

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

L1840 127



Spécialité : Chimie Physique

Présenté par : *BENMABROUK Marwa*

**ETUDE PHYSICOCHIMIQUE DES COMPLEXES DES
METAUX DE TRANSITION FER ET CUIVRE AVEC
L'ANTIHISTAMINIQUE COMMERCIALISE
LORATADINE**

Sous la Direction de :
Dr FISLI H

Juin 2018

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

Présenté par : BENMABROUK Marwa

**ETUDE PHYSICOCHIMIQUE DES COMPLEXES DES
METAUX DE TRANSITION FER ET CUIVRE AVEC
L'ANTIHISTAMINIQUE COMMERCIALISE
LORATADINE**

**Sous la Direction de :
Dr FISLI H**

Juin 2018

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé au sein du laboratoire de Chimie, département des sciences de la matière, à l'université 8 Mai 1945 de Guelma.

Je remercie très chaleureusement et exprime ma profonde gratitude à Dr FISLIH pour m'avoir encadrée. Pour sa disponibilité, sa rigueur, son assistance, sa patience, je la remercie pour la confiance qu'elle m'a accordée pendant toute la réalisation de ce travail.

Je tiens à remercier Dr CHLAGHMIA Mohamed Lyamine (laboratoire d'analyses industrielles et génie des procédés LAIGM) pour la réalisation des analyses voltamétriques et Pr NIGRIS (LAIGM) pour la réalisation des analyses de spectroscopie infrarouge.

Je remercie également le Pr Merdes Rachid, directeur du laboratoire de chimie appliquée LCA, pour les analyses UV-visible.

Je remercie également mes collègues (Nour, Bouthayna, Zineb et Imen) de m'avoir supportée toutes ces années et pour tous les moments partagés.

J'exprime toute ma reconnaissance à mes parents, mes sœurs et mon frère pour m'avoir soutenue durant toutes mes années d'étude et tous les sacrifices qu'ils ont consentis pour moi. Sans eux rien n'aurait été possible.

TABLE DE MATIERE

Résumé	I
TABLE DE MATIERE	IV
LISTE DES ABREVIATIONS	VIII
LISTE DES FIGURES	IX
LISTE DES TABLEAUX	II
Introduction générale	1
Chapitre I	
ALLERGIE	
I.1. INTRODUCTION	4
I.2. ALLERGIE	4
I.3. MECANISME DE LA REACTION ALLERGIQUE	5
I.3.1. Sensibilisation : premier contact	
I.3.2. Réaction allergique (contact ultérieur)	
I. 4. CAUSES	5
I. 5. SYMPTOMES	5
I. 6. DIFFERENTS TYPES D'ALLERGIES	6
I.6.1. Allergies respiratoires	
<i>I.6.1.1. Types de rhinite</i>	
<i>I.6.1.2. Conséquences</i>	
<i>I.6.1.3. Symptômes de l'asthme allergique</i>	
I.6. 2. Allergies cutanées	6
I.6.3. Allergies alimentaires	7
I.6.4. Allergies médicamenteuses	7
I.6.5. Allergies aux venins	
I.7. REFERENCES	

3. ACTION DE L'HISTAMINE	13
4. ANTIHISTAMINIQUES DE SYNTHÈSE	13
4.1 Développement	14
<i>4.1.1. Antihistaminiques de première génération</i>	14
<i>4.1.1.1. Classification</i>	14
<i>4.1.1.2. Caractéristiques</i>	18
<i>4.1.2. Antihistaminiques de deuxième génération</i>	18
<i>4.1.2.1. Classification</i>	18
<i>4.1.2.2. Caractéristiques</i>	19
5. REFERENCES	20

Chapitre 3

COMPLEXES DE METAUX DE TRANSITION

1. DEFINITION D'UN COMPLEXE METALLIQUE	21
2. METAUX DE TRANSITION	21
3. LIGANDS	22
3.1. Définition d'un ligand	22
3.2. Types de ligands	22
<i>3.2.1. Ligands de type X</i>	22
<i>3.2.2. Ligands de type L</i>	23
<i>3.2.3. Ligands de type Z</i>	24
4. CARACTERISTIQUES D'UN COMPLEXE DE TRANSITION	24
5. STABILITE DES COMPLEXES DE COORDINATION	25
6. METHODES DE CARACTERISATION DES COMPLEXES	25
7. APPLICATIONS DES COMPLEXES	25
7.1 Catalyse	25
7.2 Médecines	26
8. REFERENCES	27

Chapitre 4

TECHNIQUES ET MISE EN ŒUVRE EXPERIMENTALE

1. TECHNIQUES ET APPAREILLAGE UTILISES	28
---	----

1.1. Chromatographie sur couche mince (CCM)	28
1.2. Spectroscopie d'absorption ultra-violette-visible (UV-Vis)	29
1.3. Spectroscopie d'absorption Infrarouge	30
1.4. Voltamétrie	31
1.5. Point de fusion	32
2. MODES OPERATOIRES	33
2.1. Extraction liquide -liquide	33
2.2. Séchage et filtration	34
2.3. Evaporation du solvant	34
2.4. Etude en solution	35
2.4.1. Mise en évidence	35
2.4.2. Détermination de la stœchiométrie	36
2.4.2.1. Méthode des variations continues ou de Job (par spectroscopie UV-Vis)	36
2.4.2.2. Méthode des rapports molaires (par voltamétrie)	37
2.4.3. Détermination de la constante de stabilité	37
2.5. Etude à l'état solide	38
2.6. ETUDE DE L'HYDRO SOLUBILITE	39
3. REFERENCES	40

Chapitre 5

EXTRACTION, PREPARATION ET CARACTERISATION DE L'ANTIHISTAMINIQUE DE SYNTHESE LORATADINE ET DE SES COMPLEXES DE METAUX DE TRANSITION

1. INTRODUCTION	41
------------------------	----

2.CARACTERISATION DE LA LORATADINE	41
3.CARACTERISATION DES COMPLEXES DESMETAUX DE TRANSITION	44
3.1.Etude en solution	44
<i>3.1.1.Mise en évidence de la formation du complexe Fe-LOR</i>	44
<i>3.1.1.1.En utilisant la spectroscopie UV-Visible</i>	44
<i>3.1.1.2.En utilisant la voltamétrie</i>	45
<i>3.1.2.Détermination de la stœchiométrie</i>	46
<i>3.1.2.1.Méthode des variations continues (par UV-Visible)</i>	46
<i>3.1.2.2.Méthode des rapports molaires (par voltamétrie)</i>	47
<i>3.3.1.Détermination de la constante de stabilité (par UV-Visible)</i>	49
3.2. Etude à l'état solide	51
4. DETERMINATION DE L'HYDROSOLUBILITE	53
5.CONCLUSION	55
6. REFERENCES	56
CONCLUSION GENERAL	57

LISTE DES ABREVIATIONS

IgE	Immunoglobulines E
OMS	Organisation Mondiale de la santé
CCM	Chromatographie a couche mince
IR	Infrarouge
UV-Vis	Ultra-Violet Visible
LOR	Loratadine
Fe-LOR	Complexe Fer-loratadine
Cu-LOR	Complexe cuivre-loratadine
FM_{Métal}	Fraction molaire du métal

LISTE DES FIGURES

Chapitre 1

Figure 1.1. Phase de sensibilisation	5
Figure 1.2. Réaction allergique	6

Chapitre 2

Figure 2.1. Structure de l'histamine	12
Figure 2.2. Structure de l'antergan	14
Figure 2.3. Structure générale des éthers d'aminoalkyle et exemple de médicament : Bendylate	14
Figure 2.4. Structure générale des éthylènediamines et exemple de médicament :Dorantamin	15
Figure 2.5. Structure générale des pipérazines et exemple de médicament : Marezine	15
Figure 2.6. Structure générale des propylamines et exemple de médicament : Alermine	16
Figure 2.7. Structure générale des phénothiazines et exemple de médicament : Fellozine	16
Figure 2.8. Structure générale des dibenzocycloheptènes / heptanes	17
Figure 2.9. Structures d'antihistaminiques de seconde génération	18

Chapitre 3

Figure 3.1. Relation entre le ligand X et le métal	23
Figure 3.2. Ligand de type X	23
Figure 3.3. Relation entre le ligand L et le métal	23
Figure 3.4. Relation entre le ligand Z et le métal	24
Figure 3.5. Exemples de complexes utilisés dans le traitement du cancer	26

Chapitre 4

Figure 4.1. Spectrophotomètre UV-Visible à double faisceau Shimadzu model UV 1800	30
Figure 4.2. Quelques domaines d'absorption correspondant à divers types de liaisons chimiques. Les nombres d'ondes sont exprimés en cm^{-1}	31
Figure 4.3. Spectromètre IR de type Perkin-Elmer FT-IR spectrometer	31
Figure 4.4. Montage expérimental utilisé pour les mesures voltamétriques	32

Figure 4.5. Banc Kofler HEIZBANK type WME	33
Figure 4.6. les étapes de l'extraction liquide-liquide.	34
Figure4.7. Evaporation du solvant à l'aide d'un évaporateur rotatif (rotavap.)	35
Figure4.8. Synthèse du complexe Fe-LOR	39

Chapitre 5

Figure 5.1. Structure chimique de la LORATADINE (médicament Allertine)	41
Figure 5.2. Etapes de l'extraction de la loratadine	42
Figure 5.3. Mise en évidence de la formation du complexe Fe-LOR par UV-Visible	45
Figure 5.4. Mise en évidence de la formation du complexe Fe-LOR par Voltamétrie impulsionnelle différentielle.	46
Figure 5.5. détermination de la stœchiométrie du complexe Fe-LOR par la méthode des variations continues.	47
Figure 5.6. Détermination de la stœchiométrie du complexe Fe-LOR par la méthode des rapports molaires	48
Figure 5.7. Evolution des spectres d'absorption de la LOR lors de la détermination de la constante de stabilité du complexe	49
Figure 5.8. Détermination de la constante de stabilité	50
Figure 5.9. Superposition des spectres IR de la LOR (noir) et du complexe Fe-LOR (rouge)	52
Figure 5.10. Superposition des spectres IR du LOR (noir) et du complexe Cu-LOR (rouge)	53

LISTE DES TABLEAUX

Chapitre 4

Tableau 4.1. Détermination de la stœchiométrie par la méthode de job	36
Tableau 4.2. Détermination de la stœchiométrie par la méthode des rapports molaires	37
Tableau 4.3. Détermination de la constante de stabilité	38

Chapitre 5

Tableau 5.1. Dénominations de l'antihistaminique de synthèse étudié	42
Tableau 5.2. Propriétés physicochimiques et spectrales du produit isolé et de la loratadine pure (issues de la littérature)	43
Tableau 5.3. Propriétés physicochimiques de la loratadine et de ses complexes	51
Tableau 5.4. Résultats des mesures de l'hydrosolubilité de la loratadine et de ses complexes	54

INTRODUCTION GENERALE

Le terme « d'allergie » a été initialement employé par Von Pirquet dès 1906, mais c'est à Coca et Cooke que l'on doit, pour la première fois en 1911, la première description de la « maladie allergique » : il s'agit d'une réaction différente, parce qu'exagérée et nocive de l'organisme, envers une substance après sensibilisation antigénique ; celle-ci est spontanée, déterminée par certaines substances selon des modes d'introduction variés (inhalation, ingestion, contact cutané, injection). Elles sont observées dans un type de population dit « allergique ». [1]

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) classe l'allergie au quatrième rang des affections chroniques dans le monde, alors qu'il y a deux décennies, elle était au sixième rang. Elle pourrait bien passer au troisième rang dans la prochaine décennie car les allergies sont en constante augmentation dans le monde [2].

Parmi les modalités thérapeutiques utilisées pour le traitement des allergies notre choix s'est porté sur les antihistaminiques de synthèse. Les antihistaminiques oraux sont considérés comme efficaces. Ce sont la classe la plus étudiée de médicaments à usage systémique avec une efficacité prouvée.

Cependant, les antihistaminiques de synthèse sont des molécules peu hydrosolubles, 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 ce but, 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 la loratadine, un antihistaminique de synthèse comme ligand.

Ainsi et dans le cadre de l'amélioration des propriétés physicochimiques de la loratadine, 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 principe actif

loratadine, la préparation et l'étude physicochimique (identification et caractérisation) de ses complexes de coordination et finalement l'évaluation de l'hydrosolubilité.

Ce mémoire sera divisé en trois grandes parties en plus de l'introduction et de la conclusion générale. La première partie va consister en une mise au point bibliographique, en trois chapitres, qui exposent de manière non exhaustive des généralités sur l'allergie, les antihistaminiques de synthèse et les complexes de coordination, respectivement. La deuxième partie rendra compte des protocoles expérimentaux que nous avons menés. Enfin, dans la dernière partie seront exposés les travaux réalisés et la discussion des résultats obtenus.

REFERENCES

- [1] Vervloet D., Magnan A. Traité d'allergologie. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2003
- [2] Collège des enseignants d'immunologie des universités de langue française. Allergies et hypersensibilité de type I chez l'enfant et chez l'adulte : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes thérapeutiques. Campus.cerimes.fr, 2011
- [3] Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeny P.J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Delivery Rev.* 23: 3-25 (1997)
- [4] Singel,H.(Ed.),Dekker: Metal Ions in Biological SystemsVol-14(1982)

Chapitre 1

ALLERGIE

Chapitre 1.

ALLERGIE

1. INTRODUCTION [1]

Dans un nombre conséquent et toujours croissant de pays industrialisés, l'allergie est un véritable phénomène de société émergent. En 1980, 10 % de la population en souffrait de l'allergie, en 1999 plus de 30 %, maintenant l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) classe les allergies au 4e rang des maladies chroniques dans le monde. Plus inquiétant encore, l'organisation estime que, d'ici à 2050, une personne sur deux sera allergique.

2. ALLERGIE

L'**allergie** est un phénomène d'exagération pathologique de la réponse immunitaire, en particulier la réaction inflammatoire, face à un antigène généralement étranger à l'organisme- on parle plus précisément d'**allergène** dans le cas de l'allergie. Il s'agit d'une forme d'hypersensibilité.

3. MECANISME DE LA REACTION ALLERGIQUE [2]

Le phénomène biologique conduisant au développement d'une allergie se réalise à partir de 2 phases successives : une phase initiale de « sensibilisation » asymptomatique (sans symptôme) et une 2^e phase de « réaction allergique » symptomatique (avec symptômes).

3.1. Sensibilisation : premier contact

Cette phase commence au moment où l'individu entre pour la première fois en contact avec l'allergène. Celui-ci est alors reconnu et considéré comme une substance dangereuse par certaines cellules du système immunitaire présentes en grande quantité au niveau de la peau et des muqueuses. Ces cellules vont présenter l'allergène à leur surface et permettre la production d'Immunoglobulines E (IgE) par d'autres cellules.

Par conséquent, les individus allergiques produisent de grandes quantités d'anticorps IgE en réponse à des allergènes (qui ne déclencheraient pas de réponses IgE chez le sujet sain).

Les IgE vont rapidement passer dans le sang et aller se fixer sur des cellules appelées mastocytes qui siègent notamment au niveau de la peau et des muqueuses (localisations où les allergènes sont susceptibles de pénétrer).

Ainsi, chez un individu allergique, les mastocytes sont recouverts d'anticorps IgE spécifiques du ou des antigènes auxquels il est allergique.

Ce processus de liaison des IgE est appelé « sensibilisation », car il rend les mastocytes sensibles à une activation en cas de rencontre ultérieure avec le même antigène. Cette première phase est muette, c'est-à-dire que le sujet en phase de sensibilisation est asymptomatique (Figure 1.1).

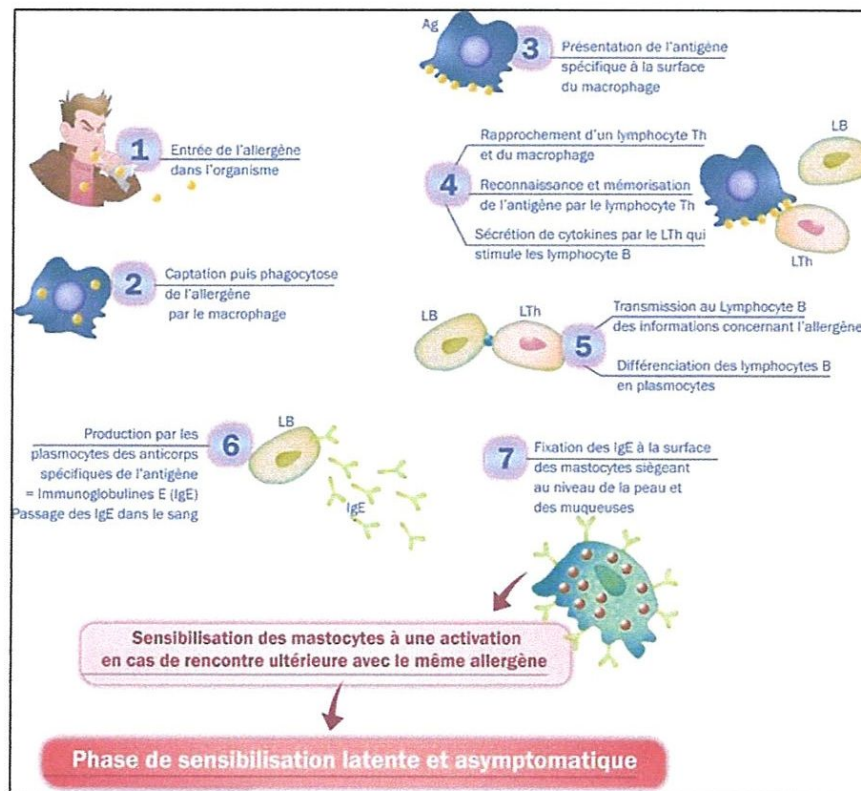


Figure 1.1. Phase de sensibilisation

3.2. Réaction allergique (contact ultérieur)

Lors d'un contact ultérieur entre l'allergène et l'organisme « sensibilisé », l'allergène va se fixer sur les IgE présents à la surface des mastocytes, provoquant l'activation des mastocytes.

On observe alors la libération de l'histamine et de médiateurs de l'inflammation (Figure 1.2).

L'histamine joue un rôle clé dans la réaction allergique. Lors de manifestations allergiques, elle exerce ses effets en se fixant principalement sur les récepteurs H1 présents dans un certain nombre d'organes :

- Dans le nez, l'histamine augmente l'œdème et l'obstruction, provoque démangeaisons et éternuements et déclenche des sécrétions de mucus (nez qui coule).
- Dans la peau, elle provoque érythème et œdème et démangeaisons.
- Dans les poumons, elle agit en provoquant une bronchoconstriction.

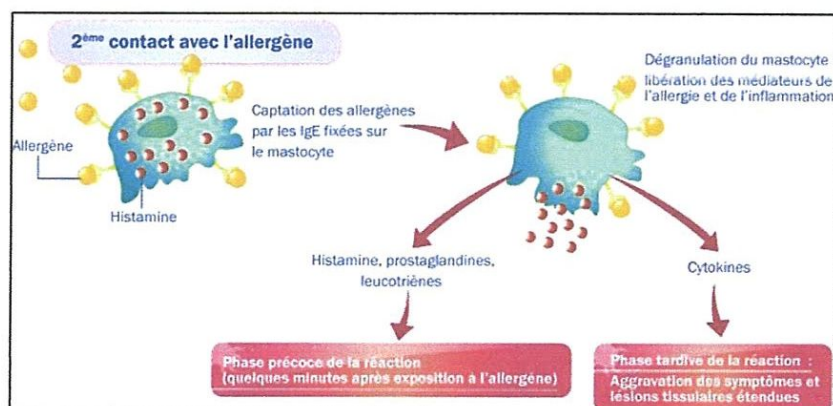


Figure.1.2. Réaction allergique

4. CAUSES [3]

Les allergies sont dues soit à un terrain atopique chez des sujets prédisposés génétiquement, on parle alors d'atopie, soit à divers allergènes, comme les poils de chat.

Dans le cas d'un terrain atopique, on observe généralement une prédisposition héréditaire de la personne, avec des antécédents familiaux d'allergies. Dans ce cas, de très faibles quantités d'allergène suffisent pour déclencher une allergie.

5. SYMPTOMES [3]

Les allergies apparaissent sous plusieurs formes. Ces manifestations peuvent être cutanées (urticaire et eczéma), respiratoires (rhinite allergique, asthme), ou ophtalmologiques (conjonctivite). Cependant, les conséquences peuvent parfois être beaucoup plus graves, puisque des allergies sont à l'origine de chocs anaphylactiques ou d'œdèmes de Quincke (gonflements très rapide et soudain de la peau).

6. DIFFERENTS TYPES D'ALLERGIES [4-6]

6.1. Allergies respiratoires

Elles se manifestent essentiellement par la rhinite allergique, avec nez bouché, démangeaisons, nez qui coule, éternuements fréquents, perte d'odorat, etc.

6.1.1. Types de rhinite

- la rhinite allergique dite « persistante » : au-delà de quatre jours et de quatre semaines par an. Elle est due à des allergènes que l'on trouve dans notre environnement ;
- la rhinite allergique dite « intermittente » : durée inférieure à quatre jours par semaine ou quatre semaines par an. Elle est surtout liée aux pollens qui arrivent au printemps.

6.1.2. Conséquences

- troubles du sommeil,
- troubles de l'humeur,
- problèmes de concentration,
- perturbations de la vie professionnelle, familiale ou sociale.

Les allergies respiratoires peuvent également se manifester à travers l'asthme, avec crise d'étouffement et des sifflements. Ces allergies sont essentiellement dues à des contacts respiratoires avec des « allergènes » comme les pollens, les acariens domestiques, les moisissures et les animaux.

6.1.3. Symptômes de l'asthme allergique

- des difficultés à respirer,
- un essoufflement après un effort ou un fou rire,
- une respiration sifflante,
- une sensation d'étouffement (oppression dans la poitrine),
- une toux sèche et irritante.

La conjonctivite allergique est aussi une forme d'allergie respiratoire. Elle peut être provoquée par les pollens, certains produits comme les gouttes ophtalmiques, les poussières, etc. Elle n'est pas contagieuse. Cette manifestation allergique est souvent associée à d'autres (rhinite ou asthme). Les allergènes en cause sont les acariens, les poils ou plumes d'animaux, fleurs colorées ou plantes à bulbes et certains cosmétiques

6.2. Allergies cutanées

Elles se manifestent soit sous forme d'urticaire avec des éruptions de plaques rouges ou rosées, lisses entraînant de fortes démangeaisons, soit de l'eczéma avec peau sèche, rougeurs, démangeaisons parfois saignements et croûtes. Lorsque l'urticaire affecte les extrémités corporelles (pieds, mains, etc.), elle a l'aspect d'un gonflement important appelé « œdème de Quincke ».

Les causes des urticaires allergiques sont multiples : allergie à des médicaments, à des aliments, au contact de certaines substances animales ou végétales.

Pour les eczémas, là aussi les causes sont variées ; soit identiques à celles de l'urticaire, soit liées à des contacts avec certains métaux (bijoux

fantaisie), cosmétiques, résines, colles, éventuellement introduits dans la peau (tatouages), etc.

6.3. Allergies alimentaires

Leurs symptômes sont cutanés (urticaire, œdème, eczéma), respiratoires (asthme), digestifs (diarrhée, douleurs abdominales) ou systémiques et parfois sévères allant jusqu'au « choc anaphylactique».

Les aliments ou additifs responsables des allergies alimentaires sont nombreux :

- chez l'enfant : l'œuf, l'arachide, le lait, le poisson de façon prépondérante ;
- chez l'adulte certains fruits (kiwi, banane, avocat, pomme, pêches, etc.) ou légumes, le groupe des noix (amande, noix, noisettes, etc.) mais aussi œufs, crustacés, arachides (cacahuètes, huile d'arachide...) et condiments, etc.

Ils font l'objet d'études de plus en plus approfondies. Aux États-Unis, les chercheurs bio-statisticiens constatent que 90 % des allergies alimentaires reconnues peuvent être imputées à huit catégories génériques de produits alimentaires, soit par ordre de fréquence : arachides, blé, lait de vache, noix, fruits de mer, œufs, soja, poissons.

6.4. Allergies médicamenteuses

Presque tous les médicaments peuvent causer des allergies (cutanées, respiratoires, digestives mais aussi parfois atteinte du foie, des poumons, de reins et des cellules sanguines). Citons comme responsables fréquents les antibiotiques, les sulfamides, les anti-inflammatoires, les produits utilisés en radiologie ou en anesthésie.

À mentionner l'allergie au latex (gants des chirurgiens, sondes utilisées) pouvant être responsable d'une allergie au cours d'une intervention chirurgicale.

6.5. Allergies aux venins

Les venins en cause sont surtout ceux de guêpes, frelons, abeilles. Elles se traduisent souvent par de fortes réactions très localisées autour du point de piqûre, mais peuvent éventuellement déclencher des réactions généralisées sévères.

Après ce bref rappel sur les allergies, le chapitre suivant présentera les différentes options thérapeutiques pour les affections allergiques et particulièrement les antihistaminiques de synthèse considérés comme les meilleurs médicaments antiallergiques.

Chapitre 2

ANTI HISTAMINIQUES

DE SYNTHÈSE

Chapitre 2.

ANTIHISTAMINIQUES DE SYNTHÈSE

1. INTRODUCTION

Il existe de nombreux médicaments qui permettent de lutter contre les différentes manifestations de l'allergie :

- les décongestionnants,
- les antileucotriènes,
- les corticoïdes ou
- les antihistaminiques.

Les antiallergiques antihistaminiques sont les plus utilisés, ils ont la faculté d'agir spécifiquement sur une molécule qui intervient de façon prépondérante dans les mécanismes d'inflammation et d'allergie : l'histamine

2. HISTAMINE

L'**histamine**, amine naturelle découverte en 1910 par Dale, est une molécule de signalisation du système immunitaire, de la peau, de l'estomac et du cerveau des vertébrés. C'est un médiateur chimique synthétisé par les mammifères dans de nombreux organes.

D'un point de vue chimique, l'histamine est la 2-(4-imidazolyl)éthylamine et a pour formule $C_5H_9N_3$ (Figure2.1). C'est une amine hydrophile [1].

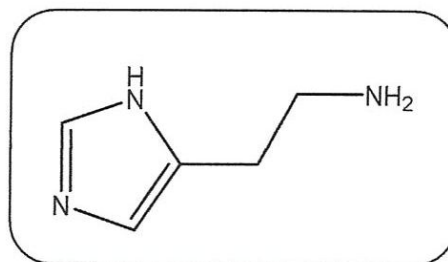


Figure2.1. Structure de l'histamine

3. ACTION DE L'HISTAMINE [2]

L'action de l'histamine est attribuée à l'activation de deux types de récepteurs, les récepteurs H1 et H2.

Selon les récepteurs qu'elle active, l'histamine provoque une réponse immunitaire, une sécrétion de suc gastrique et d'acide chlorhydrique, un relâchement des petites artères, une contraction des bronches et des muscles de l'intestin, une accélération de la fréquence cardiaque (tachycardie), un relâchement des contractions de l'utérus. Elle est en outre responsable du prurit (démangeaison de la peau). Dans le système nerveux central, elle assure le maintien de l'état de veille.

4. ANTIHISTAMINIQUES DE SYNTHÈSE [3]

Les antihistaminiques apparaissent dans 90% des prescriptions et constituent donc le premier traitement chez l'adulte et l'enfant pour le traitement symptomatique de diverses manifestations allergiques cutanées ou muqueuses.

Dans l'usage général, le terme antihistaminique désigne uniquement les antagonistes des récepteurs H1, appelés antihistaminiques H1.

Les antihistaminiques de synthèse constituent un large groupe de substances chimiquement hétérogènes, qui inhibent les effets de l'histamine.

Dans les années 1937-1939, D. Bovet et A. M. Staub ont étudié les premiers corps synthétiques doués de propriétés antihistaminiques. B. Halpern a découvert, en 1942, une série de dérivés de polyméthylène diamine, parmi lesquels le plus actif a été l'antergan (Figure 2.2), qui fut le premier antihistaminique utilisé avec succès en thérapeutique ; puis, en 1945, Halpern a montré les propriétés pharmacologiques et thérapeutiques très remarquables des dérivés de la phénothiazine, dont le représentant le mieux connu est le phénergan.

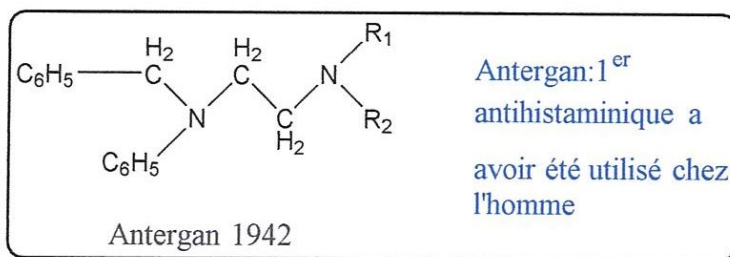


Figure 2.2. Structure de l'antergan

4.1. Développement [4-6]

Selon leur puissance et leurs effets secondaires, l'on distingue les antihistaminiques de première génération de ceux de seconde génération, doués de propriétés antihistaminiques plus puissantes.

4.1.1. Antihistaminiques de première génération

4.1.1.1. Classification

Les antihistaminiques de première génération peuvent être classés en plusieurs familles:

- les éthers d'aminoalkyle de structure générale suivante (Figure 2.3):

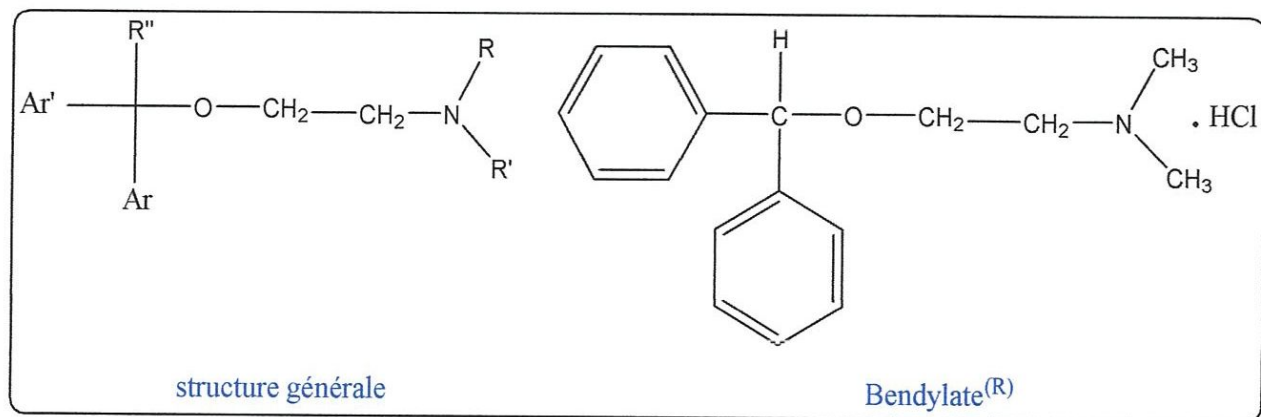


Figure 2.3. Structure générale des éthers d'aminoalkyle et exemple de médicament : Bendylate

- les éthylènediamines : Tous les composés de cette série sont des diaryléthylènediamines simples de structure générale suivante (Figure 2.4):

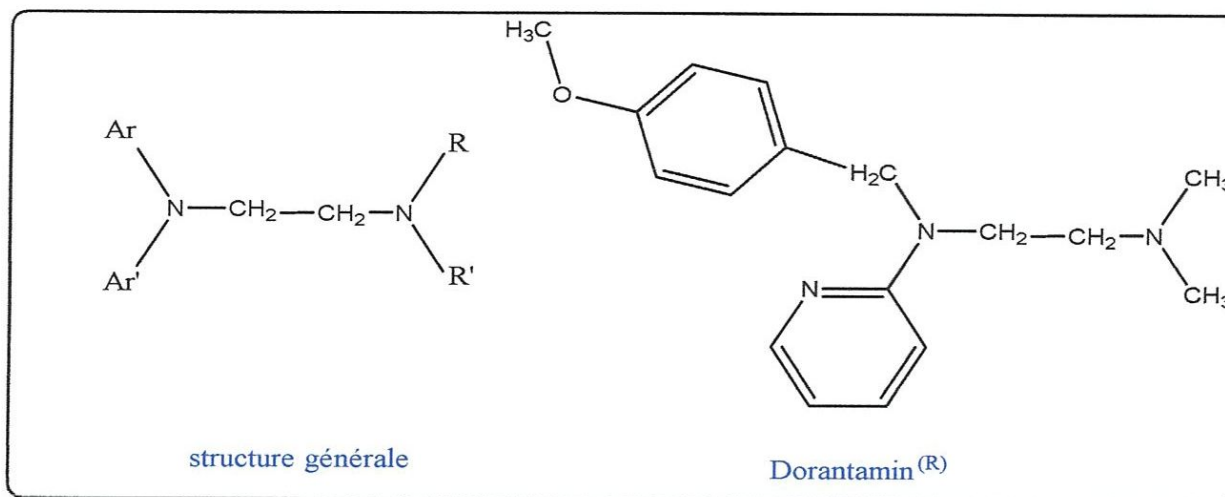


Figure 2.4. Structure générale des éthylènediamines et exemple de médicament :Dorantamin

- les pipérazines (cyclizines) dont la structure générale est (Figure 2.5):

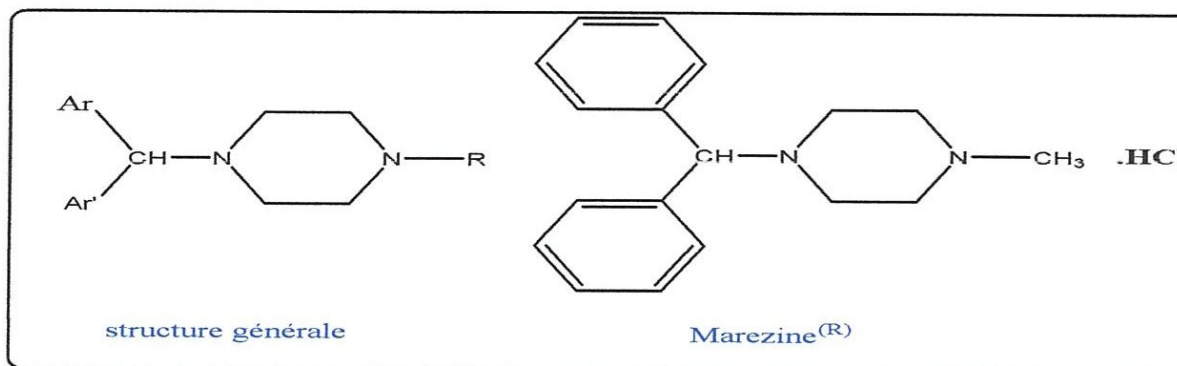


Figure 2.5. Structure générale des pipérazines et exemple de médicament :Marezine

- les propylamines (dérivés monoaminopropylés), de structure générale(Figure ? 6):

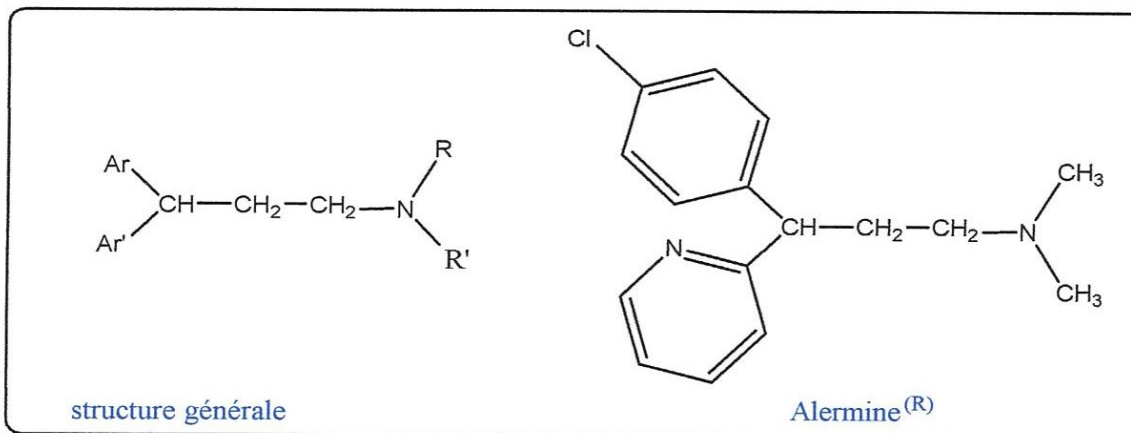


Figure 2.6. Structure générale des propylamines et exemple de médicament : Alermine

- les phénothiazines:

À partir du milieu des années 1940, plusieurs médicaments antihistaminiques ont été découverts à la suite du pontage des unités aryles d'agents apparentés aux éthylènediamines. La recherche d'antipaludéens efficaces a conduit à l'étude de dérivés de phénothiazine dans lesquels l'entité de pontage est le soufre (Figure 2.7). Lors d'essais subséquents, on a découvert que la classe de médicaments à base de phénothiazine avait non seulement une activité antihistaminique, mais également un profil pharmacologique propre, considérablement différent de celui des éthylènediamines. Ainsi commença l'ère de l'agent psychothérapeutique utile.

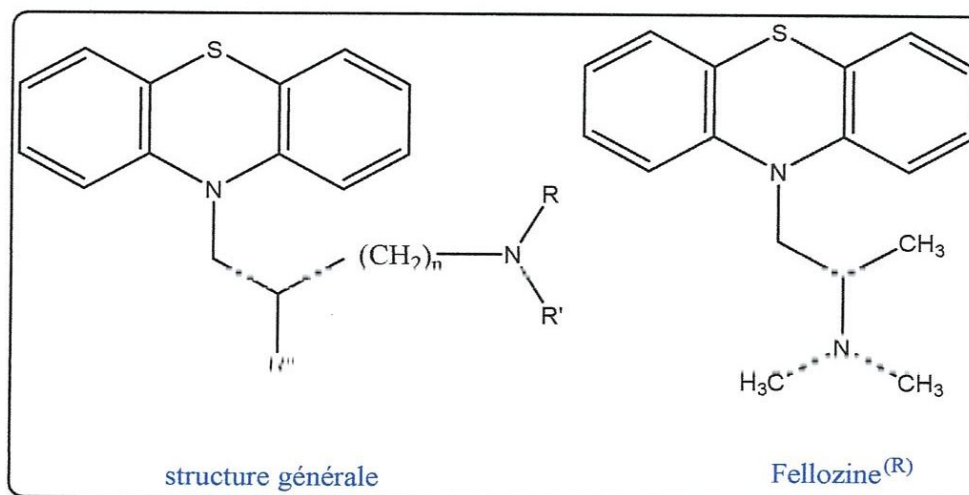


Figure 2.7. Structure générale des phénothiazines et exemple de médicament : Fellozine

Les dérivés de phénothiazine qui présentent des actions antihistaminiques thérapeutiquement utiles contiennent un atome de carbone à deux ou trois atomes de carbone, une chaîne alkyle ramifiée entre le système cyclique et l'atome d'azote terminal. Ceci diffère significativement de la série des antipsychotiques à base de phénothiazine dans laquelle une chaîne propyle non ramifiée est requise. Les phénothiazines avec un pont de trois atomes de carbone entre les atomes d'azote sont plus puissants *in vitro*. De plus, contrairement aux antipsychotiques à phénothiazine, l'anneau hétérocyclique des antihistaminiques est non substitué.

- les dibenzocycloheptènes / heptanes :

Les antihistaminiques dibenzocycloheptène et heptane peuvent être considérés comme des analogues de phénothiazine dans lesquels l'atome de soufre a été remplacé par un groupe vinylique isostérique (cyproheptadine) ou un pont éthyl saturé (azatadine), et l'azote du cycle remplacé par un atome de carbone sp^2 (Figure 2.8). Les deux membres de cette série sont étroitement liés dans la structure.

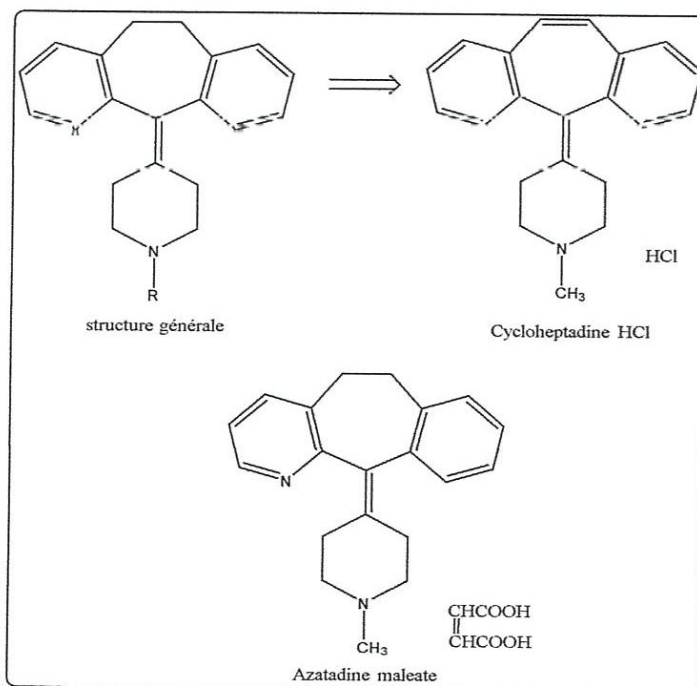


Figure 2.8. Structure générale des dibenzocycloheptènes / heptanes

4.1.1.2. Caractéristiques

Les antihistaminiques de première génération sont :

- efficaces contre la réaction allergique ;
- induisent de la somnolence ;
- présentent un effet antinaupathique pour certains ;
- une faible sélectivité pour certains récepteurs de l'histamine ;
- et traversent la barrière hémato-encéphalique.

4.1.2. Antihistaminiques de deuxième génération

Les antihistaminiques de deuxième génération sont plus similaires pharmacologiquement que structurellement.

4.1.2.1. Classification

Les antihistaminiques de deuxième génération (Figure 2.9), peuvent être classés en:

- 1- Antihistaminiques de deuxième génération de pipéridine.
- 2- Antihistaminiques de deuxième génération de pipérazine.
- 3- Antihistaminiques de deuxième génération de pyrrolidine.

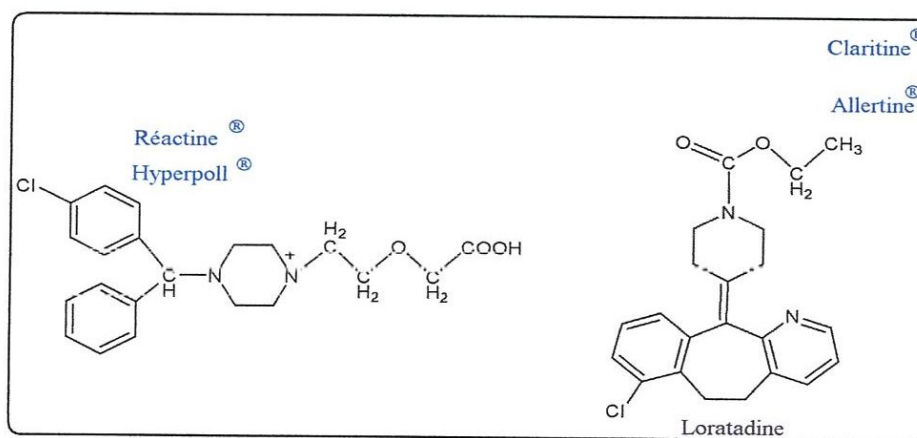


Figure 2.9. Structures d'antihistaminiques de seconde génération

Chapitre 3

COMPLEXES DES

METAUX DE

TRANSITION

Chapitre 3.**COMPLEXES DES METAUX DE TRANSITION****1. DEFINITION D'UN COMPLEXE METALLIQUE [1]**

Un complexe métallique est constitué d'un ion métallique central sur lequel viennent se fixer un certain nombre de molécules neutres ou d'ions, appelés ligands.

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.

2. METAUX DE TRANSITION [2]

Les métaux de transition ont été ainsi appelés parce qu'ils semblent assumer la transition entre les éléments à caractères métalliques très prononcés et les non-métaux. Dans le tableau de Mendeleïev, ils constituent un pont entre les deux classes d'éléments.

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. La liaison de coordination est une mise en commun d'une ou plusieurs paires d'électrons, en provenance d'une orbitale du ligand, avec des orbitales vides du métal.

Leur caractéristique la plus importante est la gamme étendue de leur degré d'oxydation.

Du fait de ces nombreux degrés d'oxydation stables, les éléments du bloc d possèdent donc une chimie rédox très riche. Les degrés d'oxydation inférieurs donnent un

caractère réducteur à l'espèce considérée, tandis que les degrés d'oxydation supérieurs donnent un caractère oxydant. Le vanadium, le chrome et le manganèse sont les espèces dont la chimie rédox est la plus intéressante. En effet, de nombreuses réactions utilisées en chimie analytique font intervenir ces ions.

3. LIGANDS

3.1. Définition d'un ligand [3]

Les molécules ou atomes qui entourent l'atome central sont appelées 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).
- Des ions moléculaires (organiques: comme l'acétate CH_3COO^- ou minéraux comme l'ion phosphate PO_4^{3-}).

3.2. Types de ligands [4]

Pour mettre en évidence de façon simple les analogies et les différences entre les complexes neutres ou chargés, nous utilisons le formalisme de M.L.H.Green qui ramène tous les ligands à seulement trois types. Selon le caractère des liaisons formées entre les atomes donneurs des ligands et le centre métallique, il est possible de classer les ligands en trois types.

3.2.1. Ligands de type X

Ils apportent un électron au métal et exigent un autre pour former une liaison covalente (Figure3.1). C'est pour cela qu'ils modifient le nombre de valence du métal d'une unité. Ils existent des ligands X monofonctionnel tel que l'hydrogène et les halogènes.

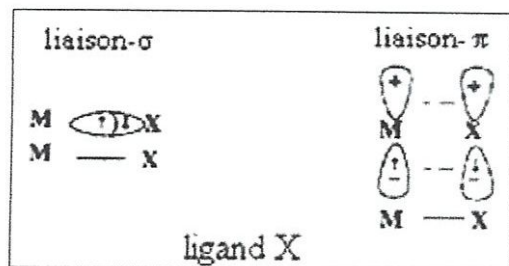


Figure3.1. Relation entre le ligand X et le métal

Si les ligands établissent deux liaisons M–X, ils sont des ligands X_2 , exemple les carbènes (Figure3.2).

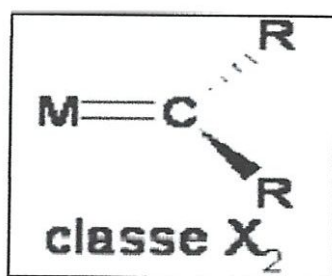


Figure3.2. Ligand de type X

3.2.2. Ligands de type L

Ce sont des ligands à nombre pair d'électrons qui apportent deux électrons à la fois à l'orbitale vide du métal (Figure3.3).

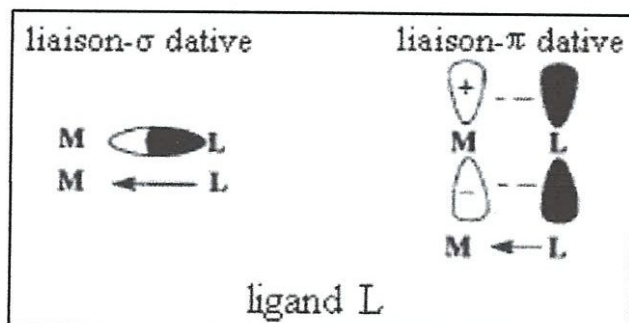


Figure3.3. Relation entre le ligand L et le métal

3.2.3. Ligands de type Z

Ce sont des acides de Lewis qui acceptent la donation d'une paire de l'électron du Métal (Figure 3.4). Ils modifient le nombre de valence de deux unités. Par exemples BH_3 , BF_3 , BCl_3 , BR_3 , $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$, AlMe_3 , SiF_4 .

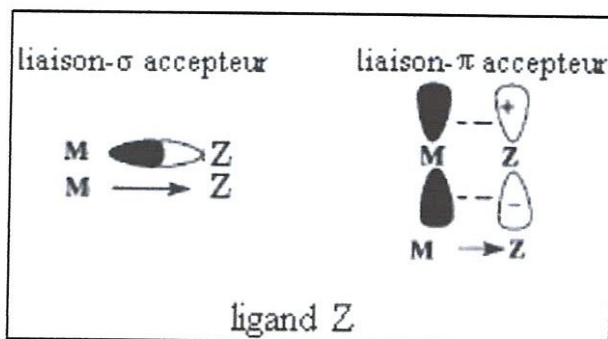


Figure3.4.Relation entre le ligand Z et le métal

4. CARACTERISTIQUES D'UN COMPLEXE DE TRANSITION

➤Le nombre total d'é d'un complexe (NEV)est le nombre d'électrons dans la couche de valence du complexe.

$$\text{NEV} = m + x + 2z - q$$

z , x et l sont, respectivement, les nombres des ligands Z , X et L .

q : la charge du complexe et

m : le nombre d'é initialement présents dans la couche de valence du métal.

➤Le nombre de valence d'un complexe (NV) est le nombre d'électrons du métal partagés avec les ligands.

$$\text{NV} = x + 2z + q$$

➤Le nombre de coordination (CN)est le nombre de groupements fixés sur l'ion métallique.

➤Le nombre d'électrons non liants (NENL)est le nombre d'électrons du métal qui ne participent pas directement aux liaisons. Les chimistes inorganiciens ont pour habitude d'appeler un métal ou ion ayant n électrons non liants. $\text{NENL} = m - x - 2z - q$

5. STABILITE DES COMPLEXES DE COORDINATION

Les composés stables ou isolables des métaux de transition obéissent à une règle semi-empirique analogue à la règle de l'octet : le métal tend à accepter de la part des ligands qui l'entourent le nombre d'électrons nécessaires pour compléter sa couche de valence à un nombre optimal d'électrons de $18(NE)$ pour qu'il acquiert la configuration électronique du gaz rare le plus proche (Règle des 18 électrons) [5].

6. METHODES DE CARACTERISATION DES COMPLEXES [6]

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

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

7. APPLICATIONS DES COMPLEXES [7]

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

7.1. 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.

Dans la nature, il y a aussi des complexes métalliques qui interviennent dans les métalloprotéines (fer dans l'hémoglobine, magnésium dans la chlorophylle, cuivre dans l'hémocyanine...). Ces complexes sont un des objets d'étude de la chimie bioinorganique .

7.2. Médecine

• Des complexes de platine sont utilisés dans le traitement de certains cancers (cisplatine, carboplatine, oxaliplatine...) (Figure 3.5).

• La capacité complexante 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).

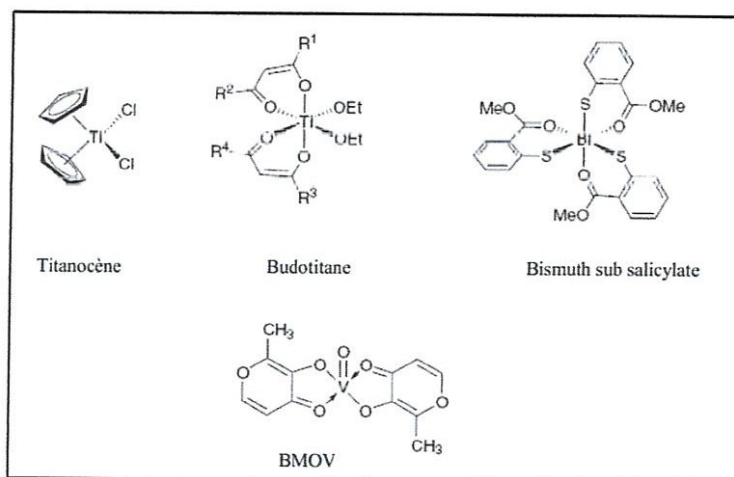


Figure 3.5.Exemples de complexes utilisés dans le traitement du cancer

8. REFERENCES

- [1]- S. Kettle. Physico-chimie inorganique, une approche basée sur la chimie de coordination. Paris :De Boeck Université,1999.
- [2]- F.Cotton,G.Gauss, L.Paul, Basic Inorganic Chemistry. John Wiley & Sons Editions, 1987.
- [3]- W.G.solomos ,C.B. Frhyhle.Chimie organique.Dunod, 2000.
- [4]- J.Hartwing. Organotransition Metal Chemistry. University Science Books,2010, 3-4p.
- [5]- P. R. Mitchcll,R. V. Parish.The eighteen electron rule.*J. Chem. Educ.*,1969,46 (12), 811p.
- [6]- GOUZERH.P et AVERSENG.F. Introduction à la chimie organométallique.[En ligne] Université Pierre & Marie Curie, 2008, 8p; disponible sur:<http://www.edu.upmc.fr/chimie/chiminorga/M1/MC402/CoursMC402_2007.pdf>(consulté le 02/02/2018)
- [8] Complexes:application.[en ligne].(Modifié le 07 /01//2018) disponible sur : <[https://fr.wikipedia.org/wiki/Complexe_\(chimie\)](https://fr.wikipedia.org/wiki/Complexe_(chimie))> (consulté le 10/01/2018)

Chapitre 4

TECHNIQUES ET MISE

EN ŒUVRE

EXPERIMENTALES

Chapitre 4.**TECHNIQUES ET MISE EN ŒUVRE EXPERIMENTALES****1. TECHNIQUES ET APPAREILLAGE UTILISES****1.1. Chromatographie sur couche mince (CCM) [1]**

La chromatographie sur couche mince est une méthode d'analyse basée sur le phénomène d'adsorption où la phase mobile est un solvant ou un mélange de solvants (éluant) et une phase stationnaire fixée sur une plaque de verre en gel de silice ou une feuille semi-rigide d'aluminium. Les substances à analyser déposées sur la phase stationnaire migrent à une vitesse qui dépend de leur nature et celle du solvant avec un rapport frontal (R_f) qui est défini par le rapport suivant :

$$R_f = \frac{\text{distance parcourue par une molécule}}{\text{distance parcourue par le front du solvant}}$$

• Applications de la CCM

- Elle permet un contrôle facile et rapide de la pureté d'un composé organique.
- Elle est utilisée pour rechercher le meilleur solvant, avant d'entreprendre une séparation par chromatographie sur colonne.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été réalisées sur plaques de silice 60F₂₅₄ d'épaisseur 0.2 mm. Le solvant d'éluion est composé de 95% dichlorométhane et 5% méthanol. Les taches sont révélées sous lumière ultraviolette à 254 nm.

1.2. Spectroscopie d'absorption ultra-violette-visible (UV-Vis) [2]

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.

• Principe

L'absorption d'énergie lumineuse par des composés dans la région UV-Vis correspond à des transitions des électrons d'orbitales de l'état fondamental vers des orbitales d'un état excité d'énergie supérieure.

Lorsqu'un rayonnement monochromatique traverse un milieu matériel transparent qui est une solution, une partie de son énergie peut être absorbée par ce dernier.

L'absorbance: $A = \log (I / I_0) = \epsilon .L.C$

ϵ : coefficient d'extinction molaire.

L : longueur du trajet optique dans le milieu absorbant

I et I_0 : intensité du rayonnement dans l'UV avant et après le passage dans le milieu absorbant, respectivement.

• Applications

L'UV est une méthode utilisée pour l'étude des équilibres en solutions très diluées, le contrôle de la purification d'une substance, l'analyse quantitative (dosage), la détermination de la constante d'acidité et de stabilité.

Elle est utilisée aussi pour l'analyse qualitative (identification) : l'absorption UV-Vis est une technique insuffisante pour l'identification, mais peut parfois compléter utilement d'autres méthodes spectrales, telles que l'infrarouge (IR) et la spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (RMN).

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 900 nm. Des cuves en quartz de 1cm de trajet optique sont utilisées.

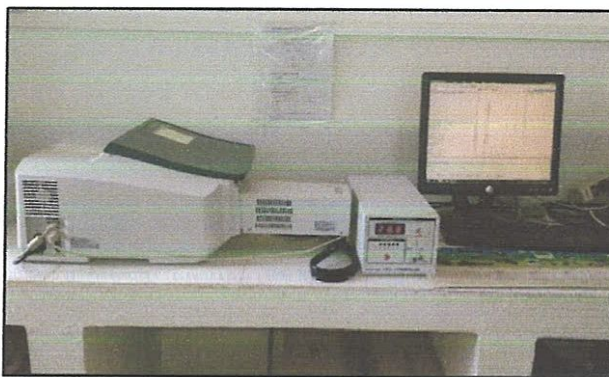


Figure 4.1. Spectrophotomètre UV-Visible à double faisceau Shimadzu model UV 1800

1.3. Spectroscopie d'absorption Infrarouge (IR)

L'absorption IR est une technique qui permet de prospecter les niveaux énergétiques de vibration et de rotation au sein d'un édifice moléculaire ou ionique. Elle peut apporter des informations sur la composition d'une substance, sur les positions relatives des groupements actifs et sur sa symétrie. Les données IR permettent aussi de déterminer certaines grandeurs caractéristiques telles que la constante de force et la longueur de liaison. Un spectre d'absorption IR présente des bandes de vibrations de valence et de déformation.

On distingue deux régions dans un spectre IR:

- Les bandes de vibration de valence sont retrouvées du côté des fréquences élevées.
- Les bandes de vibration de déformation sont présentes du côté des basses fréquences.

Les vibrations de valence caractérisent, sans ambiguïté, les groupements fonctionnels dans une molécule donnée. Deux composés différents mais possédant

exactement les mêmes groupements fonctionnels, ont des spectres à peu près semblables dans la zone de valence. Cette région est appelée région "des empreintes digitales".

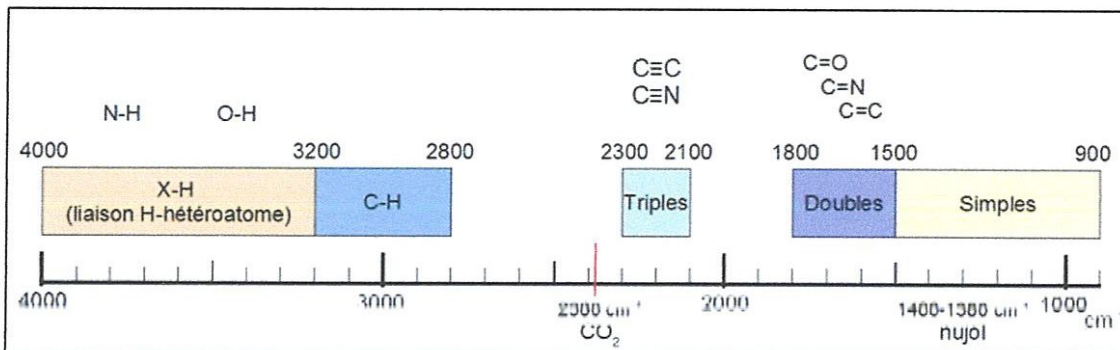


Figure 4.2. Quelques domaines d'absorption correspondant à divers types de liaisons chimiques. Les nombres d'ondes sont exprimés en cm^{-1}

Les spectres IR ont été effectués sur un spectromètre Perkin-Elmer FT-IR spectrometer. Les pastilles ont été préparées en utilisant le KBr comme support inerte. Les nombres d'onde sont exprimés en cm^{-1} . Les spectres ont été enregistrés au niveau du laboratoire d'analyses industrielles et génie des matériaux (LAIGM).



Figure 4.3. Spectromètre IR de type Perkin-Elmer FT-IR spectrometer

1.4. Voltamétrie

La voltamétrie 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.

- **Composants des techniques voltamétriques**

Les unités de base d'un analyseur voltamétrique sont composées de :

- une cellule électrochimique de mesure comportant trois électrodes immergées dans la solution à analyser. Les trois électrodes sont:
 - une électrode de travail (parfois appelée électrode indicatrice), constituée par l'électrode modifiée utilisée ,
 - une électrode de référence (calomel saturée) reliée à un capillaire de Luggin ;
 - une contre électrode constituée par une plaque de platine.
- un circuit électronique, appelé potentiostat, permettant de modifier le potentiel et d'enregistrer le courant.

Les voltampérogrammes ont été déterminés à l'aide d'un Potentiostat de type VersaSTAT 3, marque Princeton Applied Research.

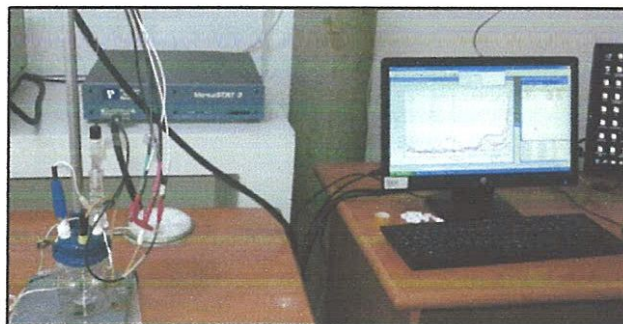


Figure 4.4. Montage expérimental utilisé pour les mesures voltamétriques

1.5. Point de fusion [3]

La mesure de la température de fusion T_f (ou point de fusion) d'un composé solide permet, par comparaison à la valeur trouvée dans les tables de données (Handbook), de le

caractériser. La valeur du point de fusion étant sensible à la présence d'impuretés (ou d'eau si le produit est mal séché), la mesure est en outre un critère de pureté.

- La mesure des points de fusion non corrigés est effectuée à l'aide d'un banc Kofler HEIZBANK type WME.



Figure 4.5. Banc Kofler HEIZBANK type WME

2. MODES OPERATOIRES

2.1. Extraction liquide -liquide

L'extraction liquide-liquide est une technique de séparation, consistant en une extraction par transfert entre deux phases liquides. Elle repose sur la différence d'affinité d'un soluté entre deux phases non-miscibles entre elles. L'extraction liquide-liquide permet de transférer un soluté d'une phase liquide à une autre phase liquide non-miscible à la première. En chimie organique, on utilise habituellement une phase aqueuse et une phase organique.

Le principe actif a été isolé par extraction liquide-liquide (n-hexane/eau), à partir de la formulation médicamenteuse commercialisée ALLERTINE contenant 20×10 mg/boite de Loratadine, selon le protocole suivant (Figure 4.6) :

- Dans l'ampoule à décanter ; on ajoute le solvant extracteur (n-hexane) à la phase aqueuse qui contient l'espèce chimique à extraire (le principe actif).
- On bouche l'ampoule et on agite modérément. Lorsque l'ampoule est retournée, on ouvre le robinet de temps en temps afin d'éviter les surpressions.
- On laisse décanter : on observe une séparation nette des deux phases. La comparaison des densités permet de déterminer les positions respectives des phases aqueuse et organique dans l'ampoule à décanter.
- On réalise l'extraction plusieurs fois afin d'améliorer le rendement de l'opération.

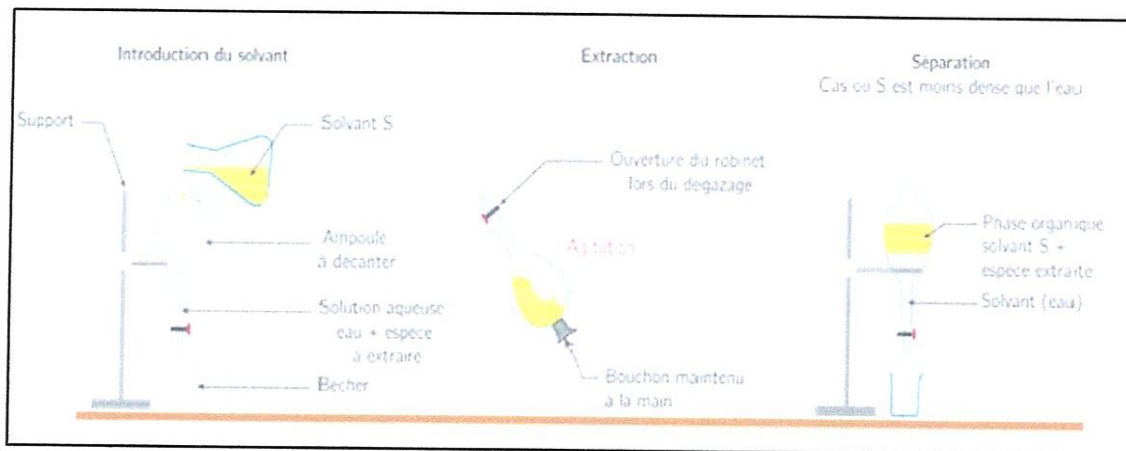


Figure 4.6. Etapes de l'extraction liquide-liquide

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

2.2. Séchage et filtration

Pour enlever toute trace d'eau on utilise 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 : $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)} + \text{H}_2\text{O}_{(l)} \rightarrow \text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$.

Pour enlever le sel desséchant, la solution est filtrée en utilisant un entonnoir et du papier filtre.

2.3. Evaporation 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, aussi appelé rotavap (Figure 4 7)

L'évaporateur rotatif utilise une technique rapide et efficace de séparation : elle permet l'extraction d'un solvant dont la température d'ébullition est abaissée en travaillant sous pression réduite.

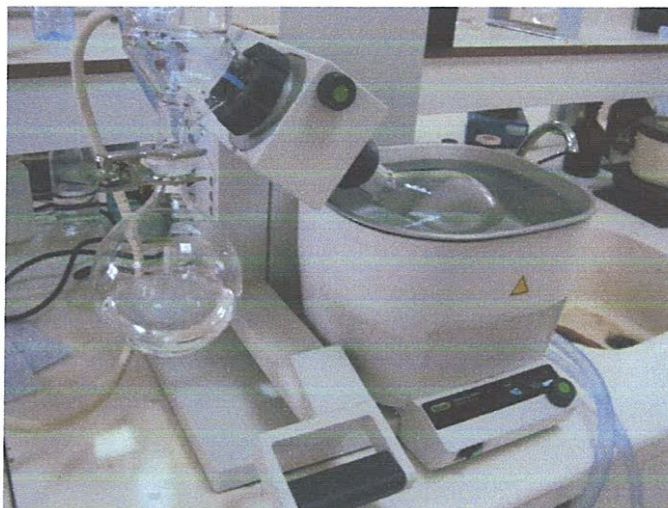


Figure 4.7. Evaporation du solvant à l'aide d'un évaporateur rotatif (rotavap.)

Une fois le solvant évaporé, notre produit est obtenu sous forme de solide. On réalise une CCM pour vérifier sa pureté.

Sur la plaque de CCM on obtient une seule tache, ce qui suppose que le produit est pur. On effectue par la suite une série d'analyses (Pf et IR) pour identifier le produit isolé et prouver qu'il s'agit de la loratadine.

Ainsi, après extraction, décantation, séchage et évaporation, nous avons isolé la loratadine pure.

2.4. Etude en solution

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

2.4.1. Mise en évidence

Pour la mise en évidence de la formation du complexe fer-loratadine (Fe-LOR) on prépare des solutions équimolaires de loratadine, de fer et de leur complexe attendu (1.00×10^{-5} M pour l'étude par spectroscopie UV-Vis et 1.00×10^{-3} M pour l'étude par

voltamétrie). On fait enregistrer leurs spectres d'absorption et leurs voltagrammes à température ambiante.

2.4.2. Détermination de la stœchiométrie

2.4.2.1. Méthode des variations continues ou de Job (par spectroscopie UV-Vis)

Les solutions de LOR et du Fe ont été préparées dans le même solvant et à la même concentration (1.00×10^{-5} M).

Pour déterminer la stœchiométrie du complexe Fe-LOR selon la méthode de job, nous avons fait varier la teneur en métal de manière à obtenir une série de solutions, dans lesquelles sa fraction molaire variait entre 0.1 et 0.8, tout en conservant la somme des concentrations de loratadine et du fer constante.

Tableau 4.1. Détermination de la stœchiométrie par la méthode de job

Solution	V _{métal}	V _{loratadine}	FM _{métal}
1	1	9	0.1
2	2	8	0.2
3	3	7	0.3
4	4	6	0.4
5	5	5	0.5
6	6	4	0.6
7	7	3	0.7
8	8	2	0.8

2.4.2.2. Méthode des rapports molaires (par voltamétrie)

Les solutions de 1 jusqu'à 11 de loratadine et du métal sont préparées à partir de solutions mères aux mêmes concentrations de 1.00×10^{-3} M, en fixant le volume de ligand à 20 ml et en variant celui du métal de 4 à 60 ml (Tableau 4.2). Puis mesurer l'intensité de courant maximale.

Tableau 4.2. Détermination de la stœchiométrie par la méthode des rapports molaires

Solution	V _{Métal}	V _{ligand}	V _M /V _L
1	4	20	0.2
2	8	20	0.4
3	10	20	0.5
4	16	20	0.8
5	20	20	1
6	24	20	1.2
7	32	20	1.6
8	40	20	2
9	48	20	2.4
10	56	20	2.8
11	60	20	3

2.4.3. Détermination de la constante de stabilité

La constante de stabilité a été déterminée en utilisant la méthode de Bessis-Hildbrand.

Cette étude consiste à faire varier la concentration du métal tout en fixant celle du ligand. La concentration du LOR est fixée à 1.00×10^{-5} M et celle du métal varie entre 2.00×10^{-4} et 8.00×10^{-4} M (Tableau 4.3).

Pour préparer les solutions numérotées de 1 jusqu'à 7, on mélange deux volumes égaux des solutions de loratadine et du métal.

Tableau 4.3. Détermination de la constante de stabilité

Solution	[loratadine] (M)	[métal] (M)
1	1.00×10^{-5}	2.00×10^{-4}
2	1.00×10^{-5}	3.00×10^{-4}
3	1.00×10^{-5}	4.00×10^{-4}
4	1.00×10^{-5}	5.00×10^{-4}
5	1.00×10^{-5}	6.00×10^{-4}
6	1.00×10^{-5}	7.00×10^{-4}
7	1.00×10^{-5}	8.00×10^{-4}

2.5. Etude à l'état solide

Parallèlement à l'étude en solution, une autre étude à l'état solide entre le ligand (LOR) et chacun des deux métaux de transition : (fer et cuivre) a été réalisée.

Préparation des complexes de fer et du cuivre : La préparation des complexes métal-loratadine a été réalisée comme suit: les complexes ont été préparés dans le rapport molaire 1:2 (M:L) à partir d'une solution de métal (sulfate ferreux $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ou sulfate de cuivre $\text{Cu SO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) dans l'eau et sous agitation magnétique à 60°C et de loratadine dissout dans peu de méthanol. Le mélange réactionnel est soumis à reflux (Figure 4.8).

Les précipités formés après 24 heures sont séchés puis caractérisés (couleur, Pf et IR).

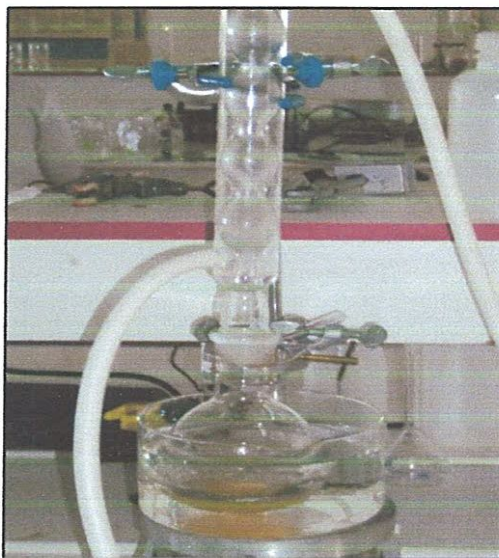


Figure 4.8. Synthèse du complexe Fe-LOR

2.6. ETUDE DE L'HYDRO SOLUBILITE

La méthode des flacons agités est la plus classique et la plus fiable des méthodes de détermination du LogP. Cette méthode consiste à mélanger une quantité connue de soluté dans un volume connu d'octanol et d'eau, puis de mesurer la distribution du soluté dans chaque solvant. La méthode la plus courante pour mesurer cette distribution est la spectroscopie UV-Vis.

L'hydrosolubilité de l'antihistaminique de synthèse étudié et de ses complexes a été ainsi mesurée par la méthode des flacons agités.

Nous avons préparé des solutions de concentration de l'ordre de 1.00×10^{-5} M du médicament antihistaminique loratadine et de ses complexes (Fe-LOR) et (Cu-LOR) dans l'octanol. Nous avons prélevé par la suite 2.5 ml de chacune de ces solutions et on y a ajouté le même volume d'eau. Nous avons agité par un appareil ultrason (P-Selecta H-D) pendant 5 minutes. Les deux phases ont été ensuite séparées par centrifugation (Sigma 2-7) et les mesures des absorbances aux longueurs d'onde correspondantes ont été effectuées par un spectrophotomètre UV-Visible à double faisceau Shimadzu model UV1800.

3. REFERENCES

- [1]- J. Bobbitt, A. Waring. Introduction à la chromatographie. Ed. Gauthier-villar, 1972.
- [2]- G. Burgot. Méthodes instrumentales d'analyse et d'applications. Ed. Médicales internationales, 2002.
- [3]- S.BERNARD .Techniques expérimentales en Chimie. Ed Dunod, 2014.

Chapitre 5

EXTRACTION, PREPARATION ET CARACTERISATION DE L'ANTIHIISTAMINIQUE DE SYNTHESE LORATADINE ET DE SES COMPLEXES DE METAUX DE TRANSITION

Chapitre 5.

EXTRACTION, PREPARATION ET CARACTERISATION DE L'ANTIHISTAMINIQUE DE SYNTHÈSE LORATADINE ET DE SES COMPLEXES DE METAUX DE TRANSITION

1. INTRODUCTION

Dans ce chapitre on va discuter les résultats de l'extraction et de la caractérisation de la loratadine (Figure 5.1), qui est le principe actif d'un antihistaminique de synthèse commercialisé largement utilisé dans la prise en charge des affections allergiques, et de ses complexes de métaux de transition.

2. CARACTERISATION DE LA LORATADINE

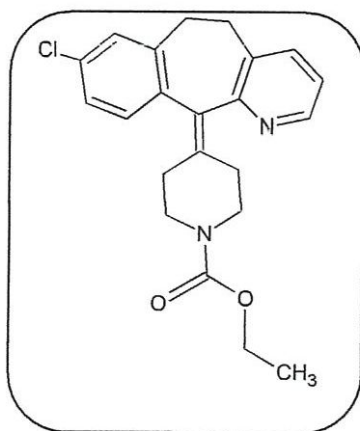


Figure 5.1. Structure chimique de la LORATADINE (médicament Allertine)

Le tableau 5.1 regroupe les différentes dénominations de l'antihistaminique de synthèse étudié: commerciale, selon la dénomination commune internationale (DCI) et selon l'union internationale de chimie pure et appliquée (UICPA).

Tableau 5.1. Dénominations de l'antihistaminique de synthèse étudié

Abrév. utilisée	Nom commercial	DCI	UICPA
LOR	ALLERTINE	LORATADINE	4-(8-chloro-5,6-dihydro-11H-benzo [5,6] cyclohepta [1,2-b] pyridin-11-ylidène)-1-pipéridinecarboxylate d'éthyle

L'extraction de la loratadine a été réalisée à partir d'une formulation médicamenteuse commercialisée sous le nom d'Allertine, contenant 10×20 mg/boîte de loratadine.

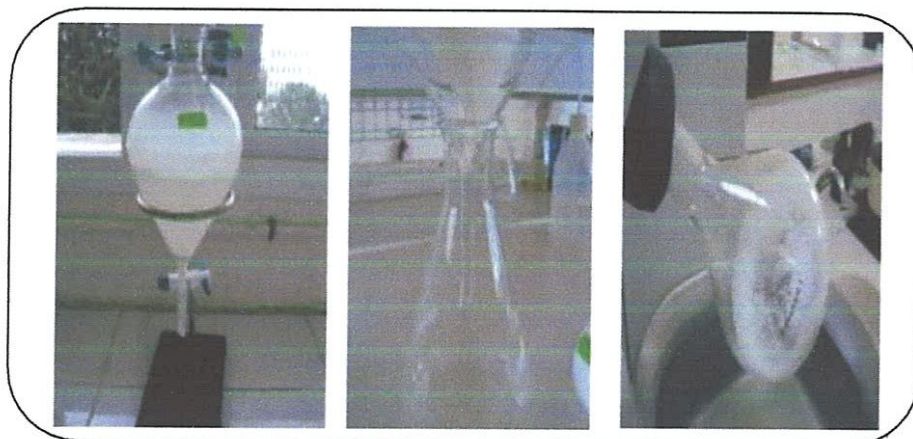


Figure 5.2. Etapes de l'extraction de la loratadine

Après extraction et recristallisation, le principe actif a été isolé sous forme de cristaux blancs (Figure 5.2).

La caractérisation et la vérification de la pureté du produit isolé ont été effectuées par analyses par CCM, par point de fusion et par spectrométrie IR.

Le tableau 5.2 regroupe les propriétés physicochimiques et spectrales du produit isolé et de la loratadine pure (issues de la littérature) [1,2].

Tableau 5.2. Propriétés physicochimiques et spectrales du produit isolé et de la loratadine pure (issues de la littérature)

PROPRIETE		LORATADINE PURE	PRODUIT ISOLE
COULEUR		cristaux blancs	cristaux blancs
POINT DE FUSION (C°)		134-136	136
R _F *		-	0.36
IR (KBR, νEN CM ⁻¹)	C=O	1703	1704
	C=C	1560	1567
	C-O	1227	1222
	C-N	1435	1434
	C-Cl	762	763

(*) Eluant CH₂Cl₂/CH₃OH (95/5)

La comparaison du point de fusion du produit isolé avec celui de la loratadine, et l'étude de son spectre IR et sa comparaison avec celui de la loratadine pure issu de la littérature ont apporté chacune une preuve supplémentaire, et ont par la suite confirmé l'identité de la structure obtenue: on a pu extraire la loratadine pure.

3. CARACTERISATION DES COMPLEXES DES METAUX DE TRANSITION

Nous avons procédé pour la caractérisation et la confirmation de la formation des complexes entre la loratadine (LOR) et les métaux choisis, le fer (Fe (II)) et le cuivre (Cu (II)), à deux approches: l'*étude en solution* et l'*étude à l'état solide*.

Pour l'étude en solution nous avons utilisé deux méthodes d'analyse : la voltampérométrie d'onde carrée et la spectroscopie UV-visible.

A l'état solide, et suite à la complexation du ligand au métal, ses propriétés physico-chimiques : sa couleur, son P_f et son spectre IR, se trouvent modifiées. Ces changements permettent de mettre en évidence la formation des complexes.

3.1 Etude en solution :

3.1.1 Mise en évidence de la formation du complexe Fe-LOR

3.1.1.1 En utilisant la spectroscopie UV-Visible

Cette méthode consiste à comparer les spectres d'absorption du fer et de la loratadine avec le spectre de leur complexe correspondant dans les mêmes conditions.

Nous illustrons sur la figure 5.3 les spectres enregistrés par spectroscopie UV-Vis à température ambiante.

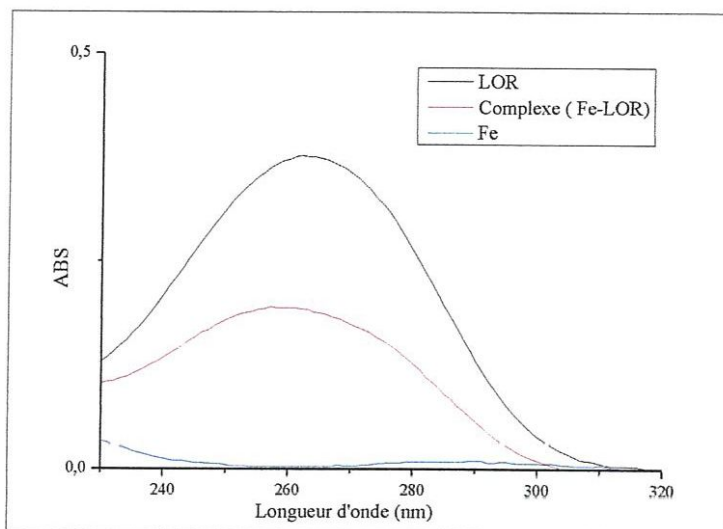


Figure 5.3 Mise en évidence de la formation du complexe Fe-LOR par UV-Visible

Tout d'abord le fer présente une bande large située à $\lambda = 289$ nm avec une très faible absorption (Abs= 0.01). Le spectre de loratadine absorbe à $\lambda = 262$ nm et le complexe a un spectre d'absorption avec un maximum $\lambda = 257$ nm tout à fait différent de ses précurseurs.

Ainsi, la formation d'un complexe entre la molécule de loratadine et le fer est mise en évidence sans ambiguïté par la différence entre les spectres des deux composés de départ et celui du complexe : il y a apparition d'une nouvelle bande d'absorption caractéristique dont le maximum est différent de celui des réactifs en plus de la diminution de l'intensité d'absorption (effet hypochrome) dans le spectre du complexe.

3.1.1.2 En utilisant la voltamétrie

Notre méthodologie pour mettre en évidence la formation du complexe Fe-LOR, consistait à comparer les voltampérogrammes du métal et du LOR avec celui de leur complexe correspondant dans les mêmes conditions, et de ce fait, de suivre les changements en intensité de courant (I) subis suite à la complexation.

En effet, et comme le montre la figure 5.4, qui représente les voltampérogrammes du Fe, du LOR et de leur mélange, le ligand et le métal donnent chacun des voltampérogrammes différents pour les formes libres et complexée.

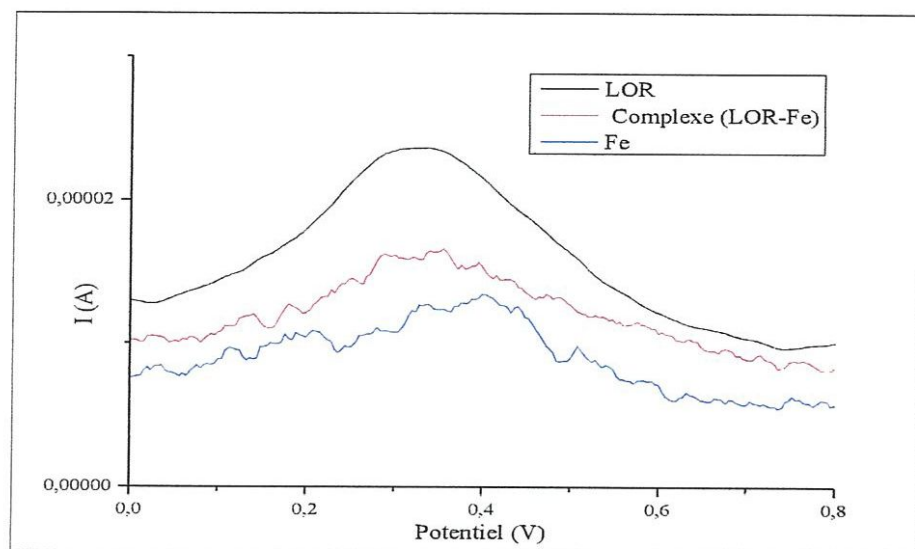


Figure 5.4. Mise en évidence de la formation du complexe Fe-LOR par voltamétrie impulsionnelle différentielle

Ainsi, la formation de complexe entre le Fe et la loratadine est clairement mise en évidence par la différence entre les voltampérogrammes des composés de départ et celui du complexe.

3.1.2. Détermination de la stœchiométrie

3.1.2.1. Méthode des variations continues (par UV-Visible)

La méthode des variations continues ou de Job est une méthode générale qui ne dépend pas de la technique d'étude des complexes mais impose un paramètre expérimental lié à la complexation qui varie en fonction de la concentration du complexe formé en solution.

Pour déterminer la stœchiométrie du complexe Fe-LOR selon la méthode de Job, on a mesuré l'absorbance maximale d'une série de mélanges en proportions variables de solutions équimolaires de fer et de LOR. Les mélanges ont été préparés d'après le tableau rapporté dans le chapitre 4.

La forme de la courbe obtenue, en traçant l'absorbance (Abs) en fonction de la fraction molaire du métal dans le mélange (FM_M), est liée aux types d'interactions métal-ligand, c.à.d. au nombre de ligands entourant le métal.

Le tracé de la courbe $Abs = f(FM_M)$ (Figure 5.5) montre l'apparition de la forme convexe et d'un point d'inflexion à l'abscisse $FM_M = 0.5$, c'est-à-dire que le complexe qui s'est formé est de stœchiométrie 1 : 1 [M:L].

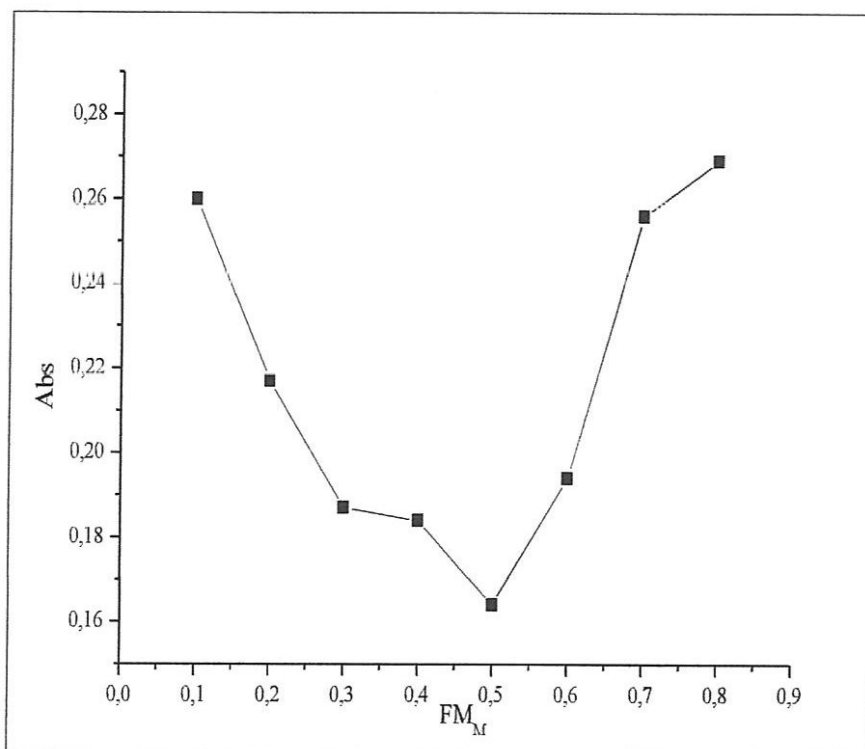


Figure 5.5. Détermination de la stœchiométrie du complexe Fe-LOR par la méthode des variations continues

3.1.2.2. Méthode des rapports molaires (par voltamétrie)

Afin de valider les résultats obtenus par la méthode des variations continues pour la détermination de la stœchiométrie, nous avons eu recours à une deuxième méthode, celle

d'absorbance correspond à une fraction de métal égale à 0,5, démontrant la même stœchiométrie.

3.3.1. Détermination de la constante de stabilité (par UV-Visible)

Afin d'évaluer la stabilité du complexe Fe-LOR, nous avons entrepris une autre étude pour déterminer la constante de stabilité.

Cette étude consiste à faire varier la concentration du métal tout en fixant celle du ligand.

La figure 5.7 montre l'évolution des spectres d'absorption, lors de la détermination de la constante de stabilité du complexe.

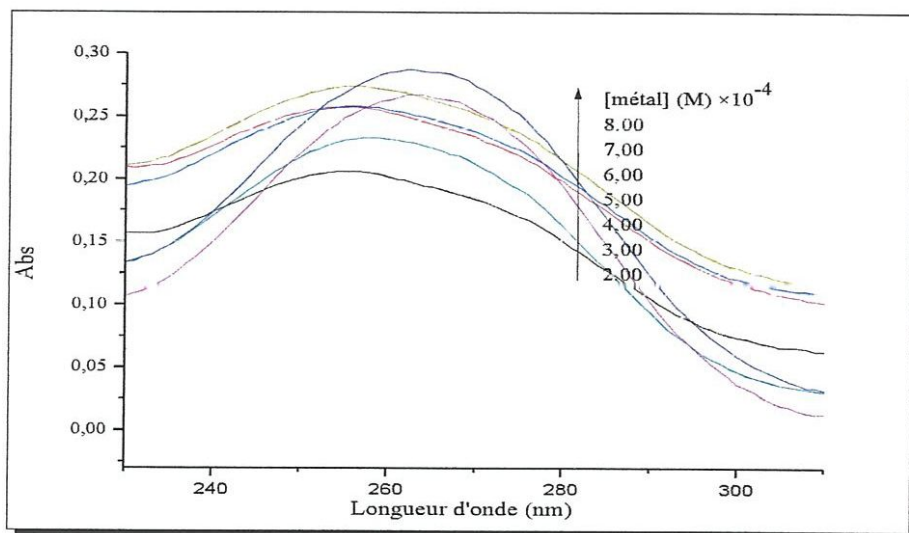


Figure 5.7. Evolution des spectres d'absorption de la LOR lors de la détermination de la constante de stabilité du complexe

Pour déterminer la constante de stabilité, nous avons exprimé le rapport de la concentration de la LOR et l'absorbance maximale en fonction de l'inverse de la concentration du Fe, selon l'équation suivante (méthode de Benesi-Hildebrand):

$$\frac{[LOR]}{A} = \frac{1}{K \cdot \epsilon} \cdot \frac{1}{[Fe]} + \frac{1}{\epsilon} \quad (1)$$

Avec:

[LOR] : Concentration de la LOR,

A : Absorbance maximale,

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

ϵ : Coefficient d'extinction molaire.

Le tracé $[LOR]/A = f(1/[Fe])$ a donné une droite, dont le coefficient $[1/K\epsilon]$ représente la pente. Par extrapolation à l'origine, on peut déterminer la valeur $1/\epsilon$ permettant le calcul de K.

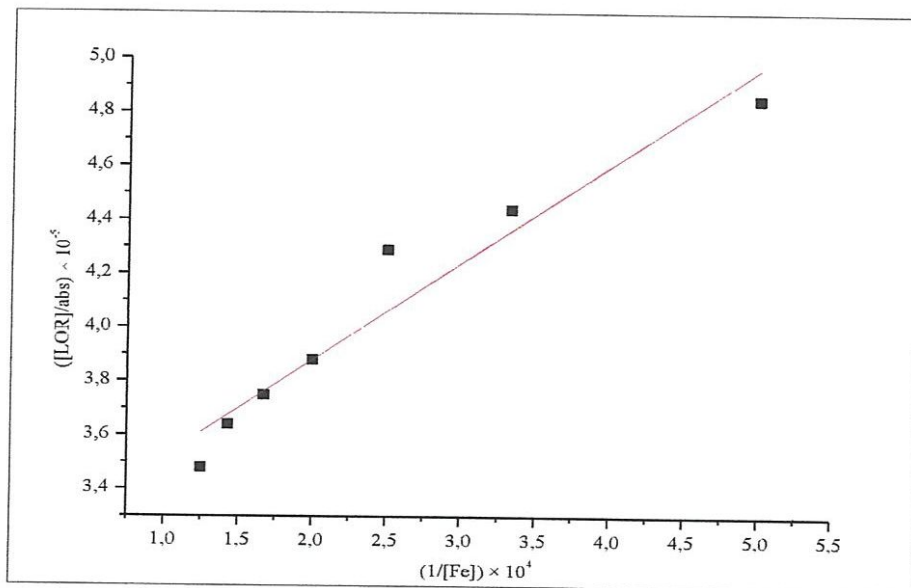


Figure 5.8. Détermination de la constante de stabilité

Le traitement des données expérimentales a permis d'obtenir le graphe représenté sur la figure 5.8 et de calculer la valeur de la constante de stabilité du complexe étudié :

$$K = 8.78 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$$

3.2 Etude à l'état solide

Parallèlement à l'étude en solution, une autre étude a été menée à l'état solide. Les complexes étudiés ont été préparés à partir du Fe et du Cu à stœchiométrie 1:2 (M-L₂).

Nous présentons dans ce qui suit les résultats de l'étude de caractérisation des complexes formés à l'état solide.

Notre démarche consistait à comparer les différents résultats obtenus pour conclure à la bonne formation des complexes.

- *Couleur*

Les réactions de complexation provoquent souvent des changements de couleur, démontrant que les propriétés électroniques des complexes sont différentes de celles des réactifs de départ.

Après mélange des solutions de loratadine (sans couleur) et de sulfate ferreux (solution de couleur verte) ou de sulfate de cuivre (bleue), on remarque un changement de couleurs des solutions. Ce sont les complexes qui sont responsables des nouvelles couleurs (les complexes ont des propriétés optiques remarquables).

- *Point de fusion (Pf)*

En comparant la valeur du point de fusion de la LOR libre avec les valeurs des points de fusion de ses complexes correspondants (Tableau 5.3), on constate qu'ils sont totalement différents, ce qui suppose que la complexation a eu lieu.

Les résultats sont regroupés dans le tableau 5.3.

Tableau 5.3. Propriétés physicochimiques de la loratadine et de ses complexes

Composé	Couleur	Pf (°C)
LOR	Blanc	136
Fe-LOR	Marron	>200
Cu-LOR	Vert	>200

- *Spectres IR*

Parmi les techniques expérimentales spectroscopiques, l'infrarouge (IR) est sans doute la technique appliquée la plus utilisée. Comme pour toutes les techniques de spectroscopie, elle peut être employée pour l'identification de composés ou pour déterminer la composition d'un échantillon.

C'est une technique d'analyse structurale fonctionnelle basée sur l'analyse vibrationnelle des liaisons. Elle est utile pour déterminer les types de liaisons (groupement fonctionnels) présentes dans une molécule.

Elle 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.

Les spectres d'absorption IR du ligand et de ses complexes Fe-LOR et Cu-LOR, sont représentés sur les figures 5.9 et 5.10, respectivement.

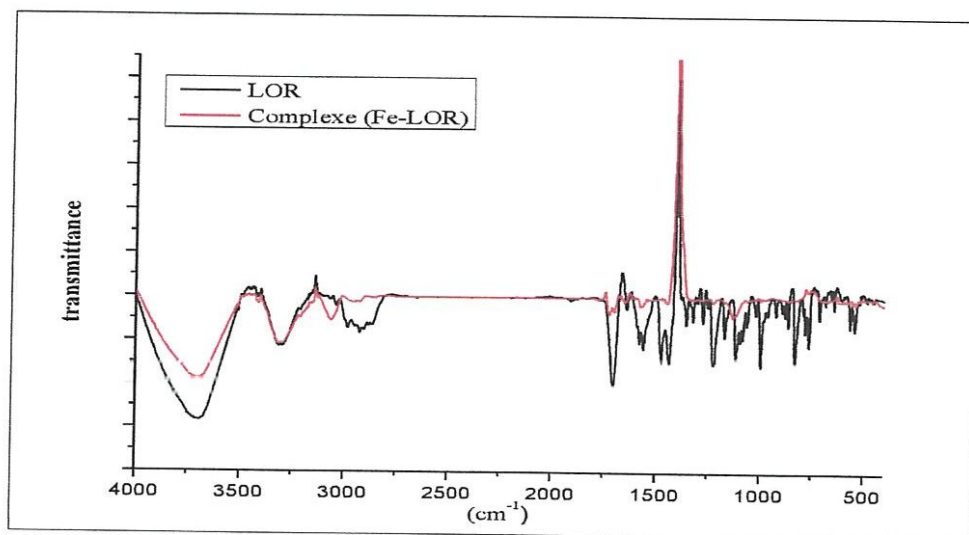


Figure 5.9. Superposition des spectres IR de la LOR (noir) et du complexe Fe-LOR (rouge)

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.

RESUME

La loratadine (4-(8-chloro-5,6-dihydro-11H-benzo [5,6] cyclohepta [1,2-b] pyridin-11-ylidène)-1-pipéridine carboxylate d'éthyle, LOR) est un antihistaminique de synthèse de deuxième génération très utilisé comme antiallergique pour lutter contre les différentes manifestations de l'allergie. Cependant sa faible hydrosolubilité conduit à la diminution de son 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 ce travail nous avons synthétisé, identifié et caractérisé les complexes de la loratadine avec deux métaux de transition : le fer (Fe II) et le cuivre (Cu II), en solution et à l'état solide. L'étude en solution a été réalisée par spectrophotométrie UV-visible et voltampérométrie impulsionnelle différentielle à partir desquelles nous avons pu mettre en évidence la formation d'un complexe avec une stoechiométrie 1 : 1 et évalué la constante de stabilité. Parallèlement, les complexes synthétisés à l'état solide ont été caractérisés par IR, point de fusion et rapport frontal.

Mots-clés: Complexes des métaux de transition, Hydrosolubilité, Activité biologique, Voltampérométrie impulsionnelle différentielle, Spectroscopie UV-visible, Spectroscopie IR

Abstract:

Loratadine, 4-(8-chloro-5, 6-dihydro-11H-benzo [5, 6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-ylidene)-1-piperidine carboxylic acid ethylester, is a long acting non-sedating histaminic agent that was developed for the treatment of seasonal allergic rhinitis. This molecule is poorly soluble in water which decreases its biological activity. Recent researches proved that complexation of biologically active molecules with transition metals improves their biological activity and accordingly decreases its toxicity. In this paper we have synthesized, identified and characterized its complexes with transition metals (iron and copper), in solution and at its solid state. In solution, the study was realized using UV-Visible spectrophotometry and differential pulse voltammetry from which we were able to confirm the formation of complexes with (1:1) stoichiometry and evaluate its constant of stability. In parallel, synthesized complexes were characterized at solid state using IR spectroscopy, melting point and frontal report.

Key-words: Transition metal complexes, Water solubility, Biological activity, Differential pulse voltammetry, UV-Visible spectrophotometry, IR spectroscopy

ملخص :

لوراتادين هي عبارة عن مضاد هيستامين من الجيل الثاني يستعمل للحد من مختلف اعراض الحساسية ، لن ذوبانيتها الضعيفة في الماء تحد من فعاليتها البيولوجية. في هذا المجال، اثبتت دراسات حديثة ان تشكيل الجزيئات الفاعلة بيولوجيا لمعقدات مع المعادن الانتقالية يحسن من ذوبانيتها و بالتالي يقلل من سميتها. في هذا العمل لقد قمنا بتشكيل معقدات (مع الحديد و مع النحاس) ، التعرف عليها و تحديد خصائصها في الحالتين السائلة (محلول) و الصلبة باستخدام جهاز التحليل الطيفي للأشعة فوق البنفسجية والمرئية وجهاز الفولتمتر النيضي بجهاز التحليل الطيفي للأشعة تحت الحمراء.

كلمات مفتاحية : المعادن الانتقالية. المعقدات. الفعالية البيولوجية. الذوبانية