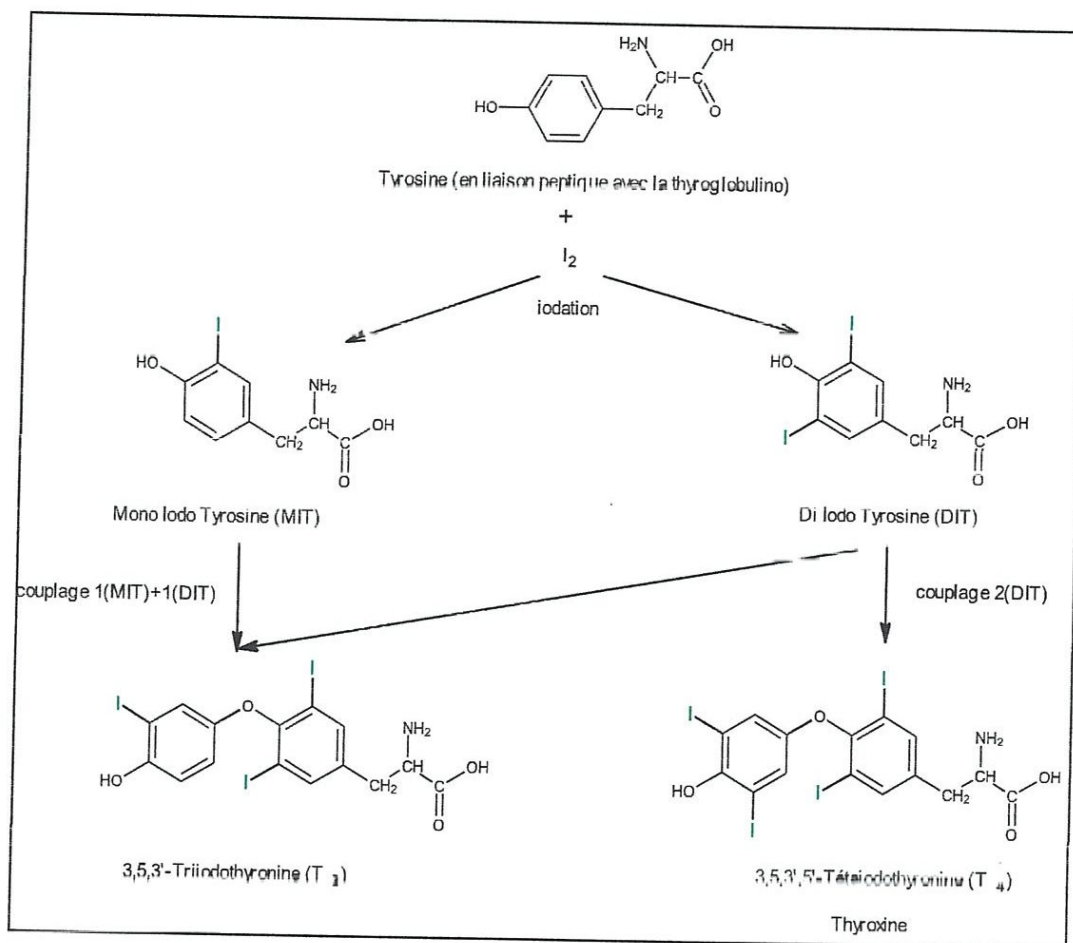


Figure I.3. Synthèse des hormones thyroïdiennes [5]

I.7. Actions physiologiques [6]

Les hormones thyroïdiennes agissent sur quasiment tous les tissus de l'organisme, et la T₃ est 4 fois plus active que la T₄.

Métabolisme glucidique :

- Augmentation de l'absorption intestinale des glucides.
- Augmentation de la production hépatique de glucose.

Métabolisme lipidique :

- Augmentation de la biosynthèse du cholestérol.
- Augmentation du catabolisme du cholestérol.

Métabolisme protidique :

- Stimulation de la synthèse des protéides : croissance des tissus.

Métabolisme hydrominéral :

- Augmentation de la filtration glomérulaire.
- Stimulation de la diurèse.

Cœur :

- Accélération du rythme cardiaque et augmentation des besoins en O₂.

Système nerveux central :

- Maturation du SNC chez le fœtus et le nourrisson.

Tissu osseux :

- Stimulation de la maturation apophysaire, de l'ostéolyse.
- Augmentation de la calcémie, de la calciurie.

I.8. Pathologies de la thyroïde [7]

On distingue deux principaux types des pathologies thyroïdiennes : hormonales et morphologiques.

I.8.1. Pathologies Hormonales***I.8.1.A. Hyperthyroïdie [8]***

L'hyperthyroïdie est caractérisée par une concentration excessive d'hormones thyroïdiennes circulantes.

Les symptômes et les signes cliniques de l'hyperthyroïdie sont :

- tachycardie,
- léger tremblement des mains,
- irritabilité,
- interruptions du sommeil,

- hypersensibilité à la chaleur,
- augmentation de l'appétit,
- perte de poids,
- diarrhées,
- troubles des menstruations (aménorrhée),
- altérations des annexes cutanées (cheveux clairsemés et ongles friables).

Diagnostic

La confirmation du diagnostic d'hyperthyroïdie est donnée par l'augmentation des hormones thyroïdiennes associée à une suppression de la TSH.

1.8.1.B. Hypothyroïdie

L'hypothyroïdie est une conséquence de la sous-activité de la fonctionnalité de la glande thyroïde. La symptomatologie clinique de l'hypothyroïdie se manifeste de manière lente et progressive, avec :

- ralentissement de l'activité physique et psychique,
- fatigue,
- apathie,
- somnolence,
- diminution de la mémoire,
- intolérance au froid,
- prise de poids,
- constipation.

Dans les cas plus graves, elle peut se manifester par un myxœdème (accumulation d'eau dans les tissus cutanés) et une bradycardie, jusqu'au cas extrême du coma myxœdémateux.

Diagnostic

Le diagnostic d'hypothyroïdie est confirmé lorsque la diminution des hormones thyroïdiennes est accompagnée d'une augmentation de la TSH. Il est utile de doser les anticorps anti-thyroglobuline (anti TGII) et anti-thyropéroxydase (anti-TPO) pour exclure les formes d'atteinte de la glande sur une base auto-immune.

I.8.1.C. Thyroïdite D'hashimoto [9]

L'organisme fabrique des anticorps dirigés contre la TGB (précurseur des T3/T4) et contre la peroxydase (enzyme importante dans la synthèse de T3/T4). Les taux de T3/T4 diminuent fortement.

I.8.1.D. Thyroïdite De Graves Basedow

Les anticorps se fixent sur les récepteurs de la TSH (portés par les cellules thyroïdiennes) et les activent, avec pour conséquence des taux très élevés de T3/T4. Ce taux élevé de T3/T4 entraîne un feedback négatif sur l'hypothalamus et sur l'hypophyse, avec comme conséquence une TSH indécélable. Comme le problème se situe au niveau de la glande thyroïdienne elle-même, la synthèse et la libération de T3/T4 n'est cependant pas freinée.

I.8.2. Pathologies Morphologiques

Les plus fréquentes :

I.8.2.A. Nodules et Cancer Thyroïdiens

Moins de 10% des nodules pleins sont des cancers. Après 50 ans, 30% de la population est porteuse d'un nodule. Un nodule cancéreux est souvent douloureux, inflammatoire, dur à la palpation (palpable si diamètre > à 1cm), avec une croissance rapide et associée à des ganglions. Ces signes sont inconstants d'où la nécessité d'examen complémentaires à la palpation.

L'échographie thyroïdienne permet de mettre en évidence 3 types de nodules :

- Anéchogène = nodule creux contenant de l'eau ou du sang, non cancéreux,
- Les nodules pleins peuvent être de type :
 - Isoéchogène par rapport au reste de la thyroïde (rassurant),
 - Hyperéchogène = rassurant,
 - Hypoéchogène = 10% sont des cancers.
- Pseudo-kyste.

I.8.2.B. Goitre ou hypertrophie thyroïdienne [10]

Toute hypertrophie de la thyroïde est désignée sous le nom de goitre. Dans le cas de goitre simple, l'organisme tente de compenser une diminution de la production

des hormones thyroïdiennes malgré une élévation de la sécrétion hypophysaire de TSH. Parmi les causes du goitre on retrouve entre-autre la carence iodée, la surcharge iodée causée par une mauvaise autorégulation et certains défauts métaboliques héréditaires rares (transport défectueux de l'iode, mauvaise iodation, couplage défectueux, désiodase déficiente ou une production de protéines iodées anormales).

N'importe quelle cause de goitre simple peut, lorsqu'elle est grave, entraîner un hypothyroïdisme.

Les dysfonctionnements de la thyroïde sont très variés. Toutes les tranches d'âges sont concernées par diverses pathologies qui provoquent des dérèglements ayant des conséquences surtout physiques, psychologiques et émotionnelles.

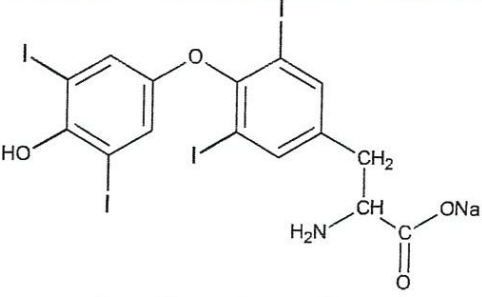
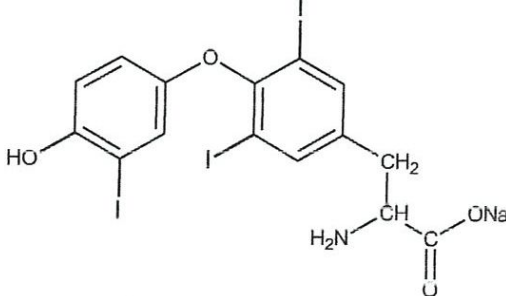
Dans le chapitre suivant, le chapitre 2, nous présenterons les différents traitements utilisés pour soigner ces troubles.

I.9. Références

- [1]. http://www.chups.jussieu.fr/polys/histoire_medecine/histoiredelathyroide/histthyr otxt.pdf.15-12-2017. A, Aurengo, A La Découverte De La Thyroïde, (2005).
- [2]. <http://infothyro.pagesperso-orange.fr>,29-12-2017.
- [3]. <http://www.cpoq.org>.27-12-2017.S. Gariépy, D. O. Major, Troubles Thyroïdiens, (2007).
- [4]. M. Boufraquech,, Implication Des Espèces Réactives De L'oxygène (ROS) Dans La Radiocarcinogénèse Thyroïdienne, (2011).
- [5]. J. M. Hershman, MD, MS, David Geffen, Revue Générale De La Fonction Thyroïdienne, West Los Angeles, (2018).
- [6]. <http://www.pharmaetudes.com/ressources/cours%20internat/section5/40-medicaments-des-dysfonctionnements-thyroidiens.pdf>,12-30-2017.
- [7]. <http://www.cpoq.org>.27-12-2017.S. Gariépy, D. O. Major, Troubles Thyroïdiens, (2007).
- [8]. <http://www.mariobussi.com/fr/pathologies-plus-interessantes/pathologies-de-la-thyroide.html>, 26-12-2017.
- [9]. <http://studylibfr.com>.27-12-2017. D. Koessler. Maladies De La Thyroïde, (2002).
- [10]. R.K.Murray, D.K Granner , P A Mayes et al Harper's Biochemistry, Norwalk, Connecticut, U.S.A: Appleton & Lange, 23ème Ed, 919 p. (1993).

Chapitre II
TRAITEMENTS DE LA
THYROÏDE

Tableau II.1. Principales hormones thyroïdiennes de synthèse disponibles pour le traitement de l'hypothyroïdie

DCI (spécialités)	Hormone substituée	Structure
Levothyroxine (L-THYROXINE ROCHE® et LEVOTHYROX®)	T4	 <p>Levothyroxine sodique</p>
Liothyronine (CYNOMEL®)	T3	 <p>Liothyronine sodique</p>
Levothyroxine + liothyronine (EUTHYRAL®)	T3 + T4	

II.4. Traitement de l'hyperthyroïdie [3]

Dans le cas du traitement de l'hyperthyroïdie, il est dans un premier temps primordial de retrouver un fonctionnement normal.

Pour cela, il existe :

- des médicaments antithyroïdiens, les antithyroïdiens de synthèse, qui visent à empêcher la glande thyroïde de produire des hormones puisqu'elles sont déjà présentes en excès (le traitement est léger et court pour une hyperthyroïdie primaire, mais important et long pour une maladie de Basedow).
- des traitements à l'iode radioactif qui vont détruire certaines cellules thyroïdiennes afin que celles-ci cessent de fabriquer des hormones.

II.4.1. Antithyroïdiens de synthèse (ATS)

II.4.1.1. Historique [4]

La découverte des antithyroïdiens de synthèse par Chesnay (Etats-Unis 1928) est due à l'observation de l'apparition de goîtres lors d'une alimentation riche en choux et, par conséquent riche également en dérivés soufrés, dont la structure comporte le reste isothiocyanate (isothiocyanate d'allyle). Cette même activité se retrouve chez les dérivés comportant l'enchaînement $S=C=N$, présent chez les dérivés de la thiourée (Figure II.1).

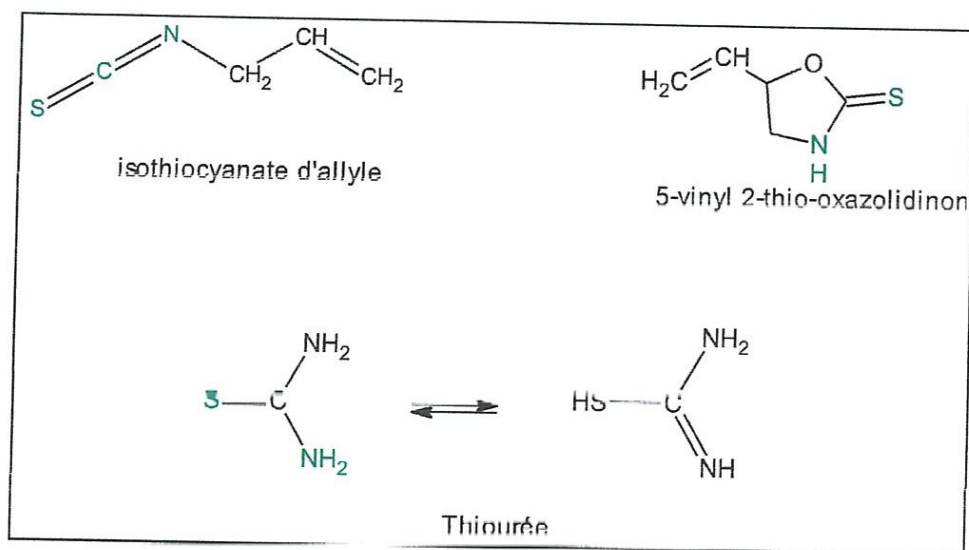


Figure II.1. Dérivés comportant l'enchaînement $S=C=N$

Le docteur Jantet (France, 1947), observe également un pourcentage élevé de goîtres chez les ouvriers préparant le 2-aminothiazole, matière première nécessaire à la synthèse du sulfathiazole (benzènesulfamidothiazole) dont la structure présente le même enchaînement $S=C=N$ (Figure II.2).

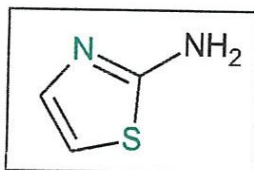


Figure II.2. Structure du 2-aminothiazole

Ces observations orientent des recherches vers la préparation de composés comportant ce même groupement $S=C=N$, avec la synthèse de dérivés du mercaptoimidazole et du thiouracile.

Ainsi, les antithyroïdiens de synthèse ont la thiourée comme base commune et se divisent en deux familles :

- les dérivés du thiouracile,
- les dérivés du mercaptoimidazole.

II.4.1.2. Dérivés du thiouracile [5]

Les principaux représentants du thiouracile, dérivé de l'uracile contenant un hétérocycle diazoté hexagonal, sont regroupés dans le tableau II.2.

Tableau II.2. Principaux représentants du thiouracile

DCI	Spécialité	R	X
thiouracile		H	H
6-méthylthiouracile	FRENANTOL®	CH ₃	H
6-propylthiouracile	PROPYLTHIOURACILE®	C ₃ H ₇	H
6-benzylthiouracile	BASDENE®	C ₆ H ₅ CH ₂	H
5-iodothiouracile		H	I

II.4.1.3. Dérivés du mercaptoimidazole [6]

Les représentants du mercaptoimidazole, dérivé de l'imidazole contenant un hétérocycle diazoté pentagonal sont : le méthimazole et le carbimazole.

A. Carbimazole

Le carbimazole est un précurseur (prodrogue) qui se transforme dans l'organisme en méthimazole (Figure II.3) responsable de l'activité antithyroïdienne et qui est plus actif que le propylthiouracile.

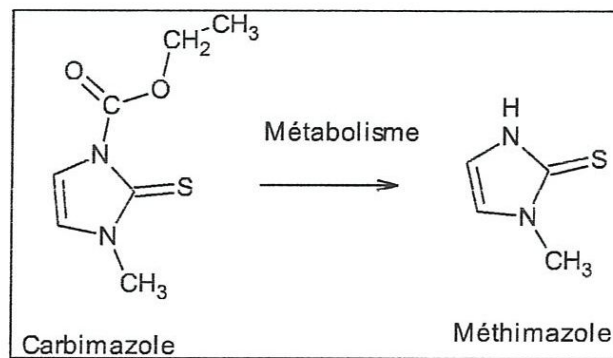


Figure II.3. Structure du carbimazole et du méthimazole

B. Synthèse du carbimazole

Le schéma de synthèse du carbimazole est représenté sur la figure II.4.

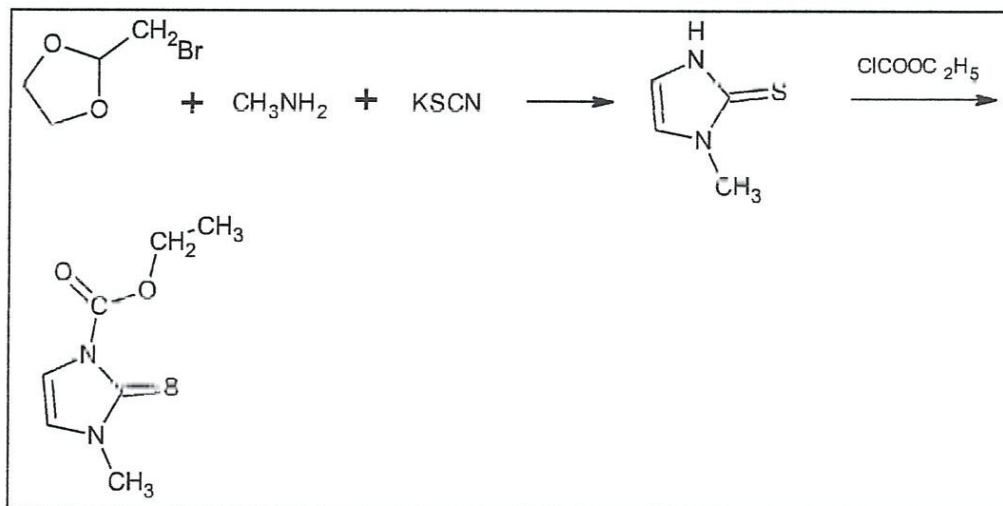


Figure II.4. Schéma de synthèse du carbimazole

II.4.2. Mécanisme d'action des antithyroïdiens de synthèse

Le mécanisme d'action des antithyroïdiens de synthèse n'est pas totalement élucidé. Ils se lient à la peroxydase thyroïdienne en entrant en compétition avec l'iodure. A ce niveau, ils inhibent la formation du complexe iodure et peroxydase. Cet effet compétitif expliquerait la faible efficacité des antithyroïdiens de synthèse en cas de surcharge iodée [7].

Ils auraient également un effet de type immunosuppresseur et diminueraient la production des immunoglobulines responsables de l'activation des récepteurs thyroïdiens.

Les antithyroïdiens de synthèse, en particulier ceux issus du mercaptoimidazole sont très peu solubles dans l'eau, et présentent par suite certains inconvénients liés à leur liposolubilité qui diminue leur activité biologique. Pour améliorer l'hydrosolubilité des médicaments, la complexation avec les métaux est une approche qui peut être utilisée. A cet effet le chapitre (3) suivant, reprendra quelques rappels bibliographiques sur les complexes des métaux de transition.

II.5. Références

- [1]. <https://thyroide.ooreka.fr>.11-2-2018
- [2]. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/parspecialites/item/antithyroidiens-de-synthese>.15-2-2018.
- [3]. <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/tests-and-procedures/nuclear-medicine-imaging>. 11-1-2018.
- [4]. K. Serge, Guide De Chimie Médicinale Et Médicaments, eBook, 1ère Ed, 825 p, (2010).
- [5]. CT. He, AT. Hsieh, D. Pei, YJ. Hung, LY. Wu, TC. Yang, WC. Lian, Huang WS, Kuo SW . Comparison of single daily dose of methimazole and propylthiouracil in the treatment of Graves' hyperthyroidism. *Clinical Endocrinology* 60(6): 676–81(2004).
- [6]. R.S. Vardanyan and V.J. Hruby, *Synthesis of Essential Drugs*, Elsevier, 1ère Ed, 600 p, (2006).
- [7]. J. Leclère, *Médicaments à Action Antithyroïdienne* In : *La Thyroïde : De La Physiologie Cellulaire Aux Dysfonctions Des Concepts A La Pratique Clinique*, Paris, Expansion Scientifique Française, 1ère Ed, 285 P, (1992).

Chapitre III
COMPLEXES DES METAUX
DE TRANSITION

Chapitre III

COMPLEXES DES METAUX DE TRANSITION

III.1. Introduction

Les composés de coordination constituent une partie importante de la chimie. Elle est à l'origine de la chimie organométallique, ainsi que de la chimie bio-organique et bio-inorganique.

Les complexes organométalliques gagnent en importance au cours des dernières années en particulier dans la conception de médicaments à action prolongée dans le métabolisme. Les complexes métalliques de ligands bidentés ont souvent été étudiés en raison de leurs applications techniques et des applications dans l'amélioration de l'action du médicament [1]. Les métaux de transition sont essentiels pour le fonctionnement normal de l'organisme vivant et sont donc d'un grand intérêt en tant que médicaments potentiels [2].

III.2. Complexes [3]

Un complexe est un édifice polyatomique constitué d'un atome ou d'un ion central, qui est généralement métallique et qu'on appelle le centre de coordination, et d'un réseau périphérique de molécules ou d'ions qui l'entourent, ils sont à leur tour connus en tant que ligands ou d'agents complexants. De nombreux composés contenant des métaux, en particulier ceux des métaux de transition, sont des complexes de coordination.

Les propriétés chimiques de l'assemblage qui en résulte dépendent de la nature de la liaison entre l'ion métallique et les ligands et de l'arrangement géométrique de ceux-ci autour de l'ion central, lui-même contrôlé par les propriétés électroniques de l'ion et des ligands.

III.3. Métaux de transition [4]

Les métaux de transition sont, par définition, des éléments à couches «d» incomplètes. Pour donner lieu à l'existence de composés stables, ces éléments devront plus ou moins compléter ces sous-couches de valence par des électrons donnés ou partagés par les coordinats (ligands). Ces électrons apportés par les ligands leur

permettent ainsi d'atteindre, la structure électronique du gaz rare qui suit l'élément de transition sur la même ligne du tableau périodique.

III.4. Types des complexes [5]

La classification des complexes se base sur le nombre d'ions (ou d'atomes) centraux qu'ils comportent (Figure III.1).

Si les ligands sont organisés autour d'un seul ion central on parle de complexes monométalliques ou mononucléaires (Figure III.1.a).

Si l'entité complexe comporte deux ou plusieurs ions métalliques on la désigne par les termes bimétalliques (Figure III.1.b), tri-métallique (Figure III.1.c),...etc.

Ainsi, en cas général si l'entité complexe de coordination comporte plus d'un seul centre métallique on parle de complexes polymétalliques.

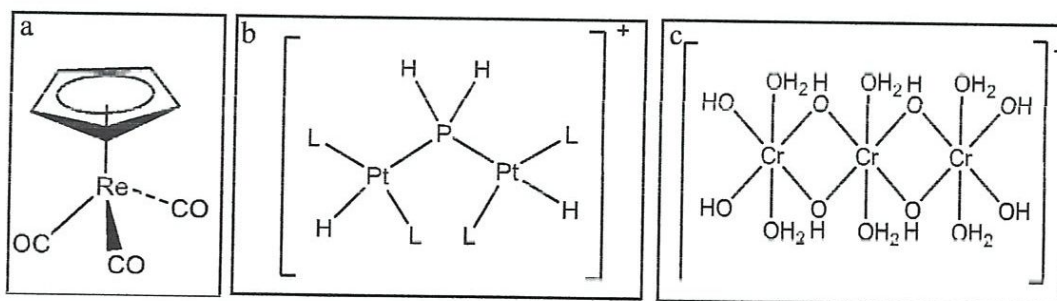


Figure III.1. Complexes métalliques

(a) Complexe monométallique, (b) Complexe bimétallique, (c) Complexe trimétallique

Lorsque la distance est faible entre les centres métalliques, il peut se former des liaisons métal-métal. Le complexe résultant est appelé agrégat (cluster) (Figure III.2).

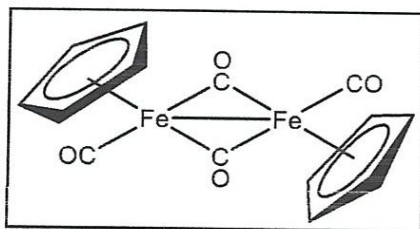


Figure III.2. Exemple de cluster

En chimie organométallique et inorganique, il existe une grande variété de structures bi-et polymétalliques, avec ou sans liaisons métal-métal, avec ou sans ligands pontant et avec un nombre d'atomes de métal qui peut varier entre deux et plusieurs centaines.

Dans ce qui suit on va s'intéresser aux complexes monométalliques.

III.5. Ligands

III.5.1. Définition [6]

Les molécules ou atomes qui entourent l'atome central sont appelés des ligands (aussi appelés 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^- , Br^- , I^-), des molécules neutres (comme l'eau H_2O ou l'ammoniac NH_3) ou des ions moléculaires (organiques : comme l'acétate CH_3COO^- ou minéraux comme l'ion phosphate PO_4^{3-}).

III.5.2. Classification des ligands

On peut classer les ligands selon plusieurs méthodes telles que : le nombre d'électrons fournis sur le métal ou selon le nombre de liaisons formées avec l'ion métallique.

III.5.2.1. Classification selon le nombre de liaisons [7]

Selon le nombre de liaisons qu'un ligand forme avec le métal, nous distinguons les ligands unidentés ayant une liaison avec le centre métallique (exemple : l'ammoniac NH_3) et les ligands polydentés ayant plusieurs liaisons avec le centre métallique.

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.

III.5.2.2. Classification selon Green [8]

Le formalisme de M.L.H.Green est basé sur le nombre d'électrons et le nombre de valence et ramène tous les ligands à seulement trois types L, X et Z.

- **Ligands du type L**

Les ligands du type L sont des ligands neutres à nombre pair d'électrons (Figure III.3), apportent deux électrons appariés au métal, et ne modifient pas le nombre de valence de ce dernier. Leur dissociation du complexe avec les électrons de la liaison conduit à des molécules neutres.

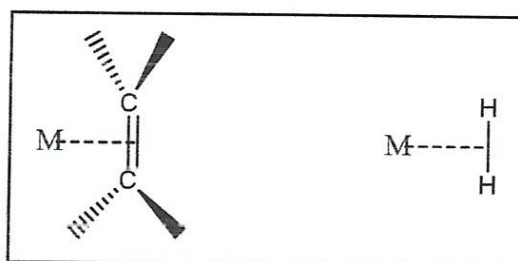


Figure III.3. Ligands de type L

- **Ligand du type X**

Un ligand du type X est à nombre impair d'électrons (Figure III.4), apporte un électron au métal et modifie le nombre de valence de celui-ci d'une unité. La dissociation d'un ligand X du complexe avec les électrons de liaison conduit à des fragments anioniques.

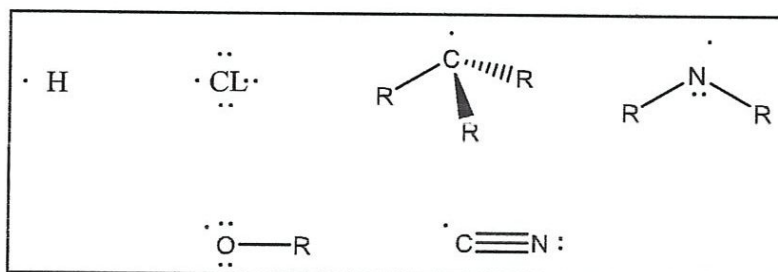


Figure III.4. Ligands de type X

- **Ligands du type Z**

Les ligands du type Z sont des acides de Lewis. Le métal leur apporte deux

électrons appariés, ce type de ligands modifie le nombre de valence du métal de deux unités.

III.6. Applications des complexes

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

III.6.1. Catalyse [9]

Afin de réduire les coûts et les problèmes de toxicité, les chimistes ont cherché à développer des processus de transformation utilisant les métaux en quantité catalytique. La fin du XXe siècle a été marquée par l'essor considérable de la catalyse par les métaux de transition.

III.6.2. Mécanismes vitaux

Les composés de coordination sont d'une grande importance dans les systèmes biologiques.

On trouve des complexes dans les métalloprotéines [10] (fer, cuivre, zinc, calcium...).

Exemple : L'hémoglobine est un complexe du Fer II et d'une porphyrine qui transporte l'O₂ dans le sang. Des molécules comme le CO peuvent aussi être transportées.

-La chlorophylle est aussi un complexes d'une porphyrine mais avec un Magnésium II (Figure III.5).

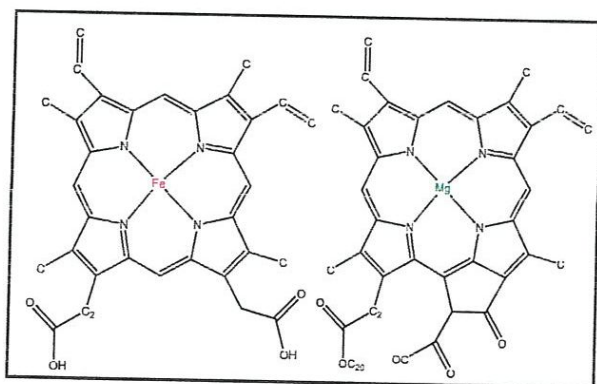


Figure III.5. Structure de l'hémoglobine et de la chlorophylle

III.6.3. Thérapeutique

Certains complexes possèdent une activité thérapeutique anti-tumorale [11]. Exemple : le Cis-Platine (complexe plan-carré).

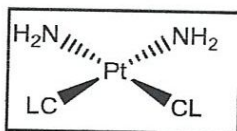


Figure III.6. Structure du complexe Cis-Platine

La vitamine B12 également appelée cyanocobalamine ou facteur anti-anémie pernicieuse, est un exemple de complexe de cobalt [12].

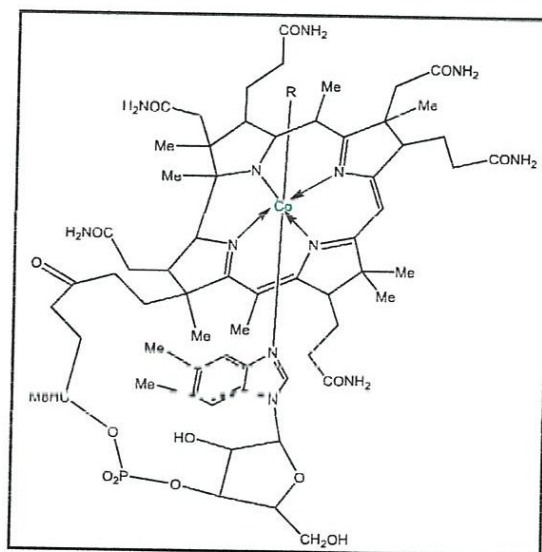


Figure III.7. Structure de la vitamine B12

Il y a un intérêt croissant pour l'utilisation de la thérapie chélate en chimie médicinale.

A titre d'exemple le traitement des problèmes causés par la présence de métaux toxiques dans des proportions dans les systèmes végétaux / animaux. L'excès de cuivre et de fer sont éliminés par la chélation des ligands D-pénicillamine et des ferrioxime B via la formation de composés de coordination [13].

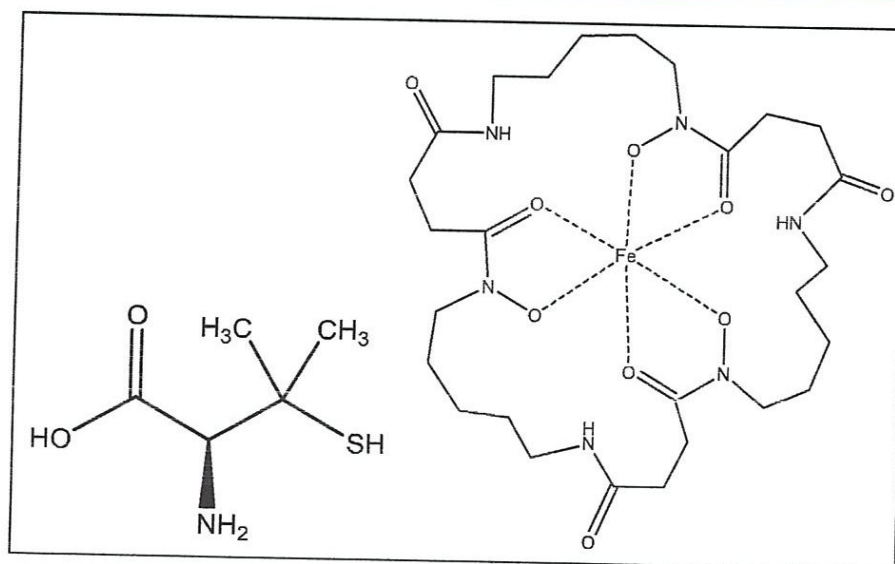


Figure III.8. Structure de la D-pénicillamine et du ferrioxime B

III.6.4. Imagerie médicale

On utilise les propriétés magnétiques des complexes comme agents de contraste pour les IRM (Imagerie par résonance magnétique) [14].

Exemple : Complexes du Gadolinium Gd (lanthanide).

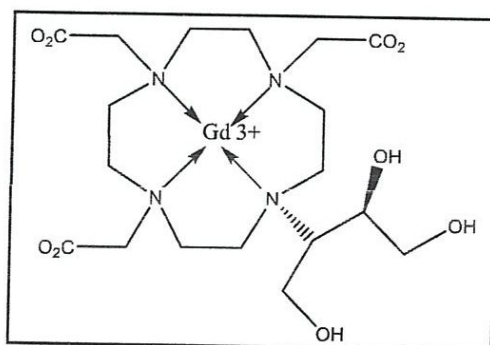


Figure III.9. Structure du Complexe du Gadolinium

III.7. Références

- [1]. N. Raman, V.Muthuraj, S. Ravichandran, And A.Kulandaisamy, Synthesis and Characterization of New Schiff Base Ligands, *Journal of Chemical Sciences*. 115 (3) 161–167, (2003).
- [2]. C. Bruckner, S. J. Rettig, and D. Dolphin, *Inorganic Chemistry*. 39(2):6100–6106, (2000).
- [3]. X.Pan, A.Liu, *Inorganic Chemistry Communications*, 14 (05): 763-766, (2011).
- [4]. R. Crabtree, *Organometallic Chemistry of the Transition Metals*, Wiley, 4^{ème} Ed, 600 p, (2005).
- [5]. A. Hill, *Organotransition Metal Chemistry*, Royal Society of Chemistry, 1^{ère} Ed, 192 p, (2002).
- [6]. W.G.Solomos, C.B.Frhyhle, *Chim; Org*, Dunod, (2000).
- [7]. C.M.Lukehart, *Fundamental Organometallic Chemistry*, Monterey, Brooks, Cole, 3rd Ed, (1985).
- [8]. M.L.II. Green. *Journal of Organometallic Chemistry*. 500(4): 127-148, (1995).
- [9]. J. March, *Advanced Organic Chemistry*, New York, Wiley, 6^{ème} Ed, 2347p, (2007).
- [10]. M. Frénot, E. Vierling, *Biochimie Des Aliments : Diététique Du Sujet Bien Portant*, Wolters Kluwer France, 2^{ème} Ed, 358 p, (2002).
- [11]. S. Vrecko, P. Letondal, S. Kim, M. Jary, C. Mougin, JIPrétet, C Borg ,O Adotévi, *Revue Francophone Des Laboratoires*, 465(2) : 14–15, (2014).
- [12]. M. Larbier, B. Leclercq, *Nutrition Et Alimentation Des Volailles*, Editions Quac, (1992).
- [13]. G. Starkebaum, Rk .Root, *J Immunol*. 134(5) :3371-8, (1985).
- [14]. D. Pouliquen, H.Perroud, F.Calza, P.Jallet, *Le Jeune Jj*, *Magnreson Med*. 24(1) :75-84, (1992).

Chapitre IV

TECHNIQUES ET MISE EN

ŒUVRE EXPERIMENTALES

Manipulation

Le principe actif a été isolé par extraction liquide-liquide (chloroforme-eau), à partir de la formulation médicamenteuse commercialisée crovimazol® contenant 50×5 mg/boîte de carbimazole, selon les étapes suivantes (Figure IV.1) :

- Dans un mortier, on broie les comprimés de six boîtes de crovimazol® 5mg, à l'aide d'un pilon.
- La totalité de la poudre obtenue est introduite dans un bécher avec l'eau distillée et du NaCl.
- Après agitation, on introduit la phase à extraire (phase aqueuse) et le solvant d'extraction (chloroforme) dans une ampoule à décanter.
- Après avoir bouché l'ampoule, on la tient retournée, à deux mains, et on agite énergiquement. Il faut prendre soin de dégazer entre chaque agitation pour éviter une surpression dans l'ampoule.
- Il faut déboucher l'ampoule lorsqu'on la repose sur son support, toujours pour éviter une surpression. On doit ensuite laisser décanter les phases.
- On récupère ensuite les deux phases séparément.
- On recommence l'extraction de la phase aqueuse avec une nouvelle fraction de phase organique.

Une fois l'extraction terminée, on réunit toutes les phases organiques pour lavage suivi de séchage.

IV.2.3. Lavage

Généralement, les phases organiques réunies sont lavées par un solvant aqueux afin d'en éliminer certaines impuretés (trace de sels par exemple). Le produit d'intérêt reste alors dans la phase organique : il ne change pas de phase durant cette opération contrairement à l'extraction.

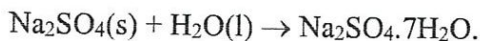
La phase organique est lavée avec de l'eau distillée, elle peut ensuite être séchée avec un desséchant.

IV.2.4. Séchage [2]

Principe

On procède après le lavage au séchage de la phase organique afin d'éliminer les dernières traces d'eau. Pour ce faire, on a utilisé du sulfate de sodium anhydre

Na_2SO_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 :



Manipulation

- On commence par mettre une ou deux spatules de Na_2SO_4 et agiter à l'aide d'une baguette de verre.
- Si tout le sulfate de sodium est coagulé, en ajouter puis agiter à nouveau.
- Répéter l'opération jusqu'à ce que le sulfate de sodium reste pulvérulent (reste en poudre, ne formant plus de bloc).

IV.2.5. Filtration

La filtration consiste à séparer les phases liquide et solide d'un mélange hétérogène.

On parle de filtration lorsqu'on souhaite récupérer la phase liquide.

Elle peut s'effectuer simplement par gravité en utilisant un entonnoir muni d'un papier filtre plissé.

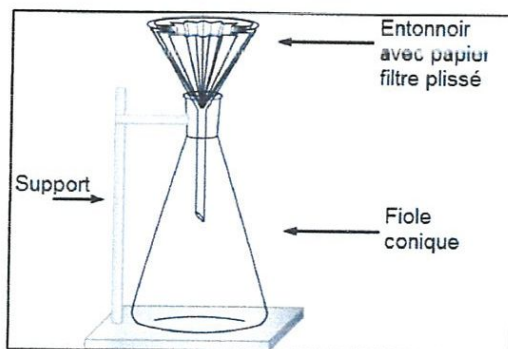


Figure IV.2. Filtration

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

IV.2.6. Évaporation

Après la filtration du mélange, on récolte le filtrat dans un ballon sec préalablement taré, ensuite on élimine le solvant de filtrat à l'aide d'un évaporateur rotatif.

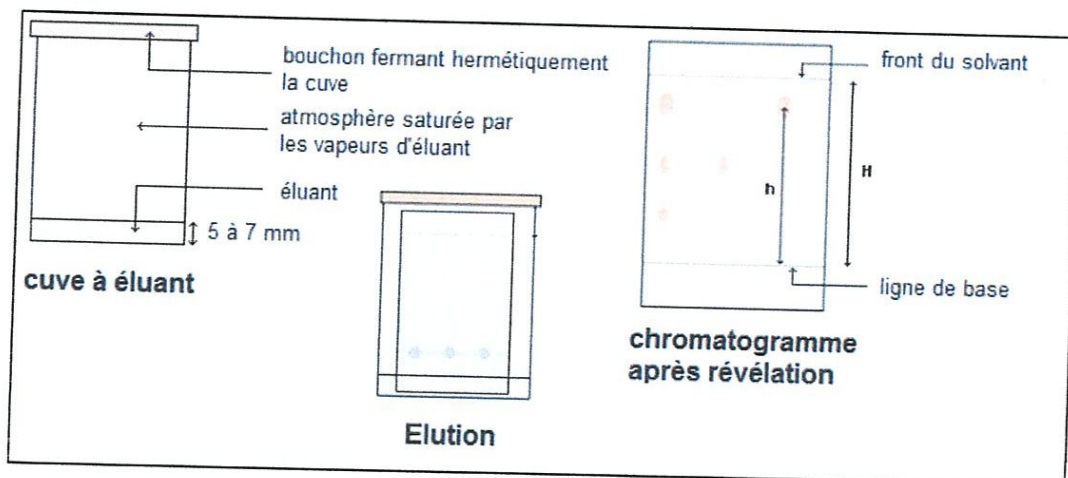
Préparation d'une plaque CCM [3]

Figure IV.4. Etapes de la préparation d'une plaque CCM

Puisque les tâches ne sont pas colorées, la plaque est révélée :

- 1) à la lampe UV,
- 2) à la ninhydrine : les tâches sont révélés par pulvérisation de ninhydrine dans l'éthanol (0.1 %), puis chauffage.

Sur la plaque de CCM, on observe deux taches, ce qui indique que le produit n'est pas pur, et par conséquent on s'est proposé de le purifier par recristallisation.

IV.2.8. Recristallisation

La purification des solides par recristallisation est basée sur leurs différences de solubilité dans un solvant judicieusement choisi.

Une recristallisation consiste à solubiliser à chaud un composé solide impur dans un minimum de solvant dans lequel le solide pur est insoluble à froid. En refroidissant, le composé recristallisé est débarrassé des impuretés qui restent en solution. Un essorage permet enfin d'éliminer le solvant et d'isoler le solide purifié.

IV.2.9. Essorage

L'essorage consiste à séparer les phases liquide et solide d'un mélange hétérogène. On parle d'essorage lorsqu'on souhaite isoler la phase solide.

L'essorage se fait par filtration sous vide, qui s'effectue souvent à l'aide d'un entonnoir Büchner sur lequel est disposé un papier filtre. Il s'agit d'un entonnoir en porcelaine ou en plastique dont le fond est troué à la manière d'un tamis.

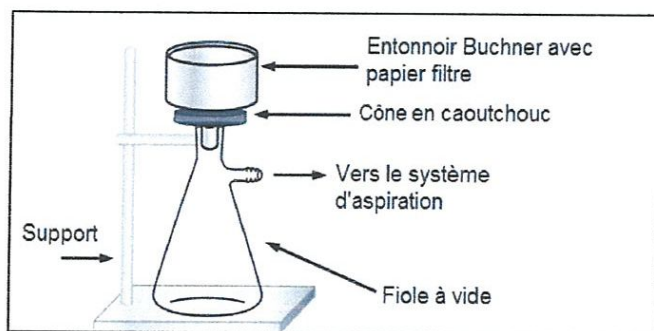


Figure IV.5. Filtration sous vide (essorage)

Manipulation

L'acétonitrile est le solvant approprié ayant été choisi :

- Placer le solide à purifier (carbimazole) dans un ballon bicol après l'avoir recouvert du solvant de recristallisation.
- Porter à ébullition. Si tout le solide n'est pas dissout, on ajoute un peu de solvant grâce à l'ampoule de coulée.
- Laisser le ballon revenir à température ambiante jusqu'à apparition des premiers cristaux.
- Refroidir ensuite éventuellement à l'aide d'un bain d'eau ou de glace.
- Une fois le produit à purifier cristallisé, ce dernier est ensuite filtré à froid. Un essorage permet d'en éliminer le solvant et d'isoler le solide purifié. Le produit cristallisé sera séché pour enlever toute trace de solvant (étuve).
- Vérifier la pureté des cristaux par mesure du point de fusion.

IV.2.10. Point de fusion

La mesure d'une 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.

L'efficacité de la recristallisation est en général testée par prise des points de fusion des produits bruts et purifiés. La présence d'impuretés abaissant la température de fusion, il est facile de conclure sur l'efficacité de la purification.

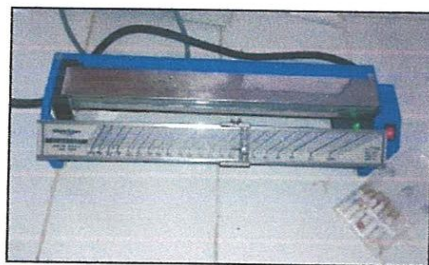


Figure IV.6. Banc Kofler HEIZBANK type WME

Ainsi, après extraction, décantation, lavage, séchage, évaporation et recristallisation, nous avons isolé le carbimazole pur.



Figure IV.7. Etapes de l'extraction du carbimazole (CBZ)

IV.3. Synthèse et caractérisation des complexes

IV.3.1. Produits utilisés

Tableau IV.2. Produits utilisés pour la synthèse et la caractérisation des complexes en solution et à l'état solide

Nom	Formule brute	Masse molaire (g.mol ⁻¹)	T _{fus} / T _{eb} (°C)
Sulfate de fer	FeSO ₄ .7H ₂ O	151.908	56.6
Sulfate de cuivre	CuSO ₄ .5H ₂ O	159.609	110
Méthanol	CH ₃ OH	32.04	65
Éthanol	CH ₃ CH ₂ OH	40.069	79
Octanol	C ₈ H ₁₈ O	130.23	194.85

IV.3.2. Etude en solution

Pour l'étude en solution des complexes, deux méthodes ont été utilisées : la spectroscopie d'absorption UV-Visible et la voltampérométrie.

IV.3.2.1. Etude en solution par spectroscopie d'absorption UV-Visible du complexe fer-carbimazole (Fe-CBZ)

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 [4].

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

- **Détermination de la constante de stabilité**

La constante de stabilité a été déterminée en utilisant la méthode de Benessi-Hildebrand.

Les solutions du CBZ sont préparées à une concentration de 1.00×10^{-5} M. En revanche on prépare plusieurs solutions de Fe à différentes concentrations qui sont supérieures à celle du CBZ (Tableau IV.4).

Tableau IV.4. Détermination de la constante de stabilité

Solution	1	2	3	4	5
[CMZ](M)	1.00×10^{-5}	1.00×10^{-5}	1.00×10^{-5}	1.00×10^{-5}	1.00×10^{-5}
[Fe](M)	4.00×10^{-4}	5.00×10^{-4}	7.00×10^{-4}	8.00×10^{-4}	1.00×10^{-3}

IV.3.2.2. Etude en solution par voltampérométrie du complexe Fe-CBZ

Nous relatons dans cette partie du travail, les différentes méthodes utilisées ayant conduit à l'observation et à l'étude en solution de la complexation du CBZ par le Fe par voltampérométrie.

Principe

La voltampérométrie est une technique d'électroanalyse basée sur la mesure du flux de courant résultant de la réduction ou de l'oxydation des composés, présents dans la solution sous l'effet d'une variation contrôlée de la différence de potentiel appliquée entre deux électrodes spécifiques. Elle permet d'une part d'identifier un grand nombre de composés (cations, certains anions, composés organiques) et de déterminer leurs concentrations d'autre part, sans oublier son rôle dans l'étude cinétique des réactions mises en jeu [5].

Montage expérimental

Le dispositif expérimental utilisé est représenté sur la figure IV.9. Il s'agit d'une cellule mono compartimentée permettant de recevoir :

- Une électrode de travail (notée ET) constituée d'une électrode en platine,
- Une électrode auxiliaire (EA) en carbone permettant le passage du courant,
- Un capillaire de Luggin permettant des mesures précises du potentiel de l'électrode de travail par rapport à l'électrode de référence (ER),
- Un dégazeur qui permet de travailler en milieu inerte par dégazage de l'azote (N_2) ainsi que de fournir de l'azote au-dessus de la solution,

- Une électrode de référence. Dans ce travail, nous avons utilisé une électrode de référence au calomel saturée en KCl. Toutes les valeurs de potentiel sont par rapport à l'électrode de référence ECS.

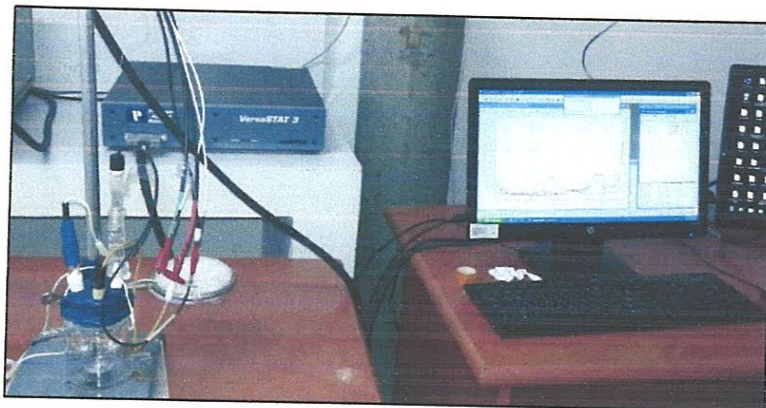


Figure IV.9. Montage expérimental utilisé pour les mesures voltampérométriques

Pour réaliser les mesures de voltampérométrie, la cellule est reliée au Potentiostat par l'intermédiaire d'un électromètre. Le logiciel permettant le pilotage du potentiostat est le versa studio.

Les voltampérogrammes obtenus sont enregistrés à la température ambiante et sous atmosphère inerte d'azote.

- ***Mise en évidence de la formation du complexe Fe-CBZ***

Les solutions de CBZ, du métal (Fe) et de leur complexe correspondants sont préparées à une concentration de 1.00×10^{-3} M.

Les essais effectués ont permis d'obtenir les voltampérogrammes du CBZ, du métal et de leur complexe correspondant.

- ***Détermination de la stœchiométrie***

Les solutions du CBZ et du métal (Fe), de 1 jusqu'à 11 sont préparées à partir de solutions mères de CBZ et de Fe, aux mêmes concentrations de 1.00×10^{-3} M. Le volume de la solution de CBZ est fixé et on fait varier celui du métal en solution, de 0.4 à 60 ml, pour obtenir les rapports de concentrations utilisées selon ce qui suit :

Tableau IV.5. Détermination de la stœchiométrie par la méthode des rapports molaires

<i>solution</i>	$V_{\text{Métal}} \text{ (ml)}$	$V_{\text{LIGAND}} \text{ (ml)}$	V_M / V_L
1	4	20.00	0.20
2	8	20.00	0.40
3	10.00	20.00	0.50
4	16.0	20.00	0.80
5	20.00	20.00	1.00
6	24.0	20.00	1.20
7	32.0	20.00	1.60
8	40.0	20.00	2.00
9	48.0	20.00	2.40
10	56.0	20.00	2.80
11	60.0	20.00	3.00

Les intensités de courant (I) ont été mesurées à la température ambiante.

Les données tirées des voltampérogrammes obtenus nous ont permis d'en déduire la stœchiométrie du complexe étudié.

IV.3.3. Etude à l'état solide

Parallèlement à l'étude en solution, une autre étude à l'état solide entre le CBZ, le fer et le cuivre a été entreprise.

La préparation des complexes du CBZ avec le Fe et le Cu a été réalisée comme suit : Le complexe a été préparé dans le rapport molaire 1:2 (M : L) à partir d'une solution du sel métallique (sulfate ferreux $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ou sulfate de cuivre $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) dans l'eau et sous agitation magnétique à 60°C et de CBZ dissout dans peu de méthanol. Le mélange réactionnel est soumis à reflux. Après 24h d'agitation à température 60°C , le mélange réactionnel évolue vers un précipité de couleur marron rougeâtre pour le Fe et gris pour le Cu.

Le précipité est ensuite essoré et le solide récupéré est rincée plusieurs fois avec l'eau distillée froide puis séché à l'étuve pendant 12 heures.

Le produit obtenu est finalement caractérisé par : CCM, T_{fus} et IR.

IV.4. Détermination de l'hydrosolubilité

Nous avons préparé des solutions de concentration de l'ordre de 1.00×10^{-5} M du principe actif (CBZ) et de ses complexes Cu-CBZ et Fe-CBZ dans l'octanol. 6 ml de chaque solution ont été ajoutés au même volume d'eau et le mélange ainsi obtenu est agité par un appareil ultrason (P-Selecta H-D) pendant 5 minutes. Par la suite Les deux phases ont été séparées par centrifugation (Sigma 2-7) et les mesures des absorbances sont réalisées par un spectrophotomètre UV-Visible à double faisceau Shimadzu model UV 1800.

IV.5. Références

- [1]. É. Martinand-Lurin, R. Grüber ; 40 expériences illustrées de chimie générale et organique, De boeck, 1ère Ed, 476 p, (2012).
- [2]. A.S. BERNARD, S. CLÈDE, M. ÉMOND, H. MONIN-SOYER, J. QUÉRARD ; Techniques Expérimentales En Chimie, Dunod, 1ère Ed ,168 p ,(2014)
- [3]. K. Randerath et G. Villars ; Chromatographie sur couche mince, Paris, 2ème Ed, (1971).
- [4]. B. Zech, M. Hess, H. Meier, Méthodes spectroscopiques pour la chimie organique, ELSEVIER MASSON, 4ème Ed, 417 p, (1997).
- [5]. H.H. Girault, Electrochimie : physique et analytique, PPUR, 2ème Ed, 572 p, (2001).

Chapitre V

EXTRACTION, PREPARATION ET CARACTERISATION DU CARBIMAZOLE ET DE SES COMPLEXES DE COORDINATION

Chapitre V
EXTRACTION, PREPARATION ET CARACTERISATION DU
CARBIMAZOLE ET DE SES COMPLEXES DE COORDINATION

V.1. Introduction

Il existe un grand nombre d'antithyroïdiens de synthèse utilisés dans la prise en charge de l'hyperthyroïdie. Notre choix s'est porté sur le carbimazole (Figure V.1 et Tableau V.1).

Ce chapitre présente les résultats des opérations d'extraction, de préparation et de caractérisation du carbimazole et de ses complexes de coordination.

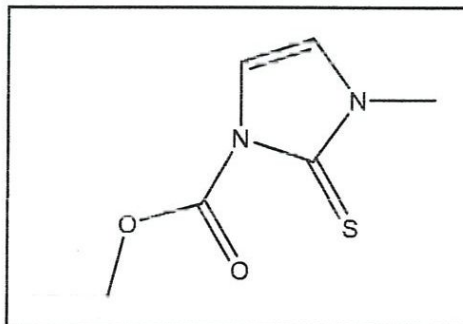


Figure V.1. Structure chimique du carbimazole

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

Tableau V.1. Dénominations de l'antithyroïdien de synthèse étudié

Abrév. utilisée	Nom commercial	DCI	UICPA
CBZ	CROVIMAZOL	CARBIMAZOLE	3-méthyl-2-thioxo-4-imidazoline-1-carboxylate d'éthyle

V.2. Isolation et caractérisation du principe actif

Le principe actif a été isolé après extraction et recristallisation sous forme de Cristaux jaunes pâles (Figure V.2), et a été par la suite caractérisé par son rapport frontal (Rf), son point de fusion (Pf) et son spectre IR.

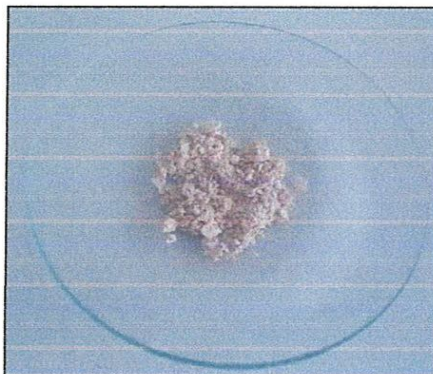


Figure V.2. Principe actif isolé (carbimazole) après extraction

- *Chromatographie sur couche mince (CCM)*

Après recristallisation le principe actif a été analysé par CCM pour vérifier sa pureté.

L'antithyroïdien de synthèse isolé est visible sous UV et est révélé à la ninhydrine (Figure V.3).

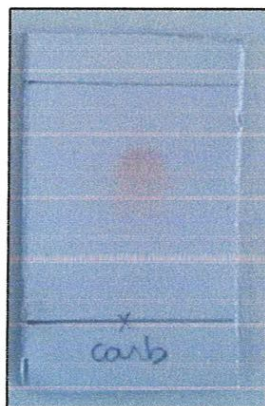


Figure V.3. Plaque CCM du carbimazole révélé à l'aide de ninhydrine

CHAPITRE V EXTRACTION, PRÉPARATION ET CARACTÉRISATION DU CARBIMAZOLE ET DE SES COMPLEXES DE COORDINATION

- *Température de fusion*

Le point de fusion est une propriété caractéristique. Il est utilisé dans le contrôle de la qualité pour l'identification et la vérification de la pureté des substances les plus diverses [1].

- *Spectre infrarouge*

L'IR est l'une des méthodes les plus répandues utilisées pour la caractérisation des différents composés.

Le tableau V.2 regroupe les différentes caractéristiques physicochimiques et spectrales du produit isolé.

Tableau V.2. Caractéristiques physicochimiques et spectrales du produit isolé

Composé	Rf (*)	Pf (°C)	Rendement (%)	IR (KBr, ν en cm^{-1})			
				C=S	C=O ester	C-O ester	C-N
CBZ [C ₇ H ₁₀ N ₂ O ₂ S] 186.233 g.mol ⁻¹	0.66	120	96	1228	1759	1126	1312

(*) Eluant CH₂Cl₂/CH₃OH (95/5)
CBZ=carbimazole

La comparaison du point de fusion du produit isolé (120 °C) avec celui du carbimazole, substance cristalline pure (119-122 °C), et l'étude de son spectre IR et sa comparaison avec celui du carbimazole issu de la littérature [2,3], fournissent chacune une preuve directe et confirment l'identité de la structure obtenue: le composé qui a été extrait est le carbimazole pur.

V.3. Caractérisation des complexes

Après avoir prouvé que le composé extrait est le carbimazole nous avons étudié ses complexes formés avec les métaux de transition choisis : le fer (II) et le cuivre (II) par deux approches : en solution et à l'état solide.

Pour l'étude en solution nous nous sommes basés sur l'utilisation de la spectroscopie UV-visible et de la voltampérométrie impulsionnelle (DPV).

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

V.3.1. Etude en solution

V.3.1.1. Etude en solution par spectroscopie UV-Visible

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

V.3.1.1.a. Mise en évidence de la formation du complexe Fe-CBZ

La technique utilisée pour mettre en évidence la formation du complexe Fe-CBZ, consiste à comparer les spectres d'absorption du CBZ et du Fe avec le spectre de leur complexe correspondant dans les mêmes conditions, sachant que la formation du complexe est accompagnée par une variation spectrale.

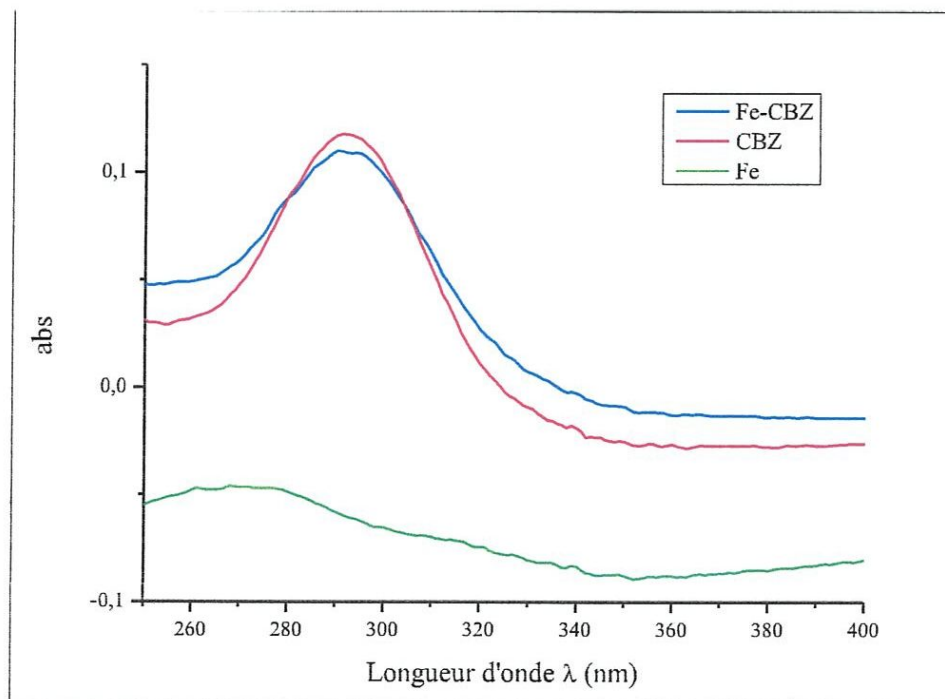


Figure V.4. Mise en évidence de la formation du complexe Fe-CBZ

La transparence du Fe fait qu'il n'absorbe pas dans le domaine de l'UV-Vis, contrairement au CBZ qui, d'après le spectre, absorbe bien dans cet intervalle, ce qui s'explique par la présence des différents groupes chromophores dans sa structure. Dans le cas du complexe le composé subit un effet hypochrome (diminution de l'intensité d'absorption), ce qui prouve clairement qu'il y'a complexation.

V.3.1.1.b. Détermination de la stœchiométrie

La détermination de la stœchiométrie du complexe Fe-CBZ a été effectuée par la méthode de Job.

C'est une méthode générale qui peut s'appliquer à de nombreuses techniques analytiques du moment que la mesure d'une propriété physique ou chimique permet d'avoir une image de la concentration du complexe formé en solution.

Le tracé de la courbe $\text{abs} = f(\text{FM}_{\text{Fe}})$ montre l'apparition d'un point d'inflexion à l'abscisse $\text{FM}_{\text{Fe}} = 0.33$, ce qui indique que le complexe est formé à une stœchiométrie 1 :2 [M:L].

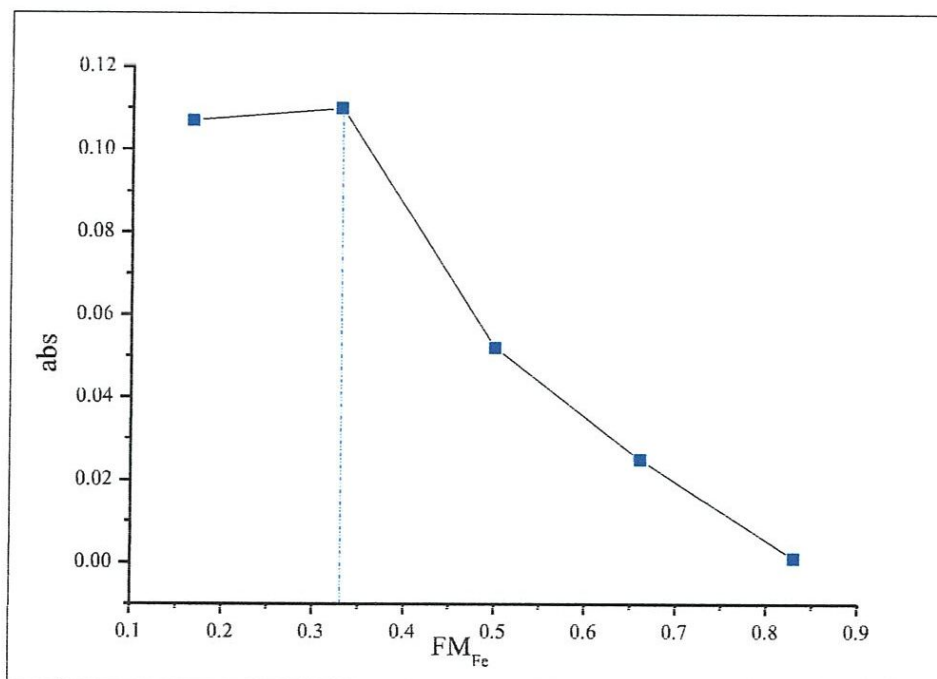


Figure V.5. Détermination de la stœchiométrie par la méthode de Job

V.3.1.1.c. Détermination de la constante de stabilité

Après avoir déterminé la stœchiométrie du complexe, nous avons évalué la constante de stabilité qui reflète la force de l'interaction entre les deux espèces (Fe/CBZ). Nous avons mesuré l'absorbance maximale due à l'interaction entre ces deux composés. Les spectres d'absorption ont été enregistrés à température ambiante.

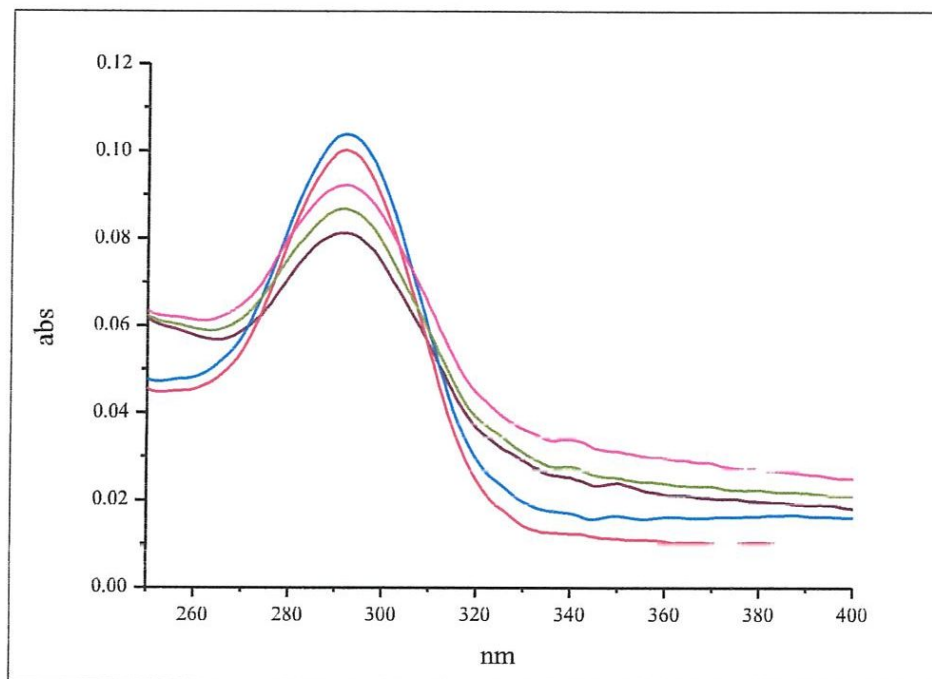


Figure V.6. Evolution des spectres d'adsorption pour la détermination de la constante de stabilité du complexe Fe-CBZ

L'étude de la stabilité du complexe Fe-CBZ pour une stœchiométrie 1 :2 est basée sur la méthode graphique de benessi-hildebrand [4], qui consiste à faire varier la concentration du métal tout en fixant celle du CBZ.

Pour déterminer la constante de stabilité, nous avons exprimé le rapport de la concentration du CBZ et l'absorbance maximale en fonction de l'inverse de la concentration du Fe, selon l'équation suivante :

$$\frac{[\text{CBZ}]}{A} = \frac{1}{K \cdot \epsilon} \cdot \frac{1}{[\text{Fe}]^2} + \frac{1}{\epsilon} \dots \dots \dots (1)$$

Avec:

[CBZ] : Concentration du CBZ

A : Absorbance maximale

K : Constante de stabilité pour une stœchiométrie 1 :2 [M:L]

La stœchiométrie du complexe formé est déterminée à partir des graphes, au point correspondant au changement de pente, représentant la variation de courant en fonction de V_M/V_L .

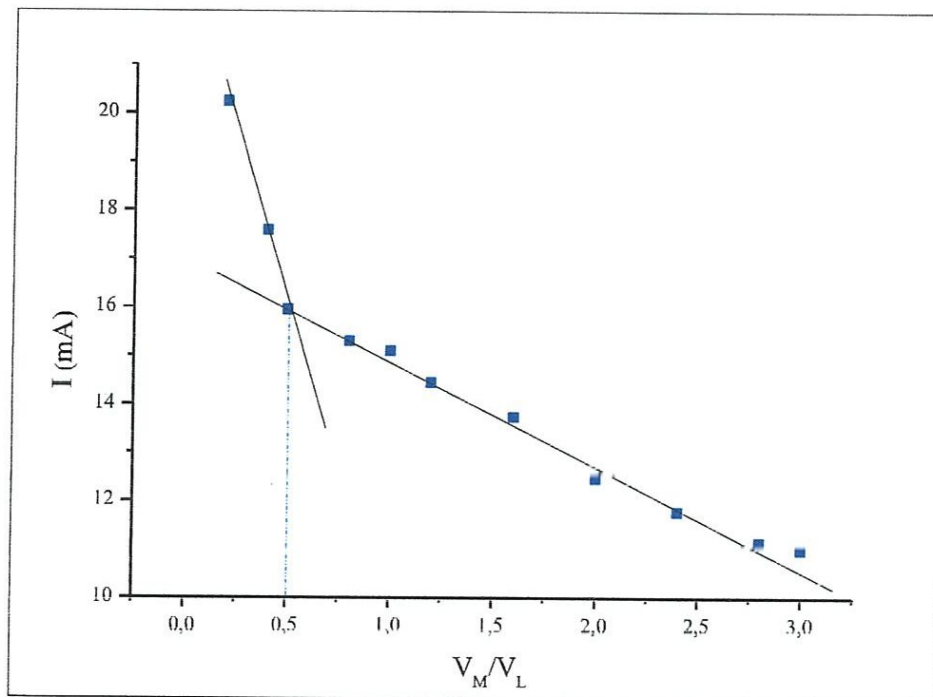


Figure V.9. Détermination de la stœchiométrie du complexe Fe-CBZ par la voltampérométrie impulsionnelle différentielle (DPV)

La figure V.9 représente les résultats obtenus de l'étude de la variation du courant en fonction du rapport métal/ligand (V_M/V_L) de la réaction de complexation du cation Fe^{2+} avec le ligand CBZ à l'aide de la méthode DPV.

Le graphique obtenu (Figure V.9) montre la diminution continue de façon linéaire de courant (I) de la solution avec l'augmentation du rapport V_M/V_L jusqu'à une certaine valeur, puis il y a eu changement de pente. Au point d'intersection des deux droites nous avons déterminé la stœchiométrie du complexe formé. Ces résultats indiquent que le complexe formé est de stœchiométrie 1:2 [M:L].

La stœchiométrie du complexe a été étudiée sous les conditions expérimentales établies par les méthodes des rapports molaires (déterminée par voltampérométrie) et des variations continues (déterminée par spectrométrie UV/visible). Les deux méthodes ont montré que la composition du complexe était 1:2 [M:L].

V.3.2. Etude 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 CBZ, le fer et le cuivre. Notre démarche consistait à comparer les différents résultats obtenus pour conclure à la bonne formation du complexe.

V.3.2.a. 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.

Initialement on note que le mélange est de couleur verte avec le fer et de couleur bleue avec le cuivre. Lors du chauffage à reflux il se forme un précipité marron rougeâtre pour le fer et gris pour le cuivre (Figure V.10).

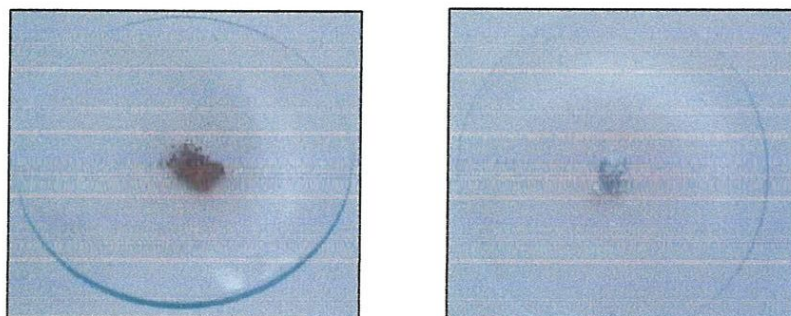


Figure V.10. Complexes Fe-CBZ (à gauche) et Cu-CBZ (à droite)

V.3.2.b. 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).

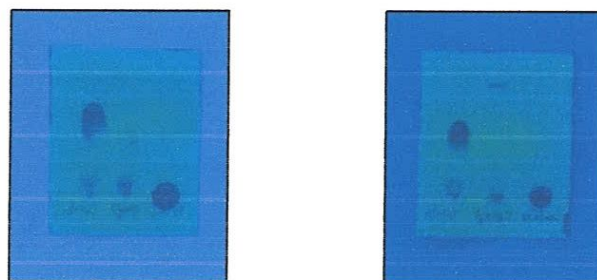


Figure V.11. Plaques CCM des complexes Fe-CBZ (à gauche) et Cu-CBZ (à droite)
sous lampe UV

L'analyse par CCM des complexes de fer et de cuivre montre des taches différentes de celles du carbimazole et des sels métalliques. Les rapports frontaux sont 0.48 et 0.88, respectivement pour le Fe-CBZ et le Cu-CBZ.

V.3.2.c. Température de fusion

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

Le tableau V.3 rassemble les propriétés physicochimiques du CBZ et de ses complexes.

Tableau V.3. Propriétés physicochimiques du CBZ et de ses complexes

Composé	Couleur	T _{fus} (°C)	Rf	Rendement(%)
CBZ	jaune pâle	120	0.66	96
Fe-CBZ	marron	>260	0.48	51
Cu-CBZ	gris	82	0.88	18

V.3.2.d. Caractérisation par Infrarouge

Les analyses infrarouges constituent un atout majeur pour la détermination de la nature des molécules organiques. Les spectres d'absorption dans l'infrarouge vont nous permettre de repérer les groupements fonctionnels de CBZ et d'accéder aux informations relatives à la formation des complexes Fe-CBZ et Cu-CBZ. Les spectres sont représentés sur les figures V.12 et V.13, respectivement.

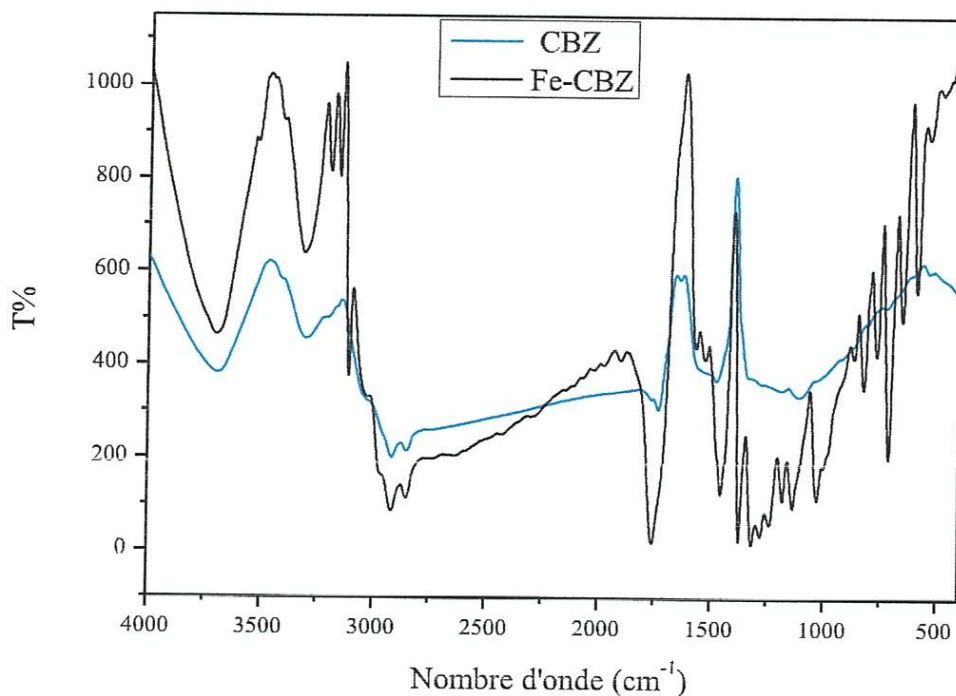


Figure V.12. Superposition des spectres IR du CBZ et du complexe Fe-CBZ

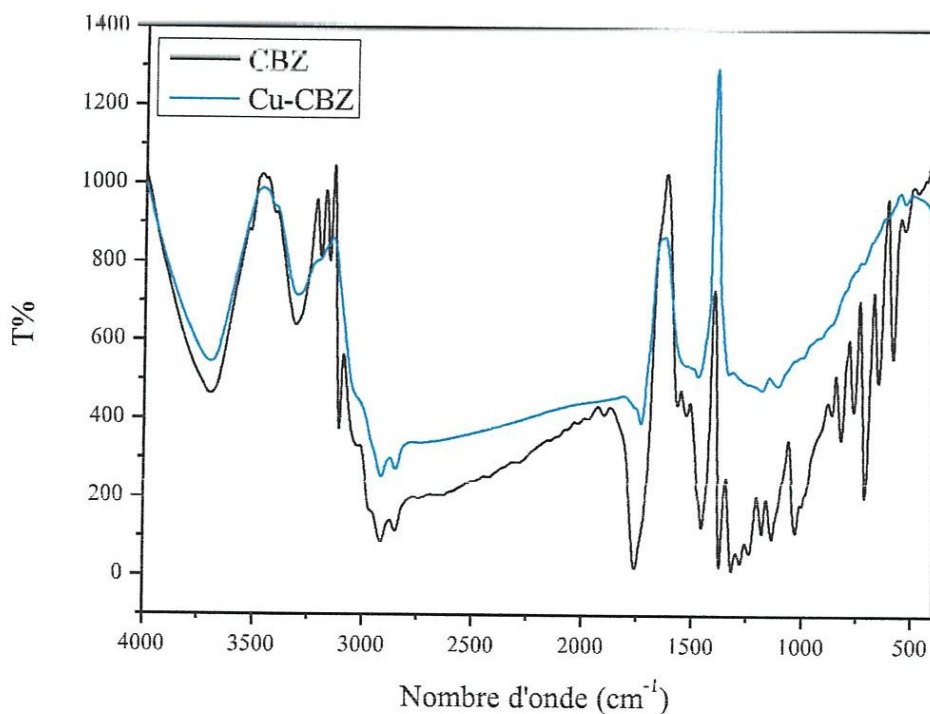


Figure V.13. Superposition des spectres IR du CBZ et du complexe Cu-CBZ

L'IR nous a permis de conclure à la bonne formation des complexes, en comparant les spectres IR des complexes avec celui du ligand correspondant.

En effet, suite à la complexation, on observe un déplacement de certaines bandes du ligand et apparition de nouvelles bandes de faibles intensités, indiquant que la coordination du ligand s'est effectuée avec le cation central.

V.4. Etude de l'hydrosolubilité

La manière la plus courante de caractériser le comportement d'un composé dans ce domaine est l'expression de son coefficient de partition entre l'octanol et l'eau. En effet le composé se répartit entre les deux liquides non miscibles en fonction de son affinité pour l'une et l'autre des deux phases. La détermination de Log P se fait par un calcul à l'aide des constantes hydrophobiques fragmentales.

Le LogP est égal au logarithme du rapport des concentrations de la substance étudiée dans l'octanol et dans l'eau.

$$\text{LogP} = \text{Log} (C_{\text{oct}}/C_{\text{eau}})$$

Cette valeur permet d'appréhender le caractère hydrophile ou hydrophobe (lipophile) d'une molécule. En effet, si LogP est positif et très élevé, cela exprime le fait que la molécule considérée est bien plus soluble dans l'octanol que dans l'eau, ce qui reflète son caractère lipophile, et inversement. Une valeur de LogP = 0 signifie que la molécule se répartit de manière égale entre les deux phases et $C_{\text{oct}}=C_{\text{eau}}$ [6].

Les résultats de l'étude de la détermination de l'hydrosolubilité du carbimazole et de ses complexes sont regroupés dans le tableau V.5.

Tableau V.4. Résultats de l'étude de la détermination de l'hydrosolubilité du carbimazole et de ses complexes

Composé	Absorbance		LogP
	Eau	Octanol	
CBZ	0.597	0.997	0.222
Complexe Cu-CBZ	1.221	1.031	-0.073
Complexe Fe-CBZ	0.829	0.813	-0.008

Les résultats obtenus (Tableau V.5) montrent que le carbimazole a un $\text{Log } p > 0$ et confirment ainsi le fait qu'il soit liposoluble.

L'hydrosolubilité du carbimazole, médicament antithyroïdien, objet de cette étude, se trouve améliorée suite à sa complexation avec le Fe et le Cu par diminution du $\text{Log } P$. On peut constater en plus de l'amélioration de l'hydrosolubilité que, cette dernière est plus importante pour le complexe formé avec le Cu par rapport au complexe formé avec le Fe.

V.5. Conclusion

Nous avons utilisé des métaux de transition (Cu et Fe) comme agents complexant pour la complexation du carbimazole, un antithyroïdien de synthèse ayant une activité antithyroïdienne très significative. L'étude structurale de ce médicament et de ses complexes potentiels se révèle être indispensable pour la compréhension du mécanisme de complexation. Les caractéristiques physico-chimiques et spectrales du carbimazole et de ses complexes en solution (mise en évidence, stœchiométrie et constante de stabilité) et à l'état solide (Rf, Pf et IR) nous ont permis d'élucider les structures propres des composés caractérisés et de conclure à la bonne formation des complexes de coordination.

D'autre part, les résultats de l'étude de la mesure de l'hydrosolubilité nous ont permis de confirmer que la formation des complexes de coordination permet d'améliorer l'hydrosolubilité du médicament étudié, et ont pu démontrer l'importance de la nature des métaux sur l'amélioration de l'hydrosolubilité.

V.6. Références

- [1]. G.A.Patani, E.J. LaVoie : J. Chem. Rev. 96: 3147-3176 , (1996).
- [2]. M. I. Al-Shadeedi, L. H. Samein, M. A. Shehab. Formulation and Evaluation of Carbimazole Orodispersible Tablet, ISSN- 0975-1491, (2013).
- [3]. M. G. El-Bardicy, Y. S. El-Saharty and M. S. Tawakkol. Bromometric Determination of Carbimazole. Talanta, 4:577-583, (1993).
- [4]. H. A. Benesi and J.H. Hildebrand. J. Am. Chem. Soc., 71, 2703, (1949).
- [5]. S. A. Tirmizi, F. H. Wattoo, M. Hamid , S. Wattoo , S. Sarwar , A. N. Memon ,A. BuxGhangro. Spectrophotometric Study of Stability Constants of Cimetidine–Ni (II) Complex at Different Temperatures. 5: 309–314, (2012).
- [6]. A. Carpy. Importance De La Lipophilie En Modélisation Moléculaire. Analysis Magazine. 18-21, (1999).

CONCLUSION
GENERALE

Conclusion générale

Les antithyroïdiens de synthèse sont des médicaments largement utilisés dans la prise en charge des hyperthyroïdies. Cependant leur faible hydrosolubilité conduit à la diminution de leur activité biologique.

Des recherches récentes ont montré que la complexation de molécules douées d'activité biologique avec les métaux de transition augmente considérablement leur activité biologique et par conséquent diminue leur toxicité.

Dans cet objectif, nous nous sommes attachés à la synthèse et la caractérisation d'une série de complexes de métaux de transition.

Pour ce fait, un antithyroïdien de synthèse, le carbimazole, a été choisi comme ligand complexant du fer, Fe (II), et du cuivre, Cu (II). Les complexes obtenus ont ensuite été caractérisés en utilisant diverses techniques physicochimiques et spectroscopiques classiques comme la spectroscopie infra-rouge et la spectroscopie UV visible et des techniques électrochimiques récentes comme la voltampérométrie impulsionnelle.

Dans un premier temps, le carbimazole a fait l'objet d'extraction du principe actif à partir d'une formulation médicamenteuse commercialisée. Le composé isolé a fait l'objet d'une étude détaillée en déterminant son point de fusion, son rapport frontal et son spectre infrarouge dans le but d'élucider sa structure.

Les complexes préparés ont été étudiés en solution par voltampérométrie impulsionnelle et spectroscopie UV-visible et à l'état solide par spectroscopie infrarouge. Chacune de ces caractérisations a apporté plusieurs éléments soutenant la thèse de la formation de complexes 1 :2 (M : L₂).

Une autre étude concernant la mesure de l'hydrosolubilité des complexes a été entreprise. Les résultats obtenus indiquent que la complexation agit en faveur de l'amélioration de l'hydrosolubilité.

L'étude de la formulation de molécules possédant une activité biologique et présentant des limites de solubilité et une activité biologique diminuée ouvre de nombreuses perspectives pour l'amélioration des propriétés physicochimiques.

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