

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE ABOUBEKR BELKAID- TLEMCEN
FACULTE DES SCIENCES

-Département de Chimie-

Laboratoire de Chimie Inorganique et Environnement (L CIE)

Mémoire

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER

Spécialité : Chimie

Option: Chimie Inorganique et environnement

Par

Lahffar Omar

Bensabeur Idriss

Thème

Synthèse, Caractérisation et activité anti-oxydante des complexes de Cuivre (II) dérivé de ligands amide.

Soutenu le 19 /06/ 2017 , Devant le jury composé de :

Présidente :	M ^{me} MERIAH Salima	Professeur	Université de Tlemcen
Examinatrice :	M ^{me} LOUHIBI Samira	Professeur	Université de Tlemcen
Rapporteur :	M ^{me} BELFILALI Imane	Maitre de Conférences	Université de Tlemcen

Année Universitaire 2016/2017

DÉDICACE

A mes chers parents

A mes Frères et toute ma grande famille

A tous mes amis.

Je dédie ce travail.

Idriss

DÉDICACE

À ma très chère mère

À mes beaux frères

À mes belles sœurs

À toute ma famille

À tous mes amis

Je dédie ce travail

Omar

REMERCIEMENTS

Nous remercions Dieu de nous avoir accordé des connaissances de la science et de nous avoir aidé à réaliser ce travail.

Nous souhaitant adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'à la réussite de cette formidable année universitaire.

Ce travail a été réalisé au laboratoire de Recherche de Chimie Inorganique et l'Environnement (LCIE) à l'université Abou Baker Belkaid-Tlemcen.

Nous tenons à remercier tout d'abord **M^{me} Belfilali Imane** maître de conférence à Faculté des Sciences, l'université de Tlemcen, pour ses valeureux conseils et pour la confiance et la sympathie qu'il nous a accordée en acceptant de nous encadrer et qu'il nous a témoignée au cours de ce travail.

Notre profonde gratitude et nos sincères remerciements vont à :

M^{me} Meriah Salima, Professeur à la Faculté des Sciences, Université de Tlemcen. D'avoir bien voulu me faire l'honneur de présider le jury de ce mémoire.

M^{me} LOUHIBI Samira, Professeur à la Faculté des Sciences, Université de Tlemcen pour l'intérêt qu'elle a porté à ce travail en acceptant d'examiner ce mémoire et de faire partie de ce jury.

Nous tenant à remercier tous les membres du laboratoire LCIE et tous les ami(e)s de la promo de master chimie inorganique et environnement 2016-2017.

Merci à Tous

LISTE DES ABREVIATIONS

BHA : Butylhydroxyanisole

BHT : Butylhydroxytoluène

Calc : Calculé

d : Doublet

DMF : Diméthylformamide

DMSO : Diméthylsulfoxyde

EtOH : Ethanol

IR : Infrarouge

MeOH : Méthanol

q : Quadruplet

quin : Quintuplet

Rend : Rendement

RMN 1H : Résonance magnétique nucléaire du proton.

s : Singulet

t : Triplet,

UV : Ultra-violet

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Structure générale des amides.....	03
Figure 2: Structure générale des pénicillines.....	04
Figure 3: Structure générale des céphalosporines.....	04
Figure 4: Squelette de base des carbapénèmes.....	05
Figure 5: Structures des ligands : H_4L^1 , H_4L^2 et H_4L^3	06
Figure 6: Structure générale des ligands asymétriques pentadentés.....	07
Figure 7: Structure du complexe $[Mn^{III}(HL^1)(DMSO)]_2$	07
Figure 8: Structure du complexe $[Cu_2(H_2L^4)(\mu-OCH_3)_2]_2$	08
Figure 9: Structure du ligand « ADPH ».....	08
Figure 10: Structure du complexe mononucléaire de Cuivre (II).....	09
Figure 11: Réaction de synthèse complexe d'oxovanadium (IV).....	09
Figure 12: Réaction de réduction de DPPH•.....	11
Figure 13 : structure de 3,3' diamino Uméthyl dipropyle amine.....	13
Figure 14 : Méthyle 3-MéthoxySalicylate.....	13
Figure 15 : structure du Acétate de cuivre.....	13
Figure 16 : structure du méthanol.....	14
Figure 17 : <i>N, N'</i> -((methylazanediy) bis (propane-3,1-diyl)) bis (2-hydroxy-3-methoxybenzamide).....	18
Figure 18 : spectre RMN 1H du ligand L.....	21
Figure 19 : spectre RMN ^{13}C du ligand L.....	23
Figure 20 : Spectre IR du ligand L.....	24

Figure 21 : bandes principales du spectre électronique du ligand L.....	26
Figure 22 : Spectre IR du complexe.	28
Figure 23 Spectre UV du complexe Cu-L.:	30
Figure 24 : Pouvoir antioxydant de ligand L. ($IC_{50}=165$ mg/L).	34
Figure 25 : Pouvoir antioxydant de complexe dérivé du ligand L. ($IC_{50}=570$ mg/L).....	34
Figure 26 : Pouvoir antioxydant de vitamine C.....	35

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 01 : propriétés physicochimiques du méthanol.....	14
Tableau 02 : Les propriétés physiques du ligand L.....	19
Tableau03 : Données du spectre RMN ¹ H pour le ligand.....	20
Tableau04 : Données du spectre RMN ¹³ C pour le ligand L.....	22
Tableau 05 : bandes principales d'absorptions IR (cm ⁻¹) du ligand L.....	25
Tableau 06 : bandes principales du spectre électronique du ligand L.....	26
Tableau 07 : Les propriétés physiques du complexe dérivé du ligand L.....	27
Tableau 08 : Bandes principale d'absorption IR (cm ⁻¹) du complexe (Cu-L).....	29
Tableau 09 : bandes principales du spectre électronique du complexe.....	30
Tableau (10) : L'activité antioxydant du ligand amide et leur complexe de cuivre (II) à différentes concentrations.....	33
Tableau (11) : les valeurs de concentration inhibitrice à 50%.....	33

SOMMAIRE

Liste des Abréviations

Liste des Figures

Liste des Tableaux

INTRODUCTION GENERALE.....	01
----------------------------	----

Chapitre 1 : Synthèse bibliographique

1. Les amides.....	03
1.1 Introduction.....	03
1.2 Occurrence naturelle.....	03
1.2.1 Peptides- protéines.....	03
1.2.2 Antibiotiques.....	03
a-La pénicilline.....	04
b-La Céphalosporine.....	04
c-La Carbapénème.....	05
1.3 Les complexes dérivés des amides.....	05
2. Activité anti-oxydante.....	10
2.1 Définition.....	10
a-Antioxydants naturels.....	10
b-Antioxydants synthétiques.....	10
c-Principe de la méthode.....	11
3. Conclusion.....	11

CHAPITRE 2 : PARTIE EXPERIMENTALE

I. Réactifs et produits.....	13
II. Synthèse.....	14
II.1. Dispositif.....	14
II.2. Synthèse du ligand.....	15
II.3. Synthèse du complexe.....	15
III. Technique de caractérisation.....	15
1. Spectroscopie infrarouge IR.....	15
2. Spectroscopie d'absorption dans l'UV.....	15
3. RMN.....	16

Chapitre 3 : résultats et discussion

I. Introduction.....	18
II. Caractérisation.....	18
II.1 Le ligand (L).....	18
II.1.1. Analyse du spectre RMN ¹ H.....	19
II.1.2. Analyse du spectre RMN ¹³ C.....	21
II.1.3. Analyse du spectre IR.....	24
II.1.4. Analyse du spectre électronique.....	26
II.2 Le complexe.....	27
III. Caractérisation de complexe.....	27
1. Spectre IR (KBR).....	27
2. Spectre électronique UV.....	30

Chapitre 4: Etudes de l'activité antioxydant

I. Introduction.....	32
II. Matériels et méthodes.....	32
III. Résultats & Discussion.....	32
CONCLUSION GENERALE	36
BIBLIOGRAPHIE	38

Introduction
Introduction
Générale
Générale

L'augmentation importante des patients atteints par le cancer (sein, colon, ovaire, poumon, prostate, lymphome et larynx), les infections microbiennes et la recrudescence des résistances aux médicaments anticancéreux et aux antibiotiques utilisés actuellement incite les chercheurs à la découverte de nouvelles molécules actives et de développer de nouvelles stratégies et technologies biomédicales contre ces dangers mortels.

D'un autre côté, il est de plus en plus reconnu que les dommages engendrés par le stress oxydatif, sont impliqués dans le développement de nombreuses maladies chroniques, allant de l'athérosclérose au cancer tout en passant par les maladies inflammatoires, cardiovasculaires, vieillissement accéléré, le diabète, etc.[1-2].

Dans le but de lutter contre tous ces dangers, la découverte et le développement de nouvelles molécules efficaces, actives et moins toxiques ont fait l'objet de nombreux travaux de recherches [3-7]. Dans ce contexte, la chimie de coordination a connu un essor considérable et important pour la synthèse et la préparation de nouvelles substances actives. Plus particulièrement, les complexes à base d'amides occupent une place prédominante dans ces recherches vues leurs diverses applications biologiques, pharmacologiques et industrielles [8].

Dans ce contexte, nous avons projeté la préparation de nouveaux composés amides qui ont une grande aptitude à donner des complexes avec les métaux de transition afin de mettre au point des produits susceptibles d'être biologiquement actifs et dont le spectre d'action serait plus large.

Dans ce mémoire, notre travail sera divisé en trois parties :

- La première partie fait l'objet d'une analyse bibliographie sur les ligands amides leurs complexes et leurs applications.
- La deuxième partie est consacrée à la synthèse d'un nouveau ligand amide et son complexe de cuivre(II), et sa caractérisation par différentes méthodes d'analyse.
- La troisième partie développe et explore l'application antioxydant de ce ligand amide suivie d'une conclusion générale.

Chapitre 1 : Synthèse

Chapitre 1 : Synthèse

Bibliographique

Bibliographique

1. Les amides :

1.1 Introduction :

Les amides (**Figure 1**) sont des matériaux bien connus et largement étudiés depuis des années[9],ils sont des composés censés d'avoir des activités antibactériennes[10], anti-inflammatoires [11], anti-tuberculose [12], antihypertensive [13] et anticancéreuse [14].

Les activités biologiques de ces composés augmentent sensiblement avec la complexation de ces ligands avec des métaux de transition notamment le Cuivre (II) [10].

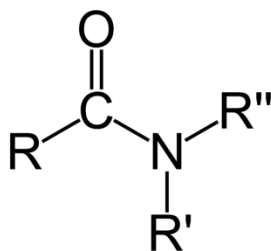


Figure 1:Structure générale des amides

1.2 Occurrence naturelle :

1.2.1 Peptides- protéines :

Les peptides et les protéines sont des chaînes constituées de plusieurs acides aminés (au moins 100 pour les protéines) liés entre eux par des fonctions amides, liaisons appelées peptidiques (ou pseudo-peptidique dans le cas du glutathion par exemple, où la liaison se fait entre l'azote α et le carbone secondaire appartenant à un acide aminé acide).

1.2.2 Antibiotiques :

Certains antibiotiques possèdent un cycle de bêta-lactame. On les appelle les bêta-lactamines, parmi lesquels on trouve notamment la pénicilline et ses dérivés, les céphalosporines, les monobactames ou les carbapénèmes. Dans ces antibiotiques, ce sont justement les cycles de bêta-lactame qui sont actifs, bloquant la synthèse de la paroi des bactéries.

a- La pénicilline :

La pénicilline (**Figure 2**) est une toxine synthétisée par certaines espèces de moisissures du genre *Penicillium* et qui est inoffensive pour l'homme.

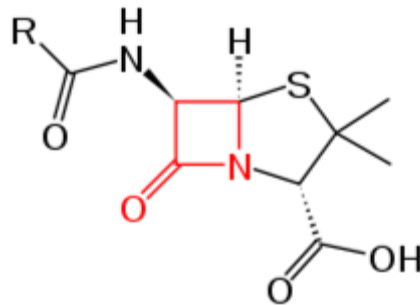


Figure 2:Structure générale des pénicillines

b- Céphalosporine :

Les céphalosporines (**Figure 3**) sont une classe d'antibiotiques β -lactamines. Avec les céphamycines, ils forment le sous-groupe des céphems.

Les céphalosporines inhibent l'élaboration de la paroi bactérienne, en interférant avec la synthèse du peptidoglycane oumuréine, par un mécanisme d'inhibition compétitif des trans peptidases extra-cytoplasmiques.

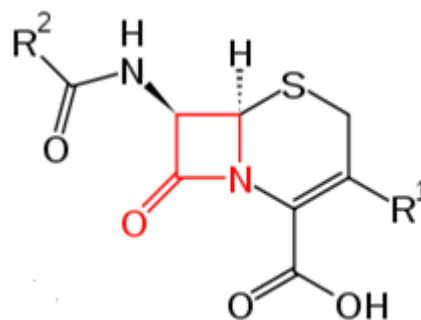


Figure 3:Structure générale des céphalosporines

c- Carbapénème :

Le spectre d'activité des carbapénèmes est très large. Ces molécules (**Figure 4**) pénètrent plus facilement à travers les bactéries gram négatif et offrent une résistance élevée aux bêta-lactamases. On peut voir qu'elles sont donc des agents plus forts que les pénicillines qui sont plus facilement dégradées par les β -lactamases.

Les indications de ces médicaments dépendent de l'agent choisi (il y en a cinq à ce jour, l'ertapénem, l'imipénem, ledoripénem, le tébipénem et le méropénem).

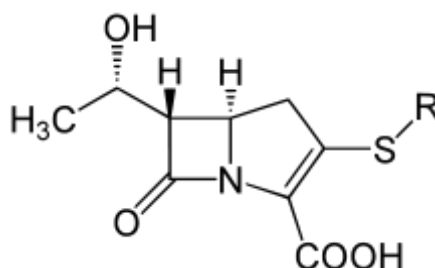


Figure 4: Squelette de base des carbapénèmes

1.3 Les complexes dérivés des amides :

Un complexe est un édifice polyatomique constitué d'un ou de plusieurs entités indépendantes (soient ions ou molécules). Il s'agit souvent d'un cation métallique entouré de plusieurs ligands qui délocalisent une partie de leur densité électronique sur le cation.

Les amides sont également des ligands bien connus pour la complexation ou la coordination avec les cations des métaux de transition. En particulier, ils sont connus d'assurer la coordination avec les cations tels que : Ni(II), Zn(II), Pd(II), Pt(II), Fe(II), Cu(II) et Co(II) [10].

Au cours des dernières années, il y a eu un intérêt considérable représenté dans les complexes dérivés contenant la fonction amide. Les amides ont attiré l'attention en raison de leurs larges propriétés biologiques, et comme des agents chélatants [10].

Bhargava et coll. [9] ont été les premiers en 1980 à synthétiser des complexes de fer(III) dérivés des ligands 1,5-bis(2-hydroxybenzamido)-4-azapentane H_4L^1 , 1,6-bis(2-hydroxybenzamido)-4-azahexane H_4L^2 , 1,7-bis(2-hydroxybenzamido)-4-azaheptane H_4L^3 qui ont révélé des propriétés thérapeutiques. Ce travail a fait l'objet d'un brevet (**Figure 5**).

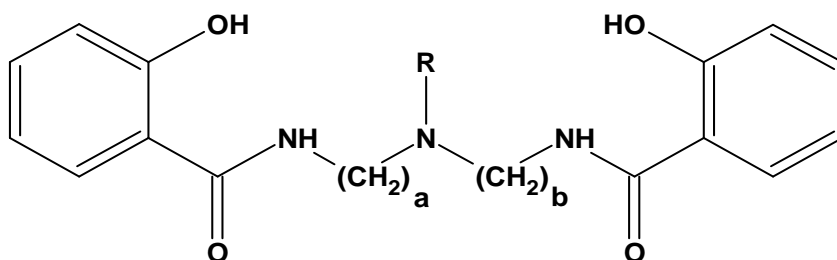
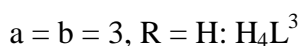


Figure 5: Structures des ligands : H_4L^1 , H_4L^2 et H_4L^3



Par la suite Helmut et coll. [15] ont étudié la coordination de plusieurs ions métalliques (Cu^{2+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} , Co^{2+} , Co^{3+} et Zn^{2+}) avec des peptides et des ligands apparentés. Ils ont bien discuté la stabilité et les propriétés de coordination de la liaison amide.

Louhibi et coll. [16] ont continué les travaux effectués par J.P. Costes et J.P. Tuchagues. [17] qui portaient sur la synthèse des complexes de manganèse (III), préparés à partir des ligands asymétriques pentadentés trianioniques à caractère mixte amide et base de Chiff (**Figure 6**).

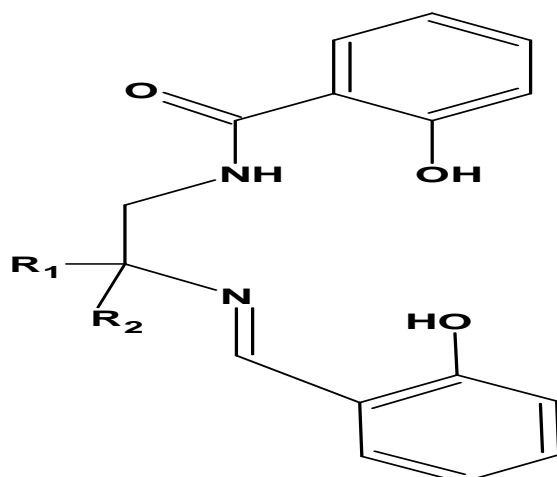
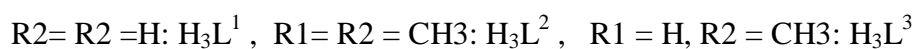


Figure 6: Structure générale des ligands asymétriques pentadentés



Louhibi a réalisé la synthèse et la caractérisation de vingt-quatre complexes dérivés de cette famille de ligand. La structure de deux de ces complexes a pu être déterminée par diffraction des rayons X (**Figure 7, 8**).

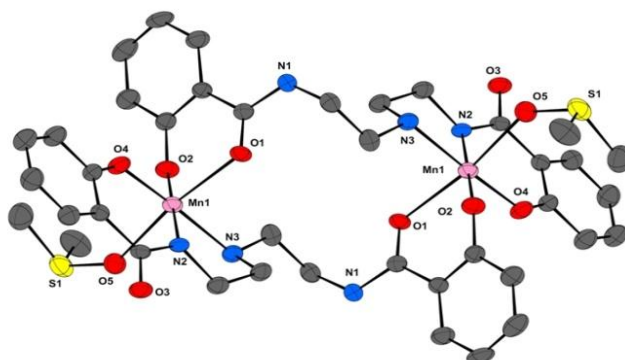


Figure 7: Structure du complexe $[Mn^{III}(HL^1)(DMSO)_2]$

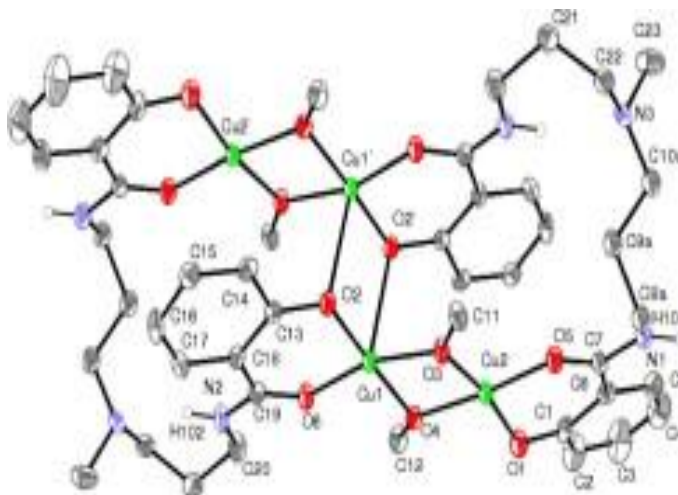


Figure 8: Structure du complexe $[\text{Cu}_2(\text{H}_2\text{L}^4)(\mu\text{-OCH}_3)_2]_2$

Abdel-Monem et coll. [18] ont étudié la coordination du ligand « 2-(3-amino-4,6-diméthyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl)aceto-hydrazide » (ADPH) (**Figure 9**) avec différents sels métalliques « Mn (II), Co (II), Ni (II) et Cu (II) et Cd ».

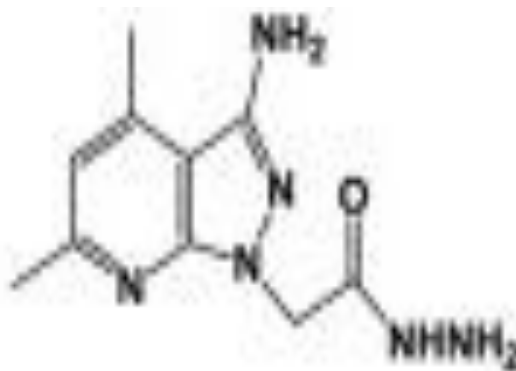


Figure 9: Structure du ligand « ADPH »

Les structures des complexes obtenus ont été confirmées par différentes techniques analytiques et spectrales suivies par une analyse thermogravimétrique.

Par la suite Abdel-Monem et coll ont prouvé l'activité antioxydante des composés synthétisés, où le complexe de cuivre (II) a présenté une activité antioxydante plus élevée que celle des autres complexes (**Figure 10**).



Figure 10: Structure du complexe mononucléaire de Cuivre (II)

Bagdadli et coll.[19] ont préparé et caractérisé nouveaux complexes d'oxovanadium (IV) dérivés des ligands amides avec une importance médicale prospective (**Figure 11**).

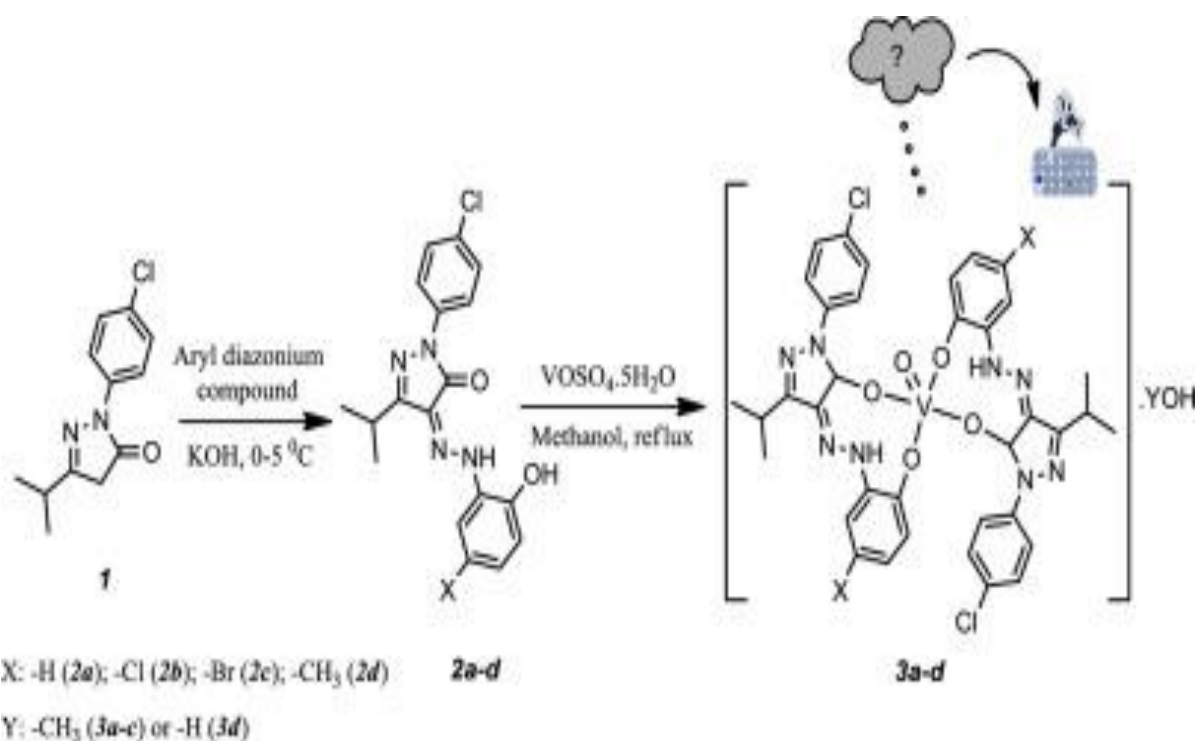


Figure 11: Réaction de synthèse du complexe d'oxovanadium (IV)

2. Activité anti-oxydante :

Durant ces dernières années, l'intérêt porté à la biologie des radicaux libres (atomes ou molécules portant un électron non apparié, doté d'une réactivité particulière afin d'apparier cet électron célibataire) a augmenté considérablement. Ce n'est pas seulement dû à leur rôle dans des phénomènes aigus tels que le traumatisme ou l'ischémie, mais aussi à leur implication dans de nombreuses pathologies chroniques associées au vieillissement tels que le cancer, les maladies cardiovasculaires et inflammatoires, la dégénérescence du système nerveux, etc. [20]. De nombreuses recherches scientifiques dans diverses spécialités ont été développées dans le but de trouver des composés actifs pour la lutte contre le phénomène de « stress oxydatif » (situation observée lorsque la production des espèces oxygénées réactives dépasse les capacités de défense des cellules) [18, 21].

2.1 Définition :

On définit les antioxydants comme composés, de synthèse ou d'origine naturelle, capables de piéger ou de neutraliser les radicaux libres et permettent de maintenir au niveau de la cellule des concentrations non cytotoxiques. Les antioxydants les plus connus sont le β -carotène (provitamine A), l'acide ascorbique (vitamine C), le tocophérol (vitamine E) ainsi que les composés phénoliques.

I. Antioxydants naturels :

Deux catégories différentes d'antioxydants naturels peuvent être distinguées. Premièrement, un certain nombre d'enzymes issu des protéines tels que, la superoxydedismutase (SOD), le glutathion peroxydase, et d'autres nutriments et constituants de l'organisme. Le second groupe est obtenu à partir de l'alimentation; l'acide ascorbique (vitamine C), le tocophérol (vitamine E), et les caroténoïdes, sont les antioxydants naturels les plus répandus et les plus efficaces.

II. Antioxydants synthétiques :

Ces antioxydants créés en laboratoire, comprennent Butylhydroxytoluène (BHT), Butylhydroxyanisole (BHA) [22] (le plus couramment utilisées).

La dangerosité de ces produits synthétiques pour la santé n'est plus à démontrer. Le BHA est également utilisé en tant qu'agent moussant, dans la fabrication d'emballages alimentaires, cosmétiques, produits en caoutchouc, et de produits pétroliers...

Dans sa forme pure, le BHT est très soluble dans les graisses, permettant aux fabricants de le mélanger dans la nourriture pour chiens. Il est produit de telle sorte que les consommateurs ne pourront remarquer l'apparence.

Ils sont chimiquement similaire à la vitamine E et sont souvent utilisés outre atlantique en combinaison avec les aliments pour les chiens parce qu'ils travaillent bien ensemble et sont très stables à haute température [23].

2.2 Principe de la méthode :

Le dosage spectrophotométrique utilisant le radical stable DPPH• (2,2-diphényl -2-picrylhydrazyl ou le α - diphényl - β -picrylhydrazyl) en tant que réactif est l'une des méthodes les plus utilisées pour déterminer l'activité anti-radicalaire d'un composé donné [24]. En effet, le DPPH• est un radical libre relativement stable à température ordinaire, de couleur violette due à la délocalisation de l'électron non apparié sur l'atome d'azote du pont.

La mesure de l'efficacité d'un antioxydant se fait en mesurant la diminution de la coloration violette qui est due à la réduction du radical DPPH• par l'antioxydant pour produire le 2,2-diphényl -1-picrylhydrazine (DPPH-H) de couleur jaune [25].

(Figure 12). Le changement de couleur du violet au jaune est mesurable par Spectrophotométrie à 515-520 nm, et il est proportionnel à l'activité antioxydante.

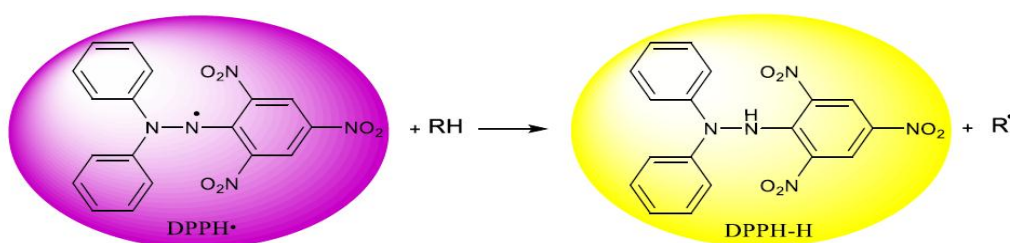


Figure 12:Réaction de réduction de DPPH•

3. Conclusion :

Dans cette partie, nous avons présenté quelques données bibliographiques actuelles, riches et les plus intéressantes sur les complexes à unité amide.

Nous avons orienté notre choix vers des amides possédant des atomes donneurs N et O et une chaîne hydrocarbonée suffisamment enveloppante pour mimer l'environnement protéique.

Chapitre 2 :

PARTIE EXPERIMENTALE

PARTIE EXPERIMENTALE

I. Réactifs et produits:

Dans ce travail nous avons utilisé les produits et les réactifs suivants :

- 3,3' diamino Uméthyl dipropyle amine :

Formule brute : $C_7H_{19}N_3$

Masse molaire : 145.24
g/mol.

Point d'ébullition : 244 °C.

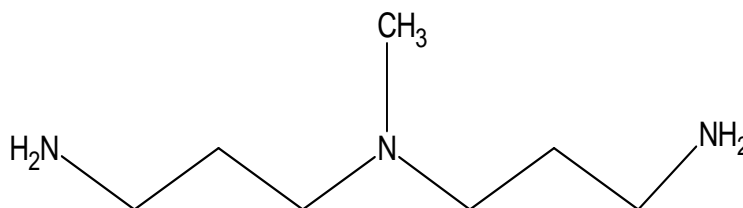


Figure 13 : structure de 3,3' diamino Uméthyl dipropyle amine.

- Méthyle 3-MéthoxySalicylate :

Formule brute : $C_8 H_8 O_4$

Masse molaire : 168
g/mol.

Point d'ébullition :
389.71°C.

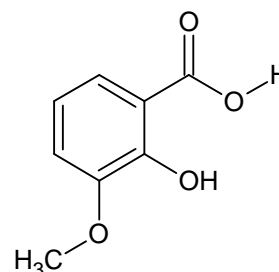


Figure 14 : Méthyle 3-MéthoxySalicylate.

- Acétate de cuivre :

Formule brute : $(CH_3COO)_2 Cu.H_2O$.

Masse molaire : 199.65g/mol.



Figure 15 : structure de l'Acétate de cuivre.

Dans notre travail le solvant que nous avons utilisé est le méthanol (un seul solvant). Ses propriétés sont résumées dans le tableau 01:

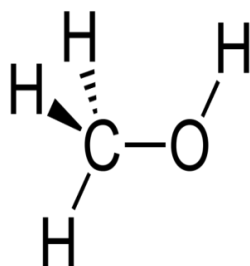


Figure 16 : structure du méthanol.

Tableau 01 : propriétés physicochimiques de méthanol.

Solvant	Méthanol
Formule brute	CH ₄ O
Masse molaire (g/mol)	32
Densité à 25 °C (g/cm ³)	0.75

II. Synthèse :

II.1. Dispositif :

Les éléments essentiels de montage expérimental pour la synthèse de ligand et son complexe sont :

- Un réfrigérant.
- Un ballon avec un barreau magnétique.
- Plaque chauffante avec agitation magnétique.

II. 2. Synthèse du ligand

Le ligand L est obtenu par condensation de 2.43g ($1,44 \cdot 10^{-2}$ mol) de Méthyle 3-MéthoxySalicylate avec 1.05 g ($7,24 \cdot 10^{-3}$ mol) de 3,3' diamino Uméthyl dipropyle amine dans le méthanol. Le mélange est porté au reflux sous agitation pendant 3h.

Nous avons obtenu une huile marron.

II. 3 Synthèse du complexe

Le complexe de cuivre (II) est obtenu par condensation équimolaire d'une solution méthanolique 1,54g ($3,5 \cdot 10^{-3}$ mol) de notre ligand avec une solution méthanolique 0,7g ($3,5 \cdot 10^{-3}$ mol) d'acétate de cuivre(II). Le mélange réactionnel est maintenu en agitation sous reflux pendant 2h.

Le complexe solide obtenu est isolé par filtration, lavé plusieurs fois avec le méthanol puis séché sous vide sur gel de silice.

III. Technique de caractérisation

1. Spectroscopie infrarouge IR

Les spectres infrarouges de ligand (L) et son complexe ont été enregistrés dans le domaine ($800-4000$) cm^{-1} sur un spectromètre infrarouge de type PerkinElmer (FT-IR spectrometer spectrum Two), au niveau du laboratoire de Chimie Inorganique et Environnement (LCIE).

2. Spectroscopie d'absorption dans l'UV

Les spectres UV du ligand et du complexe ont été enregistrés dans un spectromètre de type PerkinElmer (UV-Vis spectrometer lambda 25 spectrum two), entre 200 et 400 nm, au Laboratoire de Chimie inorganique et Environnement.

3. RMN

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ^1H) du ligand ont été réalisés sur l'appareil spectromètre de type « AVANCE 300MHz de BRUKER » dans le DMSO au centre national de la recherche scientifique et technique (CNRST) à Rabat-Maroc.

Les déplacements chimiques sont mesurés par rapport au tétraméthylsilane (TMS) et sont exprimés en ppm.

CHAPITRE 3

Résultats et Discussion

Discussion

I. Introduction

Les composés amides représentent une source importante de molécules actives, associée à la différence et la nature du squelette de base, des substituants et des sites de coordination. En effet, les dérivés amides ont l'objet d'un intérêt particulier dû à leurs propriétés potentielles en chimie médicinale.

Dans ce chapitre, et vu l'intérêt biologique que peut avoir cette classe de composés, nous nous sommes intéressés à la caractérisation d'un nouveau ligand amide et son complexe de cuivre(II).

II. Caractérisation

II.1 Le ligand (L)

Le ligand L préparé dans notre présent travail a été isolé à l'état huileux. Il est stable à l'air, son identification a été faite à partir des études spectrales.

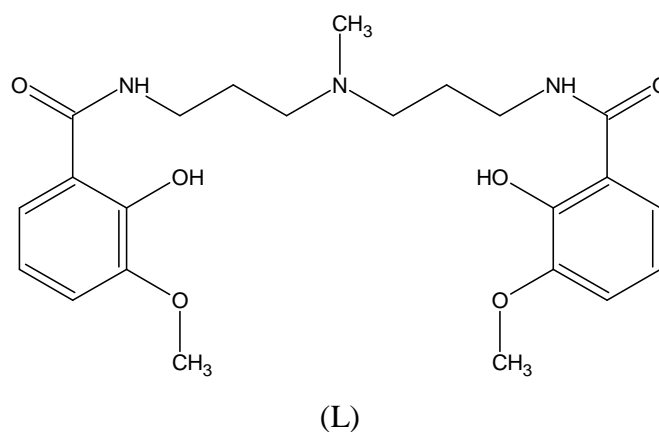


Figure 17 : *N, N'*-((methylazanediyl) bis (propane-3,1-diyl)) bis (2-hydroxy-3-methoxybenzamide).

Les propriétés physiques de ce ligand, sont rassemblées dans le tableau (2) suivant :

Tableau 02: Les propriétés physiques du ligand L.

Ligand	Formule	Masse molaire (g/mol)	Couleur			
L	$C_{23}H_{31}N_3O_6$	445	Marron			
Composition	L'élément	C	H	N	O	
	%Calc	62.01	7.01	9.43	21.55	

S : soluble à froid.

II.1.1. Analyse du spectre RMN 1H :

Le spectre RMN 1H du ligand L, confirme la structure par le signal du proton N-H à 8,09 ppm.

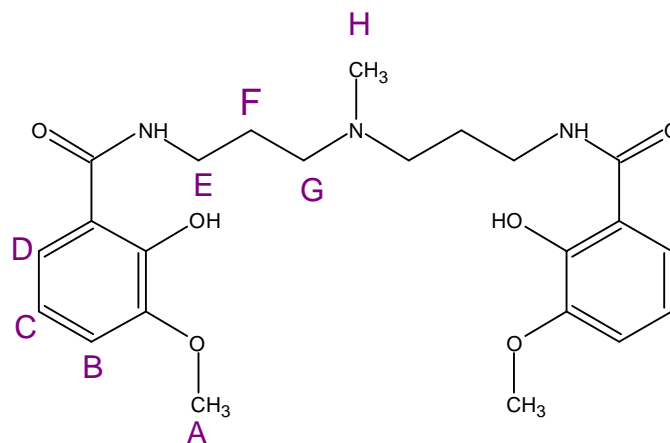


Tableau03 : Données du spectre RMN ^1H pour le ligand L.

Spectre RMN ^1H (déplacement chimique)	
$\delta_{\text{N-H}}=8.09$	
$\delta_{\text{H}_A}=1.4\text{ppm}$ (s)	$\delta_{\text{H}_E}=1.7\text{ ppm}$ (t)
$\delta_{\text{H}_B}=6.8\text{ ppm}$ (d)	$\delta_{\text{O-H}}=4.3\text{ ppm}$
$\delta_{\text{H}_C}=7.2\text{ ppm}$ (t)	$\delta_{\text{H}_F}=2.6\text{ppm}$ (quin)
$\delta_{\text{H}_D}=7.3\text{ ppm}$ (t)	$\delta_{\text{H}_G}=3.9\text{ppm}$ (q)
	$\delta_{\text{H}_H}=1.7\text{ppm}$ (s)

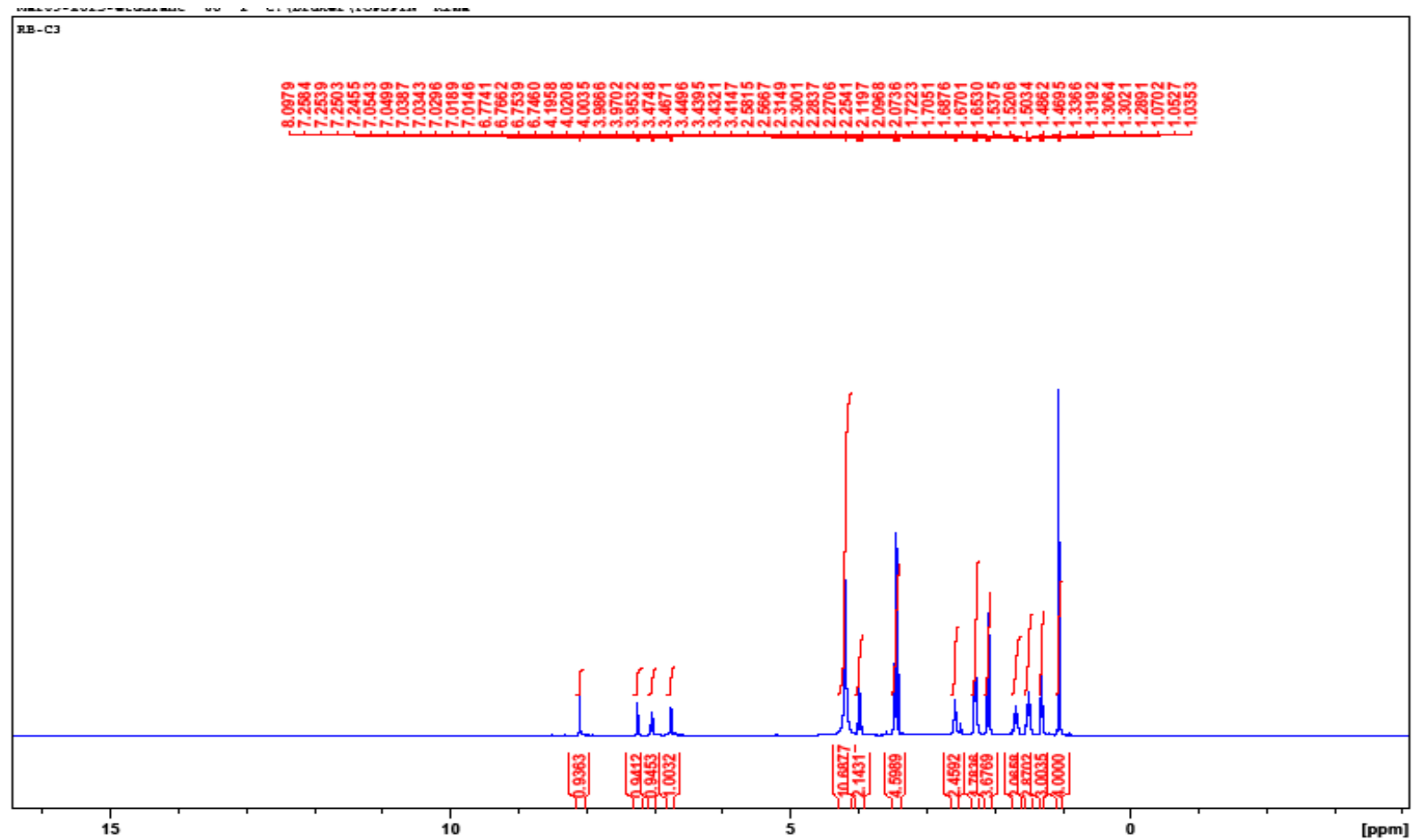


Figure 18 : spectre RMN 1H du ligand L.

II.1.2. Analyse du spectre RMN ¹³C :

L'enregistrement du spectre de résonance magnétique nucléaire du carbone (RMN ^{13}C), nous a permis de tirer les informations suivantes sur la structure du ligand L (**tableau 04**).

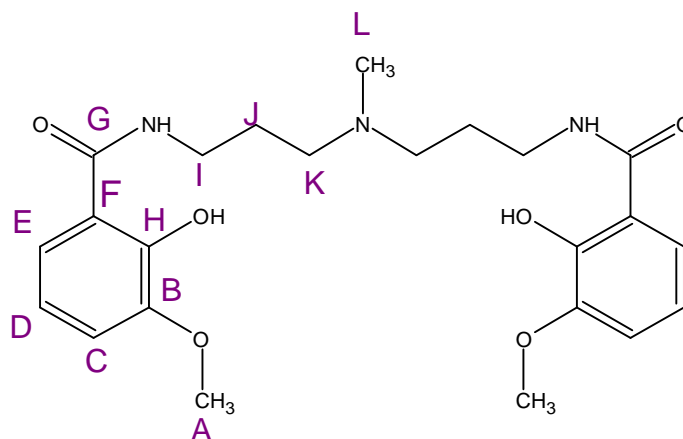


Tableau04: Données du spectre RMN ^{13}C pour le ligand L.

Spectre RMN ^{13}C (déplacement chimique)		
$\delta\text{C}_A = 58.81$	$\delta\text{C}_E = 111.40$	$\delta\text{C}_I = 89.87$
$\delta\text{C}_B = 151.80$	$\delta\text{C}_F = 127.01$	$\delta\text{C}_J = 15.16$
$\delta\text{C}_C = 111.40$	$\delta\text{C}_G = 160,83$	$\delta\text{C}_K = 28.83$
$\delta\text{C}_D = 115.90$	$\delta\text{C}_H = 147.90$	$\delta\text{C}_L = 18.93$

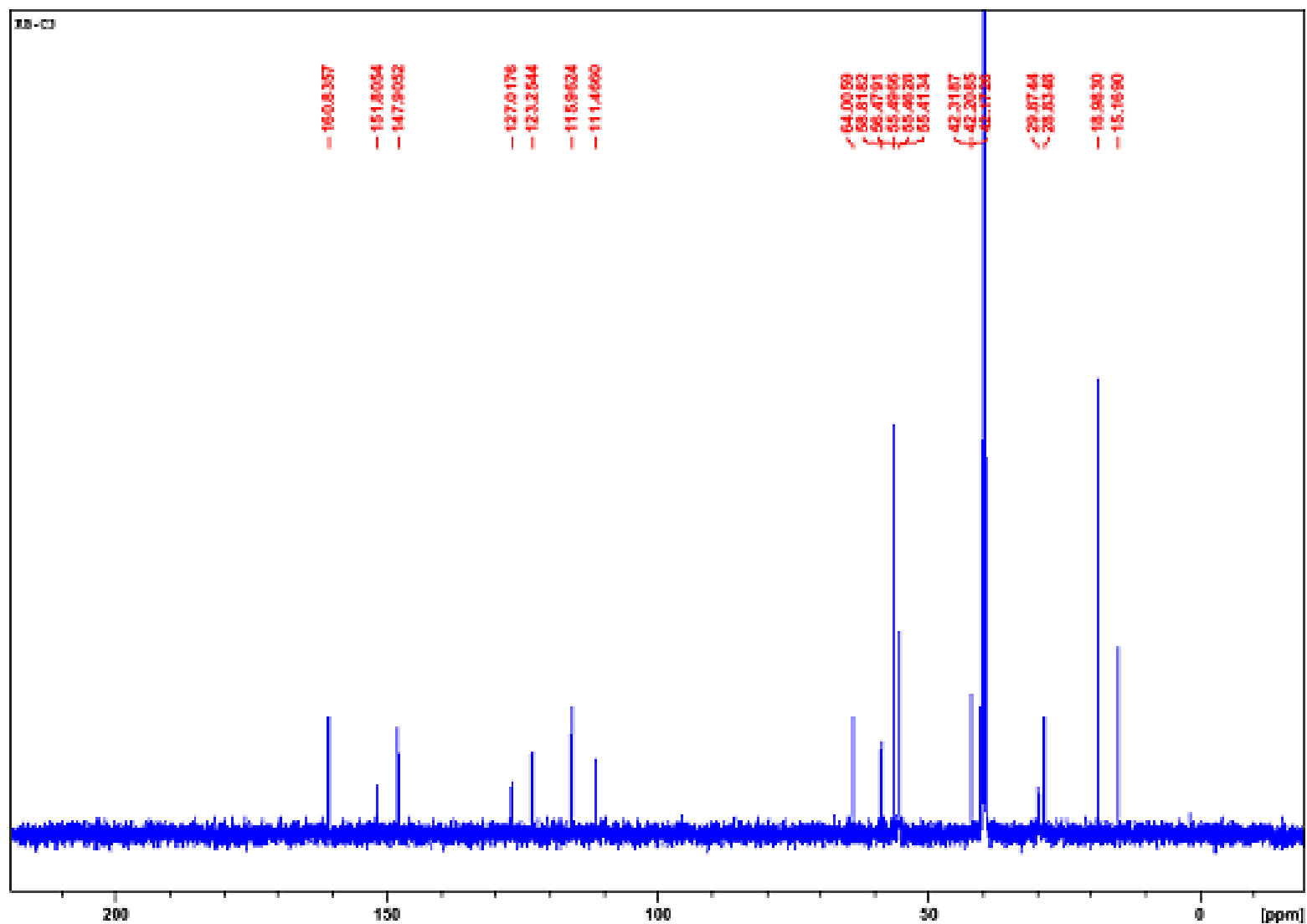


Figure 19 : spectre RMN¹³C du ligand L.

II .1.3. Analyse du spectre IR :

PerkinElmer Spectrum Version 10.4.1
dimanche 14 mai 2017 14:59

Analyste
Date

Administrator
dimanche 14 mai 2017 14:59

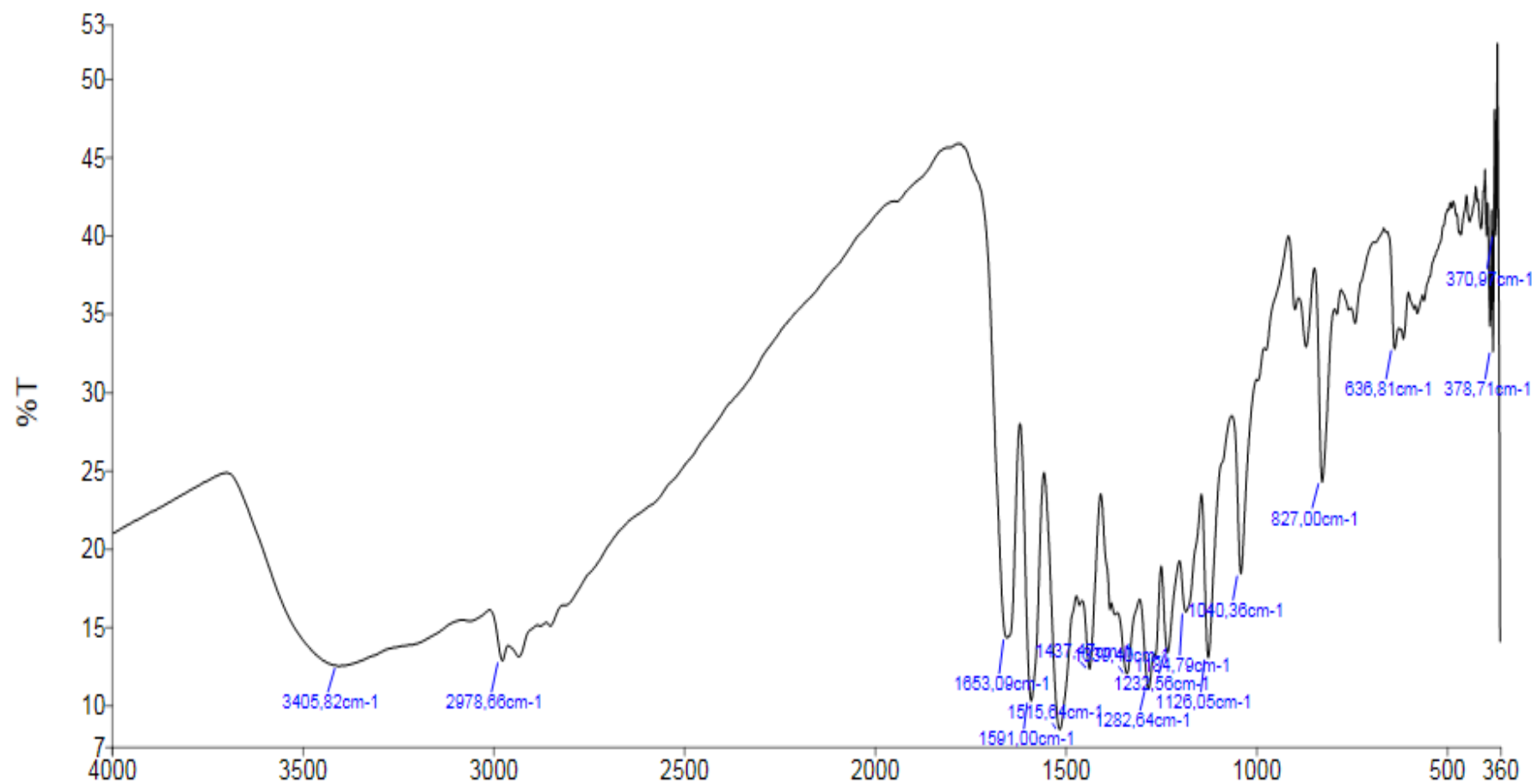


Figure 20 : Spectre IR du ligand L.

Tableau 05 : bandes principales d'absorptions IR (cm^{-1}) du ligand L.

Spectre infrarouge		
ν (NH) amide	3405.82 cm^{-1}	[26-27]
ν (C-H) aliphatique	2978.66 cm^{-1}	[26]
ν (C=O) amide	1653.09 cm^{-1}	[26-28]
δ (N-H) amide	1515.64 cm^{-1}	[27]
ν (C=C) aromatique	1591 cm^{-1}	[27]
ν (C-N) amide	1282.64 cm^{-1}	[27]
ν (OH)	3500	[29]
ν (C-OCH ₃)	1040	[29]

La formation des fonctions (NH) amide est mise en évidence par l'apparition de la bande d'absorption caractéristique de cette fonction à 3405.82cm^{-1} qui est absente dans le spectre des réactifs [26-27].

L'identification de la fonction (C=O) amide est caractérisé par la présence d'une bande d'absorption caractéristique à 1653.09 cm^{-1} [26-28].

Le spectre IR de ligand L présente une bande d'absorption large à 3500 cm^{-1} . Elle est attribuée à la fonction OH [29].

II .1.4. Analyse du spectre électronique :

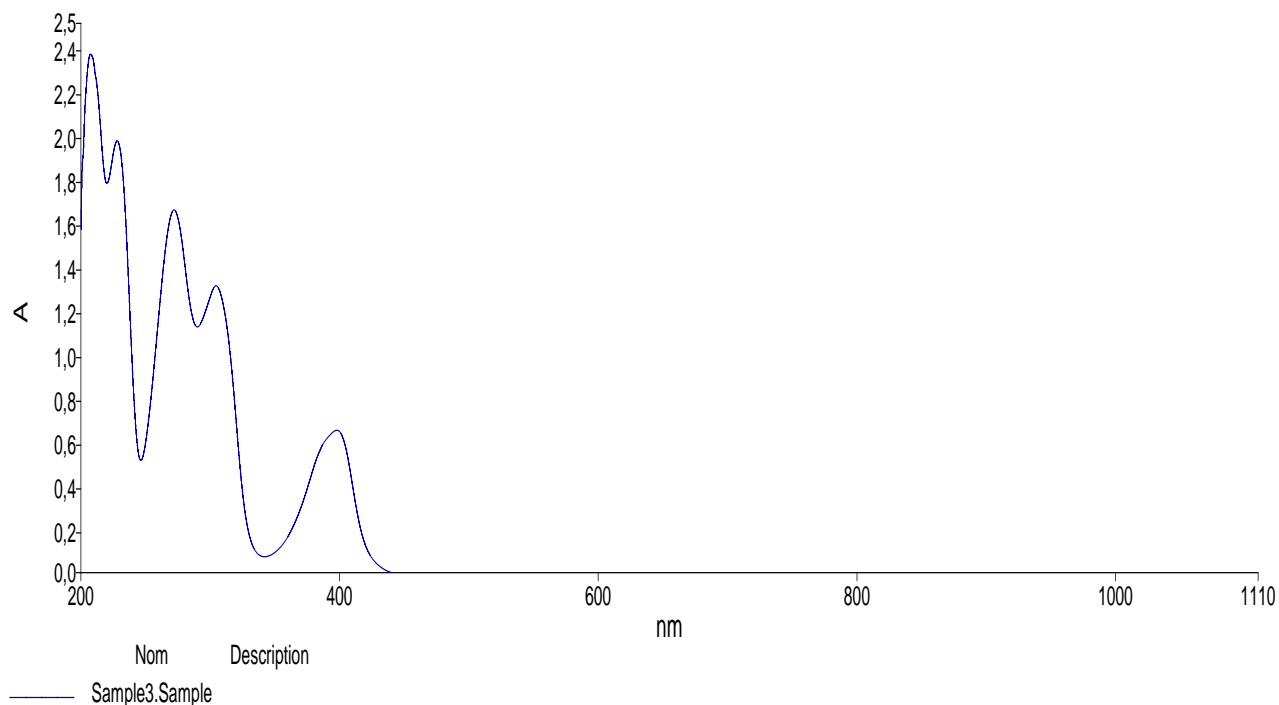


Figure 21: Spectre électronique du ligand L.

Tableau 06: bandes principales du spectre électronique du ligand L

λ (nm)	Transition	Référence
315	$\pi \rightarrow \pi^*$	[30-31]
400	$n \rightarrow \pi^*$	[30-31]

II.2 Le complexe

Le complexe du ligand L préparé dans notre présent travail a été isolé à l'état de solide. Il est stable à l'air, de point de fusion supérieur à 260 °C.

Les propriétés physiques de ce complexe, sont rassemblées dans le tableau suivant :

Tableau 07: Les propriétés physiques du complexe dérivé du ligand L.

complexe	Formule		Masse molaire (g/mol)			Couleur	
Cu-L	C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O ₆ Cu		505.27			Vert	
Composition	L'élément	C	H	N	O	Cu	
	%Calc	54.7	8.32	9.43	19.01	12.58	
Solubilité	H ₂ O	MeOH	EtOH	Ether	DMF	DMSO	
	S	S	S	S	S	S	

III. Caractérisation de complexe

1. Spectre IR (KBR) :

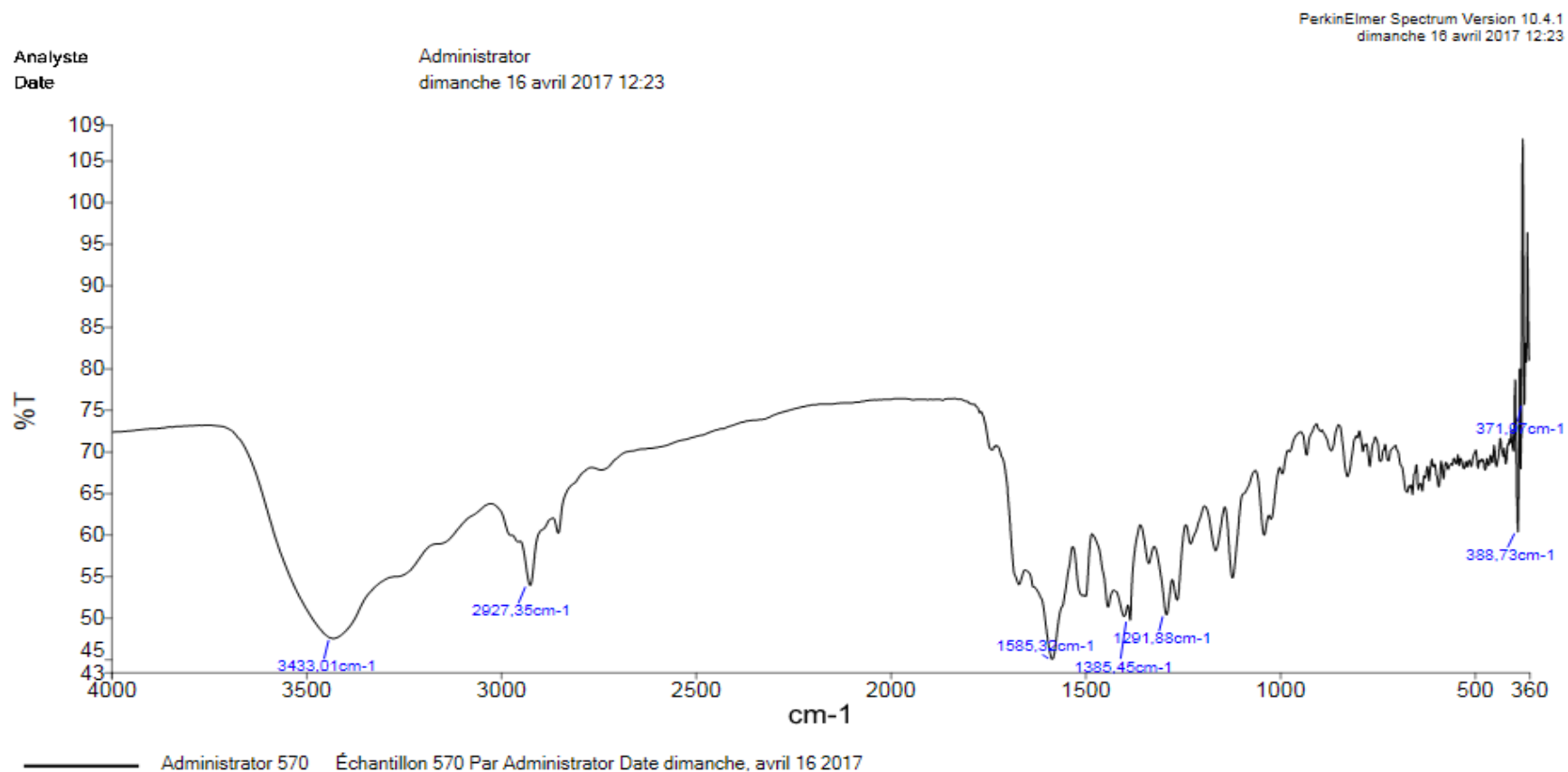


Figure 22 : Spectre IR du complexe Cu-L.

Tableau 08: Bandes principale d'absorption IR (cm^{-1}) du complexe (Cu-L).

Spectre infrarouge		
ν (NH) amide	3433.01 cm^{-1}	[26-27]
ν (C-H) aliphatique	2927.35 cm^{-1}	[26]
ν (C=O) amide	1585.39 cm^{-1}	[26-28]
ν (C=C) aromatique	1385.45 cm^{-1}	[27]
ν (C-N) amide	1291.88 cm^{-1}	[27]
ν (Cu-N)	371.97 cm^{-1}	[32]
ν (Cu-O)	388.97 cm^{-1}	[32]
ν (OH)	3433	[29]

La formation des fonctions (NH) amide est mise en évidence par l'apparition de la bande d'absorption caractéristique de cette fonction à 3433.01 cm^{-1} [26-27].

L'identification de la fonction (C=O) amide est caractérisée par la présence d'une bande d'absorption caractéristique à 1585.39 cm^{-1} [26-28].

Le spectre IR du ligand L présente une bande d'absorption large à 3433 cm^{-1} . Elle est attribuée à la fonction OH [29].

La formation de complexe est mise en évidence par l'apparition des deux bandes d'absorption à 371.97 cm^{-1} elle est attribuée à ν (Cu-N) et 388.97 cm^{-1} attribuée à ν (Cu-O).

2. Spectre électronique UV:

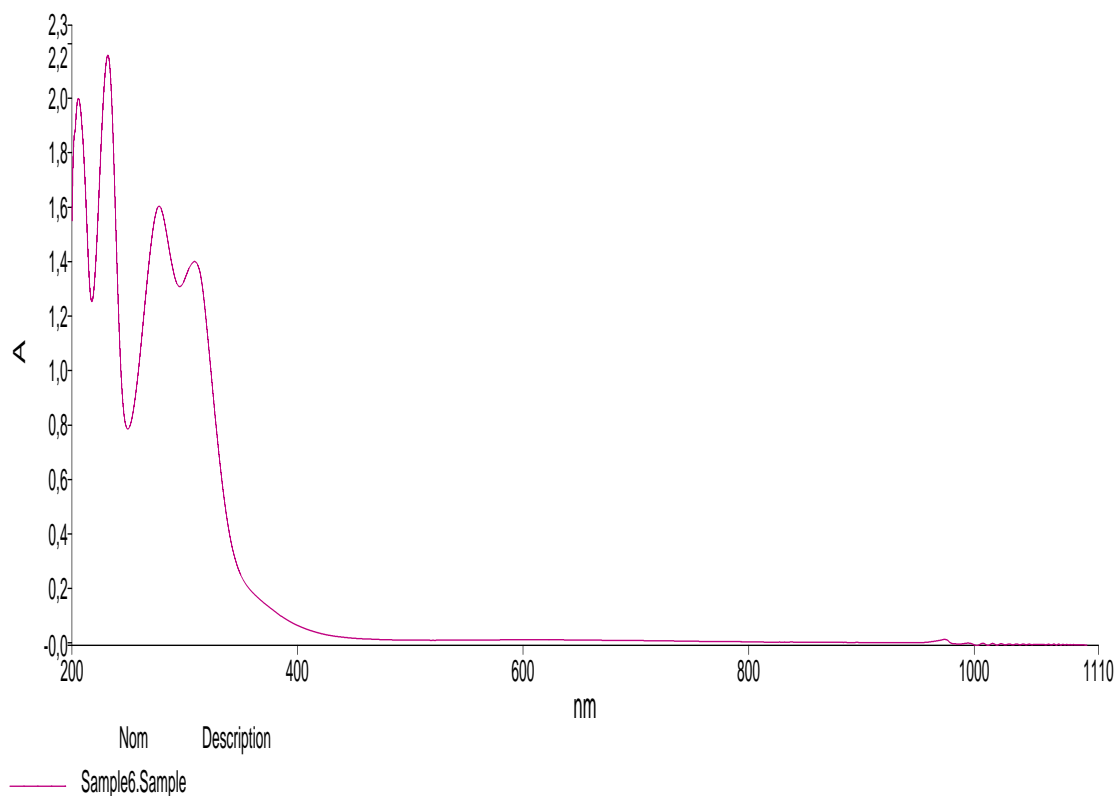


Figure 23 : Spectre électronique du complexe Cu-L.

Tableau 09: bandes principales du spectre électronique du complexe Cu-L.

λ (nm)	Transition	Référence
250	L→M	[32]
310	L→M	[32]
360	L→M	[32]

CHAPITRE 4

Étude de l'activité antioxydant

I. Introduction :

Un antioxydant est une molécule qui diminue ou empêche l'oxydation d'autres substances chimiques. D'un point de vue chimique, un antioxydant n'est qu'un composé réducteur : il va donc réagir avec un oxydant pour le neutraliser. Les antioxydants vont ainsi réduire les radicaux libres si dangereux pour l'organisme en raison de leur pouvoir oxydant très élevé.

Ils sont susceptibles de céder un hydrogène au radical libre. Après la réaction d'oxydation, l'antioxydant est transformé en un radical qui doit être suffisamment stable pour inhiber la formation d'un autre radical et arrêter la propagation de la chaîne radicalaire [23].

II. Matériels et méthodes :

Le pouvoir anti-radicalaire ou antioxydant a été mesuré par la méthode modifiée de celle de Hatano et coll. [33] comme décrite ci-dessus. Différentes concentrations de chaque échantillon ont été préparées dans le méthanol. Une solution de DPPH• à 50,72 µM dans le méthanol (2 mg dans 100 mL de méthanol) a été aussi préparée. Des volumes de 0.1 mL de la solution de produit à tester ont été mélangés avec 3.9 mL de solution de DPPH•. Après agitation, les mélanges ont été incubés dans l'obscurité à température ambiante et l'absorbance a été mesurée à 517 nm après 30 min en utilisant un spectrophotomètre (JENWAY 7300 spectrophotometre). La diminution de l'absorbance de la solution du DPPH• indique une augmentation de l'activité de piégeage des radicaux.

L'expérience a été réalisée en triplicité et la moyenne de l'absorbance a été notée pour chaque mesure. L'acide ascorbique a été utilisé comme contrôle positif et la EC₅₀ qui désigne la concentration efficace pour réduire l'absorbance de la solution du DPPH• à 50 % a été calculée et exprimée en mg/L.

III. Résultats & Discussion :

Les propriétés antioxydantes de nos composés ont été évaluées pour trouver une nouvelle source efficace d'antioxydants. Le test DPPH, qui est considéré comme un bon modèle in vitro, et qui se base sur une réaction d'oxydoréduction le radical 2,2'- diphenylpicrilhydrazyl a été utilisé pour déterminer cette activité. Les IC₅₀ obtenues sont données dans **tableau (11)**.

L'activité antioxydante est calculée selon l'équation suivante :

$$\% \text{ d'activité antioxydant} = \frac{(\text{Abs}_{517} \text{ contrôle} - \text{Abs échantillon}_{517})}{\text{Abs}_{517} \text{ contrôle}} \times 100$$

$$= \frac{(A_0 - A)}{A_0} \times 100$$

Les valeurs d'IC₅₀ (concentration inhibitrice à 50%) sont déterminées à partir de la courbe [% inhibition = f(concentrations)].

Tableau (10) : L'activité antioxydante du ligand amide et leur complexe de cuivre (II) à différentes concentrations.

Concentration / Echantillon	100(mg/L)	200(mg/L)	300(mg/L)	400(mg/L)	500(mg/L)	600 (mg/L)
Vitamine C	86.77	87.41	88.34	89.35	90	94.83
Ligand (L)	42,18	54,28	59,66	61,51	62,01	64,36
Complexe	14,28	28,57	41,68	43,02	45,71	57,64

Tableau (11) : les valeurs de concentration inhibitrice à 50%.

Echantillons	IC ₅₀ (mg/L)
Vitamine C	/
Ligand (L)	165
Complexe	570

Le tableau (10) montre l'activité de piégeage des radicaux libres DPPH, exprimée en pourcentage, causée par différentes concentrations du ligand (L) et leur complexe de cuivre(II).

L'acide ascorbique a été utilisé comme un témoin positif.

L'activité antioxydant de nos produits augmente avec l'augmentation de la concentration. Ceci s'explique par le fait que l'antioxydant donne un hydrogène au DPPH qui transforme la couleur violette en jaune et absorbe moins de la lumière.

Plus la concentration d'antioxydant est élevé plus le DPPH est réduit, donc moins il absorbe la lumière qui le traverse.

Les résultats obtenus ont montré que notre ligand présente une très bonne activité comparable à celle de l'acide ascorbique. Par contre l'activité anti-oxydante de leur complexe de cuivre(II) est moyenne car la présence de cuivre qui a réagi avec l'oxygène du groupe phényle a diminué le nombre d'hydrogène libérés pour neutraliser le DPPH.

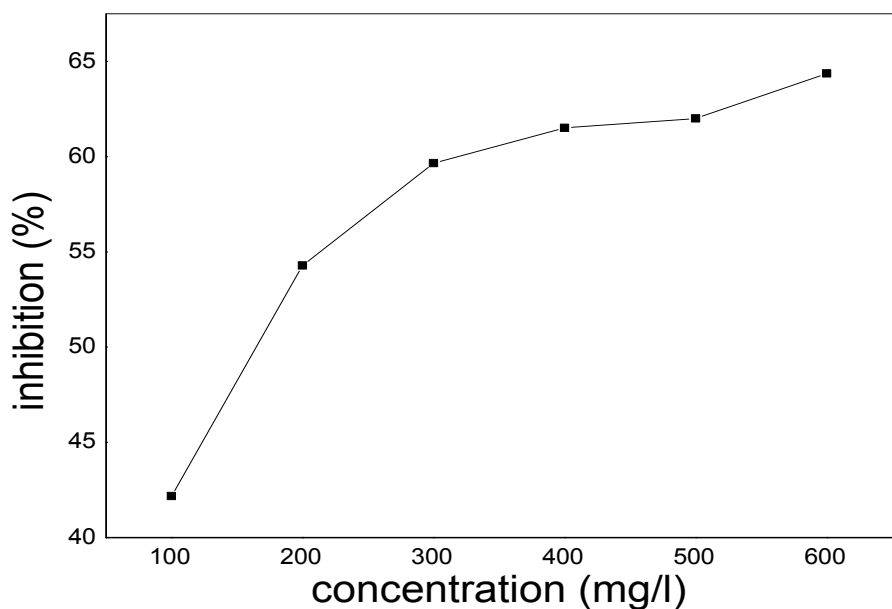


Figure 24 : Pouvoir antioxydant du ligand L. ($IC_{50}=165$ mg/L).

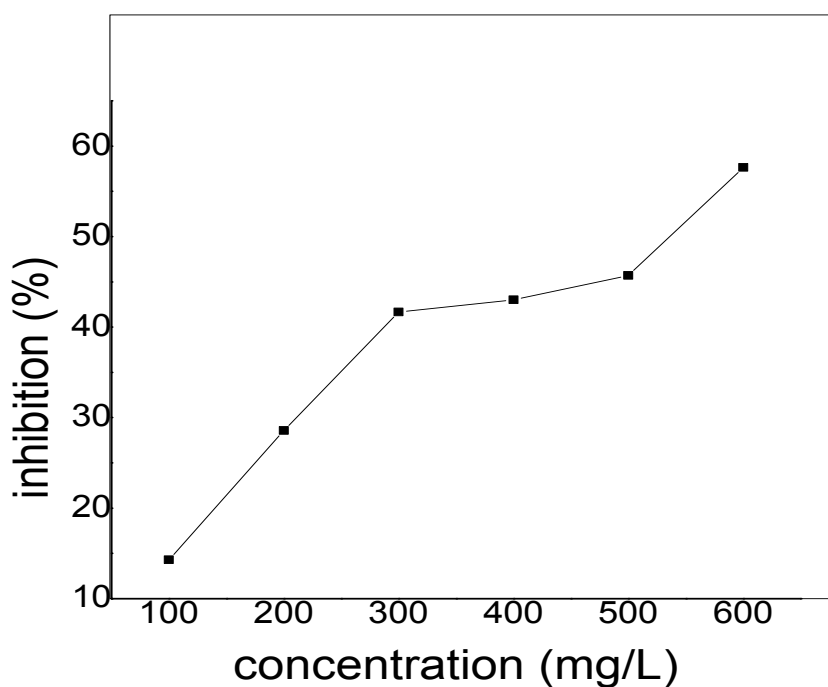


Figure 25 : Pouvoir antioxydant de complexe dérivé du ligand L. ($IC_{50}=570$ mg/L).

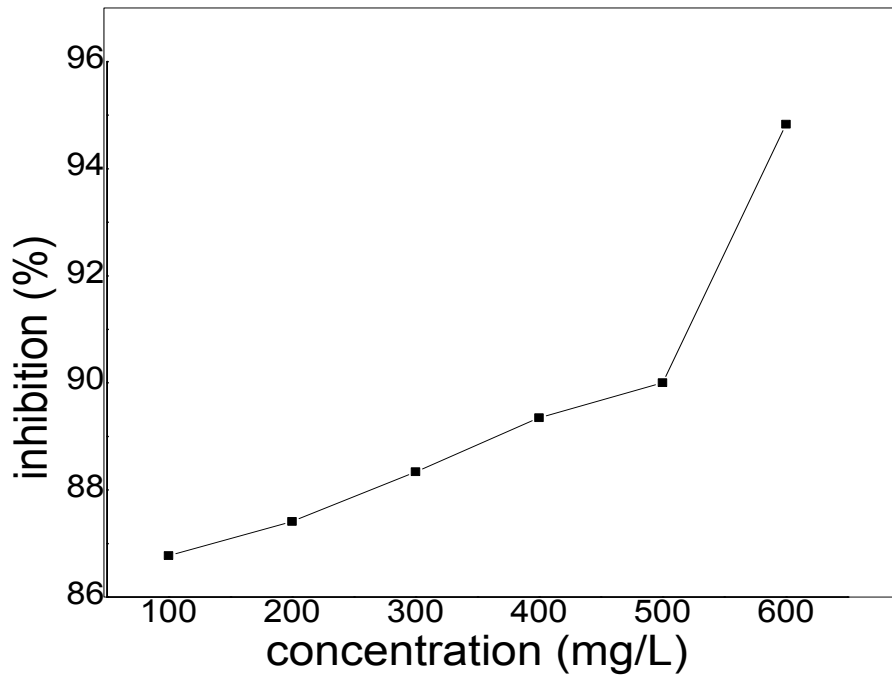


Figure 26 : Pouvoir antioxydant de vitamine C.

Conclusion
Conclusion
Générale
Générale

Notre postulat de départ était d'identifier des produits capables de réduire le radical DPPH• par l'application de leurs protons ou électrons dans la réaction de réduction, dans ce but nous avons préparé et caractérisé un nouveau ligand de type amide et son complexe de cuivre(II).

Le ligand (L) et son complexe de cuivre(II) sont des produits purs avec de bons rendements et présentent une solubilité vis-à-vis de la plupart des solvants organiques, ce qui nous a permis de les utiliser comme des antioxydants.

Les résultats obtenus ont montré que notre ligand amide présente une très bonne activité comparable à celle de l'acide ascorbique par contre l'activité anti-oxydante de notre complexe de Cu(II) est moyenne. La similitude de la structure de ce composé a permis de dire que la coordination de cuivre (II) avec notre ligand amide affecte de façon négative la réactivité anti-oxydante de la molécule.

D'autre part, il est très connu que les relations entre le stress oxydatif et le cancer s'avèrent très étroites. En effet, les radicaux libres intervenant dans l'activation des pro-carcinogènes en carcinogènes, créant les lésions de l'ADN, amplifiant les signaux de prolifération et inhibant des gènes suppresseurs de tumeur.

En effet Ces résultats nous encouragent à dire que ces produits sont des antioxydants et en même temps nous encouragent à les tester probablement comme des agents anticancéreux.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

- [1] Uttara, B; Singh, A. V; Zamboni, P; Mahajan, R. T; Oxidative Stress and Neurodegenerative Diseases: A Review of Upstream and Downstream Antioxidant Therapeutic Options, *Curr. Neuropharmacol*, **2009**, 7 (1), 65-74.
- [2] Roberts, C. K.; Sindhu, K. K; Oxidative stress and metabolic syndrome, *Life Sci*, **2009**, 84 (21-22), 705-712.
- [3]Kokila, P.; Sarju, P.; Rinku, P.; Rekha, P., A Simple and Efficient Procedure for Synthesis of Biologically Active 1,2,4-Triazolo-[3,4-b]-1,3,4-thiadiazole -2-aryl-thiazolidine-4-one Derivatives, *Res. J. Chem. Sci*, **2011**, 1 (1), 18-24.
- [4]Mulongo, G; Mbabazi, J; Nnamuyomba, P; Mpango, G. B; Further Biologically Active Derivatives of 1, 3-Diketones, *Res .J. Chem. Sci*, **2011**, 1 (5), 80-84.
- [5]Dalvi, S. N; Garge, S. S; Synthesis and Biological activity for 4-Methoxyphenyl (pyrazin-2-yl) Methanone and its detection by GC-MS Techniques, *Res. J. Chem. Sci*, **2011**, 1 (5), 85-87.
- [6] George, M; Jolocam, M; Odongkara, B; Twinomuhwezi, H; Mpango, G. B; New Biologically Active Compounds from 1, 3-Diketones, *Res .J. Chem. Sci.*, **2011**, 1 (3), 102-108.
- [7]Rakhi, C.; Shelly. Synthesis, Spectral and Pharmacological Study of Cu(II), Ni(II) and Co(II) Coordination Complexes, *Res. J. Chem. Sci*, **2011**, 1 (5), 1-5.
- [8]Jamwal, A; Javed, A; Bhardwaj, V; A review on Pyrazole derivatives of pharmacological potential, *J. Pharm. BioSci*, **2013**, 1 (3), 114-123.
- [9]Bhargava, K. K; Grady, R. W; Gerami, A, *Journal of Pharmaceutical Sciences*; **1980**, 1 (69), 986.
- [10]Linschotenm, M. R; Gaisser, H.D; Vandergoot, H; Timmerman, H; Synthesis and copper dependent antimycoplasmal activity of quinazolinylamidines and amides: a case of concentration quenching, *European journal of medicinal chemistry*; **1984**, 2 (19), 137-142.
- [11]Lanhers, M. C ; Thèse de doctorat en Pharmacognosie (**1988**) Contribution à l'étude ethnopharmacologique et étude pharmacologique d'EuphorbiaHirta L. : propriétés psychotropes, analgésiques, anti-pyrétiques et anti-inflammatoires, sous la direction de Jean-Marie Pelt.

- [12]Trindade, J ; Paulo, M; Marieli O.R.; Soares, Karina L.; Lima, Vania R; Influence of anti-tuberculoses ricinolicpyrrolidyl amide in molecular dynamic of lipidic membranes, *Sociedade Brasileira de Quimica* ;2013, 2(45), 36-44.
- [13]William, B; Jeffery, B; Joseph, W; Marsico, F. Haug; Andrew, S; Tomcufcik, K; Thromboxane synthetase inhibitors and antihypertensive agents. 1. N-[(1H-imidazol-1-yl)alkyl]aryl amides and N-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)alkyl]aryl amides ; *J. Med. Chem*; **1986**, 29 (4), 523–530.
- [14]Arrizabalaga, P; Castan, P ; Laurent J.P; Cros, S; Francéois, G; Physico-chemical and antitumor activity of new acid-amide or diamide “platinum blues”; *European journal of medicinal chemistry*; **1984**, 6 (19) 501-505.
- [15]Helmut, S ; Bruce, M; Coordinating properties of the amide bond. Stability and structure of metal ion complexes of peptides and related ligands; *Chem. Rev*; **1982**, 82 (4), 385–426.
- [16]Louhibi. S; Thèse de doctorat en chimie (2009); SYNTHÈSE, CARACTÉRISATION, PROPRIÉTÉS STRUCTURALES DES COMPLEXES POLYNUCLEAIRES DE Mn(III), Fe(III), Co(III), Ni(II) ET Cu(II) AVEC DES LIGANDS AMIDES POLYDENTÉS.
- [17]Costes, J.P; Dahan, F; Donnadien, B; Rodriguez, M.J; Fernandez, M. I; Bousseksou, A; Tuchagues, J.P; *Inorg. Chem* ; **2004**, 7(34), 2736.
- [18]Abdel-Monem, Y. K; Abou El-Enein, S. A; El-Sheikh-Amer, M; Design of new metal complexes of 2-(3-amino-4,6-dimethyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl)aceto-hydrazide: Synthesis, characterization, modelling and antioxidant activity ; *Journal of Molecular Structure*; **2017**, 11 (27), 386–396.
- [19]Bagdatlia, E; Altuntasa, E ; Synthesis and structural characterization of new oxovanadium(IV) complexes derived from azo-5-pyrazolone with prospective medical importance; *Journal of Molecular Structure*; **2017**, 11 (27) 653–661.
- [20]Tian, J; Chen, H; Chen, S; Xing, L; Wang, Y; Wang, J; Comparative studies on the constituents, antioxidant and anticancer activities of extracts from different varieties of corn silk, *Food Funct*; **2013**, 4 (10), 1526-1534.
- [21]Huang, D; Ou, B.; Prior, R. L; The Chemistry behind Antioxidant Capacity Assays, *J. Agric. Food Chem*; **2005**, 2 (53), 1841-1856.

[22] Mamadou DIALLO. A; Etude des plantes médicinales de Niafunke (région Tombouctou), phytochimie et pharmacologie de *Maerua crassifolia* Forsk. (Capparidacée). Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie **2004-2005**.

[23] Belfilali, I; Thèse de doctorat en chimie (**2014**); Synthèse, Caractérisation, Tests Catalytiques et Étude de L'inhibition de la Corrosion D'un Acier Par des Composés Dérivés de L'histamine en Milieu Acide Chlorhydrique.

[24] Tepe, B; Sokmen, M; Sokmen, A; Daferera, D; Polissiou, M; Antimicrobial and antioxidative activity of the essential oil and various extracts of *Cyclotrichium origanifolium* (Labill.) Manden. & Scheng, *J. Food Eng*, **2005**, 69 (3), 335-342.

[25] Vijay, K. H; Gnanendra, C. R; Nagaraja, N; Gowda, D. C; In Vitro Antioxidant Activity of Dibenz[b,f]azepine and its Analogues, *E-J. Chem*, **2008**, 1(5), 1123.

[26] T. Yes, ilkaynak et al, *Journal of Molecular Structure*, **2017**, 1129 (263-270).

[27] Y.K. Abdel-Monem et al. / *Journal of Molecular Structure*, **2017**, 1127 (386-396).

[28] Ozlem Gu rsoy-Kol, Elif Ayazog lu / *Arabian Journal of Chemistry*, **2014**.

[29] R. Carballo, A. Casti~neiras, B. Covelo, E. Garcia-Martinez, J. Niclos c, E.M. Vazquez-Lopez, *Polyhedron*, **2004**, (23) 1505.

[30] Y. Yun-Nan, P. wen-Long, S. Hua-Can, *Dyes and Pigments*, **2010**, (86-249).

[31] N.L. Allinger, M.P Cava, D.C. Jongh, C.R. Johnson, N.A. Lebel, C.L. Stevens, *Structures des molécules*, **1983**, (3) 830.

[32] P.K.S Chowdhury, U. Mukhopadthuray, D. Ray, *Indian journal of chemistry*, **1999**, (38) 1156.

[33] T. Hatano, H. Kagawa, T. Yasuhara, T. Okuda, Two new flavonoids and other constituents in licore root: their relative astringency and radical scavenging affects. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **1988**, (36) 1090–2097.

Résumé

Au cours de ce travail, nous nous sommes intéressés dans un premier temps à la synthèse et la caractérisation d'un nouveau ligand à unité amide et son complexe de cuivre (II).

Les produits de cette nouvelle bibliothèque ont été ensuite testés pour leurs activités anti-oxydantes qui ont montré un effet antioxydant efficace in vitro.

Les résultats trouvés ont été très encourageants pour envisager des tests anticancéreux.

Mot clé : ligand, amide, complexe, antioxydant.

Abstract

In this work, we focused on the synthesis and characterization of a novel amid ligand and its copper (II) complex.

This new library of product has been tested for their antioxidant activities which showed an effective antioxidant effect in vitro.

The findings were very encouraging to consider anti-cancer tests.

Keywords: ligand, amid, complex, antioxidant.

ملخص

في هذا العمل ، وفي مرحلة أولى ، ركزنا على تركيب وتمييز جدر جديد بوحدة اميدية بالإضافة إلى توليف معقد جديد من مشتقات النحاس.

في المرحلة الثانية، قمنا باختبار المنتجات من هذه المكتبة الجديدة كمضادات للأكسدة وقد أظهرت النتائج المحصل عليها ان هذه المركبات ذات أنشطة هامة جدا.

وقد تحصلنا على نتائج جد مشجعة لاختبار هذه المركبات كمضادات للسرطان.

الكلمات المفتاحية : جدر , أميد , مركب , مضادات الأكسدة.