

50376
1992
272

61611

50376
1992
272

N° d'ordre : 958

Thèse

Présentée à

**L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET
TECHNOLOGIES DE LILLE**

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN SPECTROCHIMIE

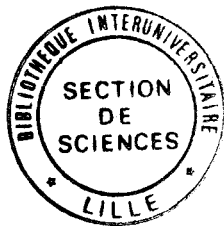
par

Abdellah ANOUAR

COORDINATION DES METAUX LOURDS

PAR LA FAMOTIDINE, AGENT

ANTIULCEREUX



Villeneuve d'Ascq, le 4 juillet 1992

Membres du Jury :

Président:	D. COUTURIER	(France)
Rapporteurs:	H. KOZLOWSKI	(Pologne)
	T. KISS	(Hongrie)
Examineurs:	E. K. LHADI	(Maroc)
	G. MICERA	(Italie)
	P. DECOCK	(France)
	J. SWIATEK	(Pologne)
	M. MORCELLET	(France)



A la mémoire de mon père et ma mère

A mes frères et soeurs

A mes amis

En témoignage de ma profonde affection

Ce travail a été réalisé au laboratoire de chimie organique et environnement de l'Université des Sciences et Technologies de Lille - Flandes Artois.

Je remercie Monsieur le Professeur H. Kozlowski de l'Université de Wroclaw, pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail et pour avoir accepté d'en être le rapporteur.

Je tiens à remercier Monsieur le Professeur P. Decock, Directeur de la thèse, à qui je dois l'essentiel de ma formation scientifique, qu'il me soit permis de lui témoigner ma profonde reconnaissance. Sa haute compétence, sa rigueur scientifique, ses encouragements, son extrême bienveillance m'ont été très précieux.

Je remercie Monsieur le Professeur D. Couturier de l'Université de Lille 1, d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse.

Mes remerciements s'adressent également à Monsieur T. Kiss, Professeur à l'Université de Debrecen, qui m'a fait l'honneur d'être rapporteur de cette thèse.

Madame J. Swiatek, Docteur de l'Académie de Médecine de Wroclaw, Monsieur le Professeur E. K. Lhadi de l'Université Chouaïb Doukkali, Monsieur le Professeur G. Micera de l'Université de Sassari, Monsieur le Professeur M. Morcellet de l'Université de Lille 1, ont bien voulu examiner ce travail. Qu'ils trouvent ici l'expression de toute ma gratitude.

J'exprime mon amitié et ma sympathie à N. Youyou, A. Lebdiri et S. Bouhsina, mes camarades de paillasser, pour leur soutien et leur aide.

J'adresse tous mes remerciements à : T. K.-Jankowska et M. J.-Bojczuk.

Enfin, je remercie tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce mémoire; je pense à :

- Madame Moreau, pour la reproduction soignée des schémas et pour sa sympathie.

- C. Delpuech, secrétaire du CREID, pour son aide précieuse pour le traitement de texte.

- mes deux amis D. Dewaele et F. Moreeuw, pour leur soutien.

- n'oublions pas Mme Sainleger qui a assuré l'impression de cette thèse.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

CHAPITRE I : PARTIE THEORIQUE

A- Technique potentiométrique

I- Notion sur les complexes	9
II- Concentration et activité	10
III- Détermination des constantes de formation des complexes	11
IV- Programme d'analyse numérique	13
V- Étude du programme Superguard	13
VI- Complexes métalliques mixtes	14

B- TECHNIQUES POLAROGRAPHIQUES

I- Méthode de Lingane	18
II- Méthode de De Ford - Hume	20
III- Calcul des constantes de stabilité des différents complexes en solution	21

C- TECHNIQUES SPECTROSCOPIQUES

I- Métaux de transition	23
II- Spectroscopie ultra - violet et visible	24
1- Les transitions d	
2- Les transitions de transfert de charge	
III- Dichroïsme circulaire	26
IV- Résonance paramagnétique électronique	27

D- MODALITES EXPERIMENTALES

I- Technique potentiométrique	29
1- Appareillage	
2- Produit	
3- Conduite d'une mesure	
a- Calibration de l'électrode	
b- Contrôle des concentrations de ligand	
c- calcul des constantes de stabilité	
II- Technique polarographique	34

III-	Techniques spectroscopiques	34
	1- Appareillage	
	2- Dosage des métaux par spectroscopie	

CHAPITRE II : ETUDE DE LA COMPLEXATION DU CUIVRE(II), DU NICKEL(II) ET DU ZINC(II) AVEC LA FAMOTIDINE

A- SYSTEME CUIVRE(II) - FAMOTIDINE

I-	Protonation de la famotidine	41
II-	Complexation avec le cuivre(II)	41
	1- Etude par spectroscopie U.V. et visible	
	2- Etude par R.P.E.	
	3- Potentiométrie	
	4- Polarographie	
	5- Mode de coordination	

B- SYSTEME NICKEL(II) - FAMOTIDINE 53

- | | |
|----|--------------------------------------|
| 1- | Etude par spectroscopie électronique |
| 2- | Résultats potentiométriques |

C- SYSTEME ZINC(II) - FAMOTIDINE 56

CONCLUSION

CHAPITRE III : ETUDE DES SYSTEMES TERNAIRES CUIVRE(II) - HISTIDINE - FAMOTIDINE ET CUIVRE(II) - HISTAMINE - FAMOTIDINE

A- SYSTEME CUIVRE(II) - HISTIDINE

I-	Protonation de la (L) histidine	62
II-	Complexation par le cuivre(II)	62
	1- Etude par spectroscopie électronique	
	2- Résultats R.P.E.	
	3- Dichroïsme circulaire	
	4- Potentiométrie	
	5- Mode de coordination	

B- SYSTEME CUIVRE(II) - HISTAMINE

I-	Protonation de l'histamine	69
II-	Complexation par le cuivre(II)	69
	1- Spectroscopie électronique	
	2- Résultats R.P.E.	
	3- Potentiométrie	
	4- Mode de coordination	

C- ETUDE DES SYSTEMES TERNAIRES.

I- Le système cuivre(II) - histidine - famotidine	74
1- Potentiométrie	
2- Spectroscopie U.V. et visible	
3- Dichroïsme circulaire	
4- Spectroscopie R.P.E.	
II- Le système cuivre(II) - histamine - famotidine	81
1- Potentiométrie et polarographie	
2- Spectroscopie électronique	
3- Spectroscopie R.P.E.	
III- Discussion générale	89
IV- Mode de coordination	94

CONCLUSION

CHAPITRE IV : ETUDE DU SYSTEME TERNAIRE Ni(II) - HISTAMINE - FAMOTIDINE et Ni(II) - HISTIDINE - FAMOTIDINE

A- SYSTEME NICKEL - HISTIDINE	97
I- Potentiométrie	
II- Spectroscopie U.V.- Visible	
III- Mode de coordination	
B- SYSTEME NICKEL - HISTAMINE	101
I- Potentiométrie	
II- Spectroscopie électronique	
III- Mode de coordination	
C- SYSTEME NICKEL - HISTAMINE - FAMOTIDINE	105
I- Potentiométrie	
II- Polarographie	
III- Spectroscopie électronique	
D- SYSTEME NICKEL - HISTIDINE - FAMOTIDINE	110
I- Potentiométrie	
II- Spectroscopie électronique	
Conclusion	
CONCLUSION	115

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

INTRODUCTION

L'intérêt manifesté à l'égard des éléments, à l'état de trace, en physiologie animale remonte à moins d'un siècle. Depuis cette date, l'importance dans le métabolisme des composés contenant des ions métalliques a été de plus en plus mise en évidence.

Depuis une décennie, les techniques analytiques se sont affinées considérablement et la compréhension des mécanismes de toxicité ou d'essentialité des ions métalliques dans le cycle de la vie a fait un grand bond en avant. Il faut toutefois remarquer que la complexité du milieu biologique est telle que tous les résultats dans ce domaine sont très délicats à interpréter.

Il est connu depuis une vingtaine d'années que les ions des métaux lourds [1-5] cuivre, zinc, manganèse, etc... sont indispensables ou toxiques en micro quantités pour le métabolisme. Certains semblent, au stade actuel de nos connaissances, être systématiquement toxiques pour les organismes vivants [6]. C'est le cas du nickel, qui peut altérer les processus de respiration et de contraction cardiaque. On constate bien entendu chez les malades, des surconcentrations au niveau des reins où le nickel peut avoir un comportement néphrotoxique [7]. Les ions métalliques toxiques doivent impérativement être éliminés de l'organisme. On utilise dans ce but des substances chimiques chélatantes, assurant leur transport dans l'organisme puis leur excrétion. Ces agents thérapeutiques doivent avoir une forte affinité, si possible sélective, pour l'ion métallique toxique et une faible affinité pour les tissus et, cela va de soit, ne pas être toxiques pour l'organisme à l'état libre ou complexé. C'est dans ce contexte que la coordination par le cuivre ou le nickel des dérivés imidazoliques induisant des évolutions des propriétés mutagènes a été étudiée et mise en évidence dans le laboratoire [8].

Dans le cas d'irradiations accidentelles par le Plutonium, il faut agir très vite et éliminer ce métal avant qu'il ne passe du sang dans les tissus. On dispose de 2 heures, ce délai passé, le plutonium se fixe dans les organes d'où il ne peut plus être extrait.

Dans le cas de la maladie de Wilson qui résulte d'une mutation génétique [9], des accumulations d'ions cuivriques sont observées dans le cerveau et le foie [10,11]. Les traitements actuels qui permettent la survie des patients, consistent à éliminer les ions cuivriques de l'organisme, par co-ordination avec la D-pénicillamine [12] ou avec la triéthylènetétramine [13] en cas d'allergie. Les travaux du laboratoire ont montré [14] que, malheureusement, ces médicaments n'ont pas d'action chélatante spécifique sur les ions cuivriques. Ils contribuent à l'excrétion de la plupart des ions métalliques de transition alors que certains sont nécessaires au maintien de la vie. La thérapie nécessite des apports compensateurs de zinc assimilable par l'organisme (composés de coordination) par exemple. L'optimisation des concentrations dans le flux sanguin est particulièrement difficile à réaliser. Les équipes de D. Williams [15] et G. Berthon [16,17] ont abordé cet aspect du problème mais, à notre connaissance, aucune étude dynamique n'a été publiée.

La tendance actuelle pour le traitement curatif de cette maladie, consiste à synthétiser un peptide modélisant la séquence terminale de l'albumine dont les propriétés de complexation sont plus spécifiques vis à vis des ions cuivriques.

Certains métaux ont un comportement ambigu. Une trop faible ou au contraire une trop forte concentration se traduit par des troubles du métabolisme. Ils doivent être présent, dans les organismes vivants, dans une fourchette optimale de concentration. En cas d'insuffisance, il faut les fournir à l'organisme sous une forme assimilable soit par voie oral soit par alimentation parentérale totale [18]. C'est le cas des ions cuivriques qui peuvent l'être sous forme complexée aux

carbohydrates comme les travaux du laboratoire l'ont montré [19].

La connaissance des interactions entre les ions métalliques et les molécules "biologiques" dans le métabolisme s'accroît rapidement et la collectivité scientifique commence à prendre de plus en plus conscience de leur importance. C'est bien entendu le cas des acides aminés constitutifs des peptides, des protéines et des glycoprotéines. Un nombre considérable de peptides modèles a été synthétisé afin d'étudier leur comportement vis à vis des cations métalliques [20]. La nature des acides aminés et de leur enchaînement conduit à la formation de structures spécifiques de coordination [21, 22]. Ces modélisations permettent d'appréhender le comportement extrêmement sélectif des peptides vis à vis des ions métalliques et donc de comprendre le transport des métaux dans leur environnement qu'il s'agisse des sols, de la flore ou de la faune.

On a, par exemple, utilisé des complexes cuivriques d'acides aminés en chimiothérapie pour le traitement de l'arthrite et du cancer [23]. Le transport du cuivre dans la faune s'interprète actuellement sur la base de sa complexation par certaines séquences peptidiques [24]. Des mécanismes de coordination sont évoqués dans la biosynthèse de la méthionine à partir de l'homocystéine et de la méthylcarbalamine [25].

Les modifications de bioactivité des peptides complexés présentent un intérêt considérable en pharmacologie. On constate que les complexes métalliques peuvent agir en stabilisant les conformations biologiques actives, en régulant l'interaction des peptides avec certains récepteurs [26] ou en diminuant la toxicité des molécules organiques utilisées dans la thérapeutique.

Les complexes métalliques rendent possibles de nombreuses réactions métaboliques (métalloenzymes) ou industrielles. Ils permettent de réaliser des réactions thermiquement impossibles sans passer par l'alternative de la photochimie. A titre d'exemple, citons la dimérisation des

oléfinés en présence d'un complexe de cobalt ou de nickel [27].

La connaissance des espèces chimiques potentielles, pouvant résulter de l'association des déchets organiques et minéraux, est une clef nécessaire à la compréhension de la physico-chimie des milieux naturels. Pour masquer nos lacunes scientifiques dans ce domaine, on utilise le vocable de pollution diffuse. Le comportement des métaux lourds dans les eaux a fait, à l'initiative de Goldberg [28] et de Krauskopf [29], l'objet de travaux très nombreux. Ces auteurs ont montré l'importance des substances organiques présentes qui peuvent "masquer" par complexation les ions métalliques. On comprend dès lors pourquoi tant de travaux ont été réalisés durant les deux dernières décennies sur la répartition des ions métalliques en corrélation avec les charges organiques dans l'environnement aquatique. Les matières organiques évoquées sont essentiellement composées d'acides aminés et de carbohydrates [30].

Dans le domaine de la chimie bioinorganique dont nous avons montré l'étendue, il nous a été confié d'étudier les équilibres de co-ordination des ions cuivriques, nickel(II) et zinc(II) avec un anti-histaminique, la famotidine : Amino-1[(diamino -méthylène) amino] -thiazolyl] -4 méthyl] thiol]-3 propylidène] sulfamide en présence d'histamine puis d'histidine. Ces travaux ont été réalisés en relation avec les propriétés pharmacologiques de ces molécules.

On sait que les ulcérations sont dues à une perte de substance de la peau ou des muqueuses se traduisant par des plaies ayant tendance à ne pas se cicatriser. Il en va de même pour l'ulcère de l'estomac très répandu dans les sociétés modernes.

Les ulcères ne se forment que dans les segments du tube digestif baignés par les ions H_3O^+ secrétés par les muqueuses. Il se traduisent par des hypersécrétions acides. Il faut donc inhiber la production d'acide chlorhydrique des cellules gastriques situées dans les glandes fundiques [31].

Les cellules pariétales possèdent des canalicules sécrétoires par où se déverse l'acide chlorhydrique. Elles possèdent sur la membrane basale des récepteurs différents répondant aux stimulations de la gastrine, de l'histamine et de l'acétylcholine.

Les stimulations provoquent une série de réactions contribuant à la libération d'acide chlorhydrique. Dans ces réactions intervient la H^+-K^+ ATPase, plus communément appelée pompe à protons. La production des protons peut être inhibée au niveau des cellules pariétales de quatre façons:

1) En bloquant les récepteurs membranaires par des antagonistes spécifiques de l'histamine H_2 . On connaît la cimétidine, la ranitidine, la famotidine et la nizatidine.

2) En utilisant les antagonistes des récepteurs muscariniques de la cellule pariétale : c'est le cas de la pirenzépine.

3) En stimulant les récepteurs des prostaglandines par le misoprostal ou l'emprostil.

4) En inhibant la pompe H^+-K^+ ATPase par l'oméprazole.

La famotidine, sur laquelle portent nos travaux, est un médicament inhibiteur des récepteurs H_2 de l'histamine que ne sont pas sensibles aux antihistaminiques classiques. Elle contrôle les sécrétions acides en bloquant les récepteurs H_2 . Son action provoque une diminution de l'hypersécrétion du suc gastrique quel que soit la nature du stimulus. Cela se traduit par une réduction du volume secrété et par une diminution du pH. Elle n'a aucune action sur la mobilité gastrique, ni sur les sécrétions biliaires et pancréatiques. Elle est utilisée en usage clinique depuis 1985. Elle a un pouvoir inhibiteur 40 fois plus élevé que celui de la cimétidine [32].

La structure moléculaire de la famotidine nous a conduit à envisager qu'elle doit posséder une forte

potentialité à la co-ordination par les ions métalliques. On peut dès lors prévoir pour les complexes métalliques de cette drogue des propriétés plus intéressantes que celles mises en évidence avec la cimétidine, l'histamine ou l'histidine.

L'histidine est un acide aminé qui forme des complexes très stables avec les ions cuivriques. Ses aptitudes à la co-ordination sont particulières en raison de la présence d'un cycle imidazolique [33]. C'est un précurseur de l'histamine qui est obtenue par dicarboxylation dans les mastocytes tissulaires et les leucocytes basophiles du sang où il se localise tout particulièrement [34, 35].

Des études récentes ont montré que la cimétidine forme des complexes stables avec les cations cuivriques et le zinc(II). De nombreuses observations cliniques laissent supposer que la forte interaction du cuivre avec la cimétidine pourrait être impliquée dans la chimie de la vie [36]. Nos travaux ont pour but d'identifier des complexes susceptibles d'induire une activité pharmacologique. Les spéciations réalisées ont nécessité la détermination des structures et des constantes thermodynamiques de formation des complexes binaires impliquant l'action des ions Cu^{2+} et Ni^{2+} sur chacun de ces agents. Les constantes de formation des complexes ternaires, Cuivre-Famotidine-Histidine, Cuivre-Famotidine-Histamine, Nickel-Famotidine-Histamine et Nickel-Famotidine-Histidine ont également été étudiés ainsi que le système Zinc-Famotidine.

L'étude des complexes en solution nécessite l'utilisation de techniques très différentes telles que, l'absorption visible ou ultra-violette, le dichroïsme circulaire, qui ont permis de préciser dans de nombreux cas la géométrie des complexes en solution.

Des études par résonance magnétiques nucléaires ont été réalisées afin d'identifier les sites de coordination des complexes notamment dans le cas de l'histidine et de ses dérivés [37,38]. En effet, ces composés dont le rôle

physiologique est important aussi bien dans le cycle végétal qu'animal [39,40], se caractérisent par la possibilité d'offrir un grand nombre d'arrangements géométriques possibles autour des cations. Ceci est dû à la présence du système hétérocyclique imidazole de l'histidine.

La détermination des constantes de formation des complexes en solution permet de discuter quantitativement des interactions métal-ligands. Nous nous sommes limité dans nos travaux aux méthodes potentiométriques et polarographiques. Le traitement par informatique des données issues de ces techniques permet la modélisation des interactions entre l'ion métallique et le ligand et par conséquent la détermination des structures et des constantes thermodynamiques des complexes.

Généralement, les valeurs des constantes de formation des complexes d'un même composé avec les ions des métaux de transition de la même période sont dans l'ordre dit d'Irving-Williams [41]. Cet ordre est déduit de la théorie des champs de ligands ou du champ cristallin.

CHAPITRE I

BASES THEORIQUES DES TECHNIQUES:

- POTENTIOMETRIQUES**
- POLAROGRAPHIQUES**
- SPECTROSCOPIQUES**

MODALITES EXPERIMENTALES

PARTIE THEORIQUE

Les techniques de spectroscopie (UV-Vis), de dichroïsme circulaire (DC) et de résonance paramagnétique électronique (R.P.E.) sont utilisées de manière qualitative. Elles nous renseignent sur l'environnement du cation métallique et elles permettent l'identification des sites de coordination des complexes. Parallèlement à ces méthodes, la potentiométrie et la polarographie nous permettent, par le biais de programmes informatiques qui utilisent les données expérimentales de déterminer précisément les différentes constantes de formation des complexes dès lors qu'un modèle correct a pu être proposé.

A- Technique potentiométrique

I- Notions sur les complexes

Un complexe est une entité moléculaire résultant de l'association d'un atome ou d'un ion métallique avec un ou plusieurs ligands. Ces derniers sont des molécules polaires ou des anions capables de fournir des électrons au centre métallique [42].

L'entité moléculaire se définit comme étant : tout atome, molécule, ion, paire d'ions, radical, ion radicalaire, complexe, conformère, etc, pouvant être identifié en solution et/ou à l'état solide [43].

Au contraire, une espèce chimique est définie comme population d'atomes ou d'entités structurales moléculaires chimiquement identiques formant un ensemble solide, ou pouvant occuper tour à tour un ensemble de niveaux d'énergie moléculaire dans un laps de temps dont l'ordre de grandeur est imposé par la nature de l'expérience réalisée.

Par convention, l'écriture la plus usitée pour exprimer la stoechiométrie d'un complexe tient compte du fait que c'est le ligand qui est protomé (L_pH_s) mais que c'est le

métal qui joue le rôle du groupe central principal : $M_qL_pH_s$ [44]. Les indices q , p , s sont les coefficients stoechiométriques respectifs.

La coordination de p ligands à un seul ion métallique central conduit à un complexe mononucléaire simple ML_p ou mixte ML_pH_s . Ce genre de complexe est aussi appelé binaire puisqu'il ne met en jeu qu'un seul type de métal et un seul type de ligand. Si deux types de ligands s'associent au même ion central, le complexe est dit ternaire à ligands mixtes ($M_qL_pL'_rH_s$). Dans le cas où le ligand se trouve simultanément coordonné à deux métaux de types différents, le complexe est dit ternaire à métaux mixtes : $M_qM'_pL_rH_s$.

Pour définir la stabilité des complexes, on utilise habituellement des constantes dites stoechiométriques, qui expriment des rapports de concentration, ceci par opposition aux constantes thermodynamiques qui représentent des rapports d'activités.

II- Concentration et Activité

En solution, les ions libres n'existent pas. Ils interagissent avec le solvant et les autres ions présents. Un ion dissout dans l'eau à dilution infinie n'est entouré que de molécules d'eau. Une telle solution constitue un état idéal impossible à réaliser. Elle correspond à l'état standard auquel se réfère la thermodynamique lorsqu'elle établit la loi d'action de masse. Le physico-chimiste américain Lewis [45] a montré qu'à dilution finie, on peut tenir compte des interactions entre particules en remplaçant dans la loi d'action de masse et les relations qui en dérivent, les concentrations des particules par leur activité.

Le coefficient d'activité d'une espèce X est : $f_x = \frac{\{X\}}{[X]}$.

où $\{X\}$ désigne l'activité de l'espèce X , $[X]$ étant sa concentration.

L'activité d'un corps dans un milieu quelconque apparaît comme une concentration hypothétique que l'on substitue à la concentration réelle afin de tenir compte des

interactions qui se manifestent entre les particules participant à la réaction. Cette correction est donc fonction des concentrations de tous les ions chargés en solution, ce dont rend compte la notion de force ionique introduite par Lewis et Rendall en 1921 :

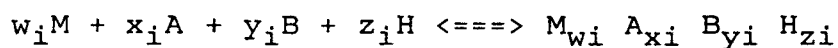
$$I = \frac{1}{2} \sum_i C_i z_i^2$$

où c_i et z_i symbolisent respectivement les molarités et charges des i espèces dissoutes.

Les coefficients d'activité sont affectés par de nombreux facteurs : température, force ionique, constante diélectrique, charge et taille des ions ou densité du solvant. L'adjonction d'un sel en concentration beaucoup plus grande que l'espèce à titrer permet de stabiliser ce coefficient, en faisant office d'électrolyte support. Traditionnellement, en potentiométrie on utilise KNO_3 qui présente le double avantage de ne pas avoir d'interférence avec les réactions étudiées et d'avoir des mobilités ioniques voisines pour les ions K^+ et NO_3^- .

III- Détermination des constantes de formation des complexes

D'une manière générale, la réaction d'équilibre d'un complexe à ligands mixtes s'écrit de la manière suivante :



La détermination des constantes de formation des complexes entre un ion métallique M et des coordinats A, B, etc., conduit à calculer à l'équilibre les concentrations de toutes les espèces présentes en solution.

Si on écrit, de manière générale, les complexes sous la forme $M_{w_i} A_{x_i} B_{y_i} H_{z_i}$ où w_i , x_i , y_i , et z_i représentent respectivement les coefficients stoechiométriques des espèces M, A, B et H^+ ou OH^- selon que z_i est positif ou négatif. Les diverses constantes de formation seront données par la relation conventionnelle :

$$\beta_{Mw_iA_{x_i}B_{y_i}H_{z_i}} = \frac{\{M_{w_i}A_{x_i}B_{y_i}H_{z_i}\}}{\{M\}^{w_i}\{A\}^{x_i}\{B\}^{y_i}\{H\}^{z_i}}$$

où $\{M\}$, $\{A\}$, $\{B\}$ et $\{H\}$ sont les activités respectives de l'ion métallique M, des coordinats A et B et de l'ion hydrogène, libres en solution; $\{M_{w_i}A_{x_i}B_{y_i}H_{z_i}\}$ est l'activité en solution de l'espèce complexe $M_{w_i}A_{x_i}B_{y_i}H_{z_i}$.

Les constantes d'acidité des modèles correspondants à ($w_i = 0$; x_i ou $y_i = 0$) seront donc :

$$\beta_{x_iz_i} = \frac{\{A_{x_i}H_{z_i}\}}{\{A\}^{x_i}\{H\}^{z_i}} \quad \beta_{y_iz_i} = \frac{\{B_{y_i}H_{z_i}\}}{\{B\}^{y_i}\{H\}^{z_i}}$$

Parallèlement, les constantes de formation des complexes binaires $w_ix_iz_i$ ou $w_iy_iz_i$ seront données par :

$$\beta_{w_ix_iz_i} = \frac{\{M_{w_i}A_{x_i}H_{z_i}\}}{\{M\}^{w_i}\{A\}^{x_i}\{H\}^{z_i}} \quad \beta_{w_iy_iz_i} = \frac{\{M_{w_i}B_{y_i}H_{z_i}\}}{\{M\}^{w_i}\{B\}^{y_i}\{H\}^{z_i}}$$

Si l'on calcule à l'équilibre les concentrations totales T_M , T_A , T_B et T_H de chaque espèce dans la solution, on obtient en faisant pour chacune le bilan des réactions :

$$T_M = [M] + \sum_{i=1}^m w_i \beta_{w_ix_iz_i} [M]^{w_i} [A]^{x_i} [B]^{y_i} [H]^{z_i}$$

$$T_A = [A] + \sum_{i=1}^m x_i \beta_{w_ix_iz_i} [M]^{w_i} [A]^{x_i} [B]^{y_i} [H]^{z_i}$$

$$T_B = [B] + \sum_{i=1}^m y_i \beta_{w_ix_iz_i} [M]^{w_i} [A]^{x_i} [B]^{y_i} [H]^{z_i}$$

$$T_H = [H] + \sum_{i=1}^m z_i \beta_{w_ix_iz_i} [M]^{w_i} [A]^{x_i} [B]^{y_i} [H]^{z_i}$$

On connaît les concentrations totales de chaque espèce, apparaissant dans les équations bilan et si l'on peut déterminer expérimentalement la concentration de l'une des espèces libres en solution, le système comporte alors comme

inconnues les différentes constantes de formation du complexe $\beta_{wixiyizi}$ et les concentrations libres des autres espèces.

Depuis une vingtaine d'années, avec le développement des systèmes de calcul, la détermination des constantes de complexation a été réalisée grâce à l'informatique au moyen de différents programmes publiés, les plus récents étant Miniquad [46] et Superquad [47]. Le principe mathématique est celui de la recherche du minimum de la fonction des moindres carrés non linéaires.

Les constantes sont généralement déterminées avec une meilleure précision et les méthodes libèrent l'utilisateur de toute une série de calculs fastidieux. En outre, elles permettent de déceler certaines erreurs expérimentales, quand les programmes sont complétés par une analyse statistique des résultats obtenus. Néanmoins, nous verrons que ces méthodes analytiques doivent être utilisées avec discernement, car elles peuvent conduire à des erreurs difficilement décelables, comme par exemple des erreurs systématiques et leur précision est quelquefois illusoire.

IV- Programmes d'analyse numérique

Les programmes d'analyse numérique doivent répondre aux finalités suivantes :

- déterminer les constantes de stabilité des complexes en solution à partir des données expérimentales.

- Vérifier que les valeurs des constantes trouvées sont cohérentes sur toute l'étendue des mesures expérimentales et définir la précision obtenue sur chaque valeur.

- Donner éventuellement pour chaque point expérimental analysé, les concentrations de chaque espèce à l'équilibre au moyen d'un sous-programme additionnel.

V- Etude du programme Superquad

Le programme Superquad [47] est actuellement le plus sophistiqué pour le calcul des constantes de stabilité à partir des données potentiométriques. Il permet le traitement simultané des constantes de complexation et de toutes les concentrations libres à l'équilibre. Il peut traiter en principe toutes les données potentiométriques issues d'un système comportant n'importe quel nombre d'espèces et d'électrodes. Le programme lit, dans un premier temps, les constantes estimées par l'utilisateur et approche les concentrations libres en métal et en ligand en résolvant le système d'équation ci-dessus. Dans un deuxième temps, il utilise comme données de départ ces approximations de concentrations libres pour recalculer les valeurs des constantes de formation. Il présente la particularité de contenir des critères de sélection de modèles. Si après affinement, une constante de formation est trouvée comme étant mal définie, elle est rejetée et un nouveau modèle est automatiquement généré. Les hypothèses permettant de déterminer que certaines constantes de formation sont mal définies reposent sur le seul fait mathématique que les espèces correspondantes ont un effet minime sur les potentiels mesurés.

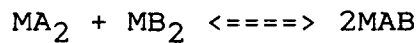
Il présente aussi le caractère de ne privilégier aucune des espèces associées dans les complexes ni aucune équation de bilan et de considérer, en conséquence, que toutes les concentrations totales des espèces sont également soumises aux erreurs aléatoires.

Les constantes de formation négatives ne sont pas rejetées durant l'affinement car elles peuvent redevenir positives et ainsi être bien déterminées. On a observé que cela se produisait parce que l'affinement est directement lié aux quantités mesurées entachées d'erreur.

VI- Complexes métalliques mixtes

Si l'intérêt de la communauté scientifique vis à vis de l'association des molécules biologiques avec les cations métalliques, s'est traduit par un grand nombre de publications sur les complexes métalliques d'acides aminés. De nombreuses études sur les complexes ternaires mixtes associant des molécules différentes à un même ion métallique sont également référencées, car dans les milieux biologiques, la compétition des espèces présentes, capables de se lier à un cation métallique, conduit le plus souvent à la formation d'espèces ternaires du type $M_w A_x B_y H_z$. Il semble que ces espèces ont un rôle primordiale dans de nombreux processus biologiques [48, 49, 50].

Les valeurs des constantes de formation des complexes mixtes du type MAB sont généralement proches de celles des constantes des complexes binaires [51]. Par exemple pour le système suivant [52] :



La constante d'équilibre X est définie par :

$$X = \frac{[MAB]^2}{[MA_2][MB_2]} = \frac{\beta_{MAB}^2}{\beta_{MA} \beta_{MB_2}}$$

L'effet statistique est décrit par :

$$\log X = 2 \log \beta_{MAB} - \log \beta_{MA} - \log \beta_{MB_2}$$

$$\implies \log \beta_{MAB} = \frac{1}{2} \log X + \frac{1}{2} (\log \beta_{MA} + \log \beta_{MB_2})$$

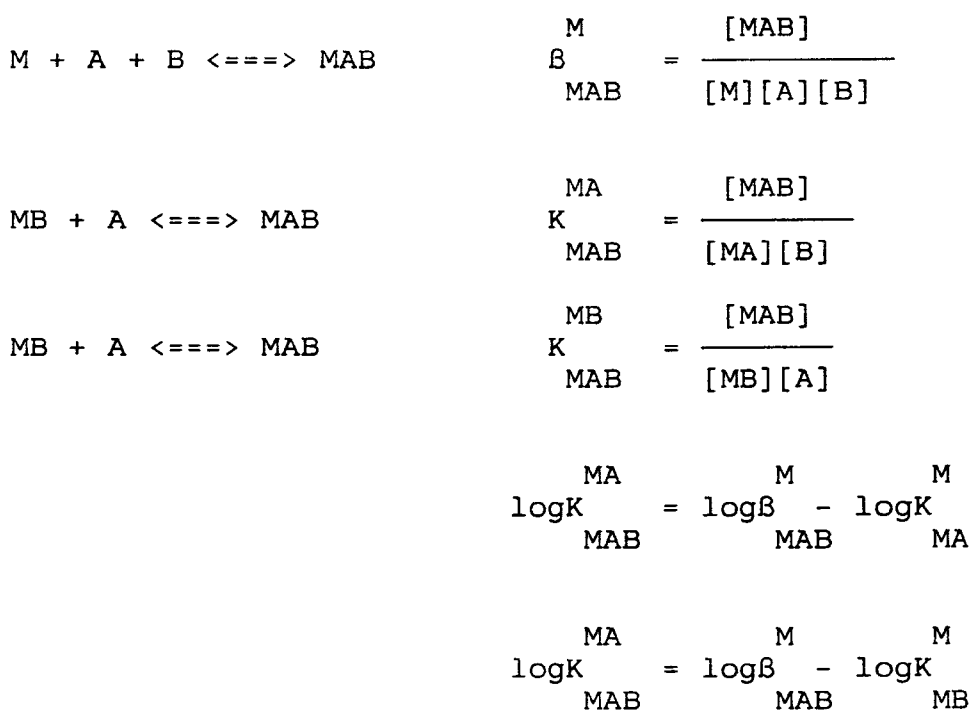
Cette formule peut s'écrire comme suit [53]:

$$\log \beta_{MA_x B_y} = \log \frac{(x+y)!}{x! y!} + \frac{x}{x+y} \log \beta_{1(x+y)0} + \frac{y}{x+y} \log \beta_{0(x+y)1}$$

$$\frac{(x + y)!}{x! y!} \text{ est un facteur statistique.}$$

La valeur théorique de $\log X$ est égale à 0,6 [54, 55]. Les valeurs de $\log X$, obtenues expérimentalement, sont généralement inférieures à 0,6 [56] en l'absence de toute interaction intra-ligand et de tout autre facteur favorisant la formation de l'une des espèces binaires, ce qui implique que la stabilité des complexes mixtes n'est pas due simplement à l'effet statistique.

La formation des complexes mixtes de la forme MAB peut être due soit à la réaction de B sur le complexe binaire MA, soit à la réaction de A sur le complexe binaire MB selon les réactions d'équilibre suivantes :



Le bilan énergétique de la réaction de formation du complexe ternaire à partir des éléments permet de calculer une grandeur $\Delta \log K$ définie par :

$$\Delta \log K = \log K_{MAB}^{MA} - \log \beta_{MB}^M = \log K_{MAB}^{MB} - \log \beta_{MA}^M$$

Cette variation $\Delta \log K$ est généralement négative car la probabilité thermodynamique d'existence des complexes binaires MA ou MB est plus grande que celle du complexe ternaire. Cette différence représente la tendance du métal à se fixer sur le ligand A puis sur le ligand B. $\log K$ dépend du nombre de co-ordination du métal et des sites donneurs des ligands. Plus la valeur $\log K$ est faible, moins le complexe est stable.

Selon H. Sigel [52], les valeurs théoriques de $\Delta \log K$ sont comprises entre -1,9 et -0,3 dans le cas des complexes dont la structure octaédrique est fortement distordue. Dans le cas des complexes ternaires de structure octaédrique et de structure plan-carré, les valeurs théoriques de $\Delta \log K$ seraient respectivement de -0,4 et -0,6.

Les valeurs théoriques de $\Delta \log K$ correspondent au cas où la formation des complexes mixtes MAB n'est pas favorisée; au contraire dans le cas du cuivre, les valeurs observées, supérieures à -0,9, indiqueraient bien une formation préférentielle du complexe ternaire [57]. La forte stabilisation des complexes mixtes n'a pas encore reçue d'explications satisfaisantes. Cependant, un certain nombre de raisons ont été invoquées pour tenter d'expliquer cet effet:

1) *facteur d'attraction électrostatique*

La complexité de la distribution des charges électriques dans les molécules en solution est telle que l'importance réelle des effets électrostatiques est très difficile à prévoir [58, 59, 60].

2) *Facteurs stériques*

L'encombrement du groupement, en dehors du rang de céladon, ou bien les excédents des sites de céladon, peuvent influencer la formation des complexes ternaires [61, 62].

3) Facteurs orbitales

La stabilité des complexes ternaires augmente avec le caractère accepteur π du ligand [63, 64].

4) Les interactions intraligand

Elles sont dues à la formation de liaisons ioniques, de liaisons hydrogènes ou de liaisons hydrophobes. L'importance de ce facteur croît avec la valeur de $\Delta \log K$ [65, 66, 67].

Stuart H. Laurie et Colin James [68] ont effectué une étude statistique, permettant de prévoir l'intervalle du rapport de concentration des 2 ligands A et B.

$$[MA_2] : [MB_2] : [MAB] = (Wa)^2 : b^2 : 2(Wa)b$$

a et b sont les nombres respectifs de molécules A et B. W est un facteur statistique défini par :

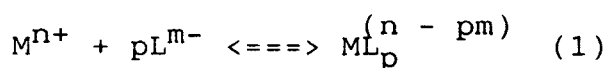
$$W = (\beta_{MA} / \beta_{MB_2})^{1/2}$$

En absence de toute interaction, l'espèce ternaire prédomine lorsque :

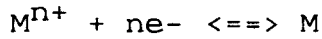
$$\frac{1}{2} < \frac{W \cdot a}{b} < 2$$

B- Technique polarographique

La vitesse des réactions électrochimiques est parfois contrôlée par le transport par diffusion des espèces électroactives vers l'électrode. Dans ce cas le potentiel de demi-vague $E_{1/2}$ dépend des espèces dépolarisées. La formation de complexes où sont impliqués des ligand de type L^{m-} suivant la réaction :



déplace la valeur de $E_{\frac{1}{2}}$ relative à la réduction



vers des valeurs plus négatives telles que :

$$\Delta E_{\frac{1}{2}} = - \frac{RT}{nF} \ln \beta_{MLp}^{(n - mp)} - \left(p \frac{RT}{nF} \ln L^{m-} \right) \quad (2)$$

La capacité complexante d'un composé bio-actif vis à vis d'un métal peut être évaluée en traçant la variation de $E_{\frac{1}{2}}$ en fonction du log de la concentration en ligand.

I- Méthode de Lingane [69]

Lorsque le processus réversible (1) est plus rapide que le taux de diffusion naturel des ions à la surface de l'électrode, le potentiel en tout point de la courbe polarographique est donné par la relation :

$$E = E_A^\circ - \frac{RT}{nF} \ln \frac{C_A^\circ f_A}{C_M^\circ f_M} \quad (3)$$

où C_A° correspond à la concentration d'amalgame formé à la surface de l'électrode à surface renouvelable. f_A est son coefficient d'activité. C_M° est la concentration de l'ion métallique M dans la solution et f_M son coefficient d'activité. E_A° est le potentiel standard de l'amalgame.

La concentration du complexe en solution, correspondant à une concentration donnée d'ion métallique et de ligand est donnée par la relation :

$$C_{MXj} = \beta_{MXj} \frac{C_M f_M}{f_{MXj}} \{X\}^j \quad (4)$$

La concentration du cation métallique à la surface de l'électrode est donnée par :

$$C_{MXj}^\circ = \beta_{MXj} \frac{C_M^\circ f_M}{f_{MXj}} \{X\}^j \quad (5)$$

Les termes entre crochets représentent les activités.

Lorsque le ligand est en gros excès on peut écrire l'équation:

$$E = E^{\circ}_A - \frac{RT}{nF} \ln \frac{C^{\circ}_A f_A}{f_{MXj}} B_{MXj} \frac{\{X\}^j}{C^{\circ}_{MXj}} \quad (6)$$

Dans le cas où l'ion complexé parvient à la surface de l'électrode par le seul phénomène de diffusion :

$$i = k I_{MXj} (C_{MXj} - C^{\circ}_{MXj}) \quad (7)$$

Dans cette équation k et I_{MXj} sont respectivement les constantes de capillarité $M^{2/3}E^{1/2}$ et de courant $607nD^{1/2}$, des espèces MX_j .

Lorsque la valeur C°_{MXj} tend vers 0 on peut admettre que

$$i_d = k I_{MXj} C_{MXj} \quad (8)$$

Le courant du à l'ion métallique dans l'amalgame a pour valeur

$$i = k I_A C^{\circ}_A$$

I_A correspond à la valeur du courant de diffusion de l'ion métallique dans l'amalgame.

L'expression (6) devient :

$$E = E^{\circ}_A - \frac{RT}{nF} \ln \frac{i f_A}{k I_A} \frac{k I_{MXj}}{(i_d - i)} B_{MXj} \frac{\{X\}^j}{f_{MXj}} \quad (9)$$

$$E = E^{\circ}_A - \frac{RT}{nF} \ln \frac{i f_A}{i_d - i} \frac{I_{MXj}}{I_A} \frac{B_{MXj}}{f_{MXj}} \{X\}^j \quad (10)$$

Lorsque $i = i_d/2$

$$E_{\frac{1}{2}})_C = E^{\circ}_A - \frac{RT}{nF} \ln f_A \frac{I_{MXj}}{I_A} B_{MXj} \frac{\{X\}^j}{f_{MXj}} \quad (11)$$

Pour l'ion métallique non complexé :

$$\{X\} = 0 \text{ et } I = I_{MXj} = I_M$$

$$E_{\frac{1}{2}})_S = E^{\circ}_A - \frac{RT}{nF} \ln \frac{f_A}{f_M} \frac{I_M}{I_A} \quad (12)$$

Ainsi, $E_{\frac{1}{2}}$, produit par la présence d'un excès de ligand X, est donnée par :

$$\Delta E_{\frac{1}{2}} = E_{\frac{1}{2}})_S - E_{\frac{1}{2}})_C = \frac{2,303RT}{nF} \log \frac{f_M I_{MXj}}{f_{MXj} I_M} \beta_{MXj} \{X\}^j \quad (13)$$

Une forme plus simple a été utilisée par Lingane [69].

$$\Delta E_{\frac{1}{2}} = \frac{2,303}{nF} RT \log \beta_{MXj} C_{Xj} \quad (14)$$

D'après les équations (9), (10) et à 25°C on a :

$$E = E_{\frac{1}{2}})_C - \frac{0,0591}{n} \log \frac{i}{i_d - i} \quad (15)$$

L'équation (10) devient :

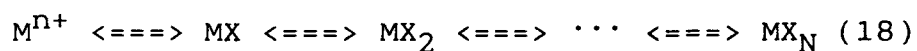
$$E_{\frac{1}{2}})_C = E^{\circ}_A - \frac{0,0591}{n} \log \beta_{MXj} - j \frac{0,0591}{n} \log C_X \quad (16)$$

$$\implies \frac{(dE_{\frac{1}{2}})_C}{d(\log C_X)} = -j \frac{0,0591}{n} \quad (17)$$

La pente de la courbe $E_{\frac{1}{2}})_C$ en fonction de $\log C_X$ nous permet de calculer le nombre de coordination j . La valeur de β_{MXj} est déterminée à partir de l'équation (14)

II- Méthode de De Ford - Hume [70]

Bien qu'ayant subi des modifications [71], la méthode de De Ford - Hume constitue la première tentative "sérieuse" d'étude par polarographie des équilibres successifs de complexation. La dérivation des équations dans ce cas est similaires à celle de la méthode de Lingane. Le processus de réduction est donné sous la forme suivante :



Cette notation souligne le fait que, pour des réductions réversibles, il est impossible de déterminer quelle

espèce réagit réellement avec l'électrode dans le processus de transfert d'électron.

Les relations (5) et (6) deviennent respectivement :

$$\sum_{j=0}^N C^{\circ}_{MXj} = C^{\circ}_M f_M \sum_{j=0}^N B_{MXj} \frac{\{X\}^j}{f_{MXj}} \quad (19)$$

et

$$E = E^{\circ}_A - \frac{RT}{nF} \ln C_A^{\circ} f_A \frac{\sum_{j=0}^N B_{MXj} \{X\}^j}{\sum_{j=0}^N C^{\circ}_{MXj} f_{MXj}} \quad (20)$$

Le courant i devient: $i = \sum_{j=0}^N i_{MXj} = K \sum_{j=0}^N I_{MXj} (C_{MXj} - C^{\circ}_{MXj})$ (21)

Alternativement $i = KI_C \sum_{j=0}^N i_{MXj} (C_{MXj} - C^{\circ}_{MXj})$

Avec

$$I_C = \frac{\sum_{j=0}^N \frac{I_{MXj} B_{MXj}}{f_{MXj}} \{X\}^j}{\sum_{j=0}^N B_{MXj} \frac{\{X\}^j}{f_{MXj}}} \quad (22)$$

L'équation (10) devient:

$$E = E^{\circ}_A - \frac{RT}{nF} \ln \frac{I_C f_A}{I_A} \left(\frac{i}{i_d - i} \right) \sum_{j=0}^N B_{MXj} \frac{\{X\}^j}{f_{MXj}} \quad (23)$$

L'équation(13) devient :

$$\Delta E_{\frac{1}{2}} = \frac{2,303RT}{nF} \ln f_M \frac{I_C}{I_A} \sum_{j=0}^N \beta_{MXj} \frac{\{X\}^j}{f_{MXj}} \quad (24)$$

D'une manière pratique, l'équation (23) se réarrange sous la forme :

$$\text{Antilog} \left(0,4343 \frac{nF}{RT} \Delta E_{\frac{1}{2}} \frac{I_M}{I_C} \right) = f_M \sum_{j=0}^N \beta_{MXj} \frac{\{X\}^j}{f_{MXj}} [X]^j \quad (25)$$

On pose

$$F_0[X] = \text{Antilog} \left(0,4343 \frac{nF}{RT} \Delta E_{\frac{1}{2}} \frac{I_M}{I_C} \right) \quad (26)$$

La relation (25) devient :

$$F_0[X] = \beta_0 + \beta[X] \frac{f_M(f_X)}{f_{MX}} + \beta_2 \frac{f_M(f_X)^2}{f_{MX2}} + \dots + \beta_N \frac{f_M(f_X)^N}{f_{MXN}} \quad (27)$$

$F_0[X]$ est une fonction de la concentration en ligand libre.

β_0 est la constante de stabilité du "complexe zéro" qui, par définition, est égale à 1. Il est donc possible, en principe, de calculer les N constantes de stabilité à partir des N valeurs de la fonction $F_0[X]$ correspondant aux différentes valeurs de $[X]$. En pratique, il est nécessaire d'utiliser beaucoup plus de valeurs de $[X]$ que la valeur numérique de N.

III- Calcul des constantes de stabilité de différents complexes en solution.

Les conditions expérimentales doivent être telle que les coefficients d'activité qui apparaissent dans l'équation (27), puissent être négligés. Il faut pour cela maintenir à force ionique constante toutes les solutions.

$$F_0[X] = 1 + \beta_1[X] + \beta_2[X]^2 + \dots + \beta_N[X]^N \quad (28)$$

La concentration en métal utilisée est habituellement comprise entre $5 \cdot 10^{-4}$ et 10^{-3} M, il y a une grande latitude

dans le choix de cette concentration car les changements de potentiels de demi-vague n'en dépendent pas.

Les valeurs $F_0[X]$ sont calculées pour chaque valeur de $[X]$. Dans le but de déterminer $\beta_1, \beta_2, \beta_3, \dots$ et β_N , la méthode d'exploitation graphique de Leden [72] est utilisée. Quand la valeur de $[X]$ tend vers zéro, la courbe $F_0[X]$ en fonction de $[X]$, acquiert une pente limite dont la valeur est égale à β_1 .

Ces résultats permettent de définir une nouvelle fonction $F_1[X]$ par la relation :

$$F_1[X] = \frac{F_0[X] - \beta_1}{[X]} = \beta_2 + \beta_3[X] + \dots + \beta_N[X]^{N-1} \quad (29)$$

Dans l'équation (29), β_1 est l'ordonnée à l'origine et β_2 est la pente de la courbe $F_1[X] = f([X])$. Une fonction $F_2[X]$ est définie de manière analogue :

$$F_2[X] = \frac{F_1[X] - \beta_2}{[X]} = \beta_3 + \beta_4[X] + \dots + \beta_N[X]^{N-2} \quad (30)$$

Le procédé se poursuit de cette façon jusqu'à ce que tous les complexes aient été pris en compte et on aura :

$$F_N[X] = \frac{F_{N-1}[X] - \beta_{N-1}}{[X]} = \beta_N \quad (31)$$

de sorte qu'une ligne parallèle à l'axe des $[X]$ est obtenue.

Dans le cas des systèmes impliquant des complexes ayant de très fortes constantes de stabilité, le nombre n de ligand peut être trouvé, si l'on admet que $[X] = C_X$. La pente de la courbe $\log F_0[X]$ en fonction de $\log[x]$ donne :

$$n = \frac{d \log F_0[X]}{d \log [X]} \quad (32)$$

L'équation (24) devient :

$$0.4343 \frac{nF}{RT} E_{\frac{1}{2}} + \log \frac{I_M}{I_C} = \log \beta_N + N \log [X] \quad (33)$$

C- TECHNIQUES SPECTROSCOPIQUES

I- Métaux de transition

On peut considérer qu'il existe trois types de liaison :

1) la liaison ionique qui s'établit entre deux ions de signes contraires, un anion et un cation. Il faut pour cela que les atomes en présence aient des électronégativités très différentes.

2) La liaison covalente entre deux atomes dont les électronégativités sont au contraire très voisines. Chacun des atomes fournit alors un électron de liaison.

3) La liaison par coordination, où l'un des atomes est fortement accepteur ; c'est généralement un cation qui possède une ou deux orbitales vacantes. L'autre atome doit être donneur, c'est à dire posséder une paire d'électrons disponibles. Elle est "donnée à la liaison", à laquelle participe simultanément une orbitale vacante de l'accepteur. La paire d'électrons reste commune aux deux atomes liés. Les cations des métaux de transition peuvent former des liaisons à l'aide des orbitales de leur couche superficielle si les atomes co-ordinant sont fortement électronégatifs.

Il n'en est plus de même lorsque les atomes co-ordinant sont des atomes donneurs insuffisamment électronégatifs pour que leur nuage électronique ne soit pas fortement perturbé par l'agent électrophile qu'est le cation métallique. Dans ce cas, lorsque le cation possède une avant dernière couche dont toutes les orbitales ne sont pas saturées, chaque orbitale vacante est utilisé pour recevoir

une paire d'électrons de liaisons. On définit ainsi la formation de complexes organométalliques par orbitales internes.

Le cation peut utiliser une ou deux orbitales de son avant dernière couche électronique pour recevoir les paires d'électrons de liaison coordonnées. Les complexes correspondants sont plan-carrés ou octaédriques. Il arrive que le cation forme un complexe labile avec une molécule sans la modifier ni n'être lui même trop affecté. Il est alors simplement transporté par le ligand.

Il peut être actif vis-à-vis de la molécule de coordinaat en changeant transitoirement de valence, en se réduisant ou en s'oxydant. On dit qu'il est bio-activateur d'une réaction diastasique.

Il peut aussi fixer une molécule en formant un complexe très stable et il peut dans ce cas agir comme un agent inhibiteur en bloquant l'activité de la molécule coordonnée. Les propriétés bio-activatrices du cation métallique sont dues au grand nombre d'orbitales vacantes qu'il possède. Elles permettent la réception des paires d'électrons du substrat[73].

II- Spectroscopie ultra-violet et visible

1- Les transitions d-d

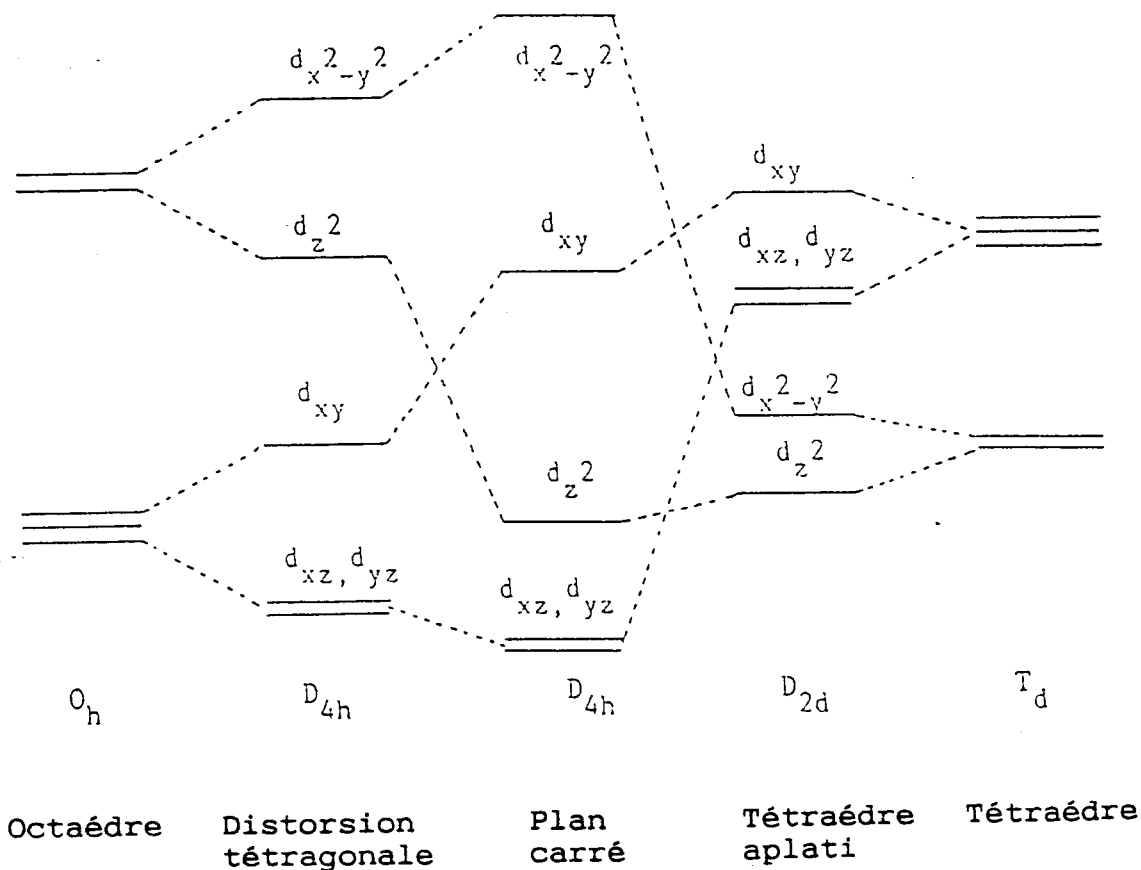
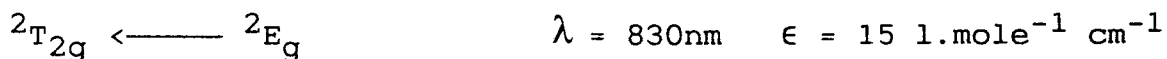
Les cations des métaux lourds de transition comptent de 1 à 10 électrons sur un niveau d'énergie d. Ils ont une configuration nd^q . Les orbitales d sont au nombre de cinq et sont dégénérées en absence de tout champ extérieur. La levée de dégénérescence résulte de l'application du champ de ligands. Ces derniers et le cation métallique constituent une structure moléculaire contribuant à la création d'un champ cristallin. Les effets se reflètent sur l'atome central.

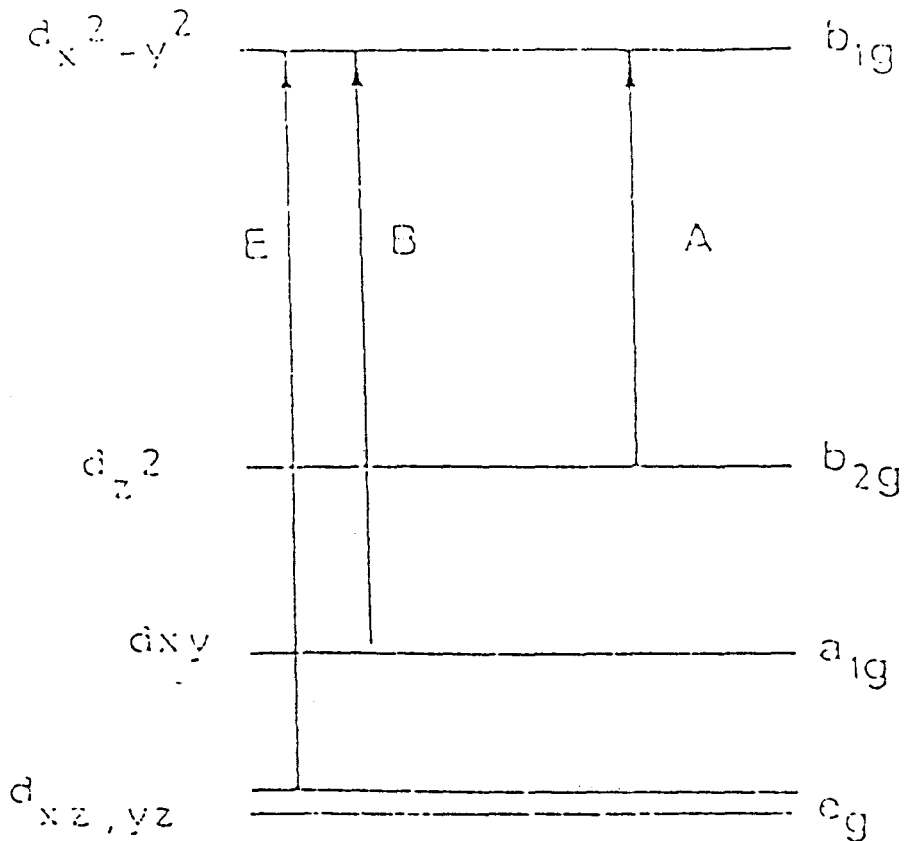
Cuivre(II)

L'ion cuivrique coordonné, conduit généralement, en solution, à une structure octaédrique dissymétrique, se traduisant par un allongement des liaisons le long de l'un des axes.

En solution aqueuse la structure est en fait un plan-carré [74] pourvu de part et d'autre de deux liaisons apicales plus longues. Le cation cuivrique possède neuf électrons d. Ils sont répartis dans l'état fondamental, noté $2E_g$, en (t^6_{2g}, e^3_g) et en (t^5_{2g}, e^4_g) dans l'état excité noté $2T_{2g}$.

Le cuivre (II) présente trois transitions d-d qui apparaissent sous la forme d'une seule bande :





Nickel(II)

En solution, l'ion nickel(II) coordonné, présente une structure octaédrique. La couche d contient huit électrons répartis à l'état fondamental en t_{2g}^6 et e_g^2 . Ce cation fait intervenir, dans le domaine UV-Visible, trois états excités :

${}^3T_{2g}$ (t_{2g}^5, e_g^3) ; ${}^3T_{1g}$ (F) (t_{2g}^5, e_g^3)

et ${}^3T_{1g}$ (P) (t_{2g}^4, e_g^4).

Les trois transitions possibles sont :

${}^3T_{2g} \leftarrow {}^3A_{2g} \quad \lambda = 1100\text{nm} \quad ; \quad \epsilon = 2 \text{ l.mole}^{-1}\text{C.C.}^{-1}$

${}^3T_{1g}$ (P) $\leftarrow {}^3A_{2g} \quad \lambda = 710\text{nm} \quad ; \quad \epsilon = 2 \text{ l.mole}^{-1}\text{C.C.}^{-1}$

${}^3T_{2g}$ (P) $\leftarrow {}^3A_{2g} \quad \lambda = 400\text{nm} \quad ; \quad \epsilon = 5 \text{ l.mole}^{-1}\text{C.C.}^{-1}$

2- Les Transitions de transfert de charge

Dans la plupart des cas, on observe des bandes de transition dite de transfert de charge, très intenses comparées aux transitions d-d. Elles résultent du transfert

d'une charge localisée dans une orbitale du ligand vers une orbitale du métal ou inversement. Ces transitions apparaissent aux longueurs d'ondes comprises entre 200 nm et 400 nm.

III- Dichroïsme circulaire

Une onde électromagnétique linéairement polarisée est la résultante de deux composantes circulairement polarisées droite et gauche. Le dichroïsme circulaire résulte de la différence d'absorption entre les deux composantes après absorption par la molécule optiquement active [75,76].

$$\Delta A = A_{\text{gauche}} - A_{\text{droit}}$$

$$\Delta \epsilon = \frac{\Delta A}{Cl}$$

Dans la région spectrale où apparaît une bande d'absorption optiquement active, le coefficient d'extinction molaire de chacune des composantes sera différent. La résultante E des vecteurs E_G et E_D décrit une ellipse (fig.3). L'angle α représente la rotation du plan de polarisation.

$$\phi = \frac{\epsilon_G - \epsilon_D}{\lambda} = \frac{\Delta \epsilon}{\lambda}$$

avec ϕ en radians, λ = longueur d'onde du rayon lumineux

Le calcul du coefficient d'extinction molaire en fonction des paramètres obtenus avec l'appareil sera :

$$\epsilon = \frac{\Delta A S M}{Cl}$$

Généralement on utilise l'ellipticité molaire θ définie par:

$$\theta = 3300 \Delta \epsilon$$

avec

M= poids moléculaire

C= concentration en g/l

($A_G - A_D$) = élongation de l'enregistrement en mm

l= Chemin optique de la cuve en cm

S= sensibilité de l'appareil en mm^{-1}

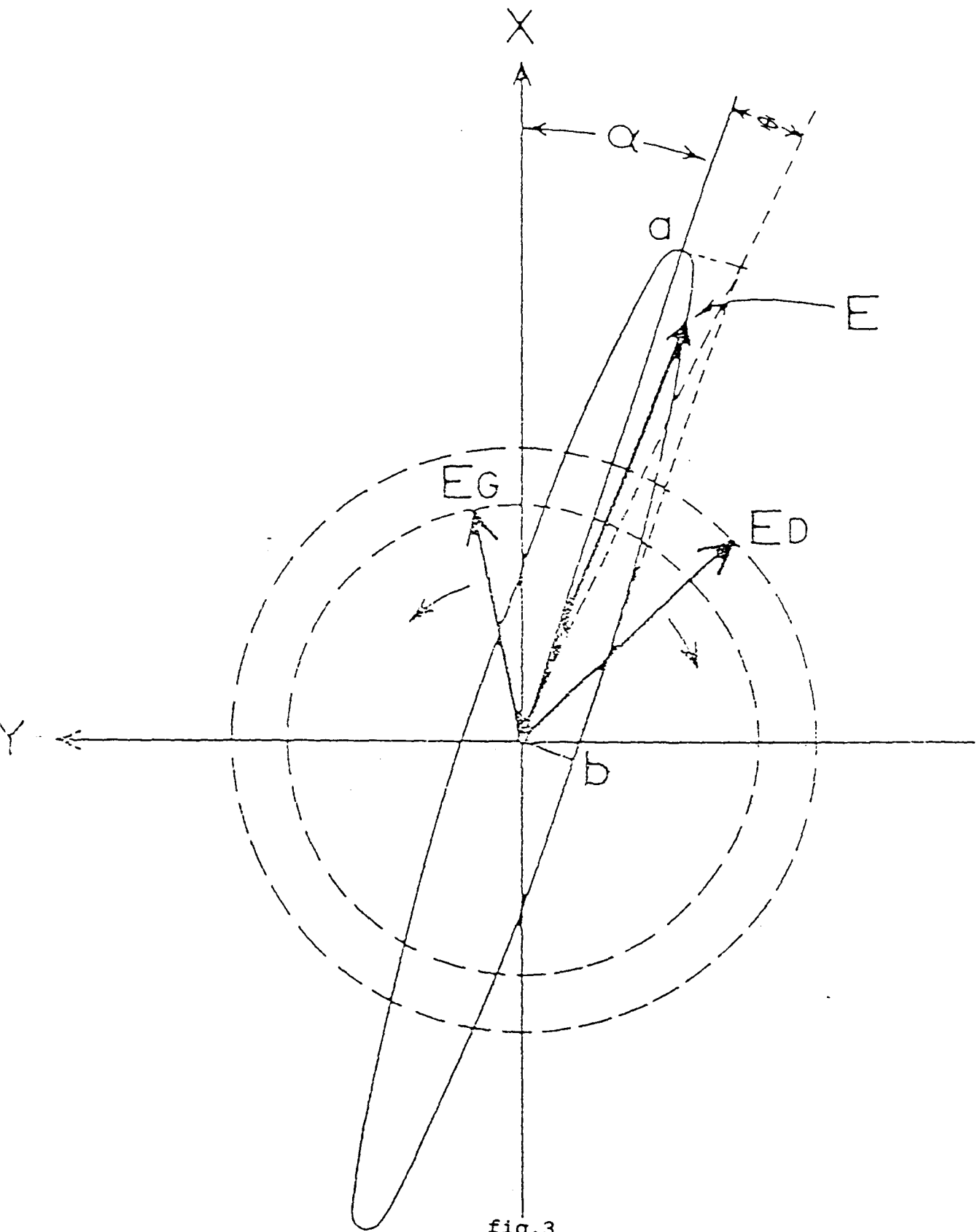


fig.3

Schéma du phénomène de dichroïsme circulaire

$\Delta\epsilon = \epsilon_G - \epsilon_D$ est appelée absorption différentielle dichroïque.

On appelle effet cotton, l'effet conjugué du dichroïsme circulaire et de la différence de vitesse de rotation de la lumière polarisée circulairement droite et gauche dans la région spectrale où se manifeste une bande d'absorption optiquement active.

Les courbes dichroïques représentent les variations de ϵ et de θ en fonction de la longueur d'onde. On obtient un dichrographe des courbes à effet cotton dit positif ou négatif.

La région spectrale balayée correspond aux transitions d-d du métal et aux transitions dues au transfert de charge. La variation de ϵ informe sur l'environnement moléculaire du cation métallique[77,78,79]. Un changement de polarité de l'effet cotton, par exemple, implique une modification de la structure du métal.

IV- Résonance Paramagnétique Electronique (R.P.E.).

La résonance paramagnétique permet de déceler les phénomènes de paramagnétisme propres aux électrons libres [80]. Elle s'applique à l'étude des complexes des métaux de transition possédant des électrons célibataires tel que le cuivre (II). Nous nous limiterons à quelques rappels sur le principe de la R.P.E. et à la définition des paramètres spectroscopiques g et A .

Principe

Un électron possède un moment magnétique μ_e donné par : $\vec{\mu}_e = -g_e \beta \vec{S}$. Dans cette formule, g_e est le facteur spectroscopique de l'électron libre, β le magnéton de Bohr et S le vecteur spin électronique. En l'absence de champ électromagnétique extérieur les moments magnétiques sont orientés de façon aléatoire. Par contre, sous l'action d'un

champ magnétique orienté d'amplitude H , ces moments s'orientent selon la direction de \vec{H} de façon parallèle et antiparallèle. L'énergie correspondante est alors :

$$E = -\vec{\mu}_e \vec{H} = g_e \beta \vec{S} \vec{H}.$$

Pour un électron, S prend la valeur $-1/2$ ou $+1/2$. La différence E entre ces deux niveaux est donnée par la relation:

$$E = g_e \beta H.$$

L'application d'un rayonnement électromagnétique de fréquence située dans le domaine des micro-ondes induit des transitions entre les deux niveaux, c'est le phénomène de résonance :

$$E = h\nu = g_e \beta H.$$

h est la constante de Planck .

ν est la fréquence de résonance .

H représente l'intensité du champ magnétique en Gauss.

En pratique, les électrons sont engagés dans une structure moléculaire de symétrie donnée. L'électron du cation métallique est alors caractérisé par un facteur spectroscopique g différent de g_e . L'étude de g nous informe sur la symétrie et la nature de l'atome lié à l'ion métallique.

Paramètres spectroscopiques.

Facteur g

L'ion cuivrique possède un seul électron célibataire de spin $1/2$. A la température de l'azote liquide, les ions cuivriques prennent place dans un réseau cristallin ou sont répartis dans une matrice amorphe, la forme de la raie n'est pas gaussienne.

Dans un système d'axes $(x y z)$, le facteur g a trois composantes g_x , g_y et g_z . Expérimentalement, le champ magnétique H est colinéaire à l'un des axes, par convention l'axe Oz . Pour une symétrie axiale, on a:

$$g_x = g_y = g_{\perp} \text{ et } g_z = g_{//}.$$

Paramètre de structure hyperfine.

En l'absence d'interaction électron - noyau $I = 0$. On observe une raie de résonance R.P.E. correspondant à la transition $S = -1/2 \rightarrow S = 1/2$. Par contre si le nombre de spin nucléaire I n'est pas nul, il y a présence d'un complexe hyperfin résultant de l'interaction électron - noyau. Dans ce cas, il y a division de chaque sous niveau électronique en $2I+1$ sous niveaux nucléaires. On observe ainsi $2I + 1$ raies en accord avec les règles de sélection $S = \pm 1$ et $I = 0$. Le paramètre de couplage hyperfin A est l'écartement entre deux raies consécutives. Le couplage hyperfin étant anisotrope, A a trois composantes A_x , A_y et A_z telles que :

$$A_x = A_y = A_{\perp} \text{ et } A_z = A_{//}.$$

D- Modalités expérimentales

I- Techniques potentiométriques

Le titrage potentiométrique est une méthode quantitative qui requiert un travail très minutieux de la part de l'expérimentateur. De la qualité de la manipulation, des préparations et de la réalisation des expériences dépend l'exactitude des résultats. Le titre de la solution de soude a été vérifié régulièrement par dosage de solutions standards de phtalate acide de potassium. Les techniques dites de Gran [81,82] permettent de s'assurer de leur non carbonatation. De même, les solutions mères de ligands ont été renouvelées régulièrement et leurs concentrations systématiquement vérifiées.

1- Appareillage:

La détermination des constantes d'acidité et de formation des complexes binaires et ternaires est réalisée au moyen de la chaîne de mesure représentée sur la figure (4).

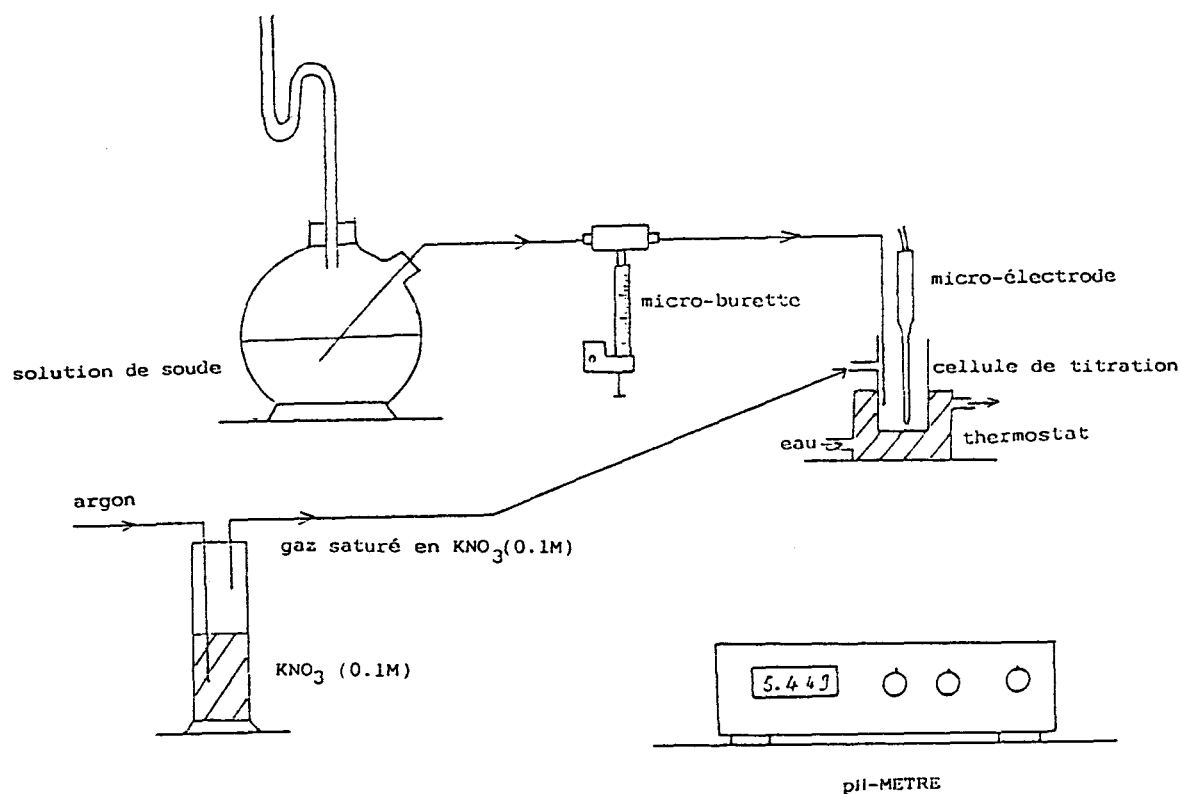


Figure (4) : Schéma du montage potentiométrique de titration.

Le pH des solutions est mesuré à l'aide d'un pH-mètre numérique Tacussel " Isis 20000 " permettant de mesurer des variations du millième de pH. La solution titrante est délivrée par une microburette de 100 μl . La cellule de titration a une contenance maximale de 3 cm^3 . Elle est plongée dans un bain d'eau thermostatée à $25 \pm 0.01^\circ\text{C}$. L'électrode de mesure est une micro-électrode de verre combinée du type XC 161 saturée en KCl. L'homogénéité de la solution est assurée par agitation magnétique. Les courbes expérimentales sont réalisées par addition d'incrémentes de 2 μl de titrant.

2- Produits

L'eau utilisée pour la préparation de toutes les solutions est déionisée sur colonnes de résines mixtes (anioniques et cationiques). Cette eau, bouillie pour éliminer le gaz carbonique est refroidie sous atmosphère d'argon. Sa résistance est de l'ordre de 1 M Ω .

La solution de soude est préparée à partir d'une solution Merck. Elle est manipulée sous courant d'argon en boîte à gant pour éviter sa carbonatation. La concentration de soude utilisée dans nos travaux a pour valeur : 0.1005 \pm 0.0003 mol/l.

La famotidine est fournie par Therapicon (Italie). Sa pureté est vérifiée par potentiométrie. L'histamine et l'histidine sont deux produits Fluka de pureté respective (99%) et (90%). La force ionique des solutions est maintenue à 0.1N par addition d'un électrolyte support KNO₃ de qualité suprapure.

Le cuivre et le nickel sont utilisés, sous forme de perchlorate ou sous forme de chlorure. Ces produits sont d'origine Sigma. Les puretés sont supérieures à 99.999%. Les solutions de cuivre et de nickel sont préparées dans l'acide chlorhydrique. Le titre exact de ces solutions est obtenu par deux méthodes :

- dosage à l'E.D.T.A. préalablement standardisé par du tétraiodate de magnésium de concentration connue.

- dosage par spectrophotométrie (voir la fin de ce chapitre).

Le titre de la solution de chlorure de zinc est obtenu par dosage à l'E.D.T.A. à pH = 4,5, en présence d'alcool et de dithizone.

3- Conduite d'une mesure

L'organigramme ci dessous schématise la conduite d'une étude potentiométrique.

Préparation des solutions.

Etalonnage de l'électrode.

Tampons ----> pente et standardisation.

Titration d'acide fort.

dérivation ----> Concentration, contrôle qualité de l'eau et de l'électrode.

pHVisue ----> gamma, pK_e , qualité de la manipulation.

Titration du ligand seul.

Dérivation ---> concentration, étude de la pureté.

pHVisue ----> gamma, pK_e et pK_{ai} .

$pK_{asimplex}$ ----> gamma, pK_{ai} .

Superquad ----> pK_{ai} , concentrations

Titration des solutions ligand(s) - Métal

Superquad ----> espèces, β et courbes de distribution.

a- Calibration de l'électrode

L'électrode est standardisée à l'aide de deux solutions tampon. Le phtalate acide de potassium (K.H.P.) ($C_8H_5KO_4$), 0.05 M de pH = 4,007 et le borax ($Na_2B_4O_7$), 0,01 M de pH =

9,183 à 25°C. Des solutions d'acide nitrique de concentration connue , (force ionique identique à celle des solutions dosées, 0,1), sont utilisées pour déterminer les valeurs de γ et de pK_e . Ces dernières sont calculées à l'aide du programme pH - Visue par comparaison des courbes expérimentales et théoriques (concentrations) de titration.

b- Contrôle des concentrations de ligand

La méthode de Gran [81,82] permet la vérification de la concentration de la solution de ligand contenu dans la cellule de mesure potentiométrique. La courbe $dV/dpH = f(V_{\text{soude}})$ peut présenter un ou plusieurs minima.

La figure (5) illustre le cas de la glycine complètement déprotonnée.

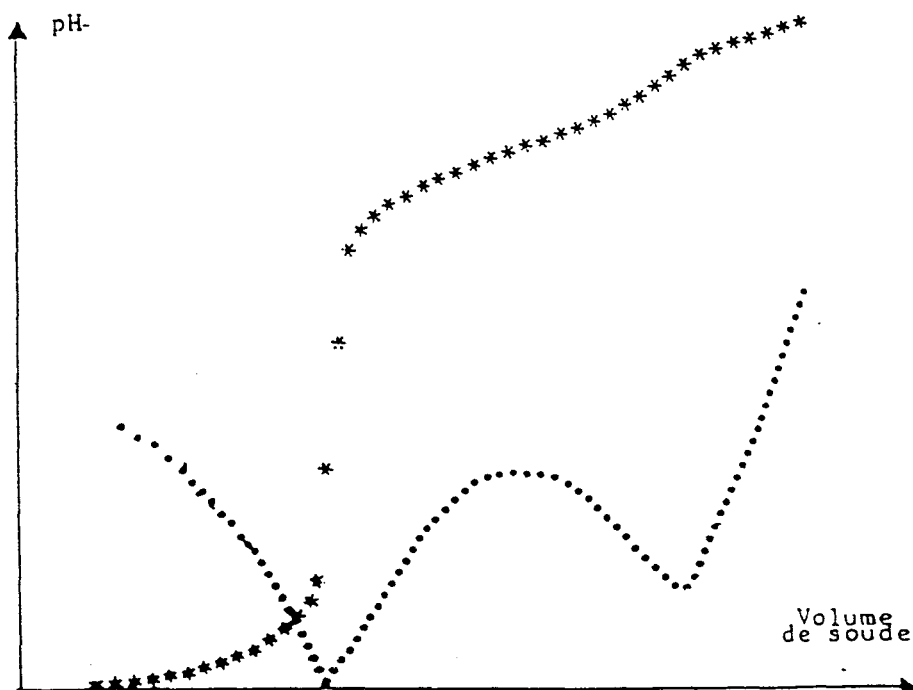


Fig (5) : Neutralisation d'une solution de glycine par NaOH et visualisation de la dérivation.

Le premier volume équivalent correspond à la neutralisation de l'acide fort en excès et de la fonction acide carboxylique. Le second à la neutralisation de la fonction amine. La pureté du ligand est vérifiée et calculée en opérant avec différentes dilutions d'une même solution mère.

c- Calcul des constantes de stabilité

En utilisant les courbes $\text{pH} = f(V_{\text{NaOH}})$ pour le ligand seul, nous pouvons déterminer les constantes d'acidité à l'aide des programmes pKasimplex et SUPERQUAD. Le dernier permet aussi la détermination des constantes de stabilité des complexes formés. Le système Nickel-Glycine constitue pour les équipes qui travaillent dans le domaine de la chimie bio-inorganique l'outil recommandé pour tester la validité des techniques.

II- Technique Polarographique

1- Matériel

Le dispositif utilisé comporte une cellule S.M.D.E.-1 sur laquelle sont montées quatre électrodes, trois pour assurer la mesure des courants et une pour suivre le pH.

- Une électrode indicatrice à goutte de mercure (HMDE).

- Une électrode de référence impolarisable (électrode au calomel saturé).

- Une électrode auxiliaire (fil de platine).

- Une électrode de verre reliée à un pHmètre électronique permet de mesurer le pH, en se servant de la même électrode de référence.

Le 5^{ème} passage sur le capot de la cellule est équipé d'un ébullateur qui permet de désoxygéner la solution contenue dans la cellule par barbotage ou de travailler sous atmosphère d'argon. Les électrodes de mesure sont reliées à un polarographe type P A-04.

Les mesures ont été réalisées à force ionique 0.4 (Na_2SO_4) à 20°C et à potentiel constant de 50 mV.

III- Techniques spectroscopiques

1- Appareillage

L'étude par spectroscopie électronique dans l'U.V. et le visible est réalisée soit sur un spectrophotomètre Kontron Uvikon 810P piloté par un micro-ordinateur IBM-PC XT, soit sur un Beckman U.V. 5240. Le métal est introduit sous forme de perchlorate à des concentrations comprises entre 10^{-2} et $2 \cdot 10^{-3}$ mol/l suivant qu'il s'agit de Ni(II) ou Cu(II).

Les spectres dichroïques sont enregistrés sur un dichrogramme Jasco J-600 piloté par ordinateur. Les cellules de mesure ont un trajet optique compris entre 0.05 et 2 cm. Une méthode de traitement informatique élaborée au laboratoire nous permet d'obtenir la longueur d'onde et le ϵ de chaque effet Cotton.

Les mesures de R.P.E. ont été réalisées sur un spectromètre Varian E 109 à double cavité ou sur un appareil radiomètre SE, à 9.3 GHz (120°K, champs centré sur 3000 G).

2- Dosage des métaux par spectrophotométrie

La détermination des courbes d'étalonnage du cuivre ou du nickel (absorbance en fonction de la concentration) est réalisée par régression linéaire [83].

Le sulfate de cuivre, de titre connu (dosage par l'E.D.T.A.) est utilisé comme solution mère. Les spectres d'absorption électroniques de différentes solutions, préparées par dilution de la solution mère, ont été enregistrés entre 580 nm et 850 nm (figure 6).

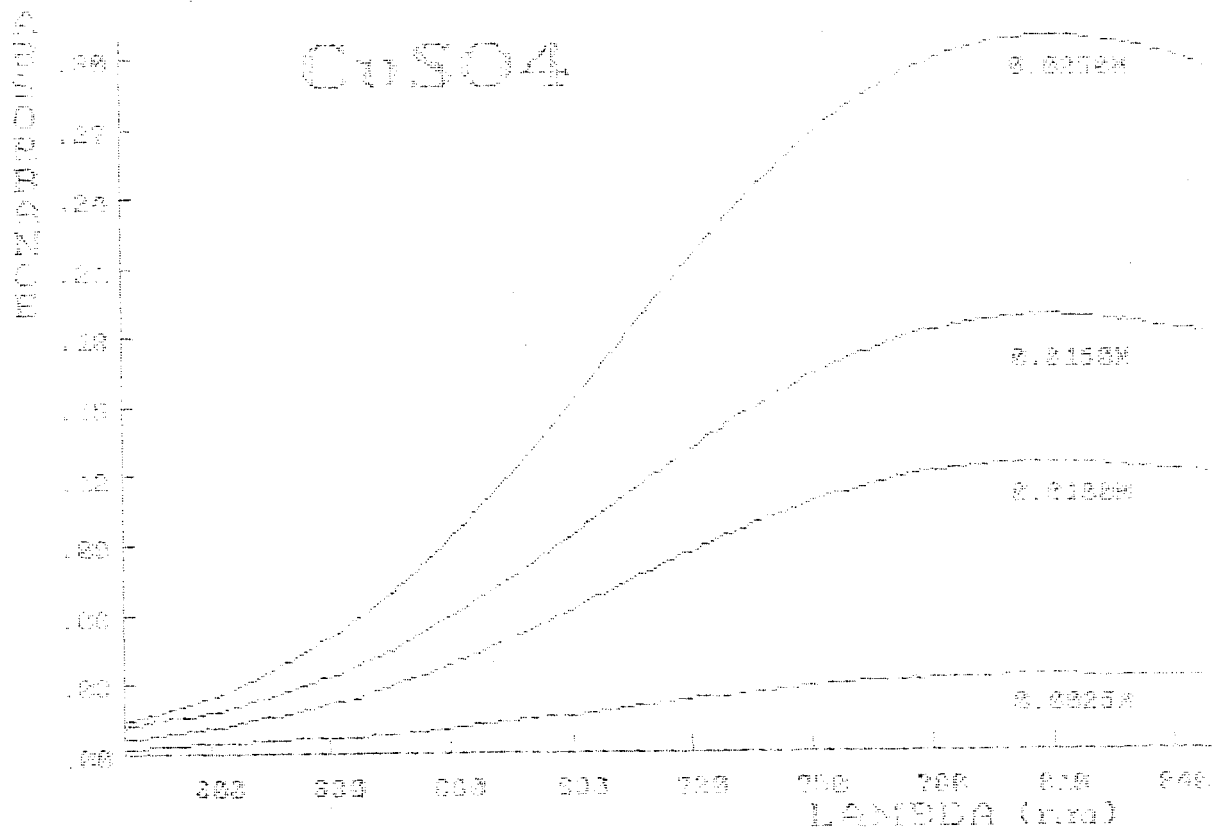


Figure (6) : Spectre d'absorption du CuSO_4 à différentes concentrations.

On opère de manière similaire avec le sulfate de nickel. Les spectres ont été enregistrés entre 300 nm et 800 nm (figure 7).

Un traitement informatique élaboré au laboratoire permet d'obtenir l'absorption notée A et le coefficient d'extinction molaire ϵ pour chaque concentration et à différentes longueurs d'onde. Les courbes d'étalonnage ainsi déterminées sont linéaires dans l'intervalle des valeurs de concentration étudiées (figure 8, 9).

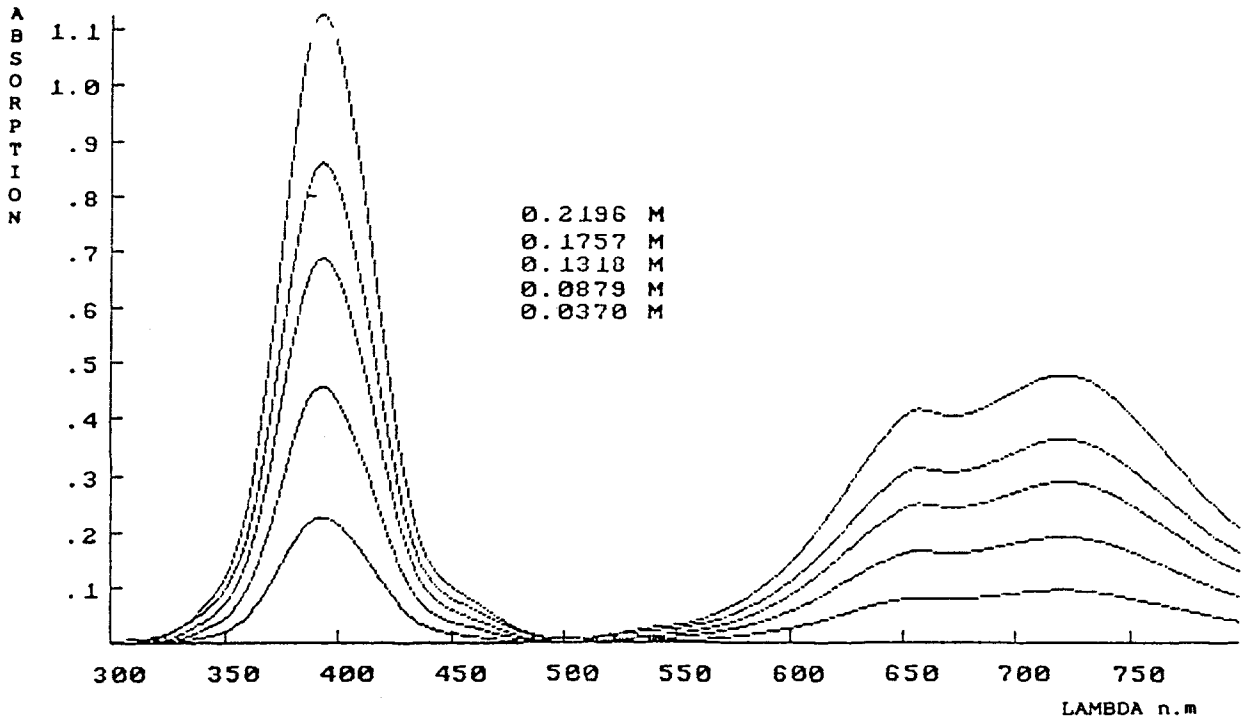


Fig 7 : Spectre d'absorption du NiSO_4 à différentes concentrations.

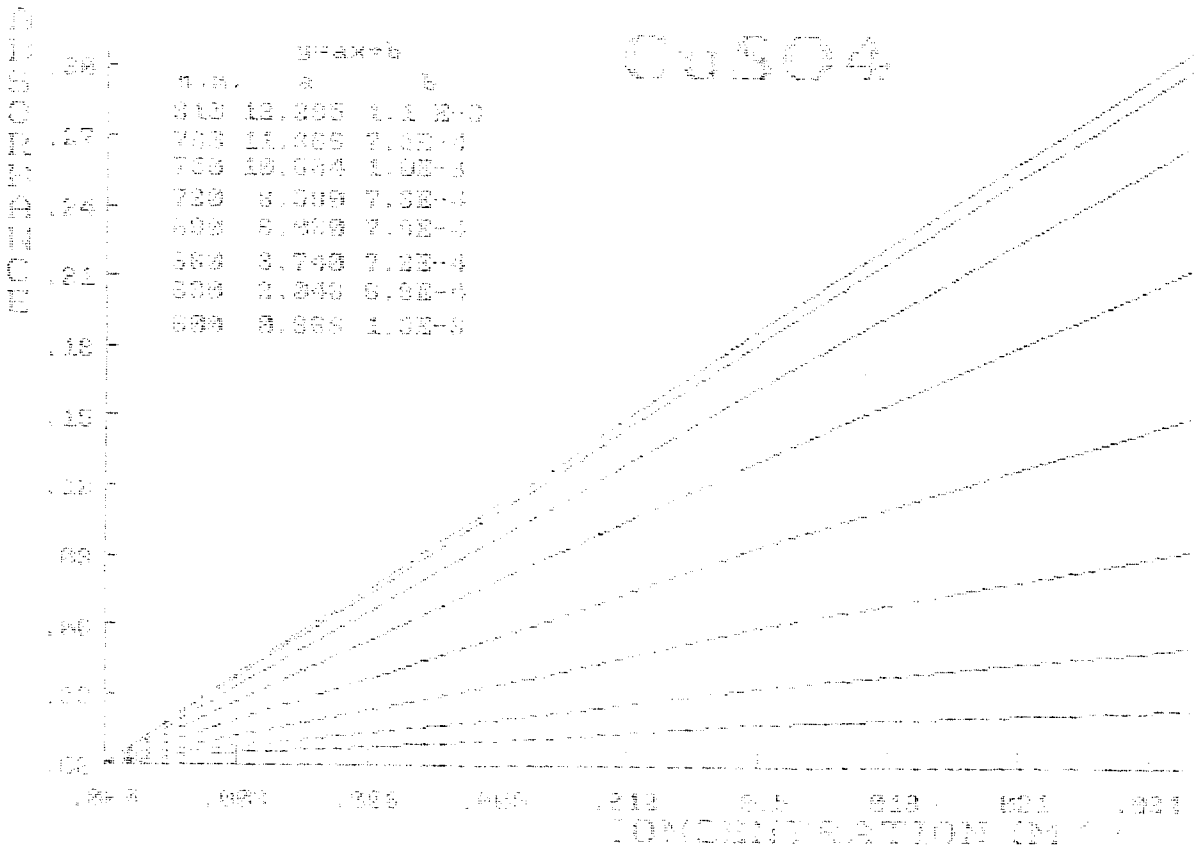


Fig 8 : Courbes d'étalonnage du cuivre(II) déterminées selon la méthode des moindres carrés.

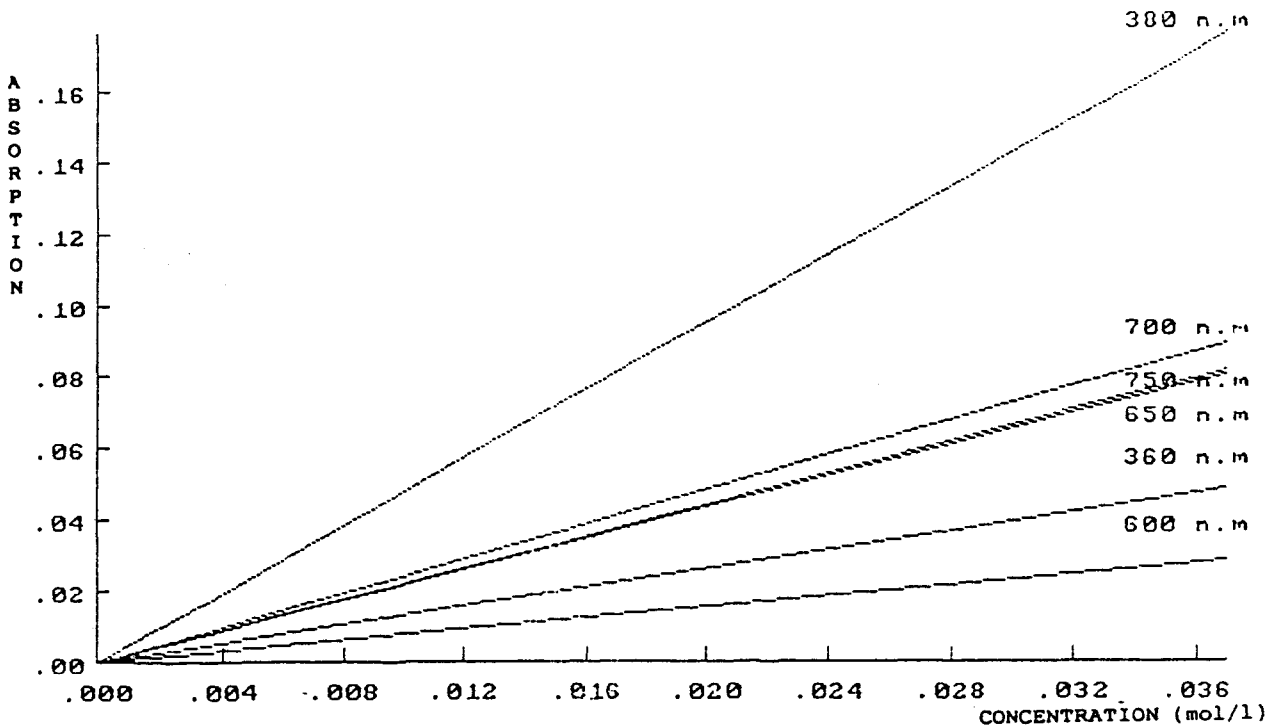


Fig 9 : courbes d'étalonnage du nickel(II)
déterminées par régression linéaire.

Le calcul du coefficient de corrélation entre la concentration du métal et l'absorbance a donné des valeurs hautement significatives ($r = 0,999$).

λ (nm)	a (absorbance 1 mole^{-1})	b (absorbance)	coefficient de corrélation
600	0,966	0,00103	0,989
630	2,048	0,00069	0,999
660	3,740	0,00072	0,999
690	6,060	0,00078	0,999
720	8,580	0,00076	0,999
750	10,684	0,00100	0,999
780	11,966	0,00075	0,999
810	12,295	0,00110	0,999
840	12,002	0,00079	0,999

Tableau (1) : droites des moindres-carrés du CuSO_4
calculées sur cinq concentrations incluant la
concentration nulle.

(nm)	a (absorbance l mole ⁻¹)	b(absorbance)	coefficient de corrélacion r
360	1,2973	0,0972 ⁻⁸	0,998
380	4,7568	-0,2088 ⁻⁸	0,999
600	0,6458	1,6667 ⁻³	0,998
650	1,7819	5,5678 ⁻³	1,000
700	1,9855	7,9425 ⁻³	0,999
750	1,7656	8,1451 ⁻³	0,999
790	1,0540	4,4725 ⁻³	0,998

Tableau (2) : Analyse de régression des courbes d'étalonnage du NiSO₄, réalisée sur six concentrations incluant la concentration nulle.

La courbe ϵ en fonction de la longueur d'onde à différentes concentrations permet de tester la linéarité. Le coefficient d'extinction molaire doit être indépendant de la concentration. Les courbes sont superposables les unes aux autres comme le montre la fig 10.

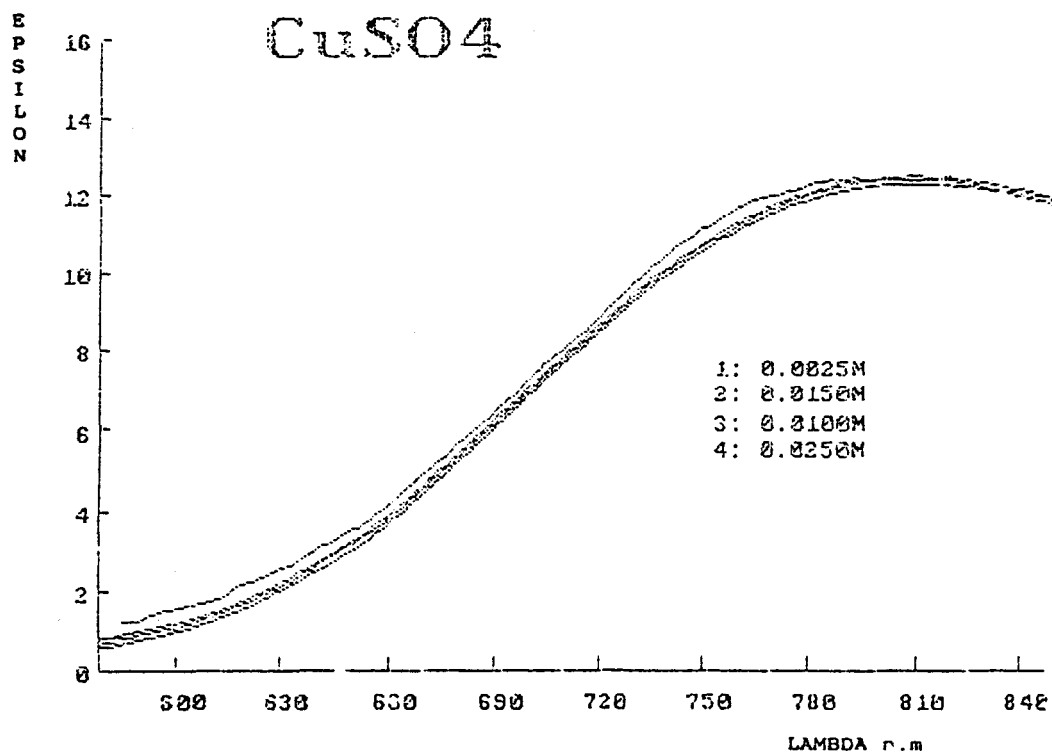


Fig 10 : Coefficient d'extinction molaire ϵ en fonction de la longueur d'onde pour différentes concentrations de CuSO₄.

CHAPITRE II

**COMPLEXATION DU CUIVRE(II),DU NICKEL(II) ET DU
ZINC(II) AVEC LA FAMOTIDINE**

A- SYSTEME CUIVRE(II) - FAMOTIDINE

I- Protonation de la famotidine

La connaissance des aptitudes à la co-ordination d'un métal par un ligand nécessitent l'étude préalable des équilibres de protonation du co-ordinat.

La famotidine ((fig 11)) est un ligand monoacide que nous représenterons par le symbole FamH. La constante de dissociation, déterminée par potentiométrie, a pour valeur $pK = 6,86$. Elle correspond à la déprotonation de l'azote N^3 du cycle thiazolique. Cette valeur est très proche de celle déterminée pour la déprotonation de l'azote du cycle imidazolique de la cimétidine (fig 12) ($pK = 6,70$ [84]).

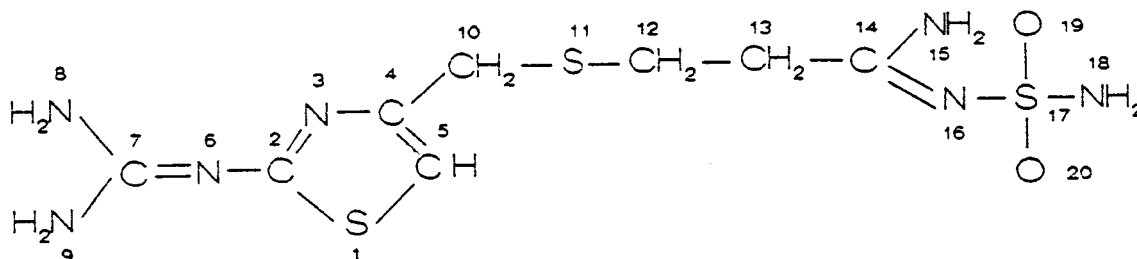


Fig 11 : La molécule de famotidine.

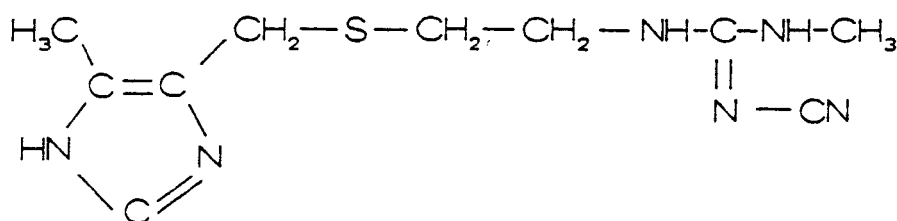
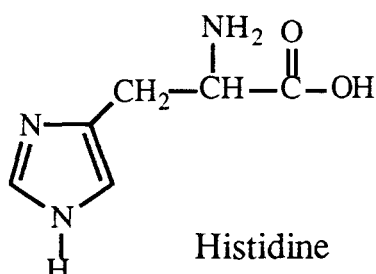
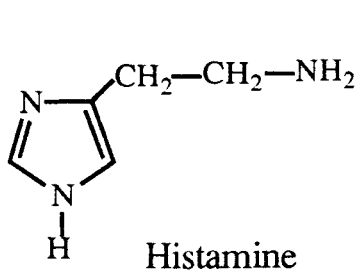


Fig 12 : La molécule de cimétidine.



II- Complexation avec le cuivre(II)

Les méthodes spectroscopiques permettent de déterminer le nombre et la nature des espèces complexées. Les méthodes électrochimiques sont utilisées pour calculer les valeurs des constantes de formation de ces espèces par le biais de techniques de modélisation. En effet, l'observation d'une courbe de titration ne donne que peu de renseignements sur la nature des complexes présents en solution. Notre travail consiste à proposer des modèles de co-ordination en accord avec les résultats spectroscopiques. L'existence réelle de ces espèces est testée par le traitement des données potentiométriques à l'aide du programme SUPERQUAD.

1- Etude par spectrophotométrie U.V. et Visible

L'étude spectrophotométrique met en évidence que plusieurs complexes, entre le cuivre et la famotidine, se forment. L'augmentation du pH induit un déplacement de la bande d-d du Cu(II) vers les faibles longueurs d'onde. Les figures 14 et 15 représentent l'influence du pH sur le spectre d'une solution Fam-Cu(II) de rapport 2/1 dans la zone de transfert de charge et dans la zone des transitions d-d.

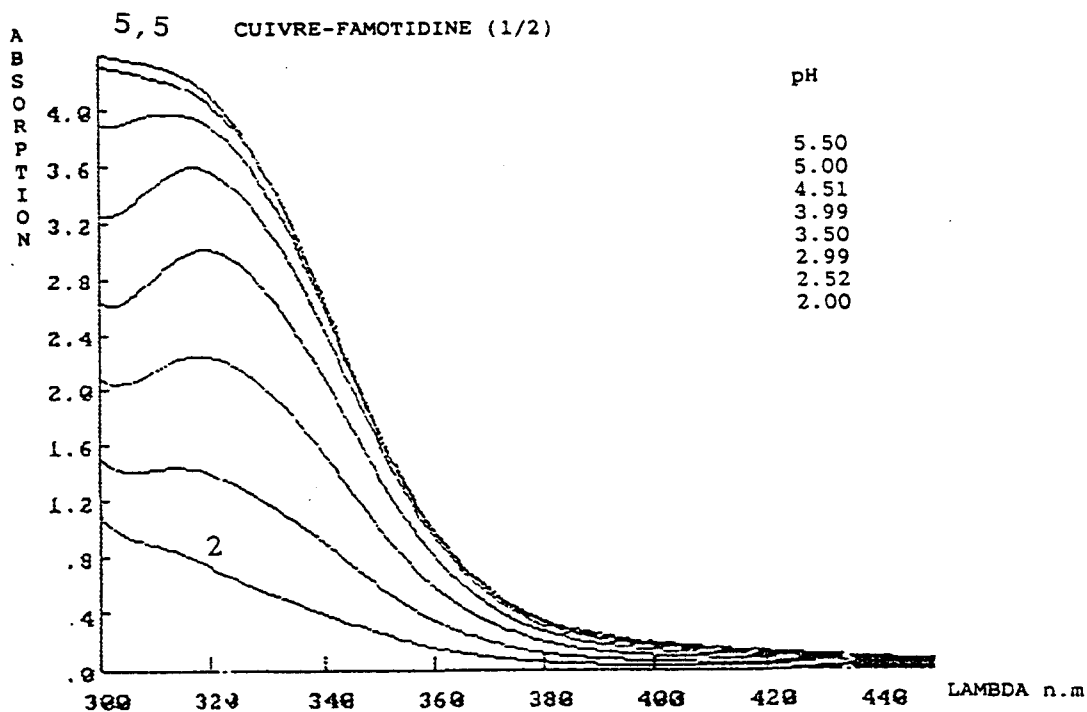


Fig 13 : Variation du spectre d'absorption électronique de Cu(II) Fam en fonction du pH dans la région de transfert de charge.

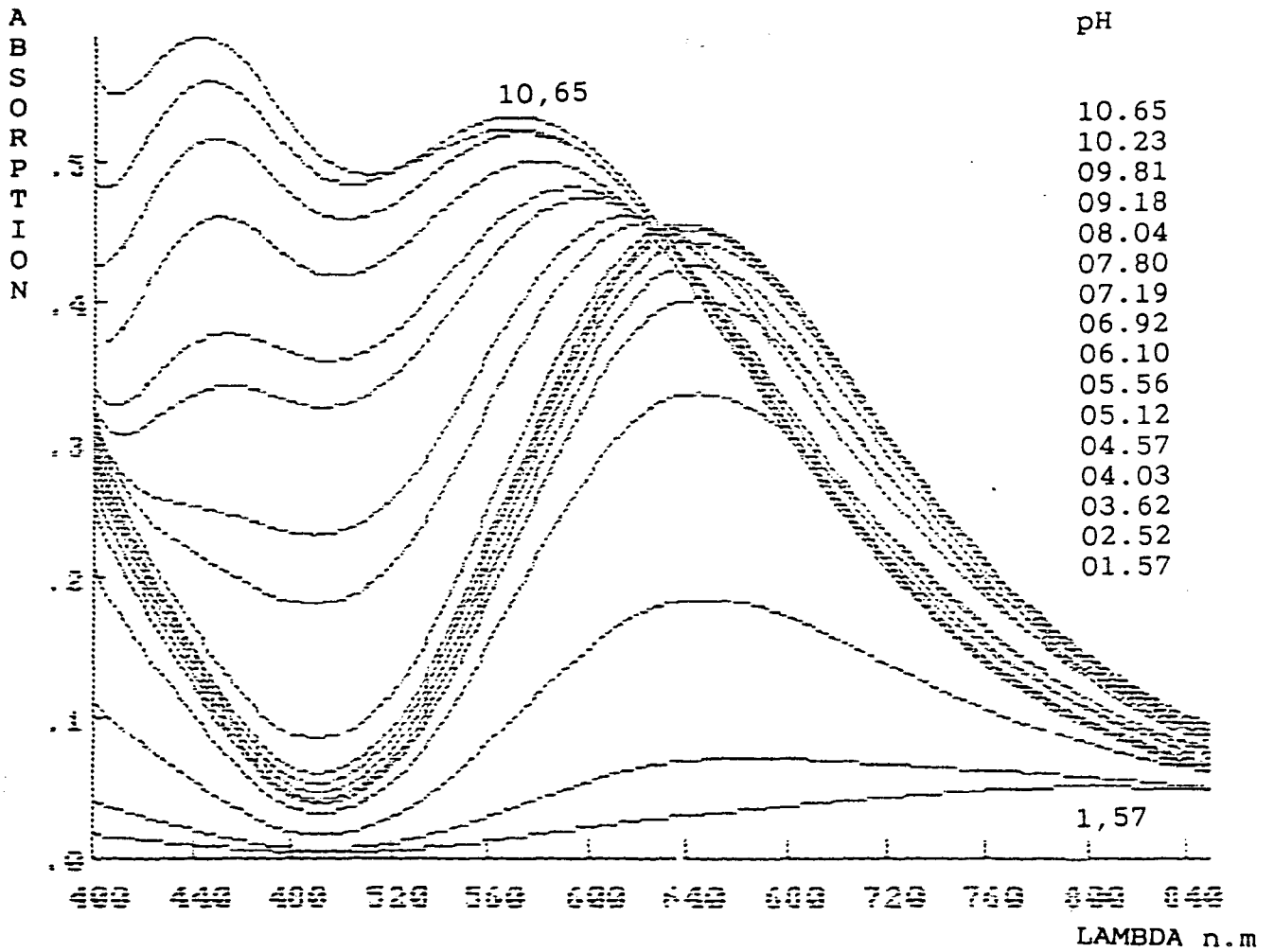


Fig 14 : transitions d-d du système cuivre famotidine en fonction du pH.

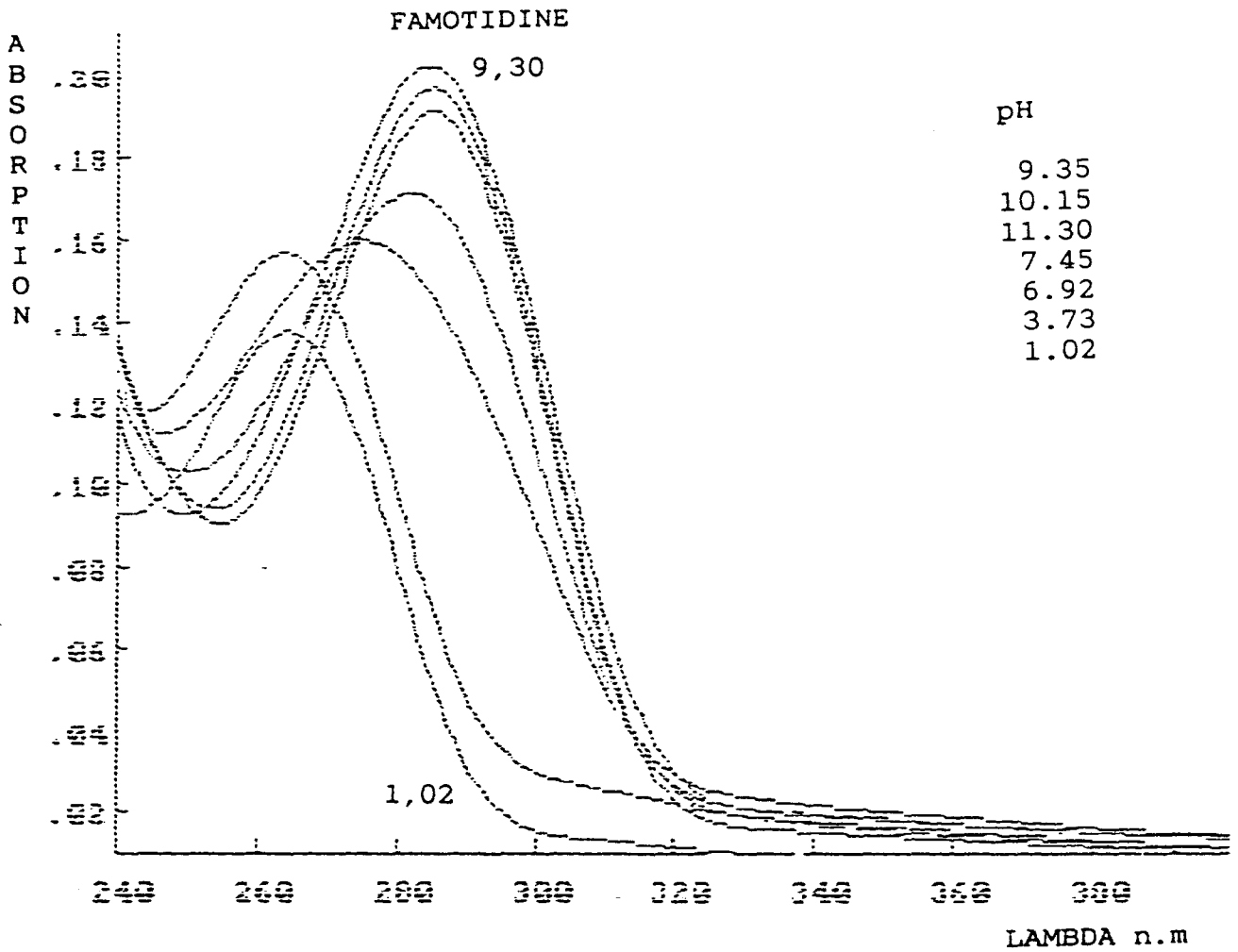


Fig 15 : Spectre d'absorption de la famotidine en fonction du pH.

pH	λ_{\max}	ϵ_{\max} (l mole ⁻¹ cm ⁻¹)
2,52	314	1134
2,99	316	1787
3,50	316	2378
3,99	315	2842

Tab 4 : Mesures spectrophotométriques en fonction du pH du système Cuivre/Fam en rapport 1/2 dans l'intervalle 300-400 nm pour une concentration en métal $1,27 \cdot 10^{-3}$ mole/l.

pH	λ_{\max}	ϵ_{\max} (l mole ⁻¹ cm ⁻¹)
1,75	659	23
2,25	638	71
3,02	635	111
3,62	634	134
4,03	632	138
4,57	630	141
5,12	630	140
5,56	630	140
6,10	628	144
6,92	614	153
7,19	610	157
7,8	586 442	162 117
8,04	575 440	170 127
9,18	570 440	175 158

Tableau 3 : mesures spectrophotométriques, en fonction du pH, du système Cuivre (II)-Fam pour un rapport 1/2 entre 400 et 800 nm $[\text{Cu}^{2+}] = 3.10^{-3}$ M

Entre pH=3 et pH=6, on observe les bandes d-d du Cu(II) centrées vers 630 nm. Elles sont caractérisées par un coefficient d'extinction molaire de valeur 140 l mole⁻¹ cm⁻¹. Ces bandes sont plus énergétiques que celles de la transition d-d du cuivre hexahydraté ($\lambda = 830$ nm). Cette information implique, clairement, la coordination des azotes donneurs avec le cation métallique [85, 86]. A pH inférieur à 6, on observe aussi une transition vers 315 nm, qui peut être attribuée au transfert de charge de la fonction amide N¹⁵ [87] vers l'ion cuivrique [86].

Au-delà de pH = 6, une nouvelle bande apparaît centrée sur 440 nm. Nous attribuons cette transition au transfert de charge du soufre, de type thioether, S^{11} vers l'ion métallique [88, 89, 90, 91]. La longueur d'onde de la transition d-d, à haut pH, subit une modification drastique. La bande, correspondant à cette transition, subit un déplacement vers les longueurs d'onde de forte énergie ($\lambda = 575$ nm). L'épaule, observé vers 330 nm pourrait représenter la bande de transfert de charge de l'azote vers le cuivre Cu^{2+} .

2- Etude par R.P.E.

Les résultats R.P.E. concordent avec ceux de la spectrophotométrie UV-Visible. L'évolution des spectre R.P.E. du système Cu(II)-Fam en fonction du pH est représentée sur la fig 16. Le spectre (1) caractérise le cuivre hexahydraté non complexé ($A_{//} = 127G$ et $g_{//} = 2,408$). Au fur et à mesure que le pH croît, de nouveaux spectres apparaissent, indiquant l'apparition de complexes différents.

pH	$A_{//}$ (Gauss)	$g_{//}$
2,11	120	2,416
3,02	190	2,221
4,89	189	2,220
7,70	182	2,200
8,71	175	2,2158

Tableau (5) : Paramètres R. P. E. du système Cu(II)-Fam en fonction du pH.

L'évolution des paramètres spectroscopiques R.P.E., montre l'existence de 5 espèces.

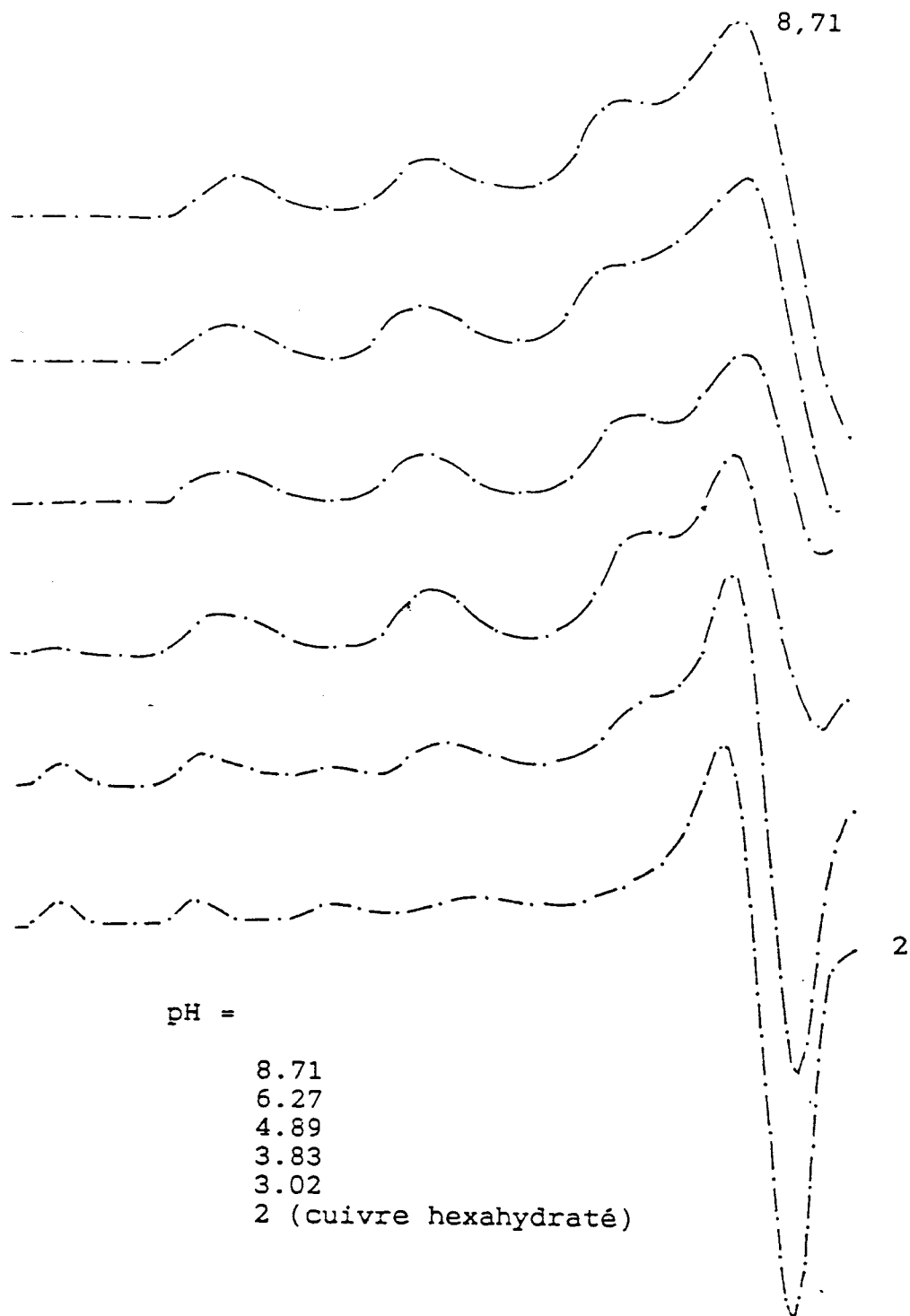


Fig 16 : Spectres R.P.E. du système Cu(II)-Fam

3- Potentiométrie

La modélisation effectuée sur la base des résultats spectroscopiques et des titrations pHmétriques a permis de tracer la courbe de distribution du système Cu(II)-famotidine (fig 17).

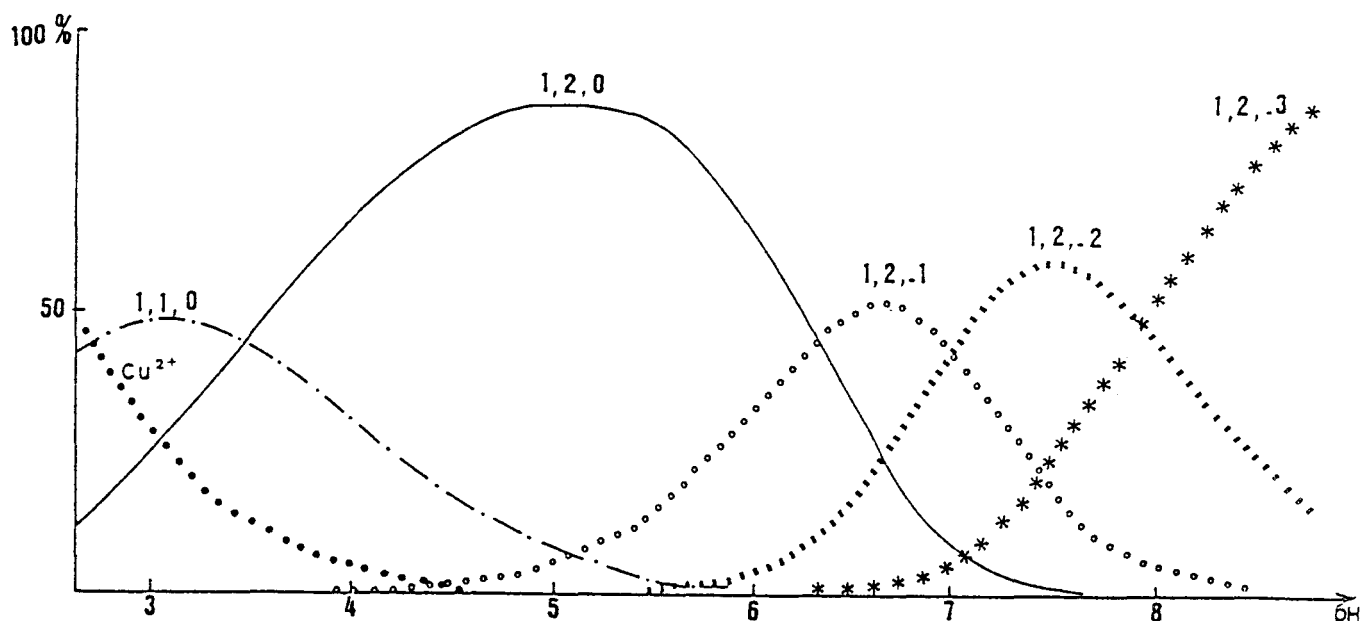


Fig 17 : Distribution des espèces, en fonction du pH, dans le système Cu(II)-fam.

La courbe de distribution montre que pour les valeurs de pH inférieures à 6, deux espèces majeures, CuFam et Cu(Fam)_2 existent. Aux environs de $\text{pH} = 3$, l'espèce CuFam mobilise 50% de la totalité des Cu^{2+} . Le complexe Cu(Fam)_2 atteint sa concentration maximale (80% d'ions cuivriques) à $\text{pH} = 5$. Deux espèces de stoechiométries similaires, ont été mises en évidence dans le système Cuivre(II)-Cimétidine mais elles sont beaucoup moins stables que celles qui existent dans le système Cuivre(II)-Famotidine en effet:

$$\log\beta_{\text{CuFam}} - \log\beta_{\text{CuCim}} = 7,27 - 4,16 = 3,11$$

$$\log\beta_{\text{Cu(Fam)}_2} - \log\beta_{\text{Cu(cim)}_2} = 14,03 - 8,30 = 5,73.$$

Malgré des valeurs similaires des constantes de déprotonation de l'azote des cycles thiazolique et imidazolique, il est clair que le mode de co-ordination de ces ligands par les ions cuivriques est complètement

différent. Les études réalisées, en solution et à l'état solide, relatives au système Cu(II)-Cimétidine, ont permis d'établir que les sites de co-ordination impliquent l'atome d'azote du cycle imidazole ainsi que l'atome de soufre de la fonction thioether [92, 93, 84]. La complexation des ions cuivriques par la cimétidine ne s'initie qu'à partir des valeurs de pH supérieures à 4 (fig 18 et tableau 6), ce qui constitue une différence supplémentaire avec le mode de complexation de la famotidine par les ions cuivriques.

Trois espèces majoritaires, $\text{Cu}(\text{Fam})_2\text{H}_{-1}$, $\text{Cu}(\text{Fam})_2\text{H}_{-2}$ et $\text{Cu}(\text{Fam})_2\text{H}_{-3}$, se forment lorsque les valeurs du pH sont supérieures à 6. Leur pourcentage respectifs maxima sont observés à pH = 6,5 (55%), 7,5 (60%) et 9 (100%).

Espèces	FAMOTIDINE	CIMETIDINE
M L H		
0 1 1	6,86 (0,01) ^a	6,696
1 1 0	7,27 (0,02) ^a 7,37* (0,02) ^a	4,159
1 2 0	14,03 (0,01) ^a 13,95* (0,02) ^a	8,296
1 3 0		10,707
1 2 -1	7,79 (0,01) ^a	0,546
1 2 -2	0,90 (0,01) ^a	
1 2 -3	-6,92 (0,01) ^a	

Tableau 6 : Constantes de formation des espèces $\text{Cu}(\text{Fam})_y\text{H}_z$ et $\text{Cu}(\text{Cim})_y\text{H}_z$.

* : constantes de stabilité obtenues par polarographie.

a : déviation standard

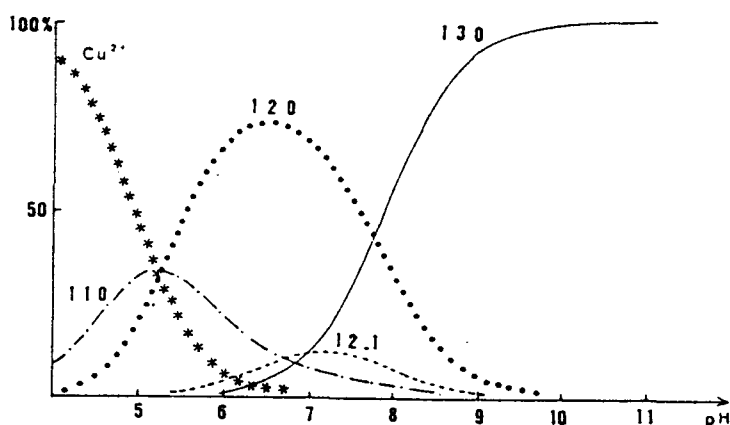


Fig 18 : Distribution d'espèces, en fonction du pH, dans le système Cu(II)-Cimétidine.

4- Polarographie

L'étude polarographique du système Cu(II)-Fam, réalisée à $\text{pH} = 3,53$, confirme la formation des deux premières espèces (Tableau 6). Les valeurs des constantes de stabilité β_1 et β_2 des espèces CuFam et Cu(Fam)_2 , calculées par la méthode de De Fort et Hume [93], sont en bon accord avec celles issues des données potentiométriques. Nous avons représenté les variations des fonctions de DE FORD et HUME sur les figures 20 et 21 à cette valeur de pH.

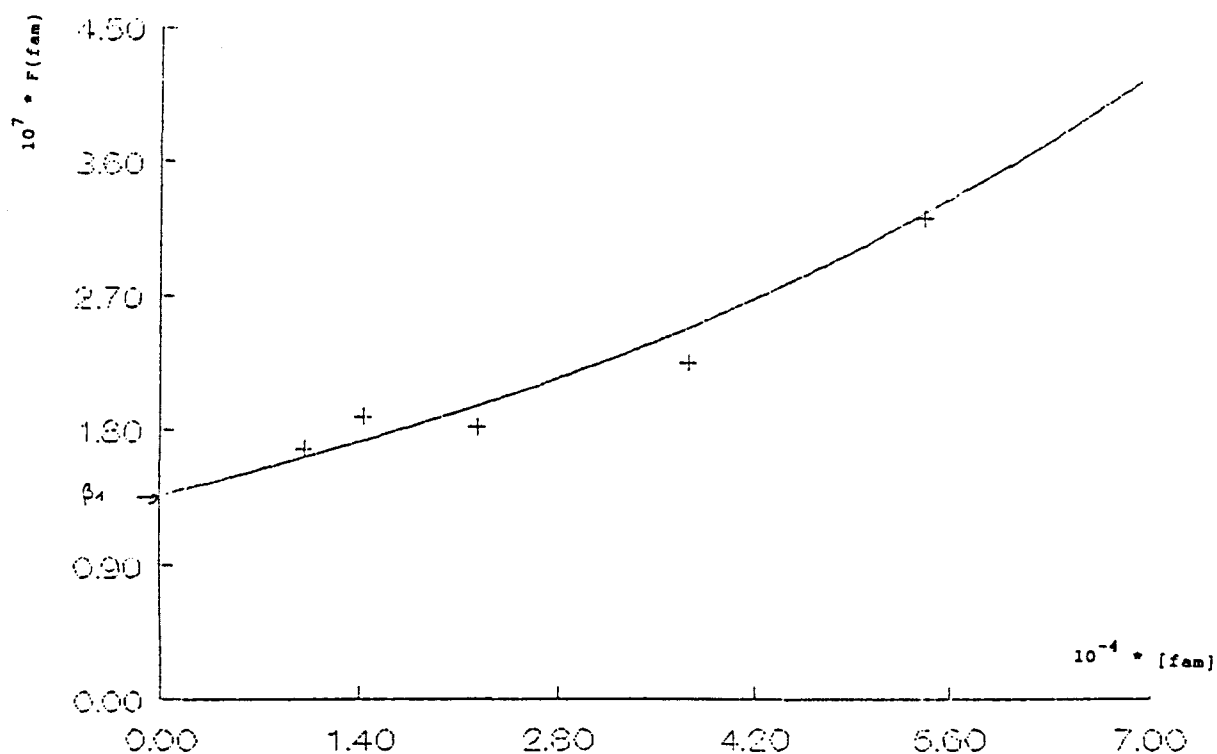


Fig 19 : Fonction de De Ford et Hume du système Cu(II)- Fam à $\text{pH} = 3,53$ ($n = 1$)

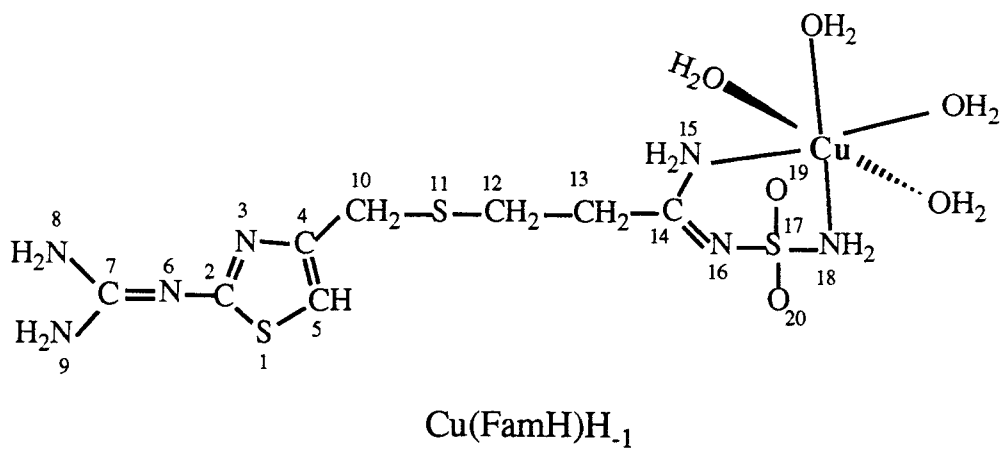


Fig: 21a

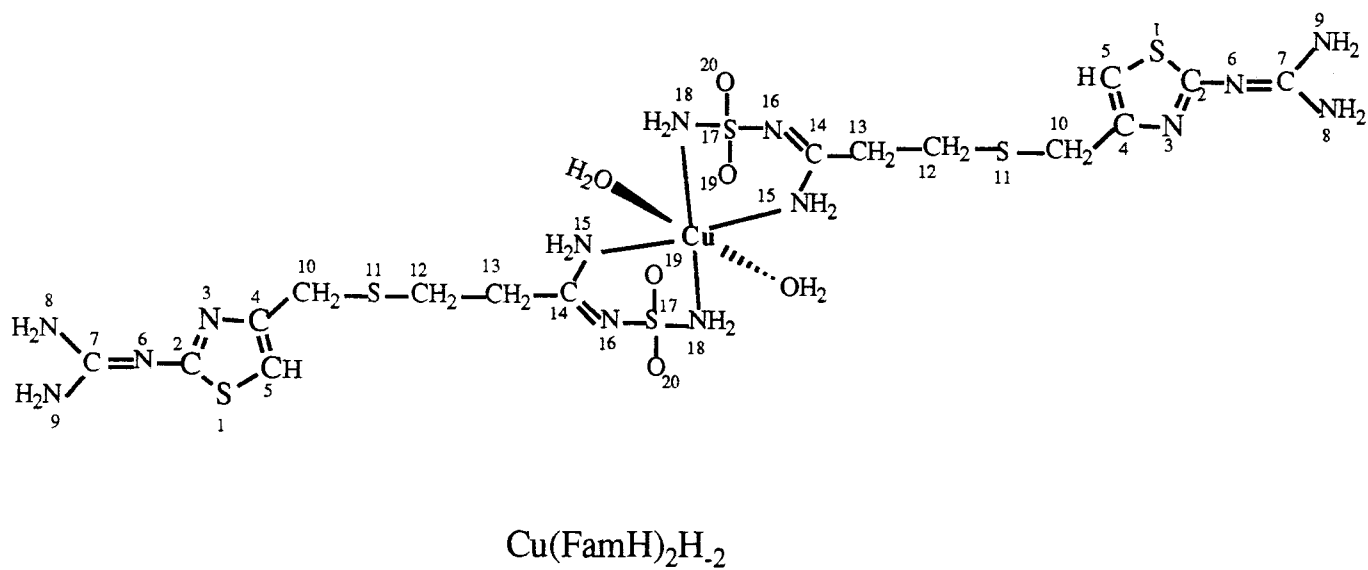


Fig: 21b

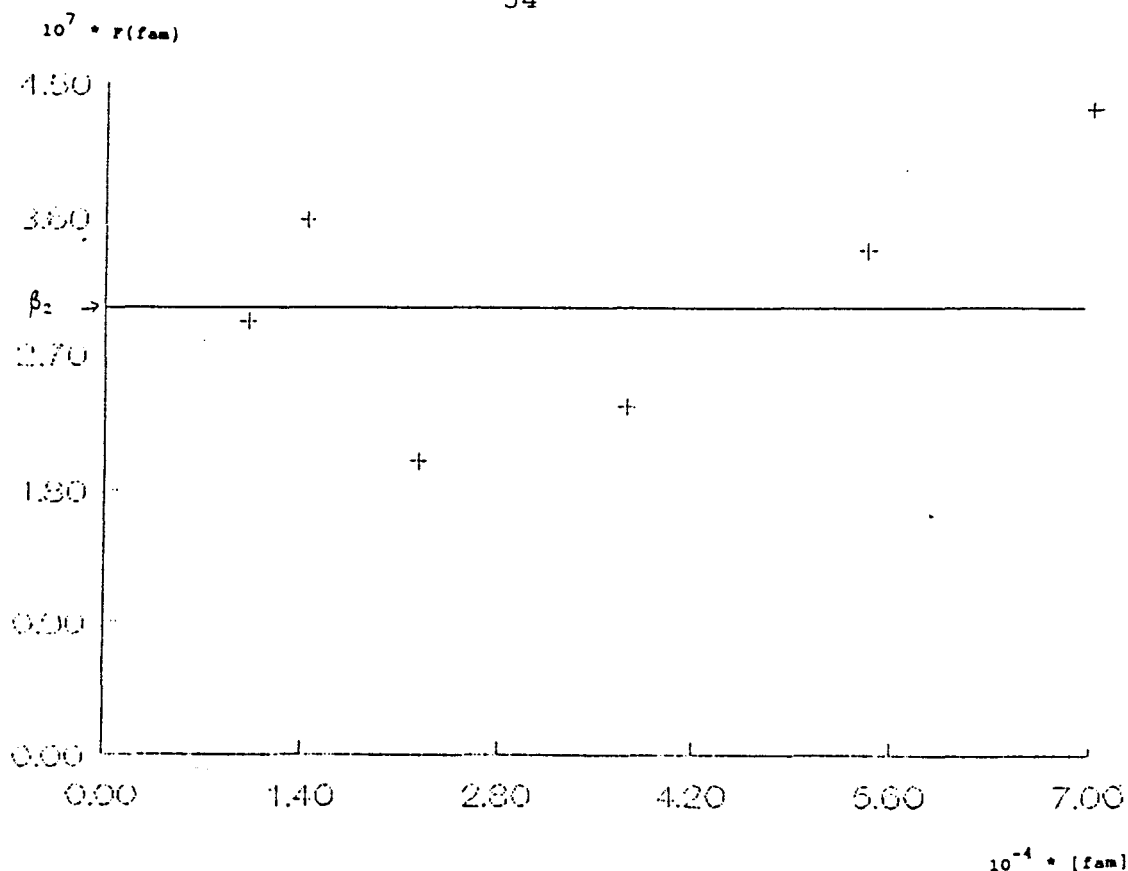


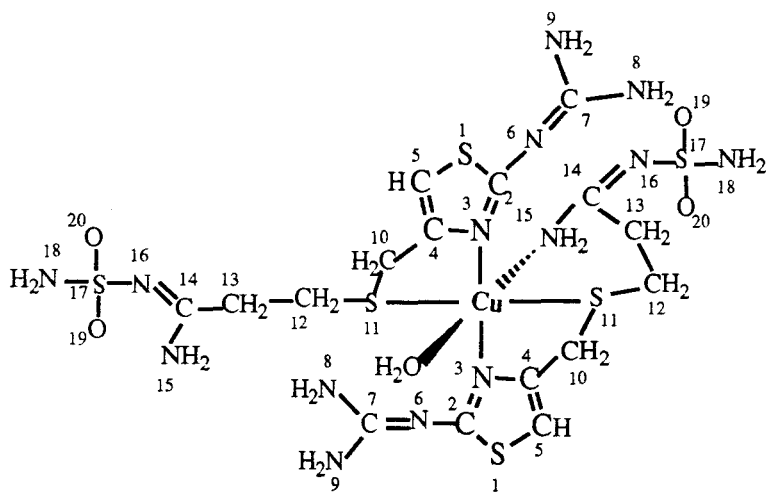
Fig 20 : Fonction de De Ford et Hume du système
Cu(II)-Fam à pH = 3.,53 (n = 2)

5- Mode de coordination

Les différentes techniques spectroscopiques , les coefficients stoechiométriques obtenus par électrochimie et "la manipulation des modèles moléculaires" permettent d'avancer quelques hypothèses quant aux structures possibles des complexes formés.

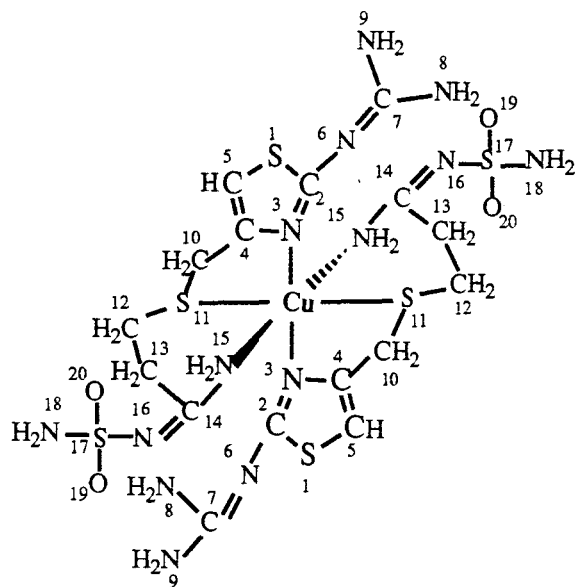
L'espèce, non protonée CuFam, pourrait être formée par association d'une molécule de famotidine à l'ion cuivrique par les atomes des fonctions amide N¹⁵ sulfamide N¹⁸ (fig 21-a). Ce mode de coordination consiste à considérer que le complexe est caractérisé par une composition stoechiométrique implicite du type Cu(FamH)H₁. Il se formerait sans déprotonation de la fonction azotée du cycle thiazolique N³.

Le complexe Cu(Fam)₂ résulte de l'association de deux molécules de famotidine qui pourraient être liées, chacune à l'ion cuivrique, par les atomes des deux fonctions amides (N¹⁸ et N¹⁵) (fig 21-b). Cette espèce pourrait s'écrire sous la



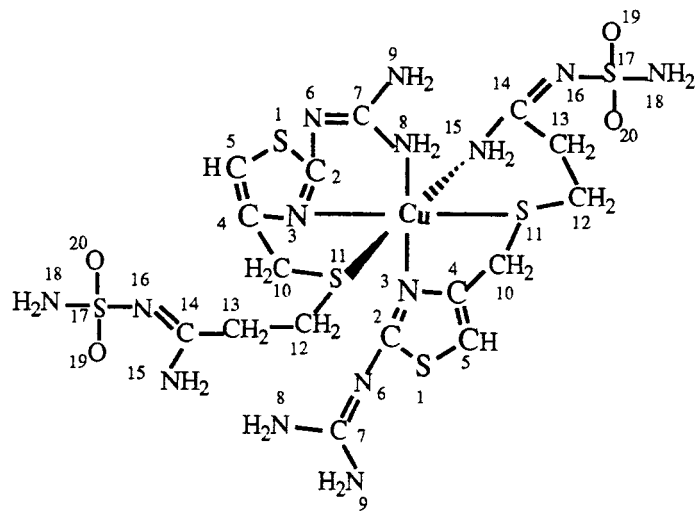
$\text{Cu}(\text{Fam})_2\text{H}_{.1}$

Fig: 21c



$\text{Cu}(\text{Fam})_2\text{H}_{.2}$

Fig: 21d



FamH₁-Cu-FamH₂

Fig: 21e

forme $\text{Cu}(\text{FamH})_2\text{H}_{-2}$. Cette interprétation est en accord avec les valeurs des constantes de formation (7,27 et 14,03) qui impliquent des déprotonations identiques des deux groupements famotidine.

Le composé, défini par la stoechiométrie $\text{Cu}(\text{Fam})_2\text{H}_{-1}$, pourrait s'interpréter sur la base d'une structure dans laquelle les deux molécules de famotidine ne se coordonneraient pas de la même manière sur l'ion cuivrique (fig 21-c). L'un des groupements de famotidine serait bidenté, par les atomes d'azote du cycle thiazolique N^3 et du soufre de la fonction thioether. Les liaisons respectives seraient dans le plan de coordination et en position apicale. L'autre fragment moléculaire de famotidine serait lié de façon tridentée, par les atomes d'azote du cycle thiazolique N^3 et de la fonction amide N^{15} (plan de coordination) et de soufre S^{11} de la fonction thioether (liaison apicale).

Dans l'espèce $\text{Cu}(\text{fam})_2\text{H}_{-2}$, les deux fragments moléculaires de famotidine pourraient être liés à l'ion cuivrique par les atomes N^3 , N^{15} (plan de co-ordination) et S^{11} (liaison apicale) (fig 21-d).

Le complexe $\text{Cu}(\text{Fam})_2\text{H}_{-3}$ pourrait s'écrire sous la forme $\text{FamH}_{-1}\text{-Cu-FamH}_{-2}$. Les sites de co-ordination impliqueraient les atomes N^{15} , S^{11} et N^3 du premier fragment moléculaire, ainsi que les atomes N^{15} , N^3 et N^8 (guanidine) du second fragment moléculaire (fig 21-e).

B- Système Ni(II)-famotidine

I Etude par spectrophotométrie électronique

L'étude spectrophotométrique met en évidence l'existence de plusieurs complexes Ni-Fam comme cela apparaît sur la figure 22 qui représente l'évolution des bandes ${}^3\text{A}_{2g} \rightarrow {}^3\text{T}_{1g}$ (F) centrée vers 620 nm et ${}^3\text{A}_{2g} \rightarrow {}^3\text{T}_{1g}$ (P) centrée vers 400 nm.

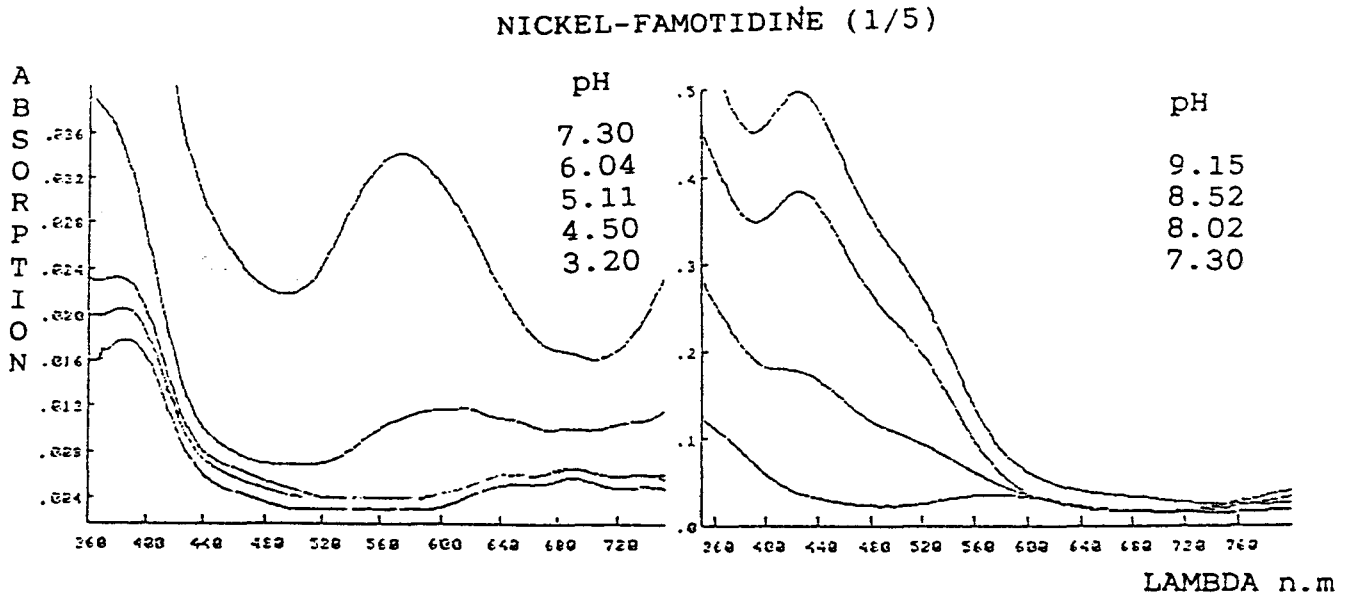


Fig 22 : Evolution des spectres d'absorption, en fonction du pH, de la famotidine (10^{-2} mol/L) en présence de Ni(II) ($2 \cdot 10^{-3}$ mol/L)

Les spectres, enregistrés à pH inférieur à 9, se caractérisent par une bande d'absorption située vers 573 nm. Les coefficients d'extinction molaire sont de l'ordre de $17 \text{ l mole}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. Ces valeurs sont plus faibles que celles rencontrées pour les complexants liés au Ni(II) soit par des atomes d'azote et d'oxygène [95], soit par des atomes de soufre et d'oxygène [95]. Cette valeur nous permet d'envisager l'existence d'une structure octaédrique où le Ni(II) est coordonné aux atomes de soufre et/ou d'azote. Nous constatons que l'augmentation du pH entraîne une augmentation de l'intensité des bandes. Ceci peut s'expliquer par le passage d'une symétrie octaédrique pure ($\text{Ni}(\text{OH}_2)_6^{2+}$) à une symétrie octaédrique déformée résultant de l'échanges de ligands lors de la complexation.

Lorsque le pH devient supérieur à 8, on observe l'apparition d'une bande plus énergétique à 418 nm (${}^3T_{1g}(P) \leftarrow -A_{2g}$), dotée d'un coefficient d'extinction molaire de $249 \text{ l mole}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. Cette transition est caractéristique d'un environnement plan carré autour du nickel(II). Nous sommes conforté dans cette interprétation par l'existence d'un faible épaulement positionné vers 500 nm [96, 97].

Le passage d'une structure octaédrique à une structure plan carré s'explique par l'arrachement simultané de deux protons. Ceci a pu être observé dans le cas de ligands peptidiques où deux ou trois déprotonations d'atomes d'azote des fonctions amides entraînent la formation d'une configuration plan carré [84, 98].

II- Résultats potentiométriques

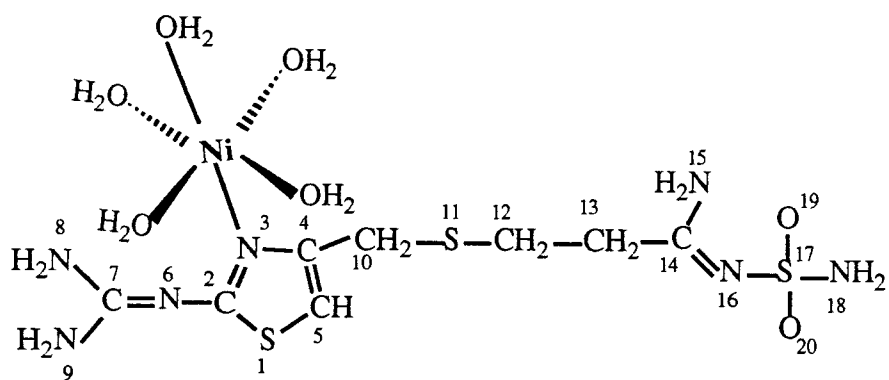
Les titrations ont été réalisées avec des rapports nickel/famotidine égaux à 1/4, 1/5 et 1/7. Les valeurs des constantes de formation des complexes sont regroupées dans le tableau 7.

La complexation commence aux valeurs de pH voisines de 5 par la formation de l'espèce NiFam, majoritaire aux pH physiologique (7,5). L'espèce NiFamH₂ devient majoritaire à partir de pH 9.

Les études potentiométriques et spectrophotométriques peuvent s'interpréter sur la base de l'existence des deux espèces de stoechiométries NiFam et NiFamH₂ (fig 23) de structure respective octaédrique et plan carrée.

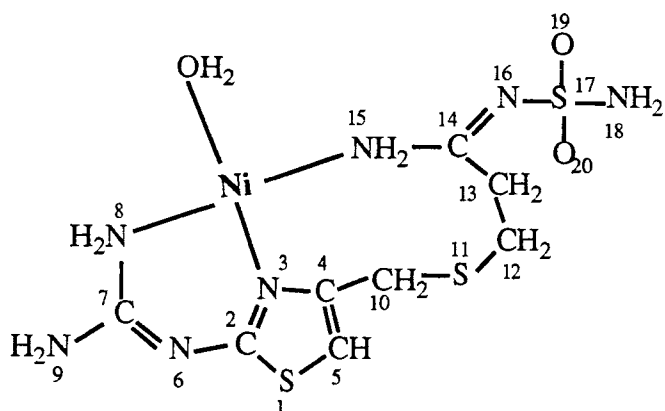
Ni Fam H _z	0 1 1	1 1 0	1 1 -2
log β NiFam H _z	6,86(0,01) ^a	3,46(0,05) ^a	-13,20(0,04) ^a

Tableau 7 : Valeurs des constantes de formation des espèces Ni(Fam)_yH_z



NiFam

Fig: 24a



NiFamH₂

Fig: 24b

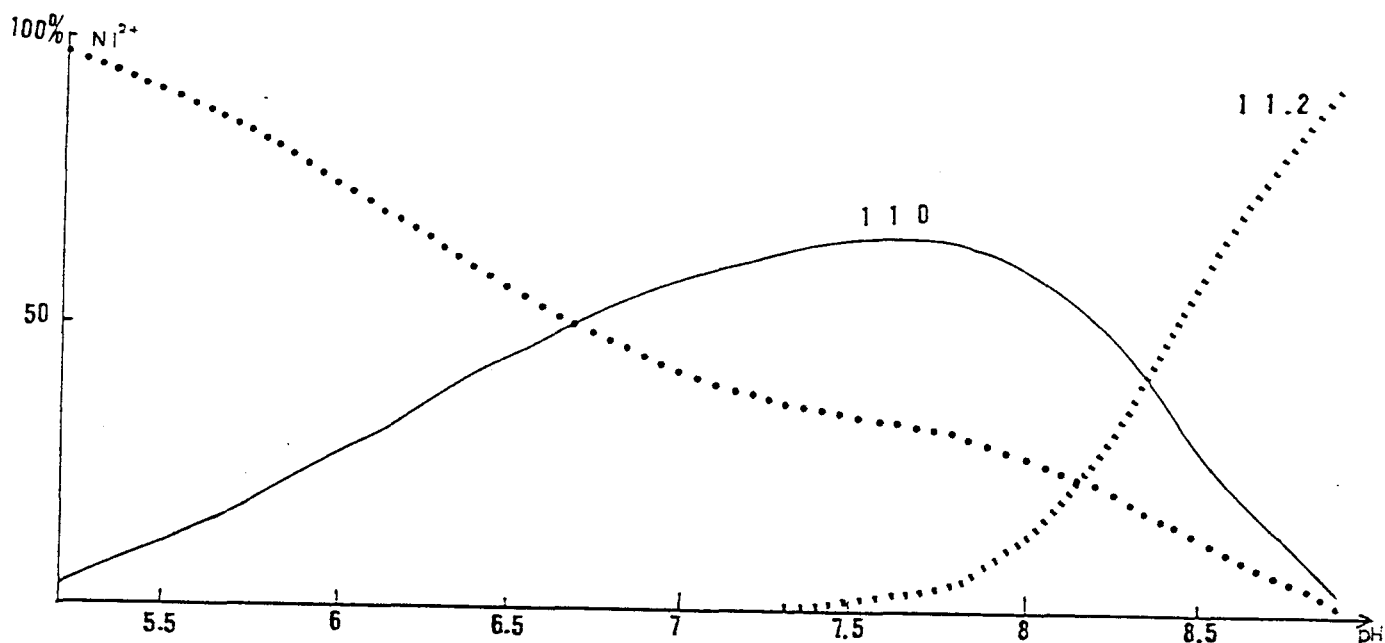


Fig 23 : Répartition des espèces, en fonction du pH, dans système Ni(II)-Fam.

a: déviation standard

La valeur que nous avons obtenu, pour la constante de formation de l'espèce NiFam ($\log \beta = 3,46$), est supérieure à celle de l'espèce correspondante résultant de la complexation du nickel(II) et de l'imidazole ($\log \beta = 2,89$) [99].

Le processus de complexation pourrait s'initier au niveau de l'atome d'azote N^3 du cycle thiazolique pour donner l'espèce NiFam (fig 24-a). L'espèce NifamH₂ se formerait par déprotonation des atomes d'azote de la fonction guanidine N^8 et de la fonction amide N^{15} (fig 24-b).

C- SYSTEME ZINC(II) - FAMOTIDINE

L'analyse des résultats potentiométriques (fig 25 et tableau 8) fait apparaître la formation des espèces ZnFam, Zn(Fam)₂ et Zn(Fam)₂H₋₁.

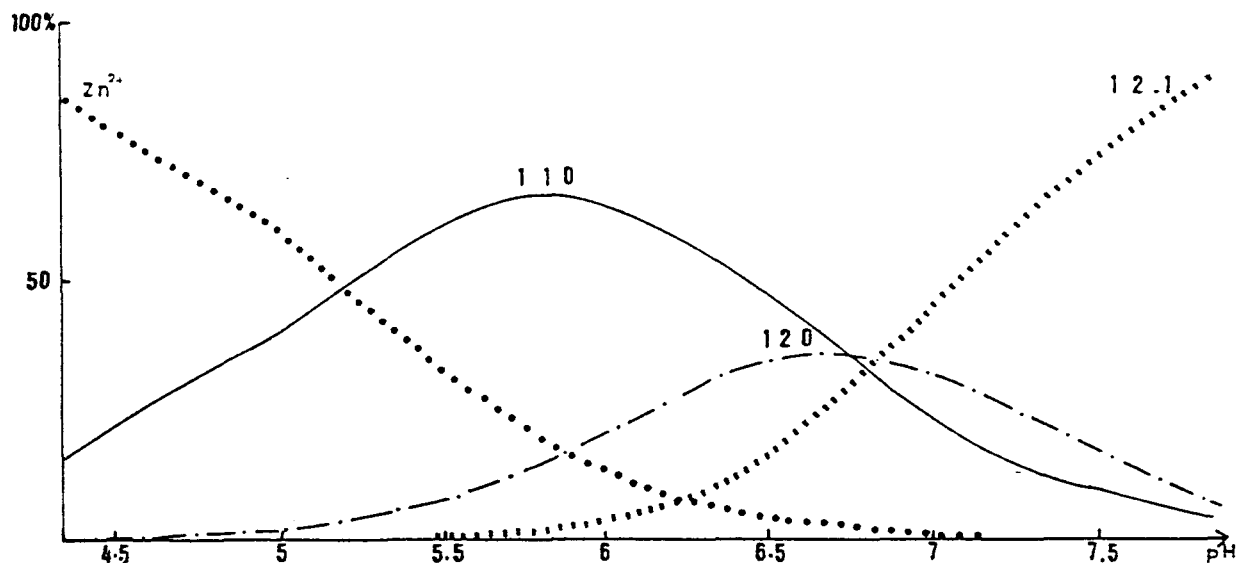


Fig 25 : Distribution, en fonction du pH, des espèces formées dans le système Zn(II)-Fam.

Zn	Fam _x	H _Z	log β ZnFam H _Z
0	1	1	6,86(0,01) ^a
1	1	0	4,75(0,08) ^a
1	2	0	8,29(0,08) ^a
1	2	-1	1,49(0,07) ^a

Tableau 8 : Constantes de formation des complexes de la famotidine avec le Zn(II).

La première espèce mise en évidence a une stoechiométrie ZnFam. La seconde espèce, Zn(Fam)₂, reste minoritaire et ne dépasse jamais 30% de la quantité totale de zinc. La dernière espèce, Zn(Fam)₂H₋₁ devient majoritaire à partir de pH = 8. La comparaison avec la cimétidine, montre que l'espèce Zn(fam)₂ (log β = 8,29) est beaucoup plus stable que l'espèce Zn(Cim)₂ (log β = 5,092) [84].

CONCLUSION

L'étude potentiométrique, polarographique et spectroscopique a révélé que la famotidine se coordonne à l'ion cuivrique, y compris à des pH inférieurs à 2. Ceci indique que la famotidine est un très puissant coordinaat vis à vis des cations cuivriques. La famotidine donne aussi deux complexes stables avec le nickel et trois avec le zinc. De ce fait, il est possible que la présence de la famotidine dans le milieu biologique puisse avoir une influence sur la teneur en ions métalliques essentiels.

CHAPITRE III

ETUDE DES SYSTEMES TERNAIRES :

CUIVRE(II) - HISTIDINE - FAMOTIDINE

CUIVRE(II) - HISTAMINE - FAMOTIDINE

ETUDE DES SYSTEMES TERNAIRES

Ce chapitre aborde successivement l'étude de la complexation des systèmes Cuivre(II) - Histidine, Cuivre(II) - Histamine, Cuivre(II) - Famotidine - Histidine et Cuivre(II) - Histamine - Famotidine.

A- SYSTEME CUIVRE(II) - HISTIDINE

I- Protonation de la (L) histidine

L'ion histidinate a la capacité de fixer trois protons. Les valeurs des constantes de protonation sont présentées dans le tableau 9. Les constantes de formation peuvent être attribués respectivement aux protonations des fonctions carboxylate, azotée imidazolique, et α -aminée [100].

L H _Z	1 1	1 2	1 3
logB	9,12(0,01) ^a	15,17(0,01) ^a	16,88(0,01) ^a

tableau 9 : Valeurs des constantes de protonation de l'histidine (a est la déviation standard)

II- Complexation

L'histidine est connu pour sa forte aptitude à complexer les ions cuivriques. Cet acide aminé a fait l'objet de nombreuses études [101,102]. Il nous a fallu l'étudier afin d'établir un système de référence à introduire dans les modélisations de nos systèmes mixtes.

1- *Etude par Spectroscopie électronique*

La figure 26 est relative à l'évolution, en fonction du pH, du spectre d'absorption visible du système Cuivre(II)-Histidine. La bande de transition d-d est déplacée vers les

courtes longueurs d'onde lorsque le pH croit (tableau 10). Ceci montre la formation d'un ou plusieurs complexes entre le cuivre(II) et l'histidine. La faible variation de longueur d'onde observée à partir de pH = 5,5 implique l'existence d'une seule espèce à partir de cette valeur du pH.

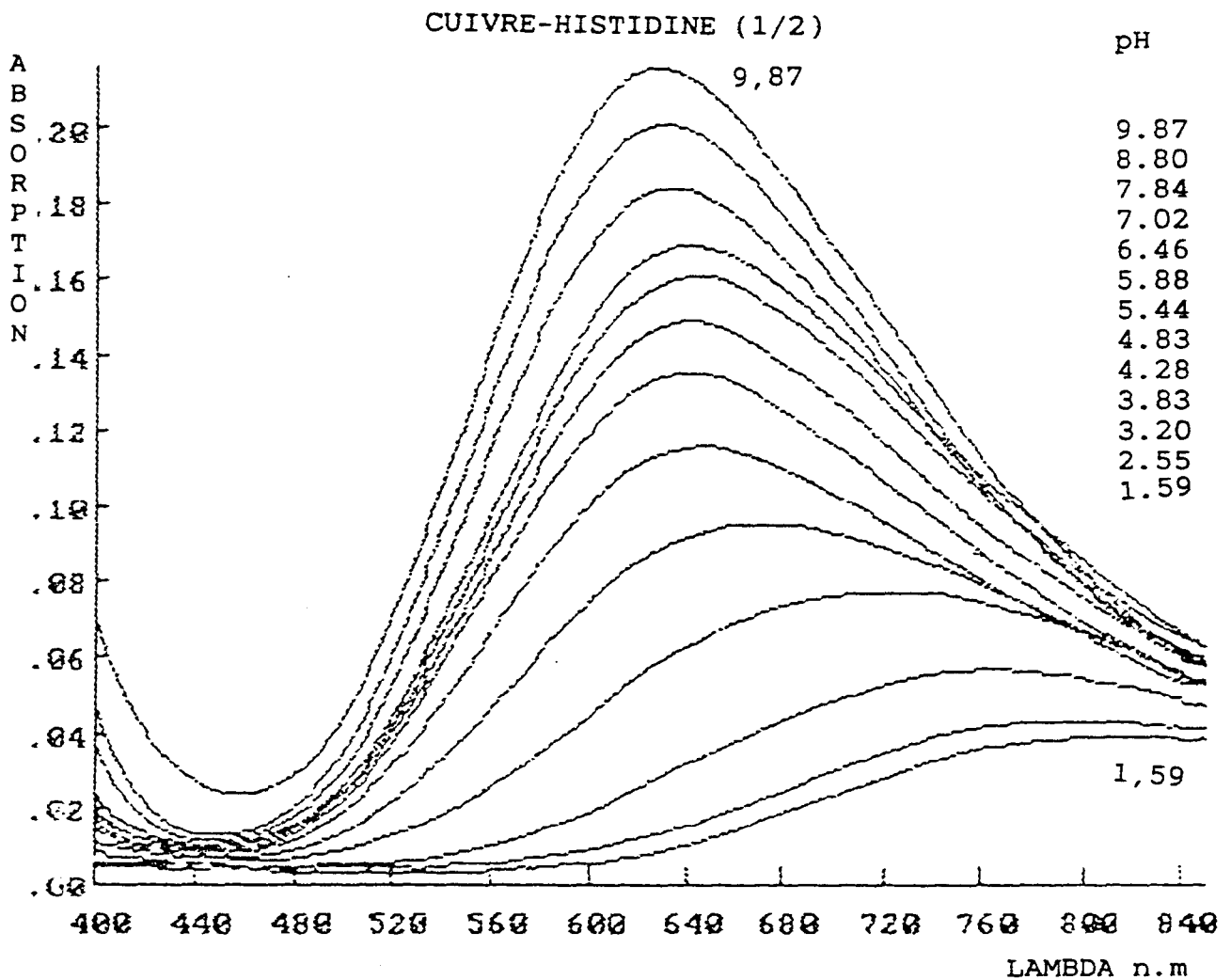


Fig 26 : Spectres d'absorption électronique de l'histidine en présence du cuivre.

pH	λ_{\max} (nm)	ϵ_{\max} (l mole ⁻¹ cm ⁻¹)
1,57	816	13
1,99	816	14
2,55	797	14
3,20	753	19
3,83	724	26
4,28	672	36
4,83	647	39
5,44	642	45
5,88	641	50
6,46	640	54
7,02	639	56
7,84	637	61
8,40	631	64
8,80	629	67
9,42	682	68
9,87	623	72

Tableau 10 : Les valeurs des paramètres
max et ϵ_{\max} .

2- Résultats RPE

L'évolution des spectre RPE, enregistrés en fonction du pH (Fig 27) suggère la formation de cinq complexes. Les valeurs des paramètres $A_{//}$ et $g_{//}$ (tableau 11), sont compatibles avec l'existence d'une co-ordination impliquant des atomes d'azote

pH	$A_{//}$ (Gauss)	$g_{//}$
3,7	120	2,413
	163	2,307
4,15	170	2,298
	110	2,429
5,11	166	2,298
6,0	161	2,306
6,1	163	2,298
7,1	163	2,301
7,6	176	2,256
8,2	172	2,25
9,1	182	2,248
10,05	179	2,243

Tableau 11 : Les valeurs de $A_{//}$ et $g_{//}$

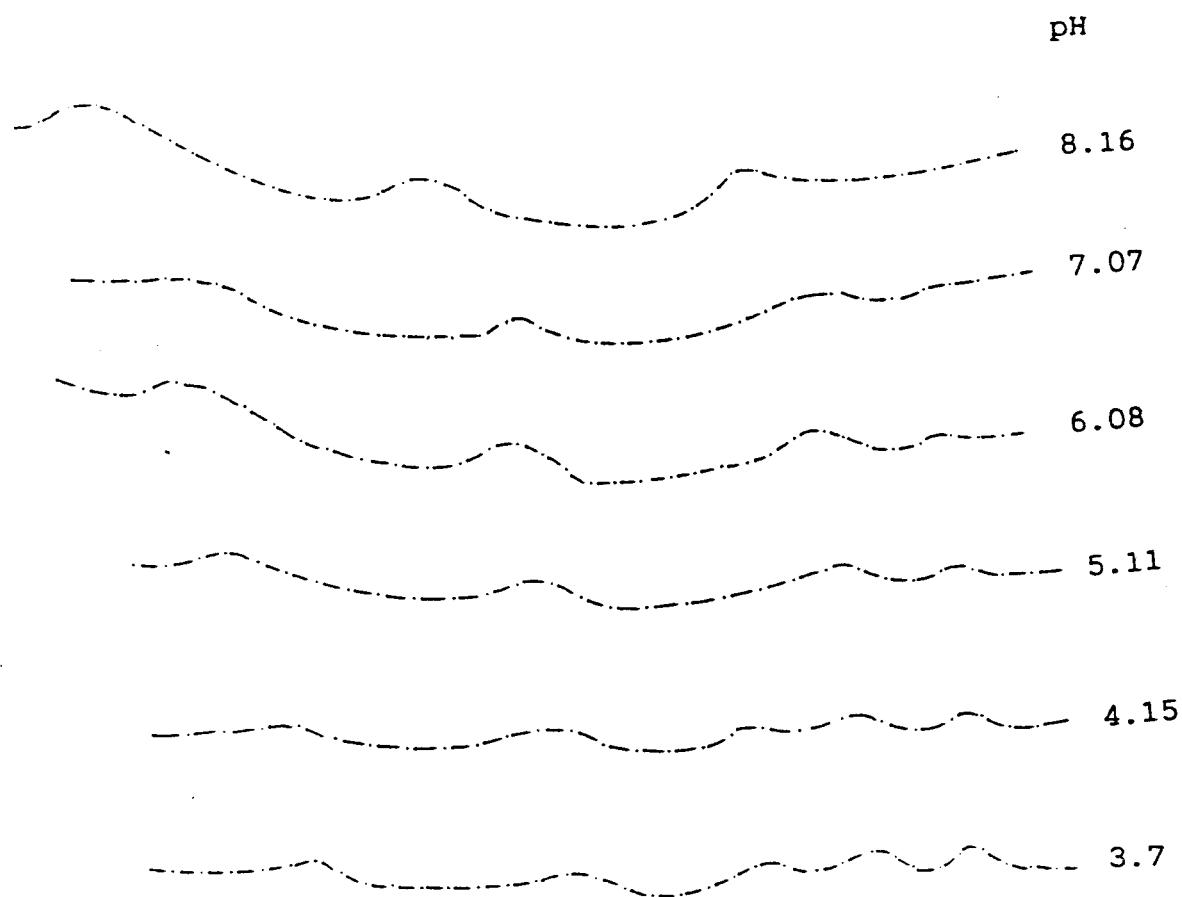


Fig 27 : Evolution du spectre RPE,
en fonction du pH, dans le système Cu(II)-histidine.

3- Dichroïsme circulaire

Les spectres dichroïques ont été enregistrés dans la zone des transitions d-d du cuivre(II), et dans la zone de transfert de charge (fig 28 et tableau 12). Les données dichroïques corroborent les résultats obtenus par spectroscopie électronique et par RPE. Elles montrent que les espèces formées impliquent au moins un atome d'azote. On sait que l'augmentation du nombre des fonctions azotées, impliquées dans la co-ordination se traduit par une augmentation de l'intensité de l'effet Cotton. Ceci est dû à l'induction asymétrique provoquée par le centre chiral qui s'approche du métal dans la sphère de coordination [103].

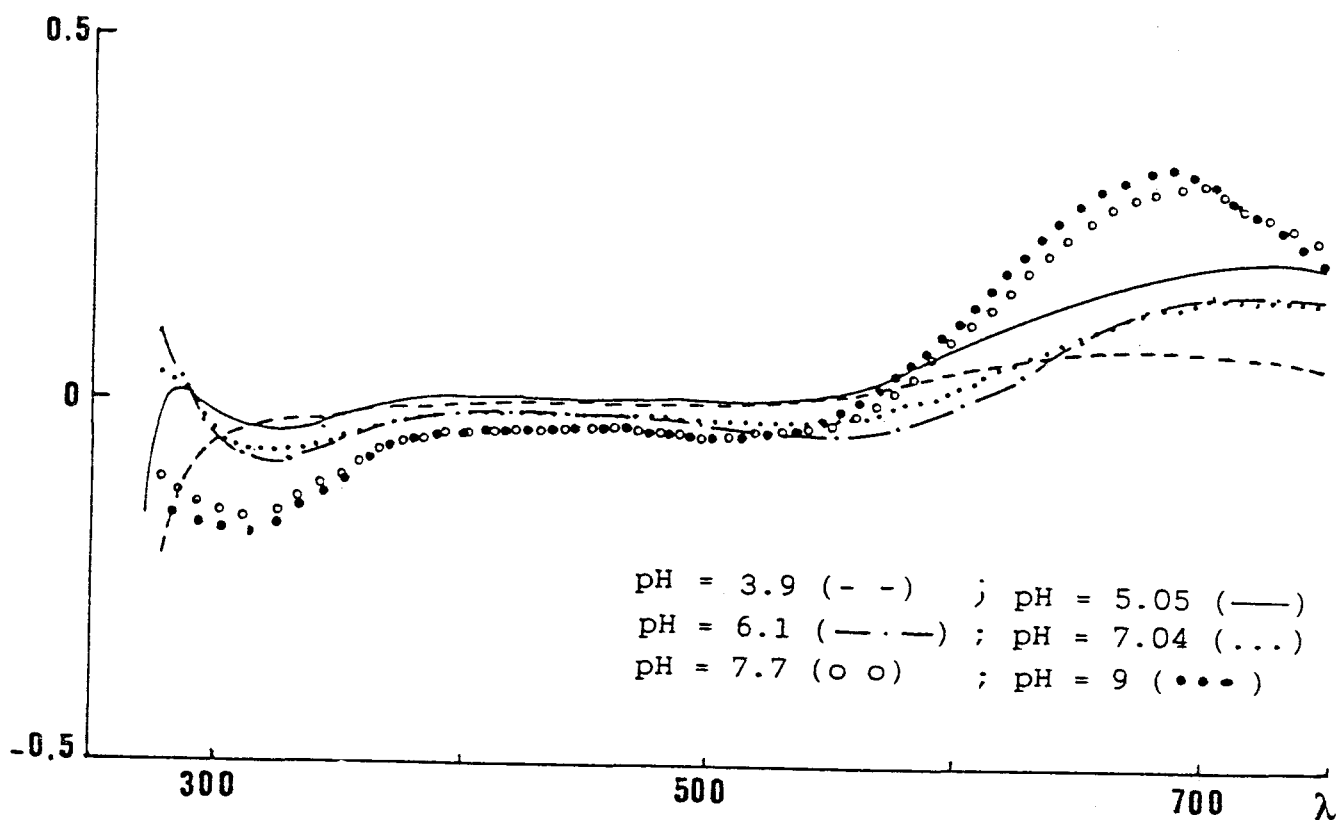


Fig 28 : Evolution, en fonction du pH, des spectres de dichroïsme circulaire du système Cu(II) -histidine.

pH	λ_{\max} nm	$\Delta\epsilon_{\max}$ (1 mole ⁻¹ cm ⁻¹)
3,9	670	+0,0624
5,05	727	+0,173
	512	-0,029
	321	-0,075
6,10	726	+0,146
	551	-0,046
	321	-0,091
7,04	727	+0,1616
	525	-0,285
	321	-0,058
7,70	659	+0,314
	522	-0,0036
	313	-0,122
9,00	685	+0,343
	508	-0,013
	306	-0,133

Tableau 12 : Valeurs des maxima d'effet Cotton pour le système Cuivre - Histidine.

4- Potentiométrie

Les complexes que nous avons mis en évidence, (figure (29)) ont les stoechiométries suivantes CuHis , $\text{Cu}(\text{His})_2$, CuHisH , $\text{Cu}(\text{His})_2\text{H}$, et $\text{Cu}(\text{His})_2\text{H}_2$. Elles figurent dans la plupart des nombreux travaux entrepris sur ce système en solution aqueuse [104, 105, 106]. Les constantes de complexation déterminées sont répertoriées dans le tableau 13.

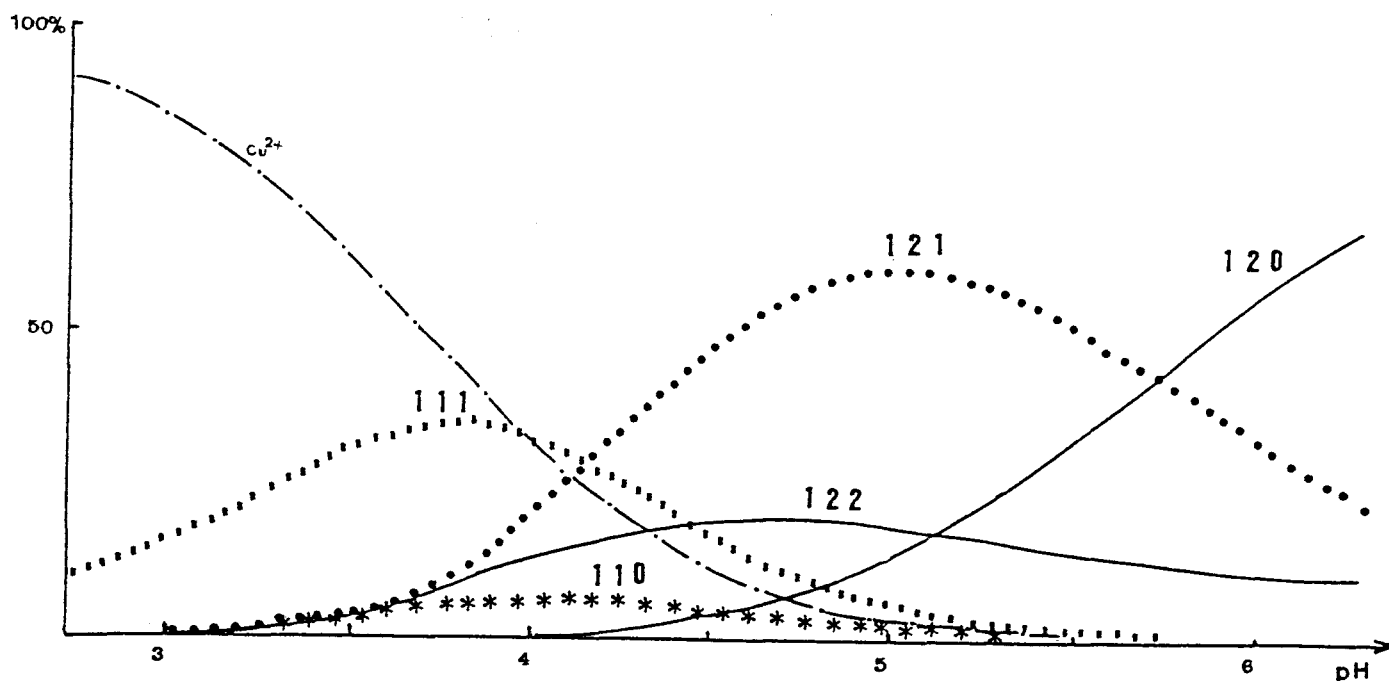


Fig 29 : répartitions, en fonction du pH,
des espèces $\text{Cu}(\text{His})_x\text{H}_z$.

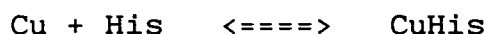
$\text{M L}_x \text{H}_z$	1 1 0	1 2 0	1 1 1	1 2 1	1 2 2
$\log\beta_{\text{ML}_x\text{H}_z}$	10,21	18,45	14,35	24,1	27,3
dev.standartd	0,01	0,01	0,01	0,01	0,03

Tableau 13 : Valeurs des constantes de formation
des complexes de l'histidine avec le cuivre(II).

les valeurs entre parenthèses représentent les déviations standard sur le dernier chiffre.

5- Mode de coordination

Il est généralement admis que le complexe CuHis est tridenté. Les sites de coordination sont les deux atomes d'azotes et le groupe carboxylique qui intervient en position apicale. Il est le plus éloigné de l'ion cuivrique [105] (fig 30-a). Cette structure tridentée permet d'expliquer pourquoi la constante de d'équilibre de la réaction :



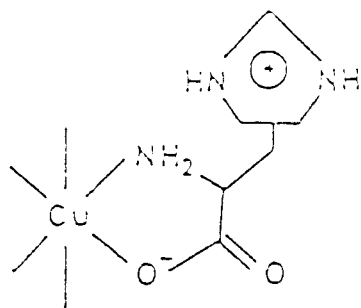
est environ 10^3 fois plus forte que celle des acides α -aminés simples, tels que la leucine [107].

Le complexe protoné CuHisH a une structure plus controversée. Les études spectroscopiques permettent de proposer une conformation dans laquelle l'ion cuivrique est lié au groupe carboxylique et au groupe amine [108], comme nous l'avons représenté sur la figure 30-b.

Il est admis que l'espèce, $\text{Cu}(\text{His})_2\text{H}$, résulte de l'association d'une molécule d'histidine coordonnée à l'ion Cu(II) par deux atomes d'azote dans le plan de co-ordination et par le groupe carboxylique en position apicale. La seconde molécule d'histidine n'est liée que par les atomes des fonctions α -aminé et carboxylique dans le plan de coordination. Cette structure se caractérise par l'existence d'une interaction électrostatique entre le cycle imidazole non complexé et le groupement carboxylate en position apicale [108] (fig 30-c).

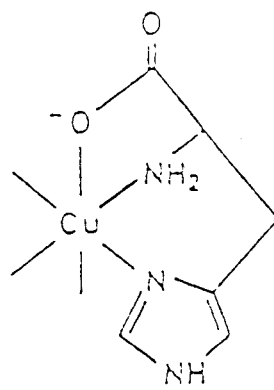
La structure du composé $\text{Cu}(\text{His})_2$ a fait l'objet de nombreux travaux mais très largement controversée. Les deux structures les plus plausibles [110,111] proposées sont les suivantes :

1) Les deux molécules d'histidine ne se coordinent pas de la même manière (fig 30-d). L'une des deux molécules aurait une coordination du type histamine qui IMPLIQUE les deux atomes d'azote.



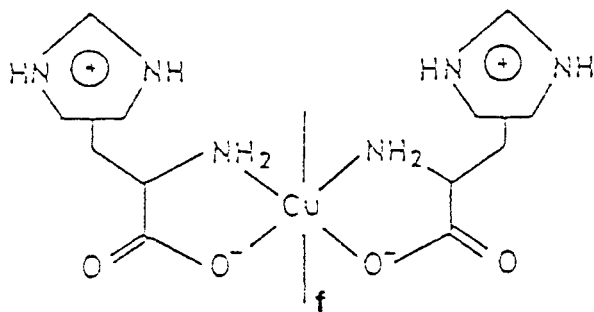
b

CuLH



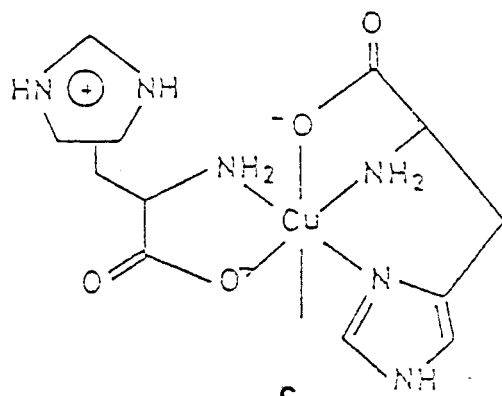
a

CuL



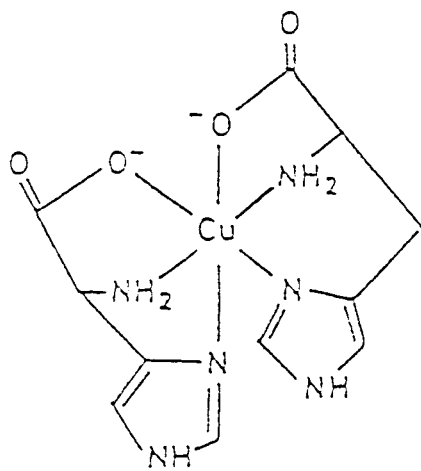
f

Cu(LH)₂



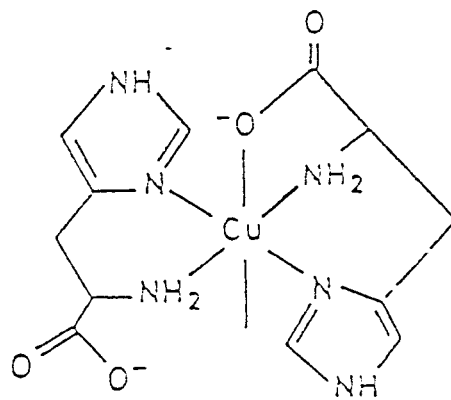
c

Cu(LH)L



e

CuL₂



d

CuL₂

figure 30

2) Les deux molécules d'histidine sont tridentées à l'ion cuivrique (fig 30-e).

L'espèce $\text{Cu}(\text{His})_2\text{H}_2$ résulte de la coordination des deux molécules d'histidine avant que n'intervienne la déprotonation de l'atome d'azote imidazolique (fig 30-f).

B- SYSTEME CUIVRE(II) - HISTAMINE

I- Protonation de l'histamine

L'histamine présente deux constantes de dissociation attribuables à la déprotonation des fonctions azotées (cycle imidazole et groupe α -aminé) (tableau 14).

LH_z	1 1	1 2
$\log \beta_{\text{LHZ}}$	$9,16(0,01)^a$	$15,10(0,01)^a$

Tableau 14 : Valeurs des constantes de protonation de l'histamine (a est la déviation standard).

II- Complexation par le Cu(II)

1- Spectroscopie électronique

Cette technique permet de mettre en évidence, pour système Cu(II)-Histamine la formation de plusieurs complexes puisque l'augmentation du pH entraîné dans la région visible un déplacement de la bande d-d vers les faibles longueurs d'onde faibles (fig 31 et tableau 15).

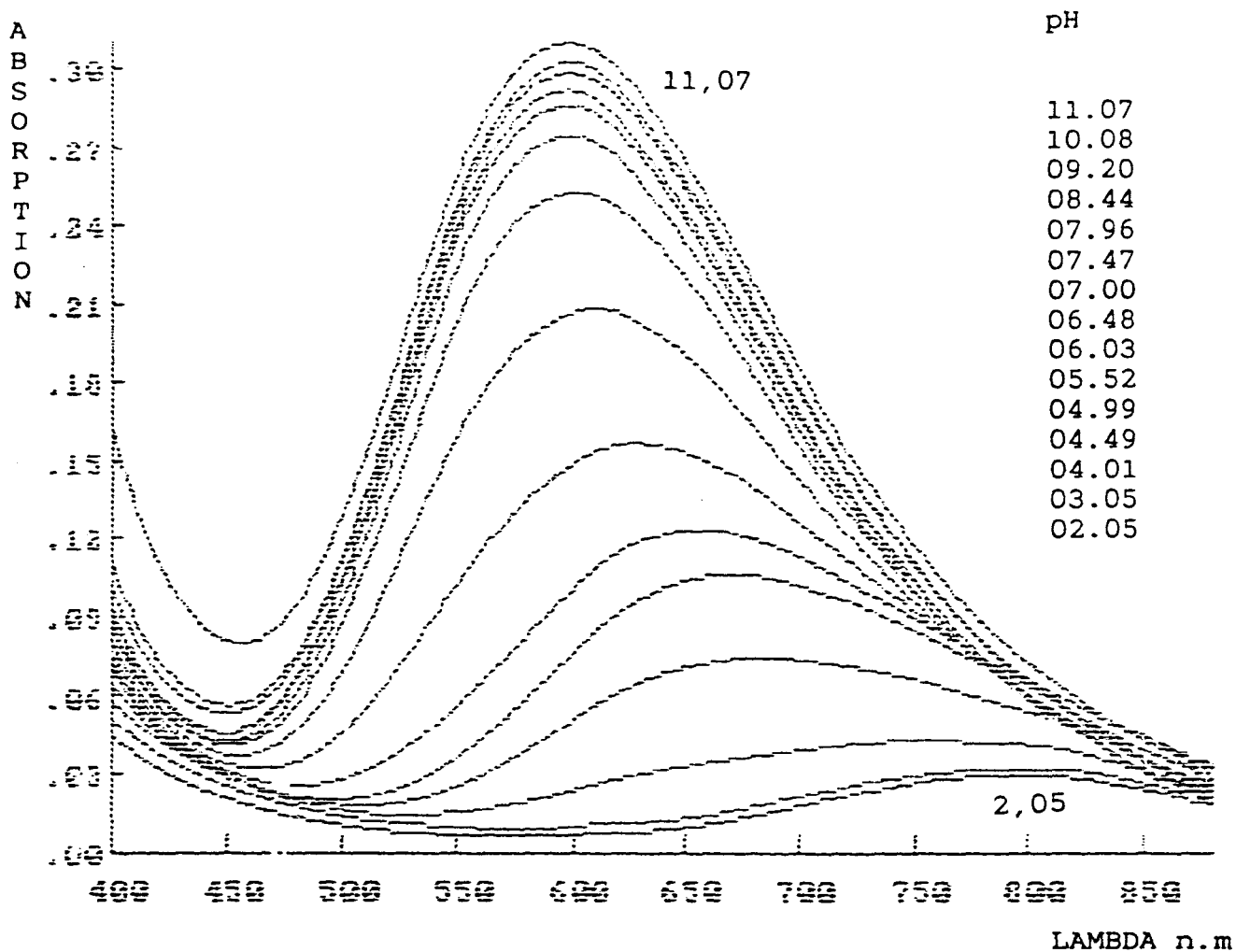


Fig 31 : Spectres d'absorption du système Cu(II)-histamine.

pH	λ_{max} (nm)	ϵ_{max} ($\text{l mole}^{-1} \text{cm}^{-1}$)
2,05	794	10
3,05	787	10
4,01	755	14
4,49	670	25
4,99	670	35
5,52	656	41
6,03	628	52
6,48	609	70
7,00	605	84
7,47	600	91
7,96	598	95
8,44	598	97
9,20	598	99
10,08	598	101
11,07	598	103

Tableau 15 : Résultats de spectroscopie Visible système cuivre-histamine.

2- Résultats RPE

Les valeurs des paramètres $A_{//}$ et $g_{//}$ (fig 32 et tableau 16) montrent que le cuivre est coordonné par des fonctions azotées.

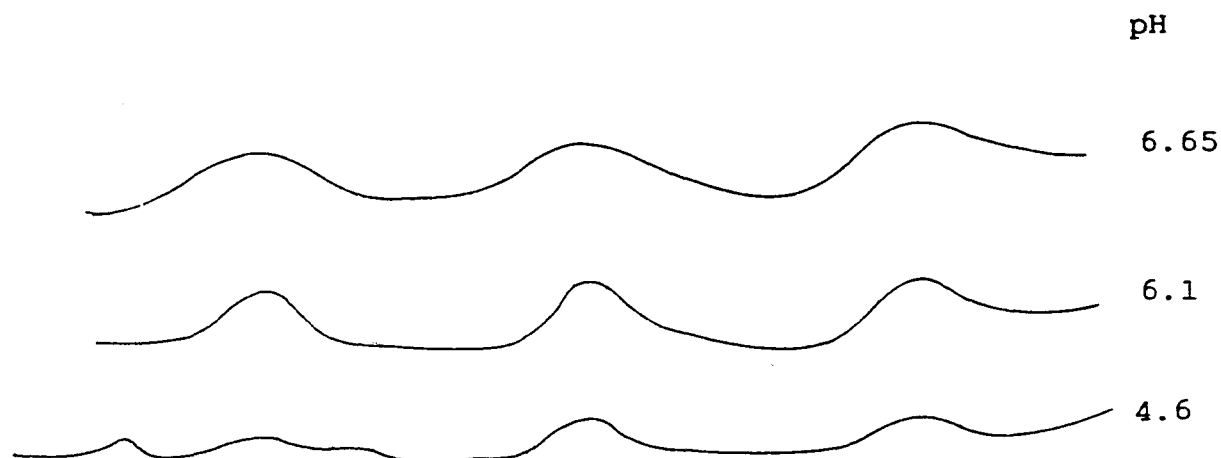


Fig 32 : Evolution des spectres RPE, en fonction du pH, du système Cu(II)-histamine.

pH	$A_{//}$ (Gauss)	$g_{//}$
4,6	127 170	2,410 2,294
6,1	170	2,295
7,6	178	2,248
9,4	187	2,231

Tableau 16 : Paramètres RPE du système Cu(II)-histamine

3- Potentiométrie

En solution, l'histamine forme plusieurs complexes avec les ions cuivriques. Certains auteurs [112,113,106] ont mis en évidence cinq complexes, les espèces CuHist , Cu(Hist)_2 , $\text{Cu(Hist)}_2\text{H}$, Cu(Hist)H_1 et $\text{Cu(Hist)}_2\text{H}_2$. Nos travaux nous ont permis de déceler la présence des trois complexes CuHist , Cu(Hist)_2 et CuHistH . La courbe de distribution de ces trois espèces, en fonction du pH, est

représentée sur la figure (33). Les valeurs de leur constante de formation sont répertoriées dans le tableau 17.

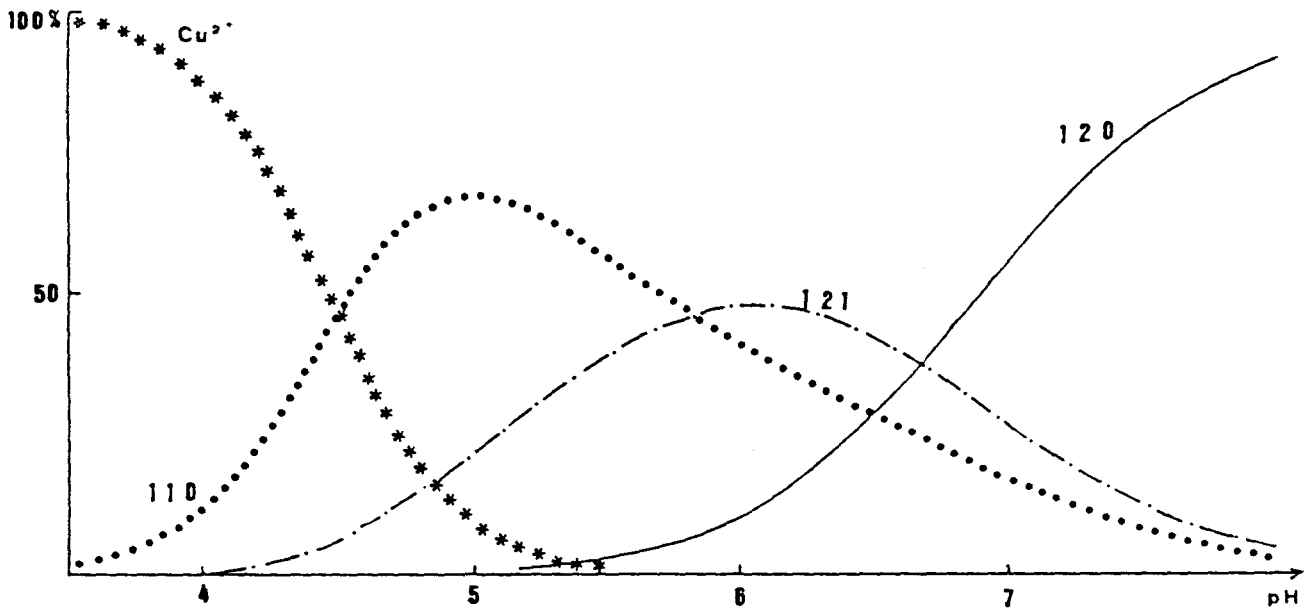


Fig 33 : Distribution, en fonction du pH, des espèces du Cu(II)-histamine.

$\text{Cu (Hist)}_x \text{H}_z$	1 1 0	1 2 0	1 2 1
$\log\beta_{\text{Cu (Hist)}_x \text{H}_z}$	9,66(0,01) ^a	16,10(0.01)	21.82(0.08) ^a

Tableau 17 : Valeurs des constantes de formations, des complexes de Cu(II)-histamine.

(a : déviation standard)

4- Mode de Coordination

L'espèce CuHist se forme par chélation de la molécule d'histamine au Cu(II). Les fonctions impliquées sont les deux atomes d'azote (imidazole et amine terminale) (fig 34-a).

L'espèce Cu(Hist)₂H, résulte de l'association de deux molécules d'histamine avec le métal. L'un des fragments est monodenté (amine terminale), l'autre bidenté (amine terminale et azote imidazolique) (fig 34-b).

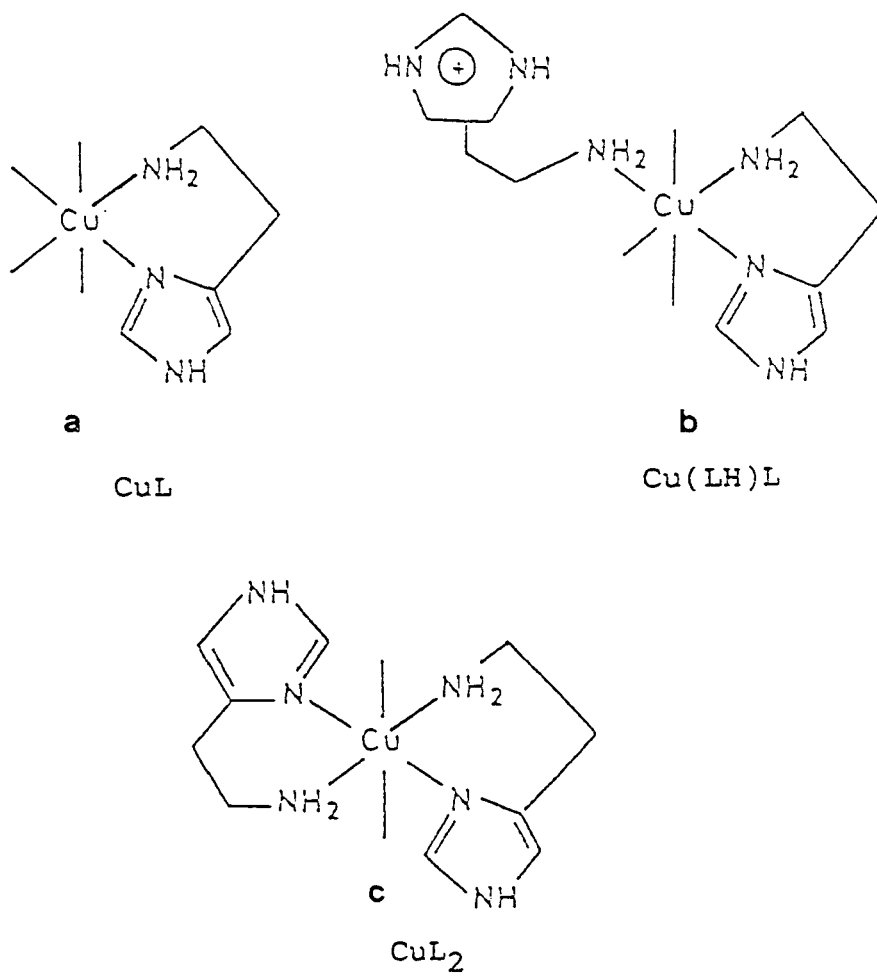


fig 34

L'espèce $\text{Cu}(\text{Hist})_2$ est le résultat de la coordination de deux molécules d'histamine à l'ion cuivrique par les deux fonctions azotées (imidazole et amine terminale) (fig 34-c).

C- ETUDE DES SYSTEMES TERNAIRES

Dans le milieu naturel, les ions métalliques et les molécules bio-actives complexantes n'existent jamais à l'état libre. Dans le plasma sanguin, il a été démontré que la formation des complexes mixtes est favorisée [114, 115].

Dans cet étude, les différentes espèces seront notées $M_w A_x B_y H_z$. w, x, y et z représentent les coefficients stoechiométriques correspondant respectivement au cuivre, à la famotidine, à l'histidine ou à l'histamine et au proton.

A partir des valeurs des constantes mixtes de formation et des constantes binaires déterminées préalablement, il est possible de déterminer une approximation de l'effet stabilisant résultant de la formation de complexes ternaires, à l'aide des relations [52]:

$$\log X = 2 \log \beta_{1110} - (\log \beta_{1200} + \log \beta_{1020})$$

$$\log K = \log \beta_{1110} - (\log \beta_{1100} + \log \beta_{1010})$$

Les calculs statistiques indiquent que $\log K$ est égal à 0,60 quand la formation du complexe mixte n'est pas particulièrement favorisée. Toute valeur expérimentale, supérieure à 0,60, indique l'existence d'un effet stabilisant. Toute valeur de $\log K$ supérieure à -0,9, met en évidence une formation préférentielle des complexes mixtes quand leur structure est analogue à celle des complexes cuivriques [115].

Les titrations ont été effectuées avec des concentrations relatives 1/1/1 en Cuivre/Famotidine/Histidine ou Histamine.

I- Système Famotidine-Cu(II)-Histidine

Les courbes de distribution des systèmes Cu(II)-Histidine et Cu(II)-Famotidine que nous avons commenté dans les parties antérieures de ce travail, révèlent l'existence de deux espèces majeures $\text{Cu}(\text{His})_2$ et $\text{Cu}(\text{Fam})_2$ aux pH respectifs de 7 et 5. Les valeurs des constantes de formation de ces complexes et la concomitance de leur plage d'existence suggèrent la formation possible de l'espèce mixte FamCuHis par un processus d'échange de ligand.

1- Potentiométrie

Le résultat de nos simulations est schématisé sur la figure 35 qui représente la courbe de répartition des espèces en fonction du pH. Six espèces sont mises en évidence CuFam , $\text{Cu}(\text{Fam})_2$, CuHisH , FamCuHis , HisCuFamH_1 et HisCuFamH_2 . Les valeurs de leurs constantes de formation, sont regroupées dans le tableau 18.

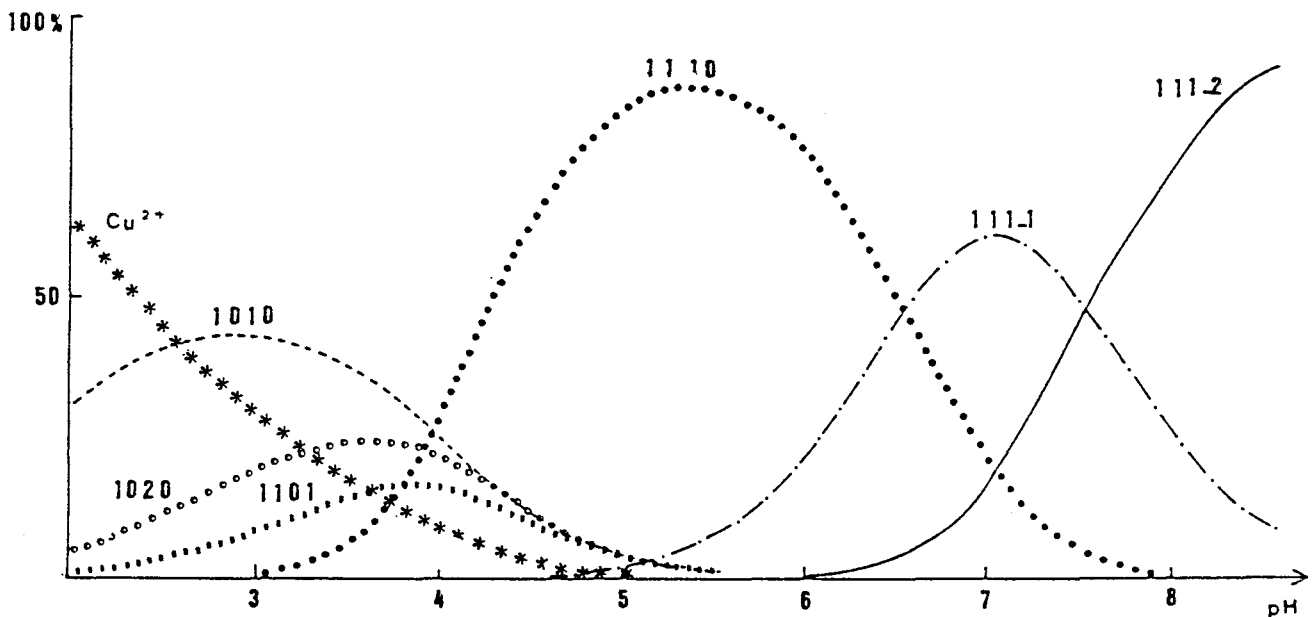


figure 35 : distribution en fonction du pH, des espèces CuHistFamH_2

Espèces	log β	logX
CuHisFam	17,45 (0,03) ^a	2,38
CuHisFamH ₁	10,57 (0,06) ^a	
CuHisFamH ₂	3,31 (0,04) ^a	

Tableau 18 : Valeurs des constantes de stabilité des complexes Cu(II) - famotidine - histidine.

La co-ordination de ce système est similaire dans la phase initiale à celle du système binaire Cu(II)-Fam. L'espèce Cu(Fam)₂ qui étaient majoritaire dans le cas du système binaire (90% du cuivre total) n'en monopolise plus que 30% maximum.

Au delà de pH = 4, seules les espèces ternaires existent. A pH = 5,20, l'espèce HisCuFam culmine à 90% de teneur en cuivre. A pH = 7, 60% des ions cuivriques sont engagé dans le complexe HisCuFamH₁. L'espèce HisCuFamH₂ se forme à partir de pH = 6. Elle atteint 100% de la teneur en métal à partir de pH = 9.

2- Spectroscopie U.V-Visible.

L'évolution des spectres dans les domaines de longueur d'onde correspondant à la bande d-d du Cu(II) et à la transition de transfert de charge des mélanges de famotidine d'histidine en présence d'ions cuivriques est enregistrée en fonction du pH. Ils sont représentés sur les figures 38 et 39 et numérisés dans le tableau 19. On peut observer qu'à partir de pH =1,98 la longueur d'onde de la transition d-d a pour valeur 712 nm, ce qui indique clairement que la complexation a commencé avant ce pH. Une bande de transfert de charge, située vers 320 nm et attribuable au transfert de charge de l'azote

nm et attribuable au transfert de charge de l'azote de la fonction amide N¹⁵ vers le cuivre(II) apparaît pour les

valeurs du pH inférieures à 6. C'était déjà le cas pour le composé binaire Cu(II)-Fam. On peut constater qu'entre pH = 4,5 et pH = 5,37, la longueur d'onde du maximum d'absorption des deux bandes varie très peu et que le coefficient d'extinction molaire garde une valeur pratiquement constante, de l'ordre de $10^4 \text{ mole}^{-1} \text{ l cm}^{-1}$. Il n'existe donc, dans cette plage de pH, qu'une seule espèce majoritaire, ce qui corrobore les résultats potentiométriques, précédemment exposés.

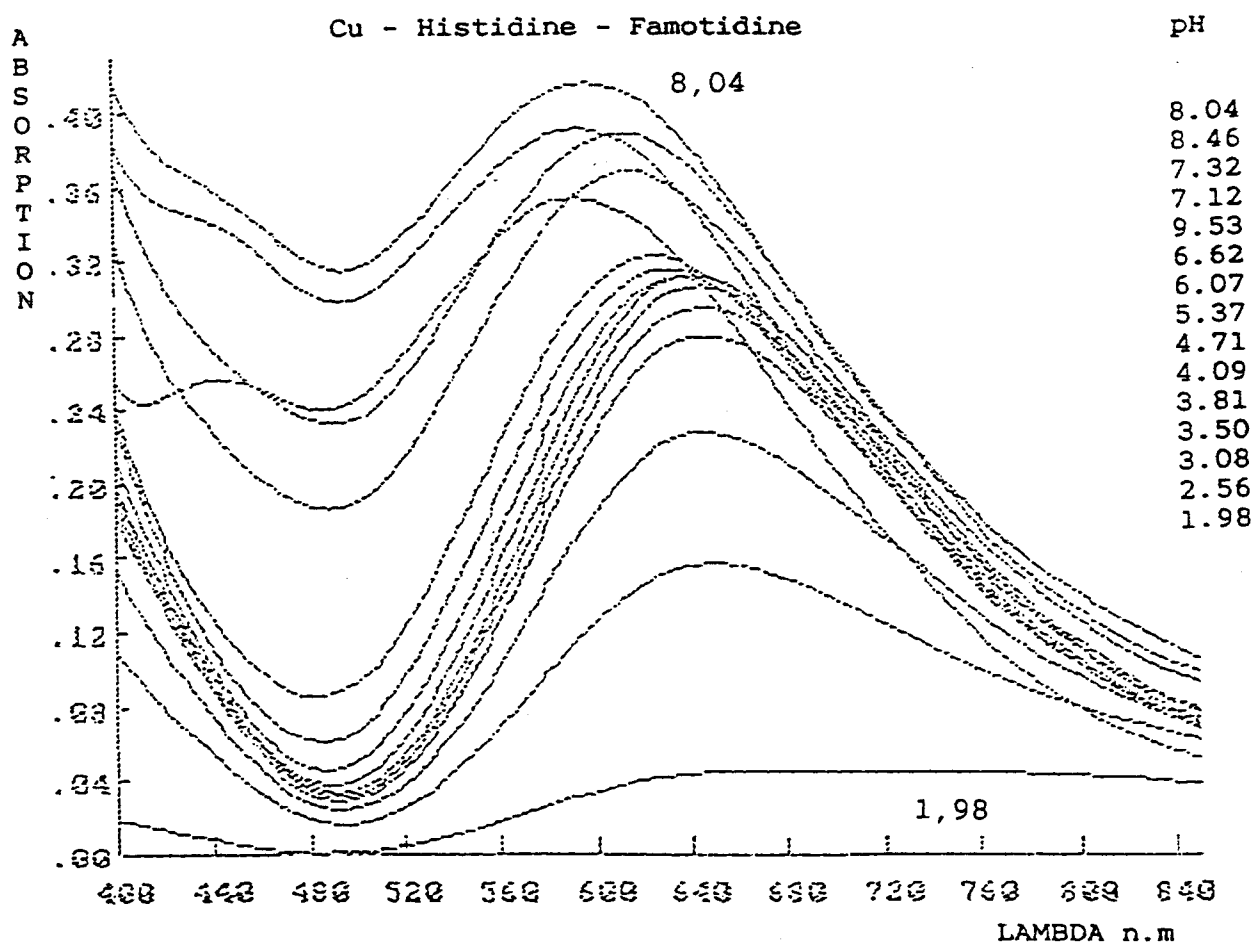


Fig 36 : Evolution des transitions d-d du cuivre(II), en présence d'histidine et de famotidine, en fonction du pH.

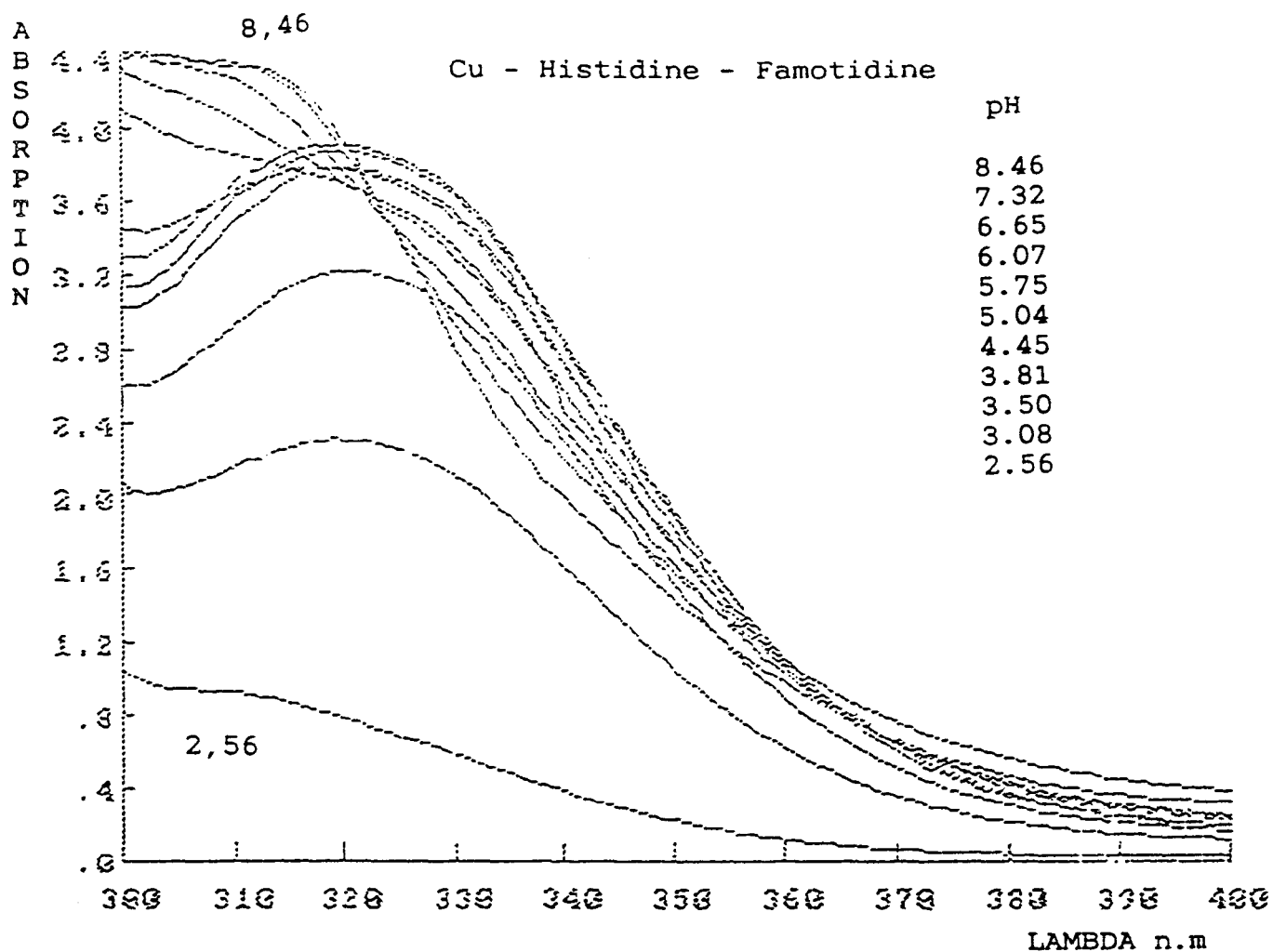


Fig 37 : Transitions de transfert de charge du système Cu(II) - Famotidine - Histidine, en fonction du pH.

Aux environ de pH = 8, apparait une nouvelle transition, centrée à 450 nm. Nous pensons qu'elle pourrait correspondre à une transition de transfert de charge Cuivre(II) - Famotidine.

pH	λ_{max} (nm)	ϵ_{max} (l mole ⁻¹ cm ⁻¹)
1,98	712	15
2,56	650 320	52 769
3,08	646 320	76 1 072
3,50	646 320	98 1 290
3,81	646 320	98 1 290
4,09	640 320	102 1 314
4,45	638 320	105 1 303
4,71	638 319	104 1 290
5,04	637 318	104 1 262
5,37	637 316	104 1 249
5,75	635	105
6,07	631	105
6,28	630	106
6,62	625	108
6,77	622	109
7,12	617	123
7,18	615	125
7,32	612	130
7,83	608	138
8,04	602 438 ep	140 123
8,46	598 438	131 110
9,23	596 443	118 85

Tableau 19 : Résultats spectroscopiques U.V - VIS relatifs au système Cu(II) - Histidine - Famotidine ($[\text{Cu}^{2+}] = 3,10^{-3} \text{ mol/l}$) (ep = épaulement)

3- Dichroïsme circulaire.

Les spectres dichroïques du système Cuivre - Famotidine - Histidine enregistrés à différents pH dans la zone des longueurs d'onde des transitions d-d du cuivre (II) sont regroupés dans les figures 38 et 39 et les résultats numériques qui en découlent apparaissent le tableau 20.

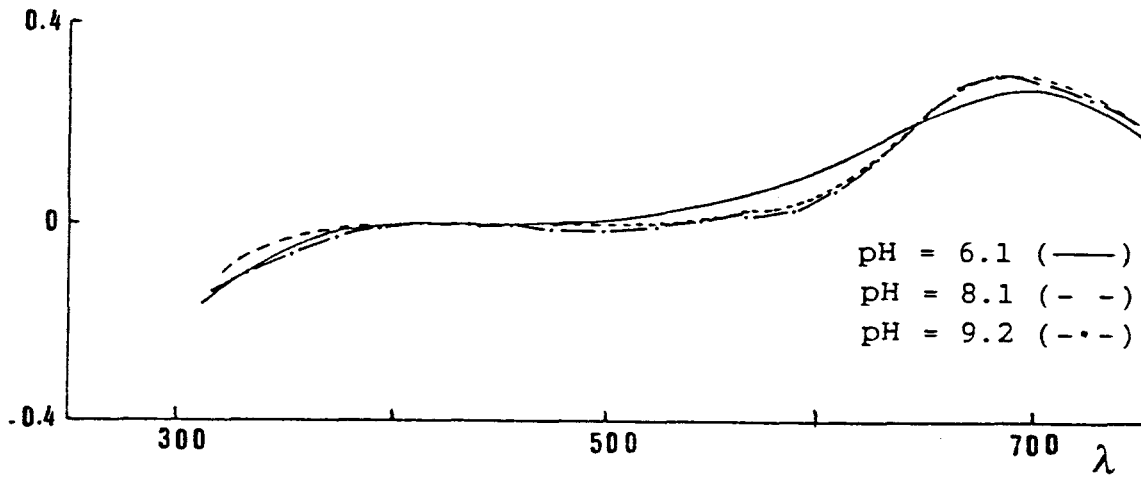
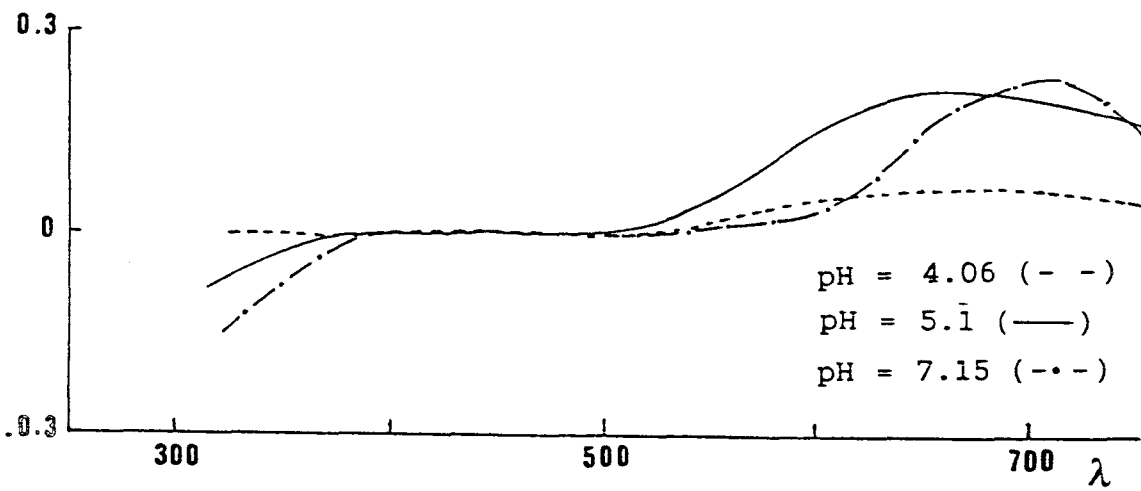


Fig 38 et 39 : Spectres dichroïques du système Cu(II)-famotidine-histidine, représentés en fonction du pH.

pH	Concentration l^{-1} mole	λ (nm) ϵ ($l \text{ mole}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)	
4,1	$5 \cdot 10^{-3}$	667	0,064
5,2	$5 \cdot 10^{-3}$	659	0,018
5,1	$2,5 \cdot 10^{-3}$	673	0,19
6,1	$2,5 \cdot 10^{-3}$	701	0,269
7,1	$2,5 \cdot 10^{-3}$	692	0,224
8,1	$2,5 \cdot 10^{-3}$	698	0,315
9,2	$2,5 \cdot 10^{-3}$	686	0,286
10	$2,5 \cdot 10^{-3}$	690	0,301

Tableau 20 : Résultats dichroïsme du système
Cu(II)-histidine-famotidine.

Dans la zone des transitions d-d du cuivre, on observe un effet cotton positif qui évolue avec le pH. Les longueurs d'ondes correspondants au maximum d'intensité sont différentes de celles du système binaire Cuivre(II) - histidine.

4- Spectroscopie R.P.E.

Les spectrogrammes RPE du système ternaire Cu(II) - Histidine - Famotidine ont été réalisés à différents pH. Ils apparaissent sur la figure 40 et les caractéristiques qui en découlent sont consignées dans le tableau 21.

pH	$A_{//}$ (Gauss)	$g_{//}$
4,20	185	2,229
5,10	186	2,236
7,00	192	2,225
8,20	181	2,235
9,00	182	2,235
9,90	180	2,239

Tableau 21 : Caractéristiques RPE
du système Cu(II)-histidine-famotidine.

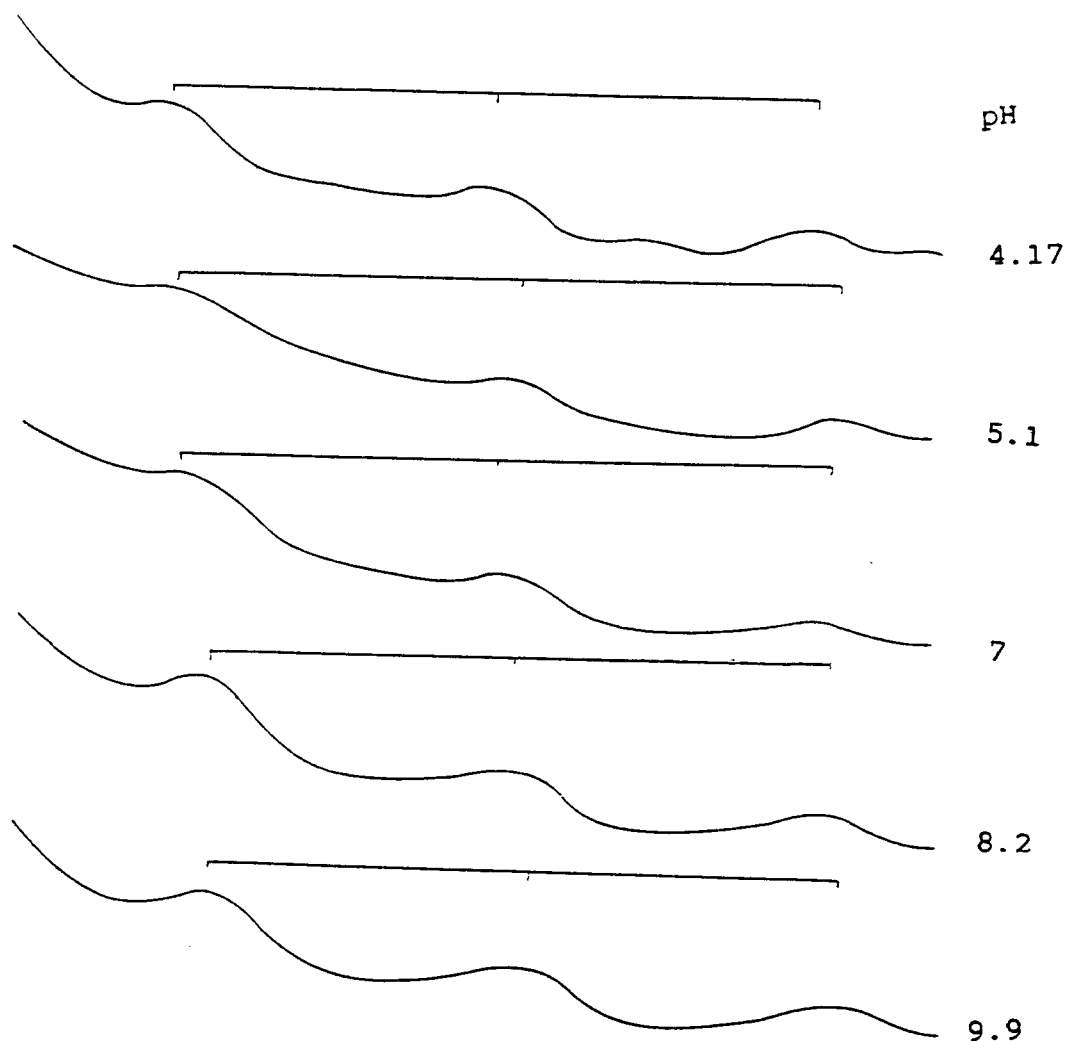


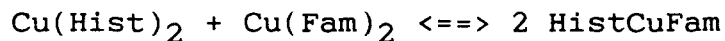
Fig 40 : Evolution des spectres RPE du système Cu(II)-histidine-famotidine, en fonction du pH.

L'évolution des valeurs des paramètres $g_{//}$ et $A_{//}$, en fonction du pH, indique la formation de trois espèces différentes.

II- SYSTEME CUIVRE(II)- HISTAMINE-FAMOTIDINE

L'analyse des courbes de répartition des espèces des systèmes binaires Cu(II) - Histamine et Cu(II) - Famotidine, a mis en évidence l'existence de deux espèces majeures Cu(Hist)_2 et Cu(Fam)_2 dont les maxima apparaissent respectivement à $\text{pH} = 8$ et $\text{pH} = 5$. Les valeurs des constantes de formation de ces deux espèces sont peu voisines ($\log \beta_{\text{Cu(Fam)}_2} - \log \beta_{\text{Cu(Hist)}_2} = 14,82 - 16,10 = -1,28$). Ces

valeurs nous permettent de penser que la formation du complexe ternaire HistCuFam pourrait se former spontanément, par échange de ligands, à partir des espèces $\text{Cu}(\text{Hist})_2$ et $\text{Cu}(\text{Fam})_2$ selon l'équation:



1- Potentiométrie et polarographie

L'étude potentiométrique du système ternaire Cu(II)-Histamine-Famotidine a été réalisé dans les rapports 1/1/1.

La courbe de distribution, correspondant à la modélisation la plus probable (fig 41), a été réalisée en postulant l'existence de 5 espèces $\text{Cu}(\text{Fam})$, $\text{Cu}(\text{Fam})_2$, HistCuFam, HistCuFamH₁ et HistCuFamH₂.

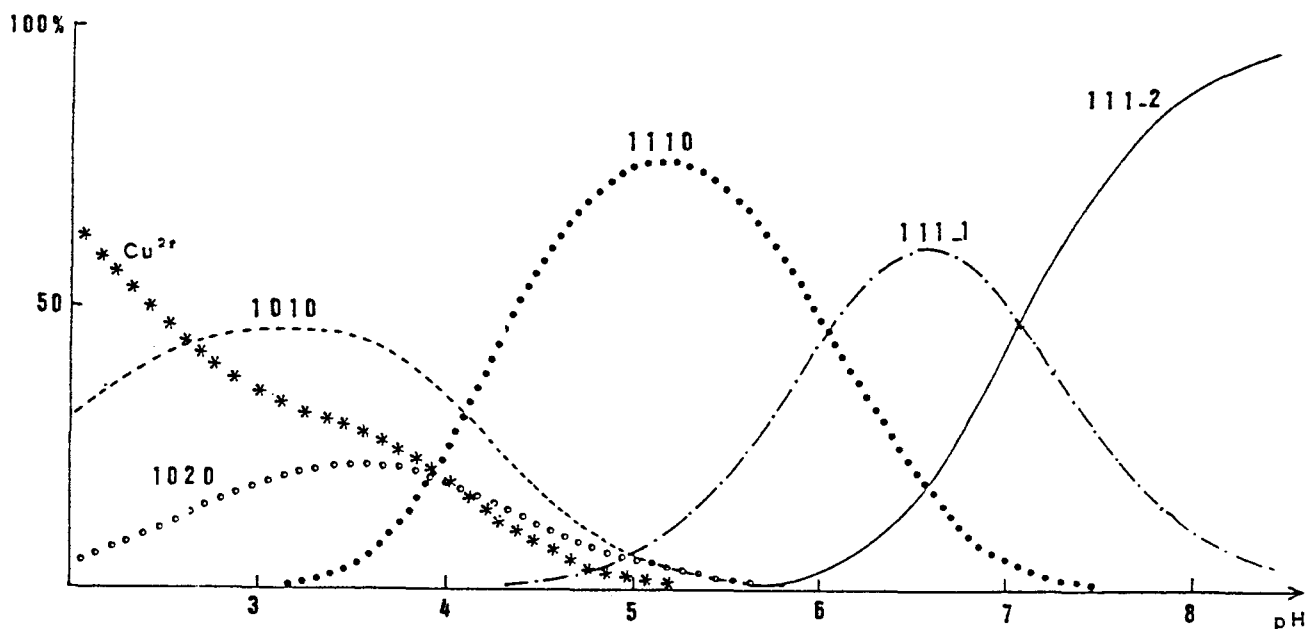


Fig 41 : Diagramme d'existence
des complexes $\text{CuHist}_x\text{Fam}_y\text{H}_z$.

Les valeurs des constantes de stabilité des différents complexes en solution sont consignées dans le tableau 22.

Espèces	log β	logX
CuHistFam	17,06 (0,04) ^a	3,97
CuHistFamH ₁	11,36 (0,06) ^a	
CuHistFamH ₂	4,20 (0,07) ^a	

Tableau 22 : Valeurs des constantes de formation des complexes $\text{Cu}(\text{Hist})_x(\text{Fam})_y\text{H}_z$.

L'espèce $\text{Cu}(\text{Fam})_2$, majoritaire avec 90% de teneur en ions cuivriques, dans le mélange binaire $\text{Cu}(\text{II})$ -Fam, devient une espèce minoritaire ne dépassant jamais une teneur de 30 % en métal dans le cas du mélange ternaire.

Comme nous l'avions mis en évidence, dans le cas du mélange ternaire impliquant les ions Cuivrique, l'histidine et la famotidine, il apparaît qu'aux pH supérieurs à 4, seules les espèces ternaires existent en quantité appréciable.

A pH = 5,20, 70% des ions cuivriques sont engagés dans le complexe HistCuFam. L'espèce HistCuFamH₁ atteint son apogée (55 % de métal) à pH = 6,5. Le complexe HistCuFamH₂ se forme à partir de pH = 6. Il atteint une teneur de 100% en ions cuivriques à partir de pH = 8,30.

La réalité d'existence des espèces ternaires est confirmée par l'utilisation des techniques polarographiques. Le polarogramme, réalisé à pH = 6,15, du système ternaire $\text{Cu}(\text{II})$ - Histamine - Famotidine est différent de ceux obtenus pour chacun des systèmes binaires (fig 42). La valeur du potentiel de réduction du cuivre dans le cas du système ternaire est plus élevée, en valeur absolue que celles obtenues avec les systèmes binaires. Cette valeur plus élevée

de potentiel confirme le phénomène de stabilisation par formation des espèces ternaires, de type HistCuFamH_2 , mises en évidence par potentiométrie.

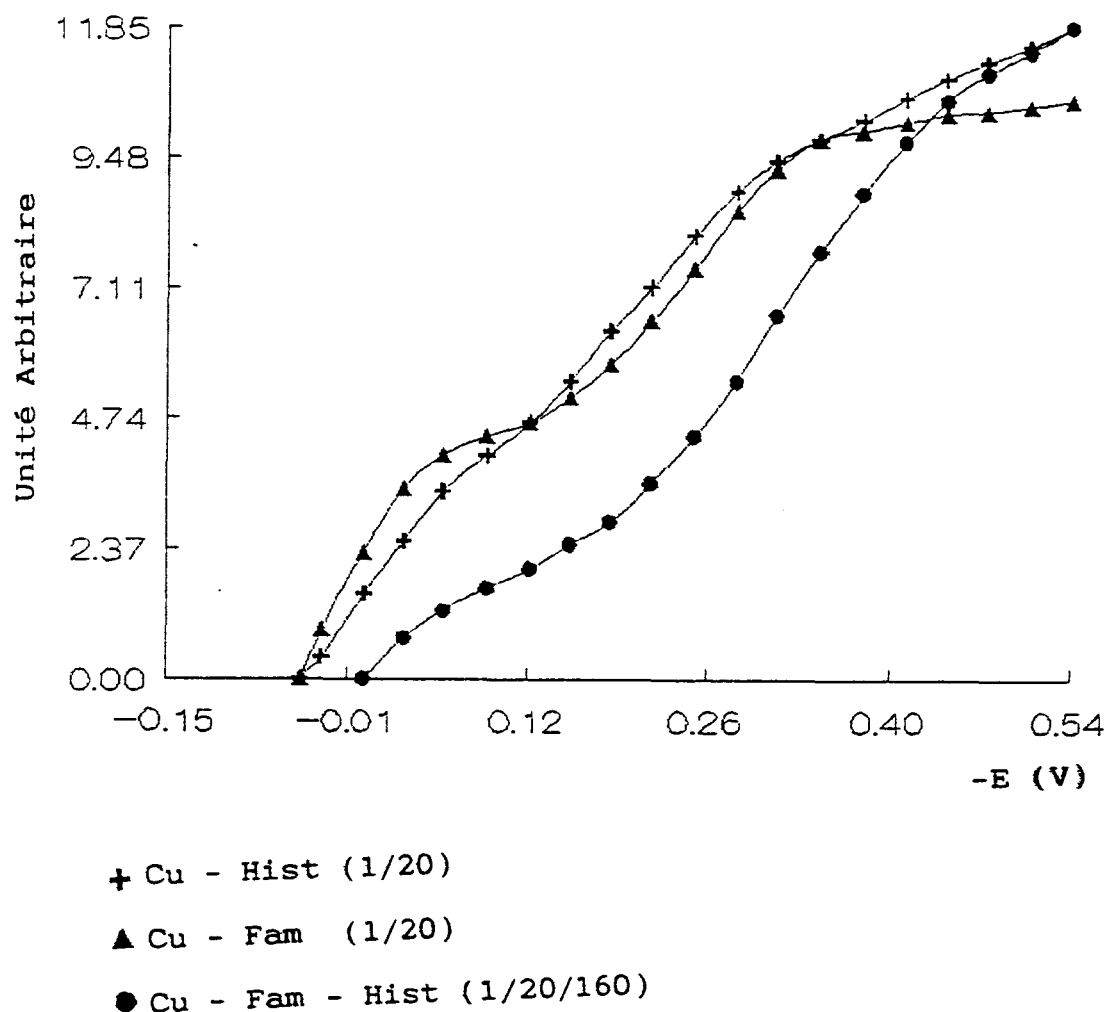


Fig 42 : Polarogramme du Cu(II)

a) en présence d'histamine

b) en présence de famotidine

c) en présence d'histamine et de famotidine.

2- Spectroscopie électronique

L'évolution des spectres électroniques du système Cu(II)-Histamine-Famotidine, en fonction du pH, est représentée sur les figures 43 et 44. Les longueur d'onde du maximum d'absorption indique la formation de liaisons Cu-N.

Pour des pH supérieurs à 7, on observe une bande centrée vers 450nm caractéristique de la liaison Cu-S.

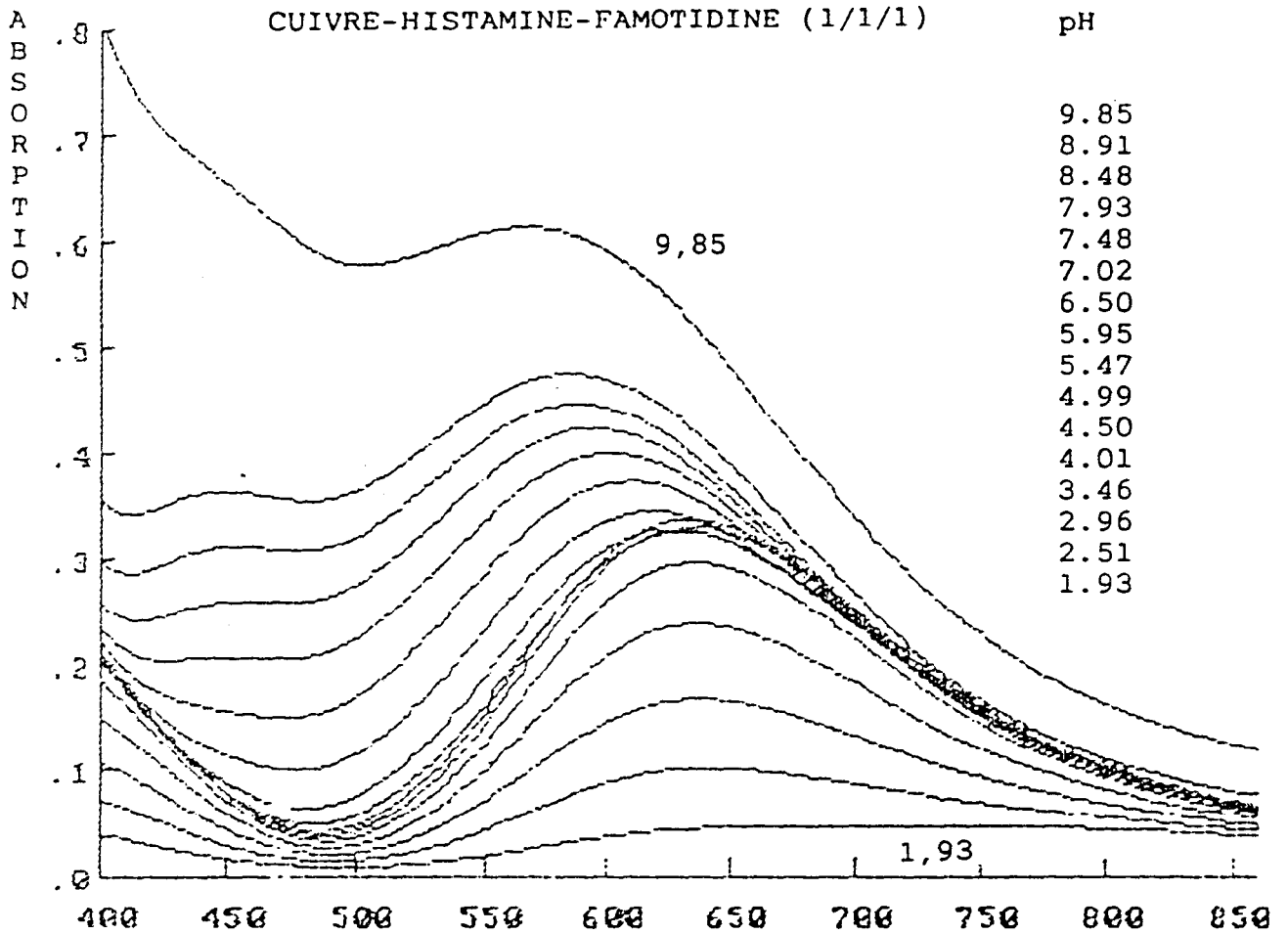


Fig 43 : Evolution des transitions d-d du cuivre en présence d'histamine et de famotidine, en fonction du pH.

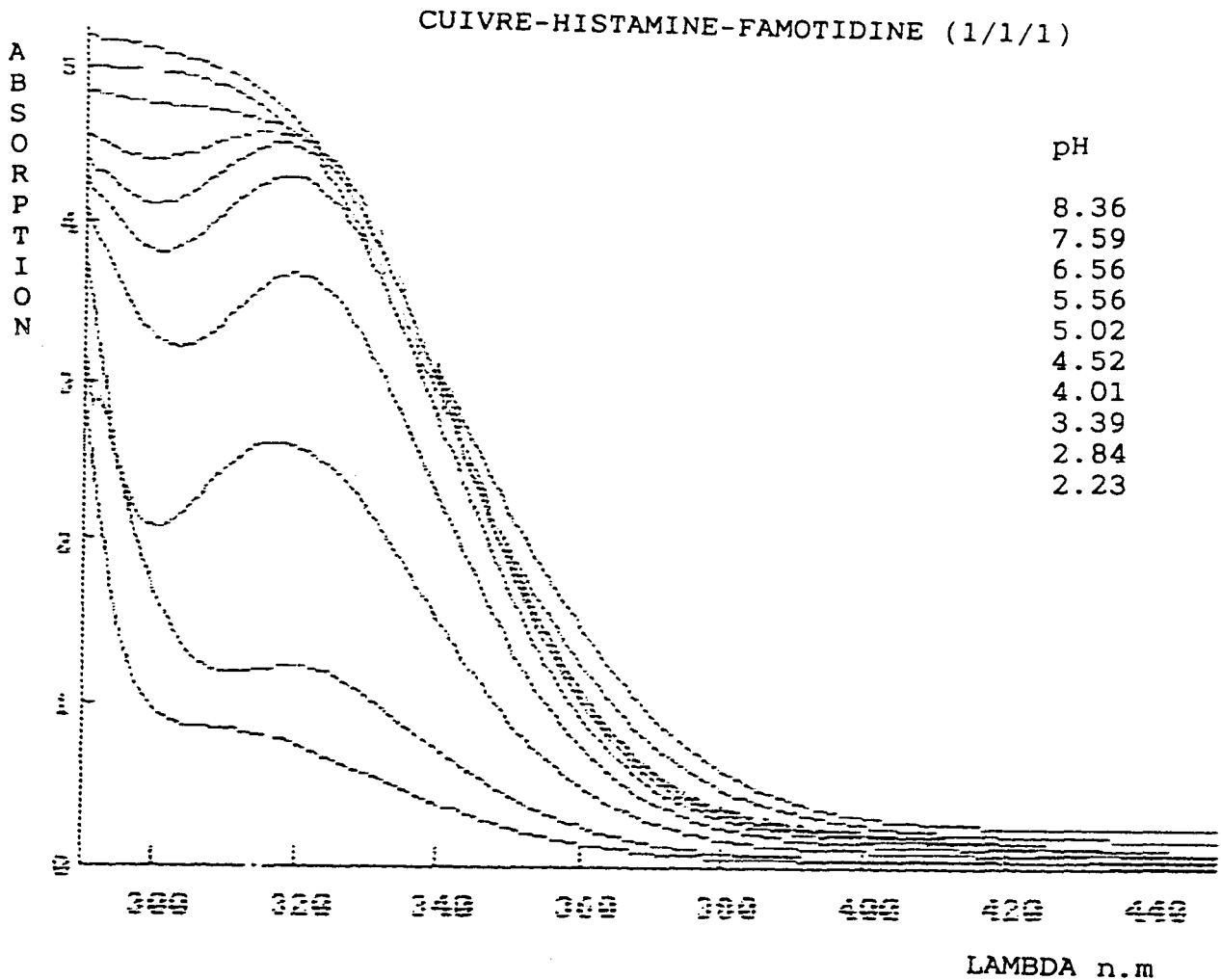


Fig 44 : Transitions de transfert de charge
du système Cu(II) - Famotidine - Histamine.

L'analyse des spectres d'absorption (tableau 23 et 24, indique, à bas pH, l'existence d'une transition de longueur d'onde 717 nm ($\epsilon = 16$) dont les caractéristiques diffèrent très peu de celle qui apparaît dans le système Cu(II)-Histidine-Famotidine ($\lambda = 712$ nm et $\epsilon = 15$). Une seconde transition, plus intense, est observée vers $\lambda = 318$ nm. Nous l'attribuons au transfert de charge de l'azote de la fonction amide N¹⁵ de la famotidine vers le métal.

A pH = 5, les deux bandes se sont déplacées et leur maximum de longueurs d'onde respectif se situe à 634 nm et 317 nm. Ces valeurs sont très proches de celles que nous avons déterminées pour le système Cu(II)-Histidine-Famotidine.

Quand le pH augmente et devient supérieur à 7, une transition apparaît vers 450 nm. Elle caractérise le transfert de charge du soufre S¹¹ (forme thioether) vers le cuivre (II).

pH	λ_{\max}	$\epsilon_{\max}(\text{cm}^{-1}\text{mol}^{-1}\text{l})$
1,19	717	16
2,52	645	34
2,96	637	58
3,46	637	81
4,01	635	99
4,50	634	113
4,99	632	113
5,47	630	110
5,95	627	110
6,50	618	116
7,02	607	130
7,48	601	137
	452	69
7,93	595	143
	450	86
8,48	588	150
	448	104
8,91	587	160
	450	121
9,85	568	209

Tableau 23 : Valeurs de λ_{\max} et ϵ_{\max} dans la partie visible du spectre

pH	λ_{\max}	$\epsilon_{\max}(\text{cm}^{-1}\text{mol}^{-1}\text{l})$
2,23	318	500
2,84	317	1 151
3,39	316	1 657
4,01	318	1 922
4,52	318	2 000
5,02	317	2 029
5,56	316	2 080

Tableau 24 : Valeurs de λ_{\max} et ϵ_{\max} dans la région de transfert de charge.

3- Spectroscopie RPE

Les spectres RPE du système Cu(II) - Histamine - Famotidine sont représentés, en fonction du pH, sur la figure 45. Les valeurs de $A_{//}$ et $g_{//}$ sont consignées dans le tableau 25.

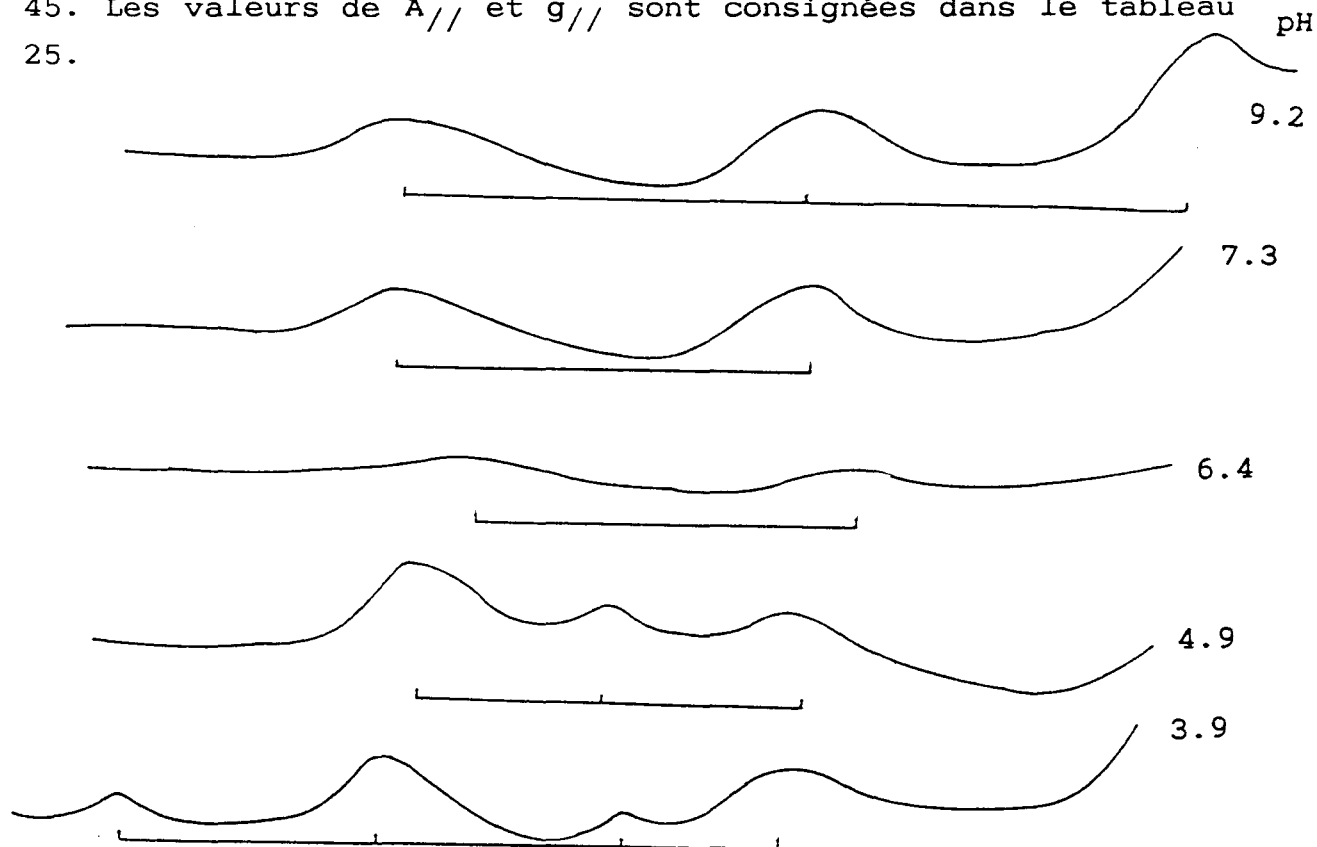


Fig 45 : Spectres RPE relatifs au système Cu(II)-histamine-famotidine.

pH	$A_{//}$ (G)	$g_{//}$
3,1	121 205	2,415 2,209
3,9	120 189	2,412 2,225
4,9	183	2,221
5,9	181	2,205
6,4	181	2,215
6,9	186	2,231
7,3	195	2,221
8,4	194	2,223
9,2	192	2,221

Tableau 25 : Paramètres RPE du système Cu(II)-histamine-famotidine

III- DISCUSSION GENERALE

Les résultats spectroscopiques (RPE et UV-Visible) correspondants aux cinq systèmes Cu(II) - Histidine, Cu(II) - Histamine, Cu(II) - Famotidine, Cu(II) - Histidine - Famotidine et Cu(II)-Histamine-Famotidine sont regroupés dans le tableau 26. Ce dernier contient également les données dichroïques relatives au système binaire Cu(II)-Histidine et au système ternaire Cu(II)-Histidine Famotidine.

Espèces	UV-Vis		CD		EPR	
	λ_{nm}	ϵ	λ_{nm}	$\Delta\epsilon$	A//	g//
His M L'H 1 1 0	650	40	726	+0,146	161	2,298
			551	-0,046		
			321	-0,091		
1 2 0	639	56			171	2,248
Hist M L'H 1 1 0	670 320 ep	36 92			170	2,295
1 2 0	595	98				
Fam M L H 1 2 0	630 320	130 2640			190	2,220
1 2-1	620 455	150 110			178	2,216
1 2-2	600 440	160 175			182	2,212
1 2-3	575 440 330 ep	180 190 1200			172	2,219
His-Fam M L'L H 1 1 1 0	637 320	104 1262	673	+0,219	186	2,236
1 1 1-1	612	123	692	+0,224	192	2,225
1 1 1-2	595 447	163 92	686	+0,286	182	2,235
Hist-Fam M L'L H 1 1 1 0	638 317	112 2029			183	2,221
1 1 1-1	613	118			181	2,215
1 1 1-2	588 454 ep	164 115			194	2,223

ep = épaulement

Tableau(26)

Les comparaisons sont faites pour les pH se rapportant au maximum de chaque complexe ternaire. On note la formation pour chaque système ternaire de trois complexes. Leurs paramètres spectroscopiques sont différents de ceux obtenus dans le cas de chacun des systèmes binaires correspondants. En effet :

1- Pour le système Cu(II)-Histidine-Famotidine, l'existence du complexe majeur HisCuFam, à pH = 5,20, est confirmée par spectroscopie RPE. Ses paramètres spectroscopiques sont $A_{//} = 186$ et $g_{//} = 2,236$. Ils sont différents de ceux de l'espèce $\text{Cu}(\text{Fam})_2$ qui ont pour valeur $A_{//} = 190$ et $g_{//} = 2,220$ et de ceux de $\text{Cu}(\text{His})_2$ dont les valeurs sont $A_{//} = 161$ et $g_{//} = 2,298$. La spectroscopie électronique fait apparaître une transition d-d à 637 nm dotée d'un ϵ de $104 \text{ cm}^{-1} \text{ mol}^{-1} \text{ l}$ ainsi qu'une transition de transfert de charge de l'azote N^{15} vers le cuivre à 320 nm dotée d'un $\epsilon = 1262 \text{ cm}^{-1} \text{ mol}^{-1} \text{ l}$. Ces deux valeurs sont très peu différentes de celles trouvées pour l'espèce $\text{Cu}(\text{Fam})_2$. Ceci laisse penser que la famotidine se coordonne au cuivre, dans le cas du complexe ternaire HisCuFam, de la même manière que dans le système binaire $\text{Cu}(\text{Fam})_2$. A ce pH, les deux effets cotton négatifs à 551 nm et à 321 nm, observés sur le spectre du système binaire Cu(II)-Histidine n'apparaissent pas sur celui du système ternaire Cu(II)-Histidine-Famotidine. L'effet cotton positif de chacun des deux systèmes n'est pas situé à la même longueur d'onde ($\lambda = 551 \text{ nm}$, $\Delta\epsilon = 0,146$ pour le Cu(II)-Histidine et $\lambda = 673 \text{ nm}$, $\Delta\epsilon = 0,219$ pour le Cuivre-Histidine-Famotidine). On peut donc considérer qu'à ce pH, on a formation d'une espèce ternaire plutôt que binaire.

L'espèce CuHisFamH-1, majoritaire à pH = 7, est caractérisée par les paramètres spectroscopiques $A_{//} = 192$ G et $g_{//} = 2,225$ et par une transition électronique de type d-d centrée à 612 nm ($\epsilon = 123 \text{ l mole}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). Ces valeurs sont différentes de celles du complexes binaire existant à ce pH. En effet, d'une part l'espèce $\text{Cu}(\text{Fam})_2\text{H}_{-1}$ est caractérisée par $g_{//} = 2,216$ et $A_{//} = 178$, et par deux transitions électroniques. La première, de type d-d apparait à 620 nm ($\epsilon = 150 \text{ l mole}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), la seconde à 455 nm, correspond à un

transfert de charge du soufre (forme thioether) S^{11} vers le cuivre, à 455 nm ($\epsilon = 110 \text{ l mole}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). D'autre part l'espèce $\text{Cu}(\text{His})_2$ a pour paramètres spectroscopiques $g_{//} = 2,248$ et $A_{//} = 171$ et se caractérise par une transition d-d d'énergie correspondant à 639 nm ($\epsilon = 56 \text{ l mole}^{-1} \text{ cm}^{-1}$).

A cette valeur du pH, les spectres de dichroïsme circulaire se traduisent par l'existence de deux bandes présentant un effet cotton négative à 525 nm ($\Delta\epsilon = -0,285$) et à 321 nm ($\Delta\epsilon = -0,058$) et une bande à effet cotton positive à 727 nm ($\Delta\epsilon = +0,162$) pour le système binaire. Dans le cas du ternaire, les effets cotton négatifs ne sont pas observés, seule une bande à effet cotton positive à 692 nm ($\Delta\epsilon = 0,224$) est visible. L'espèce présente à ce pH n'est donc pas une espèce binaire.

A haut pH, seule l'espèce ternaire HisCuFamH_2 est observée. Les paramètres RPE de ce complexe ($A_{//} = 182$, $g_{//} = 2,235$) sont différents de ceux du système $\text{Cu}(\text{II}) - \text{Histidine}$ ($A_{//} = 171$, $g_{//} = 2,248$) et de ceux du binaire $\text{Cu}(\text{II}) - \text{Famotidine}$ ($A_{//} = 172$, $g_{//} = 2,219$). Les longueurs d'onde des bandes de transitions électroniques sont également différentes. En effet :

- Le système $\text{Cu}(\text{II}) - \text{Histidine} - \text{Famotidine}$ présente deux transitions électroniques, l'une à 596 nm ($\epsilon = 163 \text{ l mole}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) correspondant aux transitions d-d du cuivre(II) et l'autre dite de transfert de charge du soufre (forme thioether) S^{11} vers le cuivre(II).

- Pour le système $\text{Cu}(\text{II}) - \text{Histidine}$, une seule transition d-d à 630 nm ($\epsilon = 67 \text{ l mole}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) est observée. Le système $\text{Cu}(\text{II}) - \text{Famotidine}$ se caractérise par trois transitions, l'une à 575 nm ($\epsilon = 56 \text{ l mole}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) imputable à la transition d-d, la seconde à 440 nm ($\epsilon = 190 \text{ l mole}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) est attribuée au transfert de charge du soufre S^{11} (forme thioether) vers le cuivre, la dernière apparaît sous forme d'un épaulement vers 330 nm ($\epsilon = 1200 \text{ l mole}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), elle est associée au transfert de charge de l'azote N^{15} (fonction amide) vers le cuivre. Les spectres dichroïques des deux

systemes sont également très différents. Dans la région du visible, les deux systemes Cu(II)-Histidine-Famotidine et Cu(II)-Histidine présentent une bande à effet cotton positive à 686 nm avec respectivement $\Delta \epsilon = 0,286$ et $\Delta \epsilon = 0,343$. Le système binaire présente deux effets cotton négatifs à 508 nm ($\Delta \epsilon = -0,013$) et à 306 nm ($\Delta \epsilon = -0,133$). Ces résultats nous conduisent à conclure à l'existence d'un complexe ternaire à haut pH.

2- Pour le système Cu(II) - Histamine - Famotidine, à pH= 5, les données potentiométriques permettent de conclure à la présence d'un complexe majeur HistCuFam. Son existence est confirmée par les mesures RPE et par la spectroscopie UV-VIS. Les résultats de spectroscopie électronique nous indiquent que l'espèce HistCuFam présente deux bandes, l'une dite d - d à 638 nm ($\epsilon = 112 \text{ l mole}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) et l'autre à 317 nm ($\epsilon = 2029 \text{ l mole}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), associée au transfert de charge de l'azote de la fonction amide N¹⁵ vers le cuivre(II). Par contre, le complexe binaire Cu(II) - Histamine ne présente qu'une seule transition à 670 nm ($\epsilon = 36 \text{ l mole}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). Dans le système Cu(II) - Famotidine, on remarque la présence de deux bandes l'une à 630 nm ($\epsilon = 130 \text{ l mole}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) et l'autre à 312 nm ($\epsilon = 2640 \text{ l mole}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) analogues à celles du système ternaire Cu(II) - Famotidine - Histamine. On peut admettre que la coordination du fragment famotidine est identique à celle qui existe dans complexe Cu(Fam)₂.

Les paramètres RPE ($A_{//} = 183$, $g_{//} = 2,221$) sont caractéristiques du complexe HistCuFam. Ces paramètres sont différents de ceux du système Cu(II)-Histamine ($A_{//} = 170$, $g_{//} = 2,295$) et de ceux du système Cu(II) - Famotidine ($A_{//} = 190$, $g_{//} = 2,226$). Ces données prouvent que le complexe ternaire HistCuFam existe réellement.

A pH = 6,5, les résultats spectroscopiques (RPE et UV-Visible) du système ternaire sont différents de ceux des systèmes binaires (tableau 27).

Systèmes	UV-Visible		RPE	
	λ nm	ϵ	A//	g//
Cu(II)-Hist	600	70	170	2,295
Cu(II)-Hist-Fam	613	118	181	2,215
Cu(II)-Fam	620	150	178	2,216
	455	110		

Tableau 27: Comparaison du Cu(II)-histamine, Cu(II)-Fam et Cu(II)-Hist-Fam à pH = 6,5.

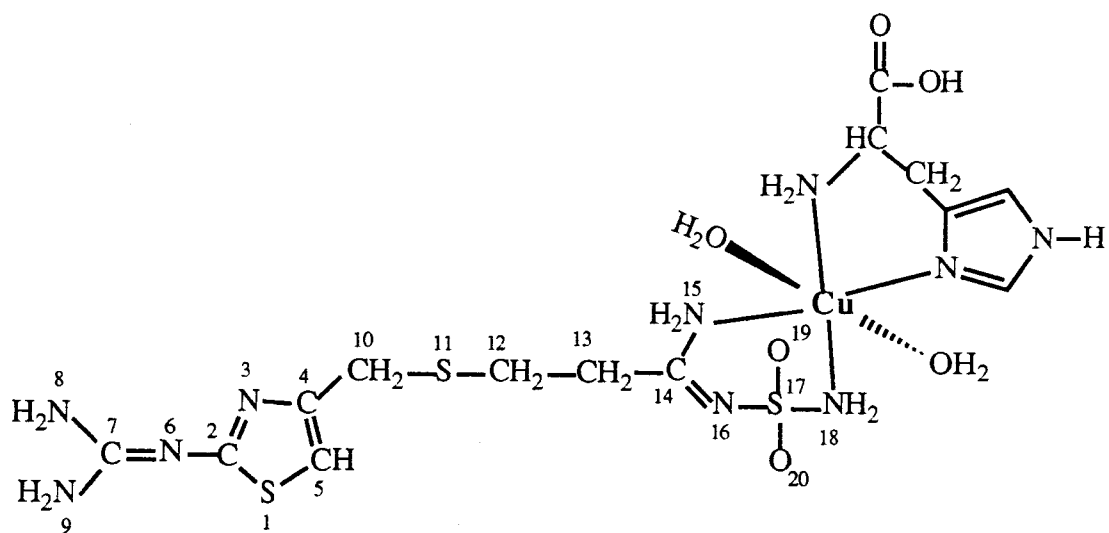
A cette valeur de pH, on a donc formation du composé ternaire HistCuFamH-1 au lieu du complexe binaire.

A pH = 8,50, seul le complexe ternaire HistCuFamH-2 est présent comme le confirment les données spectroscopies (UV-Visible et RPE) (tableau 28).

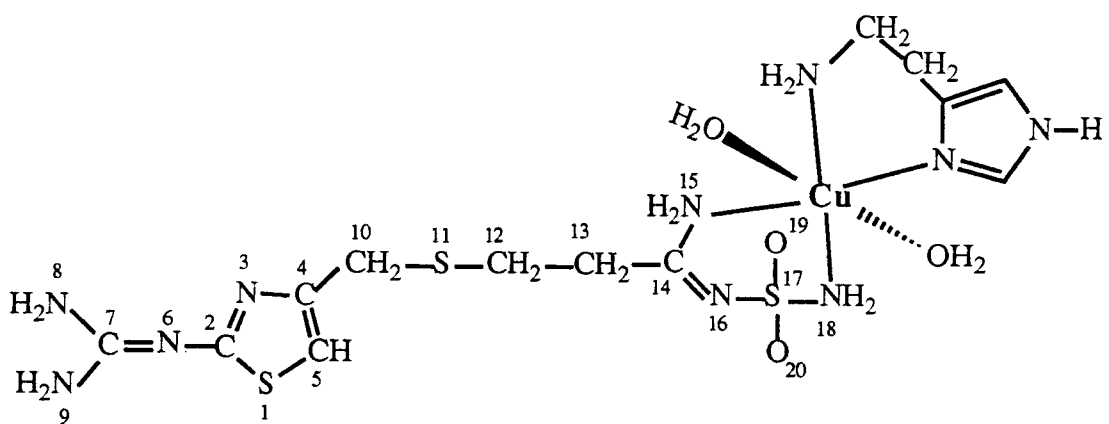
Système	UV-Visible		RPE	
	λ nm	ϵ	A//	g//
Cu(II)-Hist	595	97	187	2,231
Cu(II)-Hist-Fam	588	164	194	2,223
	450	115		
Cu(II)-Fam	575	180	172	2,219
	440	190		
	330(ep)	1200		

Tableau 28 : Comparaison du Cu(II)-Hist, Cu(II)-Fam et Cu(II)-Hist-Fam, à pH = 6,5.
(ep : épaulement)

Il est intéressant de noter que la déprotonation de la fonction guanidine, dans le cas du système ternaire Cu(II)-Histamine-Famotidine se produit à une unité de pH plus bas que dans le cas du composé binaire Cu(II)-Famotidine.

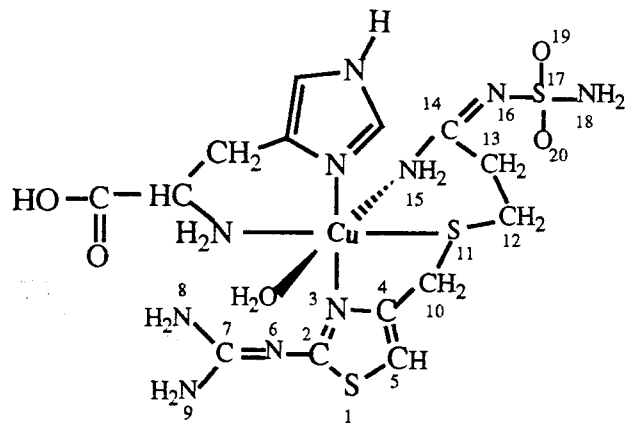


HisCuFam

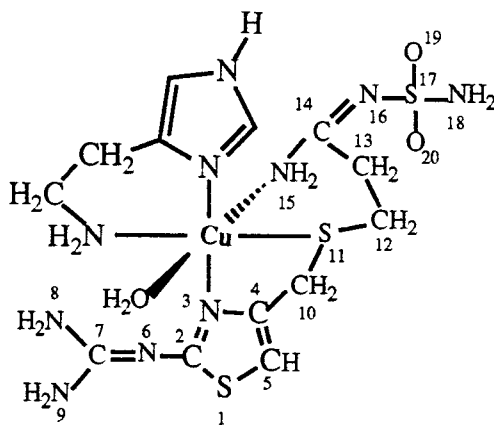


HistCuFam

Fig: 46a



HisCuFamH₁



HistCuFamH₁

Fig: 46b

Comparaison de la stabilité des deux systèmes ternaires.

Les valeurs des constantes de formation, de logX qui sont consignées dans les tableaux 18 et 22 montrent que les complexes mixtes sont stables. Il faut noter que la stabilisation des complexes cuivriques mixtes de l'histamine avec la famotidine est favorisée par rapport à celle de l'histidine avec la famotidine. Ceci est dû au moindre effet stérique de l'histamine comparée à celui de l'histidine.

L'examen des constantes de formation et des paramètres spectroscopiques montre que l'histidine se comporte de manière similaire à l'histamine, quand elle est engagée dans un système ternaire avec les ions cuivriques [85,106,117,118,119,120] ou avec le zinc(II) (même référence que dans la cas du cuivre) La similitude des constantes de formation confirme ces résultats.

IV- Mode de coordination

L'utilisation des modèles moléculaires permet de faire quelques hypothèses quant aux structures éventuelles des complexes mixtes en accord, naturellement, avec les observations précédentes. Dans les complexes ternaires, la molécule d'histidine est très probablement bis-co-ordinée à l'ion cuivrique comme c'est également le cas de l'histamine.

Pour les espèces ternaires HisCuFam et HistCuFam, les positions apicales du complexe sont occupées par deux molécules d'eau. Dans le plan de coordination, le fragment histidine ou histamine se co-ordine par les azotes du groupement imidazole et de l'amine terminale. La molécule de famotidine est liée par l'azote de la fonction amide N¹⁵ et de la fonction sulfamide N¹⁸ (fig 46-a).

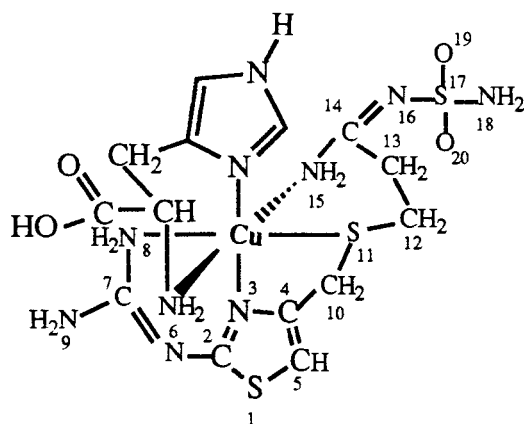
Les espèces HisCuFamH₁ et HistCuFamH₁ sont formées respectivement à partir de HisCuFam et HistCuFam par substitution de l'azote de la fonction sulfamide N¹⁸ par celui

de la fonction thiazole suivie de la fixation en position apicale du soufre S¹¹ (forme thioether) (fig 46-b).

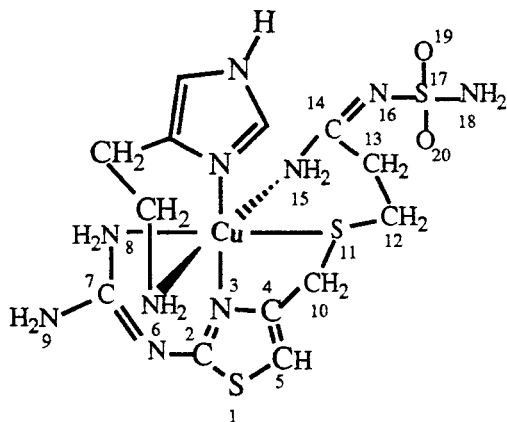
Les complexes HisCuFamH₂ et HistCuFamH₂ dérivent respectivement des espèces HisCuFamH₁ et HistCuFamH₁ par fixation de l'azote N⁸ de la guanidine en position apicale (fig 46-c).

CONCLUSION

L'étude des systèmes ternaires Cu(II)-famotidine-histidine et Cu(II)-famotidine-Histamine fait apparaître l'incapacité pour l'histamine et l'histidine, pourtant connus pour leur "avidité" vis à vis des ions cuivriques d'extraire le métal de la famotidine. Cette molécule pourrait avoir une influence très significative sur la teneur des cations métalliques dans les systèmes vivants. Le couplage de ce médicament avec le cuivre(II) pourrait se révéler plus intéressant que celui avec la cimétidine qui n'est pas très compétitive vis à vis des ligands produits de manière naturelle.



HisCuFamH₂



HistCuFamH₂

Fig: 46c

CHAPITRE IV

ETUDE DES SYSTEMES TERNAIRES :

NICKEL-HISTAMINE-FAMOTIDINE

NICKEL-HISTIDINE-FAMOTIDINE

SYSTEMES TERNAIRES AVEC

LE NICKEL(II)

Ce chapitre aborde successivement l'étude de la complexation des systèmes Nickel-histidine, Nickel-histamine, Nickel-histamine-famotidine et Nickel-histidine-famotidine.

A- SYSTEME NICKEL(II)-HISTIDINE

Nous avons étudié ce système par potentiométrie, par spectroscopie U.V-Visible, par RPE et par Dichroïsme circulaire.

I- Potentiométrie

L'étude potentiométrique que nous avons réalisée est résumée sur la figure 47 et dans le tableau 29. Elle nous conduit à proposer l'existence de trois complexes NiHis, Ni(His)₂, et Ni(His)₂H₋₁. Ces résultats concordent avec ceux de R. H. Carlson [121] et B. Sarkar [122]. D'autres auteurs [106,123,124] ne concluent qu'à la présence des deux espèces majeures NiHis et Ni(His)₂. D'autres [105] préconisent la formation de NiHis, NiHisH, Ni(His)₂, et Ni(His)₂H₋₁.

Ni (His) _x H _z	1 1 0	1 2 0	1 2 -1
logβ _{Ni (His)_x H_z}	8,32(0,01) ^a	15,12(0,01) ^a	4,76(0,07) ^a

Tableau 29 : Valeurs des constantes de formation des complexes Ni(His)_x H_z. (a : déviation standard)

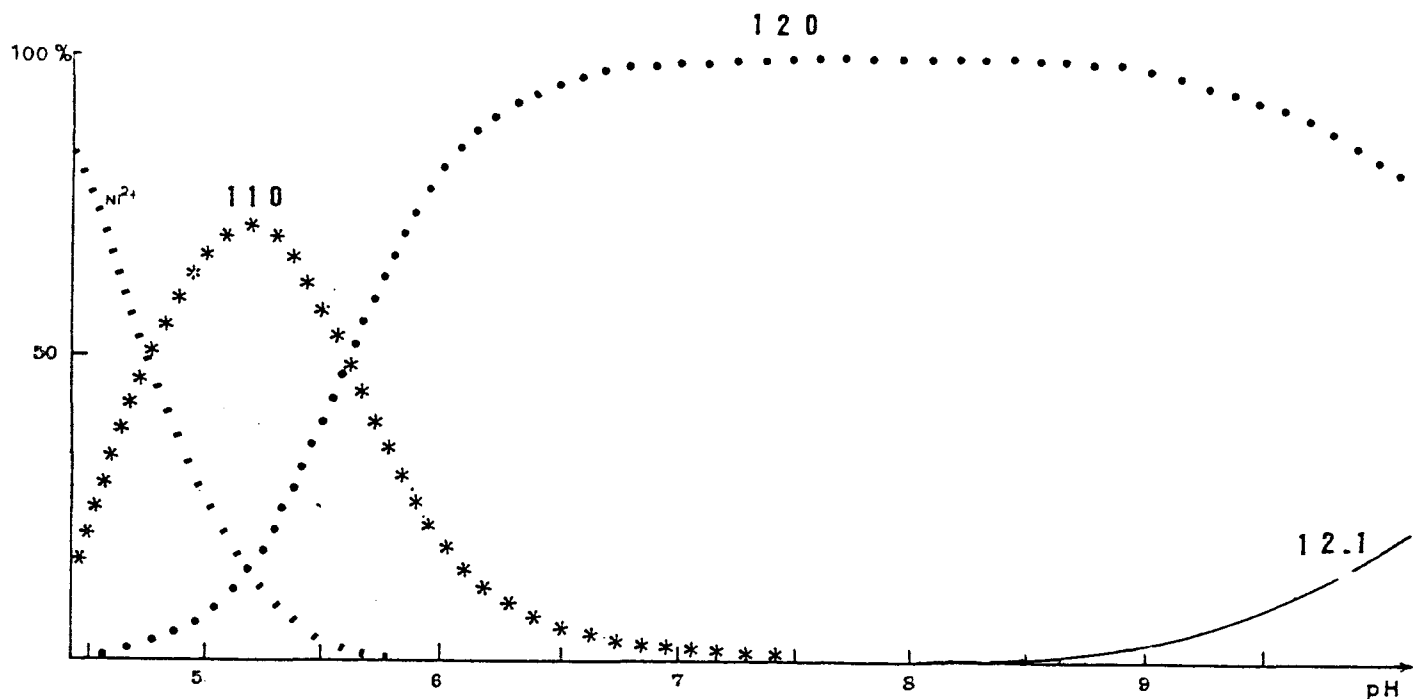


Fig 47 : Répartition des espèces $\text{Ni}(\text{His})_x\text{H}_z$, observées dans ce travail.

L'espèce NiHis est majoritaire (70% de la teneur en nickel(II)) à $\text{pH} \approx 5,20$. Le complexe $\text{Ni}(\text{His})_2$ prédomine dans un large domaine de pH (6-10). L'espèce $\text{Ni}(\text{His})_2\text{H}_{-1}$ est minoritaire dans la fourchette de pH que nous avons sélectionné.

II- Spectroscopie UV-Visible

L'évolution, en fonction du pH , des spectres électroniques du nickel(II) mis en présence d'histidine, est représentée sur la figure 48. Les différents résultats spectroscopiques sont consignés dans le tableau 30.

Les travaux antérieurs révèlent que l'histidine forme des complexes de structure octaédrique avec le nickel(II) [122, 125].

Les transitions d-d de ces complexes octaédriques sont caractérisées un faible coefficient d'extinction d'absorption molaire [126, 127]. Nos propres mesures, réalisées entre 350 nm et 760 nm, confirment ces travaux. Les spectres sont constitués de deux bandes qui apparaissent, l'une dans la région allant de 354 nm à 391 nm, l'autre correspond à des longueurs d'ondes comprises entre 555 nm et 655 nm. Ces deux transitions sont caractéristiques d'une structure octaédrique autour du nickel(II). Les valeurs des longueurs d'onde indiquent que la coordination du nickel(II) implique à la fois de l'oxygène et de l'azote.

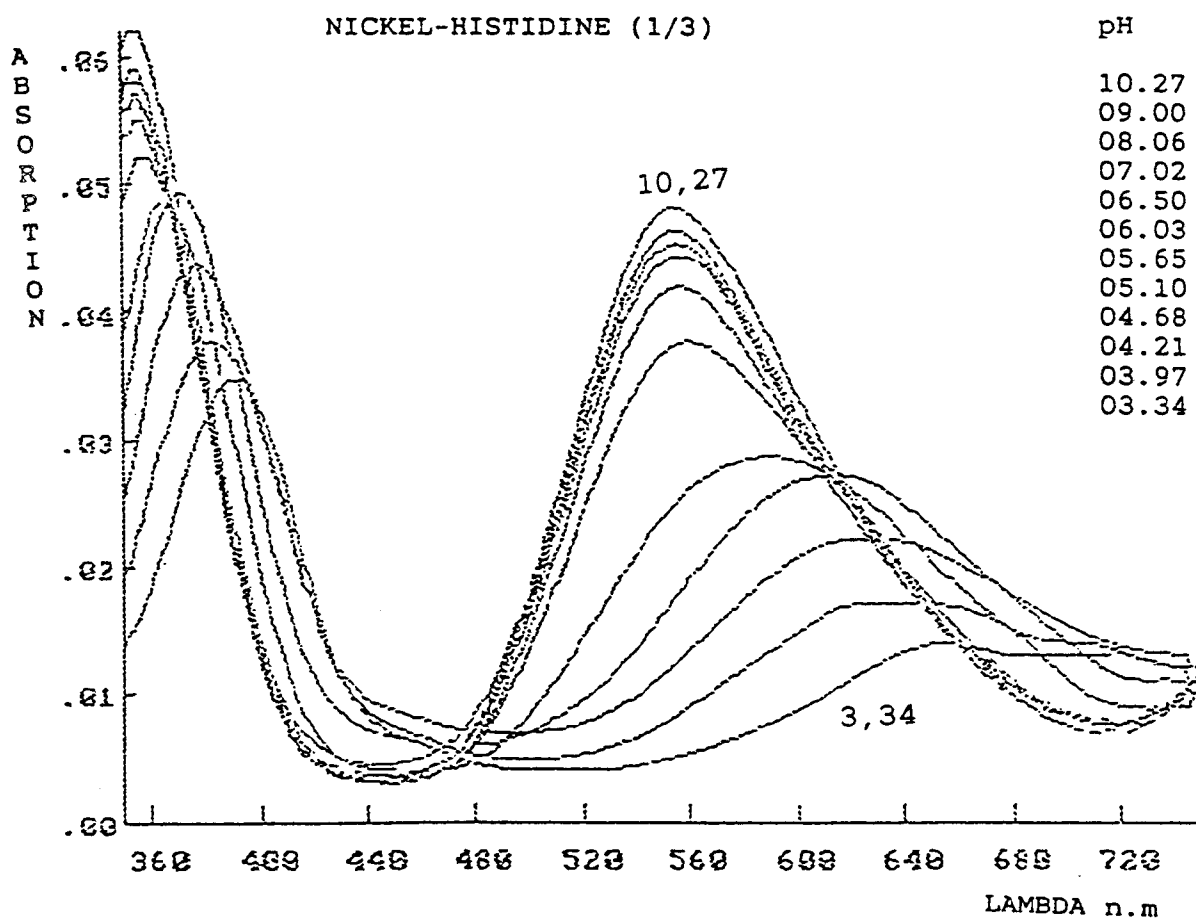
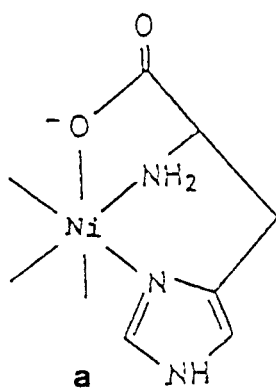


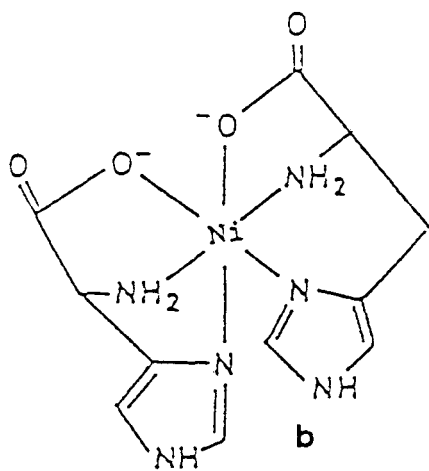
Fig 48 : Spectres électroniques
du système Ni(II)-histidine.

pH	λ_{\max} nm	ϵ_{\max} (l $\text{mole}^{-1}\text{cm}^{-1}$)
3,65	390	9
	655	3
3,97	388	9
	639	4
4,21	375	11
	628	5
4,68	371	12
	615	7
5,10	366	12
	592	7
5,65	358	13
	561	10
6,03	356	14
	556	11
6,50	355	14
	556	12
7,02	355	14
	557	11
7,63	355	15
	555	11
8,06	354	15
	555	12
8,58	354	14
	555	12
9	354	14
	555	12
9,5	354	15
	554	12
9,85	354	16
	555	12
10,27	354	16
	555	12

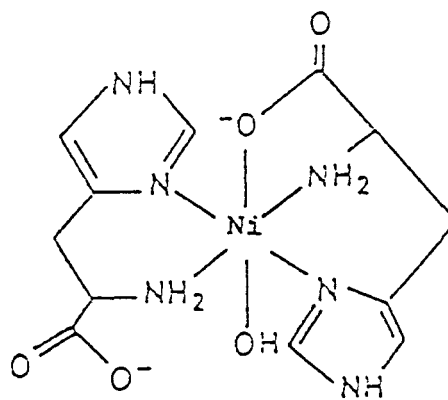
Tableau 30 : Résultats de spectroscopie électronique relatifs au système Nickel(II)-histidine.



NiL



NiL₂



NiL₂H₋₁

Figure 49

III- Mode de Coordination

Pour le complexe NiHis, nous proposons une structure où l'histidine est tridentée (fig 49-a). Le complexe NiHis est constitué de deux cycles chélate très stables. Le premier à cinq chaînons, fait intervenir l'oxygène du groupement carboxylique et l'atome d'azote de la fonction amine terminale. Le second, à six atomes, implique les deux atomes d'azote de la fonction amine terminale et du cycle imidazolique.

Le complexe Ni(His)₂ (fig 49-b) a une géométrie octaédrique régulière [128]. Les molécules d'histidine sont coordonnées au nickel(II) par l'atome d'oxygène du groupement carboxylique et par les atomes d'azote du cycle imidazolique et de la fonction amine terminale.

L'espèce Ni(His)₂H₋₁ est formée à partir de la précédente par substitution d'un groupement carboxylate par un fragment hydroxyle en position apicale (fig 49-c).

B- SYSTEME NICKEL(II)-HISTAMINE

Nous avons étudié ce système par potentiométrie et par spectroscopie UV-Visible.

I- Potentiométrie

L'exploitation de nos mesures nous conduisent aux résultats consignés dans le tableau 31 (fig 50).

La complexation débute à partir de pH = 5. L'espèce NiHist atteint une teneur maximum de 50% de métal à pH = 6,5. L'espèce Ni(Hist)₂ est majoritaire avec 60% de nickel à pH = 7,5. A pH = 9, 80% du nickel est engagé dans le complexe Ni(Hist)₃.

En ce qui concerne la valeur des constantes de stabilité des trois complexes mononucléaires simples NiHist,

$\text{Ni}(\text{Hist})_2$, et $\text{Ni}(\text{Hist})_3$ du nickel(II) avec l'histamine, nos résultats sont en bon accord avec ceux de la littérature [128,129,130]. Toutefois il faut remarquer que A. Gergely, T.Kiss, et I Sovago [106] ont suggéré l'existence d'un complexe protoné $\text{Ni}(\text{Hist})\text{H}$, pouvant atteindre, dans leurs conditions expérimentales, un pourcentage de 5%. Nous n'avons pas pu quant à nous le mettre en évidence. G. Berthon et A. Kayali [112] ont par ailleurs évoqué la formation des espèces hydroxylées $\text{Ni}(\text{Hist})\text{H}_1$ et $\text{Ni}(\text{Hist})\text{H}_3$ en milieu basique.

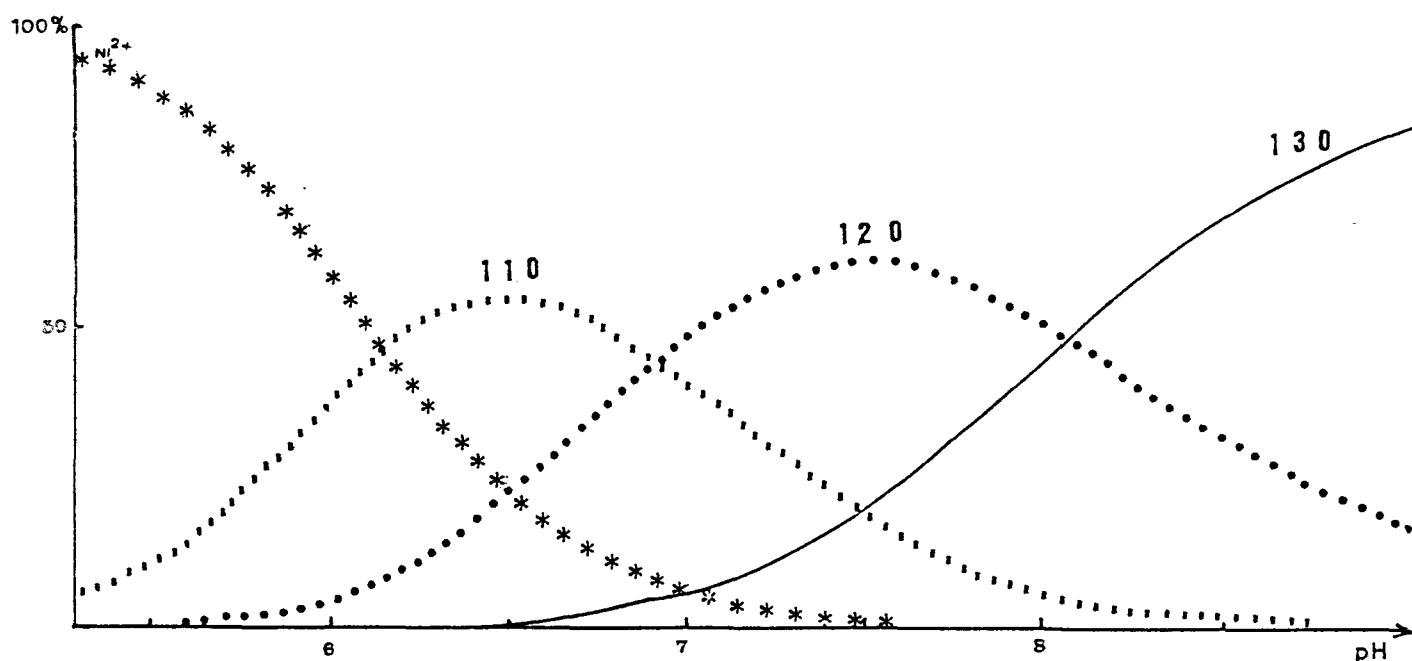


Fig 50 : distribution des espèces,
dans le système Ni(II) -histamine en fonction du pH.

$\text{Ni}(\text{Hist})_x \text{H}_z$	1 1 0	1 2 0	1 3 0
$\log\beta_{\text{Ni}(\text{Hist})_x \text{H}_z}$	8,92	11,13	15,1
dev.standart	0,06	0,04	0,02

Tableau 31 : Valeurs des constantes de formation
des complexes $\text{Ni}(\text{Hist})_x \text{H}_z$

I- Spectroscopie électronique

Les résultats issus des spectres enregistrés dans les domaines U.V. et Visible (figure 51) sont consignés dans le tableau 32. Ils prouvent l'existence d'espèces octaédriques (apparition d'un épaulement entre 350 nm et 400 nm et transition d'énergies plus faibles vers 600 nm).

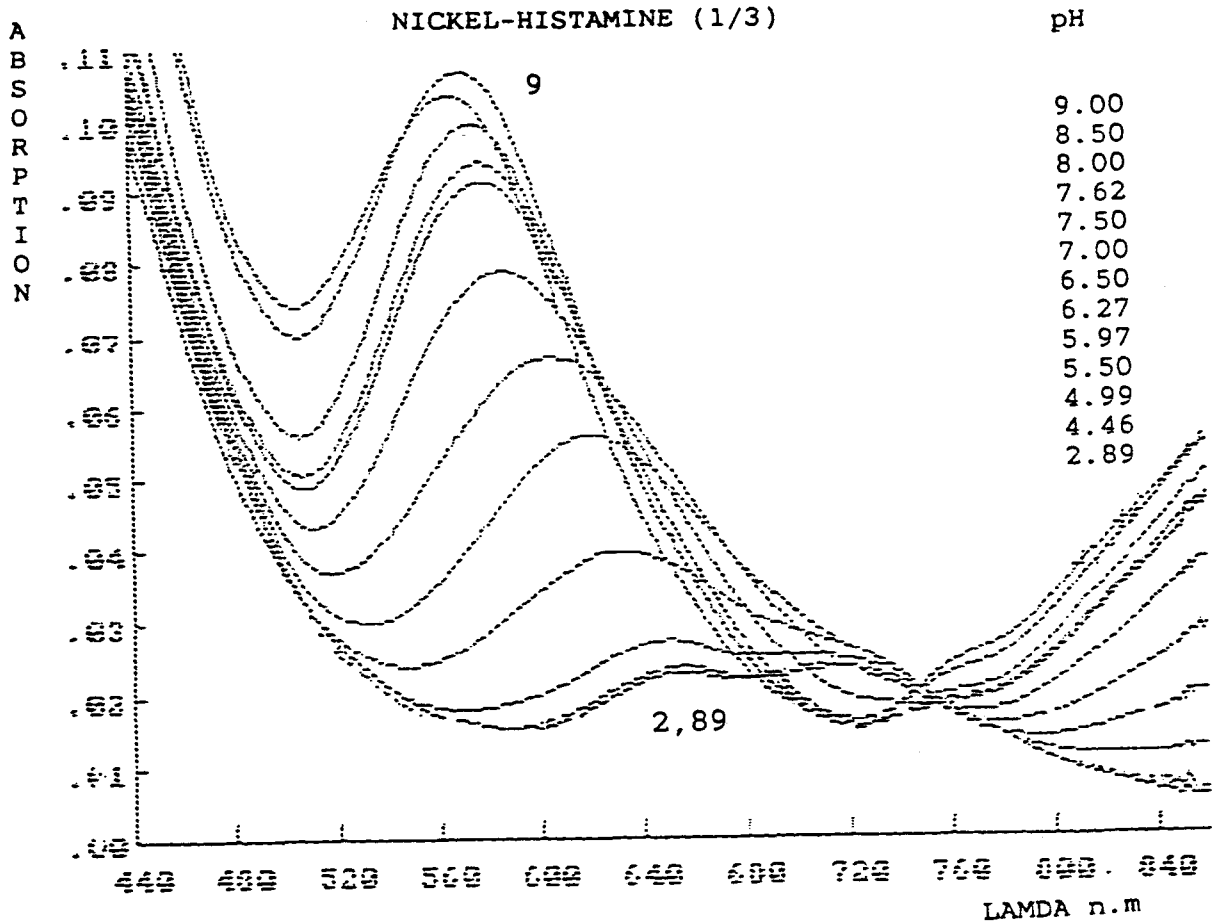


Fig 51 : Représentation, en fonction du pH, des spectres d'absorption électronique du système Ni(II)-histamine.

Dans la région de transfert de charge, on observe une transition centrée à 290 nm qui pourrait être attribuée au transfert de charge de N^- vers le nickel(II).

pH	λ_{\max} nm	ϵ_{\max} (l mole ⁻¹ cm ⁻¹)
4,99	290 673	145 3
5,50	291 632	145 4
5,97	292 619	146 6
6,27	292 619	146 6
6,50	295 602	150 7
7	293 589	151 8
7,50	293 586	152 8
7,62	291 574	157 10
8	290 572	163 10
8,50	293 569	179 11
9	291 567	180 11

Résultats spectroscopiques (UV-Vis)
du système du nickel(II)-histamine.

III- Mode de Coordination

L'espèce NiHist est formée par coordination de l'histamine au nickel(II) par les atomes d'azote du cycle imidazolique et la fonction amine terminale (fig 52-a).

L'espèce Ni(Hist)₂ est un complexe à quatre azotes (deux azotes de type imidazoliques et deux de type amines terminales) (fig 52-b).

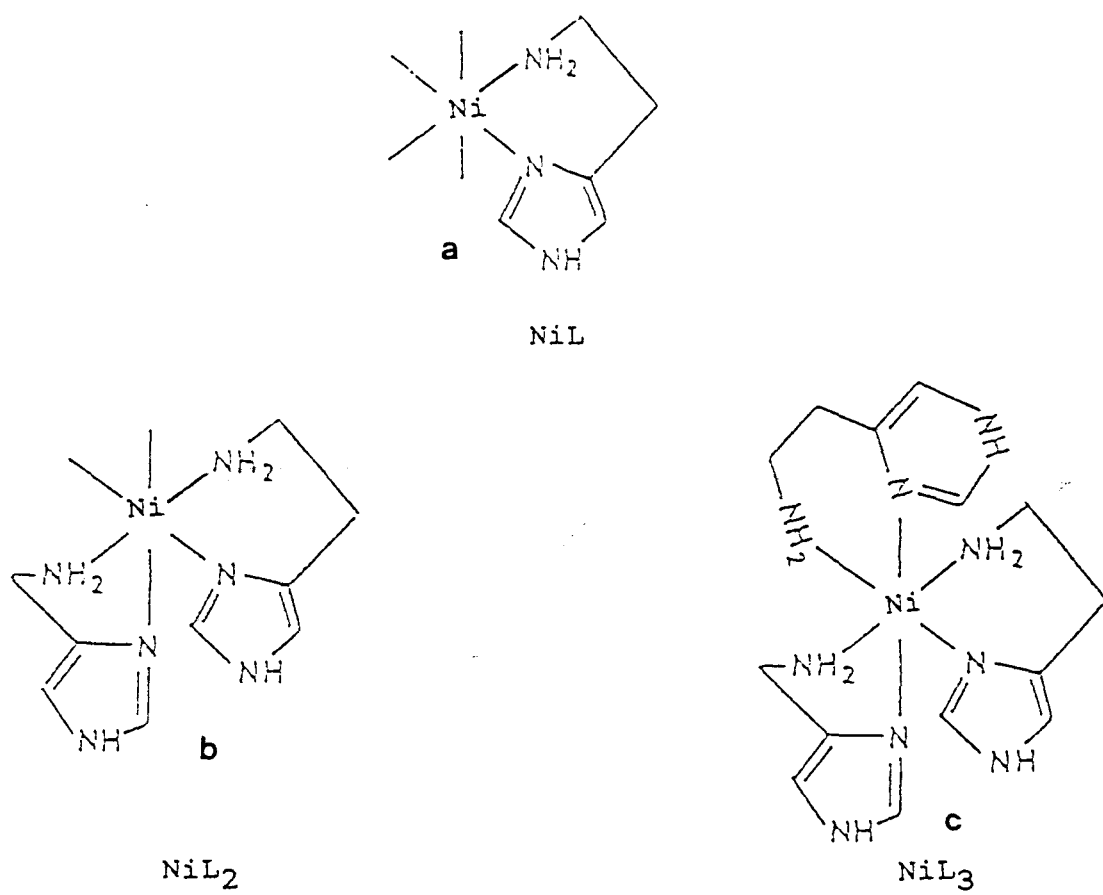


Figure 52

Le complexe à six azotes $\text{Ni}(\text{Hist})_3$ est formé par coordination des trois azotes des cycles imidazoliques et des trois azotes des fonctions amine N - terminale (fig 52-c).

C- SYSTEME NICKEL(II)-HISTAMINE-FAMOTIDINE

Ce système prend en compte les résultats obtenus pour chacun des deux systèmes binaires. Nous avons réalisé cette étude par potentiométrie, par polarographie et par spectroscopie électronique.

I- Potentiométrie

Les courbes de neutralisation sont enregistrées pour des rapports $\text{Ni(II)/Histamine/Famotidine}$ 1/3/2. Les valeurs des constantes de stabilité sont consignées dans le tableau 35. Nous constatons la formation de trois complexes mixtes NiHistFam , NiHistFamH_1 et NiHistFamH_2 , et des deux espèces NiHist et NiFam . Les courbes de répartition des espèces sont représentées sur la figure 53 et les valeurs des constantes de formation des différentes espèces sont répertoriées dans le tableau 33.

Le pH de début de complexation est voisin de 5. Les espèces NiHist et NiFam ont des pourcentages respectifs n'excédant pas 20% et 15% des teneurs en métal. L'espèce ternaire NiHistFam atteint son apogée à $\text{pH} = 6,3$ A cet endroit les espèces binaires ont totalement disparue.

Espèces	$\log \beta$
NiHistFam	10,46 (0,03) ^a
NiHistFamH_1	3,74 (0,02) ^a
NiHistFamH_2	-3,28 (0,06) ^a

Tableau 33 : Valeurs des constantes de stabilité du système NiHistFamH_z (a : déviation standard)

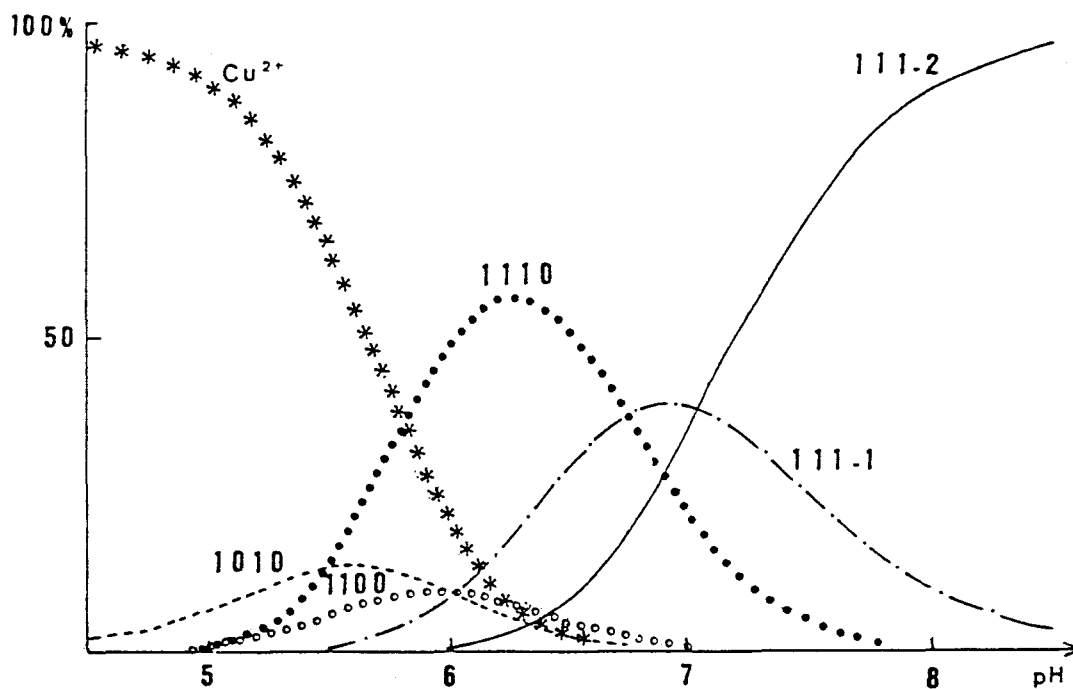


Fig 53 : distribution des espèces NiHistFamH_z

La formation des espèces NiHistFamH₁ et NiHistFamH₂ débute respectivement à pH = 5,5 et pH = 6. Il serait logique de prévoir la formation de l'espèce NiHistFamH₂ à partir de NiHistFam par l'intermédiaire du complexe minoritaire NiHistFamH₁.

II- Polarographie

L'étude polarographique, réalisée à pH = 7 et pH = 8, pour une force ionique de 0,5 en KCl, montre bien la présence des systèmes ternaires puisque les différents polarogrammes des figures 54 et 55, correspondants aux deux systèmes binaires Nickel - Famotidine et Nickel - Histamine sont différents de celui associé au système ternaire Nickel - Histamine -Famotidine.

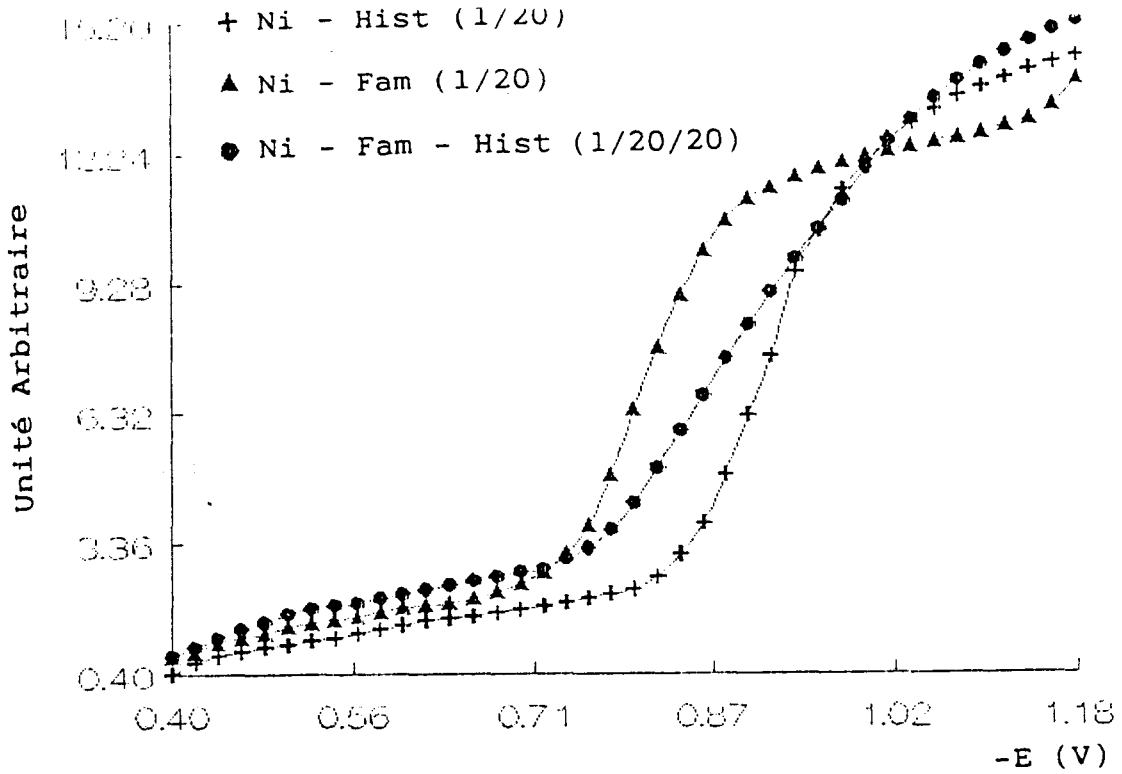


Fig 54 : Polarogrammes du Ni(II) à pH = 7 :

- a) avec l'histamine,
- b) avec la famotidine,
- c) avec l'histamine et la famotidine.

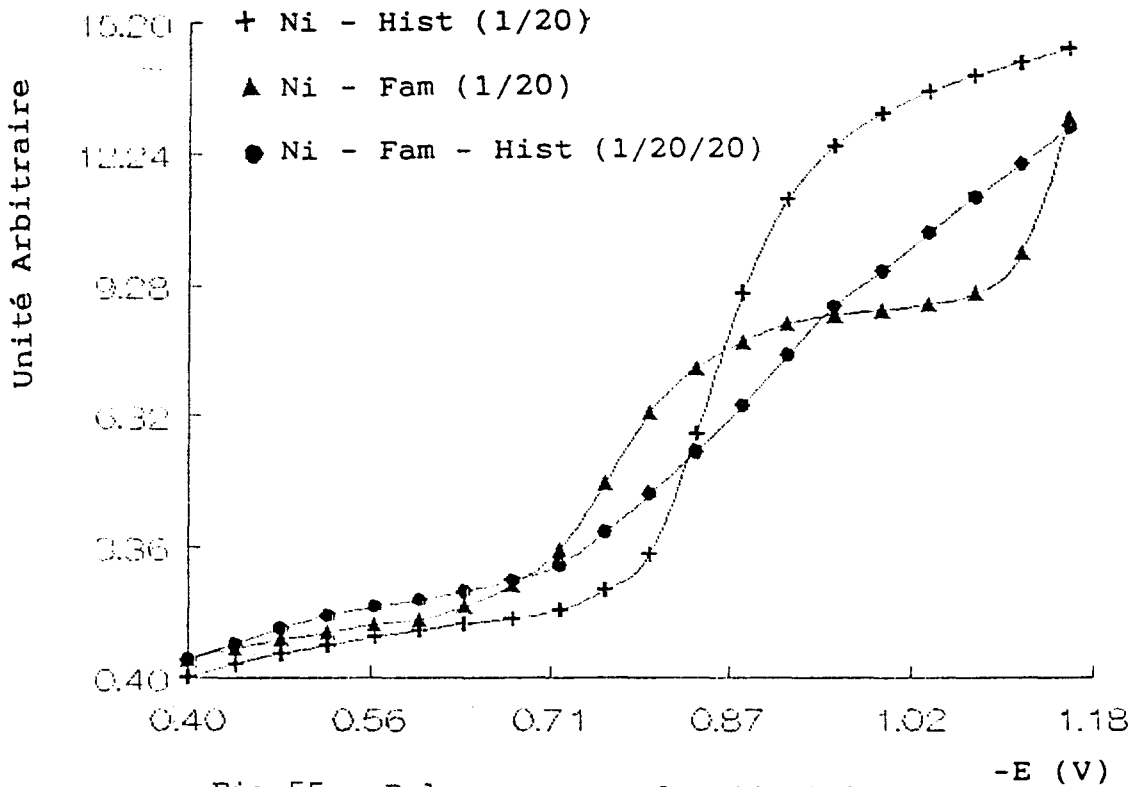


Fig 55 : Polarogrammes du Ni(II) à pH = 8 :

- a) avec l'histamine,
- b) avec la famotidine,
- c) avec l'histamine et la famotidine.

III- Spectroscopie électronique

L'étude spectroscopique est réalisée avec des rapports, métal/ ligands, identiques à ceux utilisées lors de la potentiométrie .

Les résultats apparaissent sur la figure 56 ainsi que dans le tableau 34. Ils montrent que la complexation débute vers pH = 5. Dans la fourchette de pH comprise entre 4,94 et 8,10, on constate que la longueur d'onde du maximum de la transition dans le visible évolue de 653 nm à 565 nm. Elle s'accompagne d'une variation du coefficient d'extinction molaire ϵ de 4 à 17 l mole⁻¹ cm⁻¹. On peut en déduire que la complexation entre le nickel, l'histamine, et la famotidine existe et que le nickel(II) y est impliqué dans une structure octaédrique.

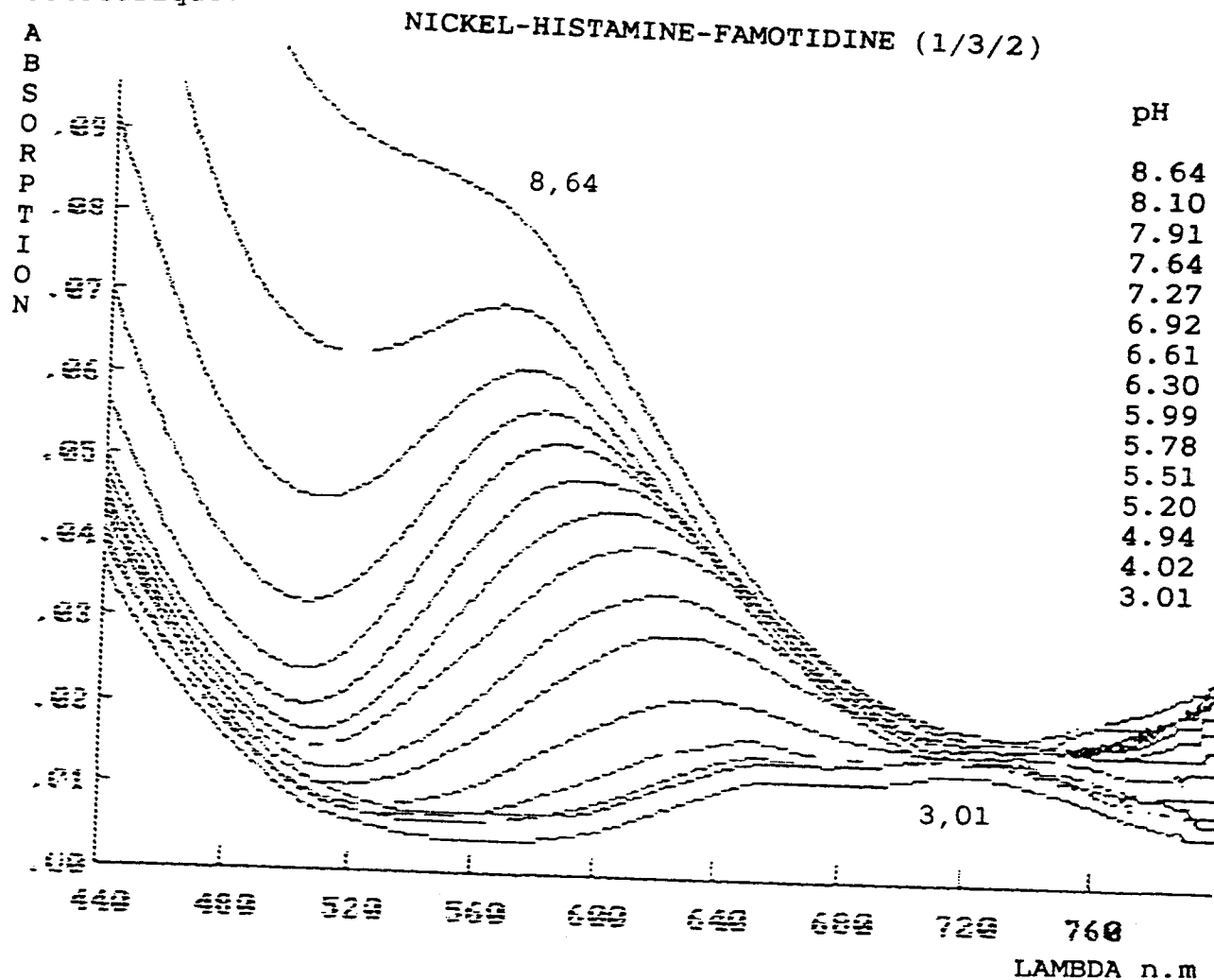


Fig 56 : Spectres d'absorption électronique des transitions d - d du Ni(II) en présence d'histamine et de famotidine.

pH	λ nm	ϵ (l mole ⁻¹ cm ⁻¹)
2,13	721 661	4 3
2,57	718 661	4 3
3,01	718 662	4 3
3,56	717 662	4 4
4,02	718 650	4 4
4,61	718 656	4 4
4,94	717 653	4 4
5,20	650	4
5,51	636	6
5,78	625	7
5,99	619	9
6,30	615	10
6,61	606	11
6,92	593	12
7,27	587	13
7,64	580	14
7,91	574	15
8,10	565	17

Tableau 34 : Résultats de spectroscopie électronique
du système nickel(II) - famotidine - histamine

D- Système Nickel(II) Histidine Famotidine

Nous avons effectué l'étude de ce système de la même manière que précédemment, en utilisant la potentiométrie et la spectroscopie d'absorption.

I- Potentiométrie

L'étude potentiométrique a été réalisée en utilisant des rapports Ni/His/Fam de 1/3/2 et 1/3/3. Les résultats apparaissent sur la figure 57 et dans le tableau 35. Ils impliquent l'existence de deux complexes ternaires NiHisFam et NiHisFamH₂.

La formation du complexe ternaire NiHisFam est initiée à partir de pH = 4. Nous avons vu qu'à ce pH dans les systèmes binaires, Ni(II)-Hist et Ni(II)-Fam, les espèces NiHis et NiFam commencent à se former. Elles atteignent leur teneur maximum respective de 70% et 65% de métal à pH = 5 et pH = 7,5. Dans le cas du mélange ternaire, l'espèce NiFam n'apparaît pas et le complexe NiHis n'est présent qu'en faible pourcentage aux alentours de pH = 4,8. Le complexe ternaire NiHisFam culmine avec 75% de teneur en nickel(II) à pH = 5. L'écriture la plus raisonnable pour cette espèce devrait être NiHis(FamH)H₁, car elle se forme avant que ne se produise la déprotonation de l'azote du cycle thiazolique. La concentration de l'espèce NiHis(FamH)H₁ commence à décroître à partir de pH = 5, permettant la formation du complexe NiHisFamH₂. A pH 6,5, 100% du nickel(II) est engagé dans cette espèce.

Espèce	log β
NiHisFam	13,70 (0,02) ^a
NiHisFamH ₂	2,85 (0,02) ^a

Tableau 35 : Valeurs des constantes de formation
du CuHisFamH₂ (a : déviation standard)

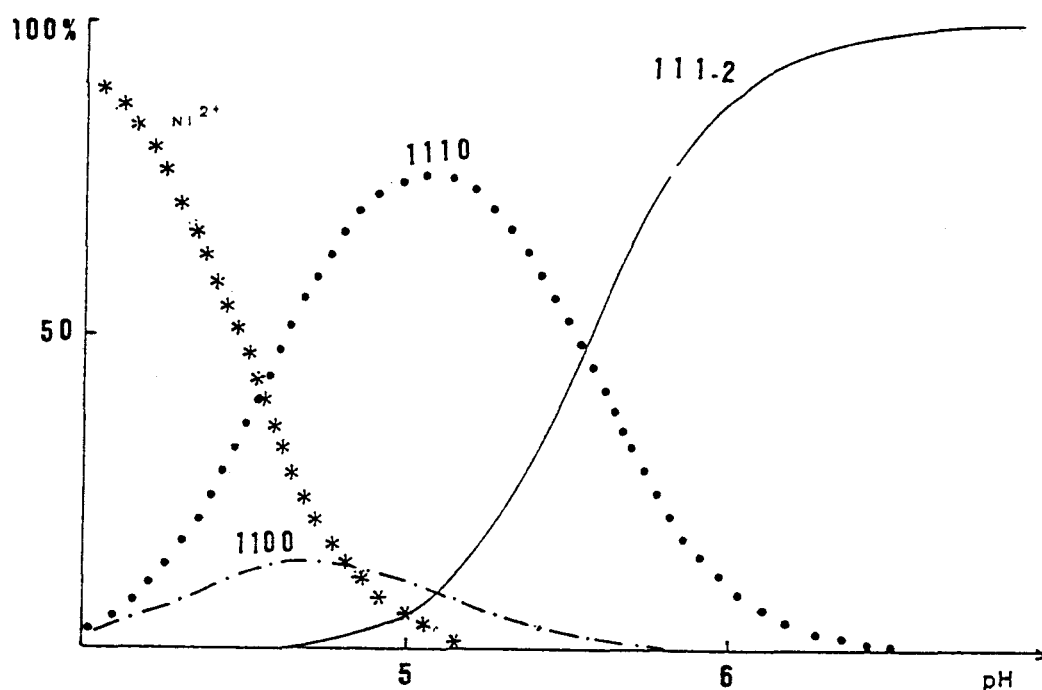


Fig 57 : Répartition des espèces,
en fonction du pH, dans la système
Ni(II) - histidine - famotidine.

A pH = 4,97 , on observe deux bandes, l'une à 367 nm attribuable à la transition ${}^3A_{2g} \rightarrow {}^3T_{1g}(P)$, l'autre à 605 nm que l'on associe à la transition ${}^3A_{2g} \rightarrow {}^3T_{1g}(F)$. Ces deux transitions sont caractéristiques d'un environnement octaédrique autour du nickel(II). Les valeurs des longueurs d'ondes correspondant au maximum d'absorption suggèrent que le nickel est lié à des azotes.

II- Spectroscopie électronique

L'évolution, en fonction du pH du spectre électronique dans la région U.V. et Visible, du nickel(II) en présence d'histidine et de famotidine (fig 58), fait apparaître un déplacement de la longueur d'onde du maximum d'absorption vers les grandes énergies, s'accompagnant d'une augmentation du coefficient d'absorption molaire ϵ (tableau 36).

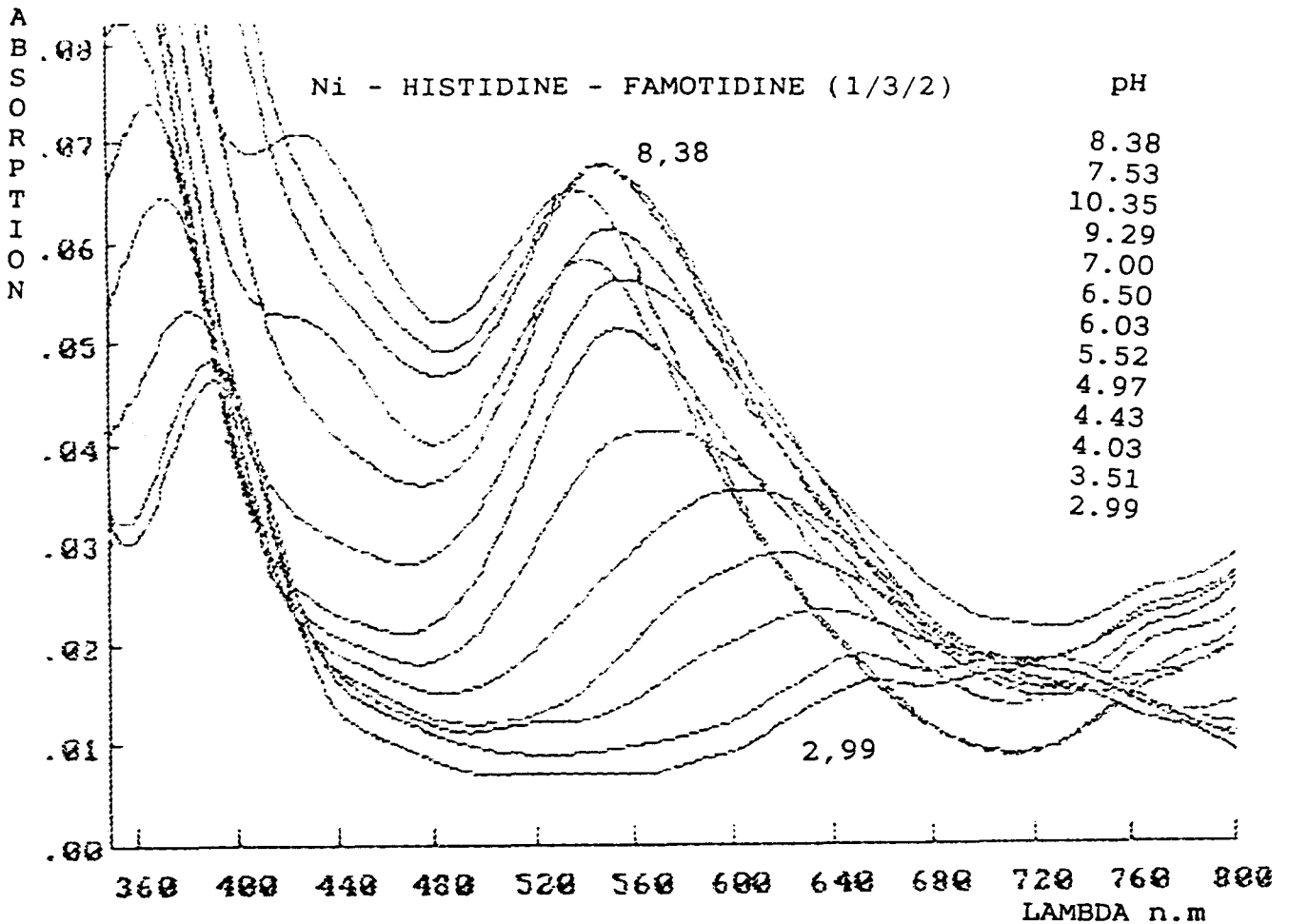


Fig 58 : Spectre d'absorption électronique,
du système Ni(II) - histidine - famotidine

Dans la gamme de pH s'étendant de 6 à 8,4, une seule bande existe dont le maximum est situé vers 550 nm. Elle est dotée d'un faible coefficient d'absorption molaire de l'ordre de $14 \text{ l mole}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. On peut l'attribuer à l'intervention du soufre dans le mode de coordination faisant déjà intervenir des azotes. Au delà de pH = 8,4, une bande vers 420 nm ($\epsilon < 20 \text{ l mole}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) apparaît. Celle - ci indique une structure octaédrique autour du nickel(II).

pH	λ_{\max} nm	ϵ_{\max} (l mole ⁻¹ cm ⁻¹)
2,57	391 718	12 4
2,99	391 718	12 4
3,51	390 716	12 5
4,03	381 636	14 6
4,43	371 620	17 6
4,97	367 605	19 9
5,52	356 571	21 10
6,03	559	14
7,00	552	15
7,353	548	17
8,38	547	14
9,29	419 542	13 15
10	425 536	18 17

Tableau (36) : U.V et visible du système Ni(II) -
famotidine - histidine.

Conclusion

La coordination de la famotidine avec le nickel(II) est activée soit en présence de l'histidine, soit en présence de l'histamine. on pourraient expliquer cela par des interactions intramoléculaires ligand - ligand. Les complexes ternaires formés entre le nickel, la famotidine, et l'histamine sont beaucoup plus stables que ceux du système nickel(II), famotidine, histidine. ceci est dû à l'effet stérique moins important dans le cas de l'histamine comparé à l'histidine. Nos résultats montrent que l'histidine et l'histamine ne se coordonnent pas de la même manière dans les deux systèmes ternaires avec le nickel. D'autres auteurs sont arrivés aux mêmes conclusions en étudiant respectivement les systèmes ternaires du nickel(II) - histamine et du nickel(II) - histidine en présence d'un même autre ligand[105].

CONCLUSION

Ce travail consiste en l'étude de l'interaction des ions métalliques avec la famotidine. Cette dernière inhibe les récepteurs H₂ de l'histamine.

Les méthodes électrochimiques : potentiométrie et polarographie permettent la détermination des constantes de stabilité des différentes espèces. La spectroscopie ultraviolette et visible, le dichroïsme circulaire et la résonance paramagnétique électronique interviennent pour caractériser l'environnement chimique de l'ion métallique complexé.

Nous avons montré que la famotidine, se complexe avec l'ion cuivrique y compris à des pH inférieurs à 2. On observe la formation de cinq espèces majeures stables Cu(FamH)H₋₁; Cu(FamH)₂H₋₂; Cu(Fam)₂H₋₁; Cu(Fam)₂H₋₂; Cu(FamH₋₁)(FamH₋₂). Les deux premiers complexes correspondent à la fixation de l'ion cuivrique sur les azotes, N¹⁵ de l'amide et N¹⁸ du sulfamide. Cu(fam)₂H₋₁ résulte de la coordination d'une molécule de famotidine au cuivre par l'azote N¹⁵ de l'amide, l'azote N³ du thiazole et le soufre sous forme thioether S¹¹ en position apicale, et d'une autre molécule de famotidine par l'azote N³ thiazolique et le soufre thioether S¹¹ en position apicale. L'espèce Cu(Fam)₂H₋₂ est issue de Cu(Fam)₂H₋₁ après fixation de l'azote N¹⁵ de l'amide de la deuxième molécule. Les sites de complexation dans le complexe Cu(famH₋₁)(FamH₋₂) sont l'azote N¹⁵ de l'amide, le soufre sous forme thioether S¹¹ et l'azote N³ du thiazole de la première molécule de famotidine, et l'azote N¹⁵ de l'amide, l'azote N³ thiazolique et l'azote N⁸ guanidinique de la seconde molécule de famotidine.

La famotidine se complexe avec le nickel (II) dans une zone de pH comprise entre 5 et 9, pour former deux espèces moins stables qu'avec le cuivre, Ni(fam) et Ni(Fam)₋₂. L'ion nickel (II) s'est fixé sur l'azote N³ thiazolique pour former

Ni (fam) et par déprotonation de l'azote N⁸ de la guanidine et de l'azote N¹⁵ de l'amide, on a formation de Ni(Fam)H₂.

Une étude préalable des systèmes binaires Cuivre(II) histidine, Cuivre(II) - histamine, Nickel (II) - histidine, et Nickel (II) - histamine, s'est révélée nécessaire avant d'aborder l'étude des systèmes ternaires de la famotidine avec chacun de ces binaires.

L'étude statistique des systèmes cuivre - histidine - famotidine et cuivre - histamine - famotidine, indique un effet stabilisant pour les espèces CuHisFam et CuHistFam. La complexation dans les systèmes ternaires avec le cuivre s'initialise de la même manière que dans le cas du système cuivre - famotidine. A pH inférieur à 4, seules les espèces Cu(fam) et Cu(Fam)₂ existent en pourcentage appréciable. Ceci montre que, malgré "l'avidité" de l'histamine et l'histidine vis à vis des ions métalliques et en particulier les ions cuivriques, aucun de ces deux ligands n'a pu enlever le cuivre de la famotidine.

Cette grande stabilité des différentes espèces, dans le cas des systèmes binaires et dans celui des systèmes ternaires, laisse penser que la présence de la famotidine dans le milieu biologique pourrait avoir une influence considérable sur la teneur des ions métalliques.

Les espèces communes aux deux système cuivre - cimétidine et cuivre - famotidine sont plus stables dans le deuxième système que dans le premier. Par conséquent, les alliages de la famotidine avec le cuivre pourraient être plus intéressants que ceux de la cimétidine avec le cuivre.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

- 1- B. Sarkar in " *Biological Aspects of Metals and Metal-Related Diseases*" Raven Press, Ed., New York, Chapitre 3, (1983).
- 2- B. Sarkar, in *Nickel Toxicology* (Brown, S.S. and Sinderman .F.W., Jr., Eds.) pp. 81 - 84, Academic Press New York, (1980)
- 3- A. S. Prasad, Abbasi, A. and Ortega, J., in " *Zinc Metabolism : Current Aspects in Health and Disease*"; Brewer, G. J., Prasad, A. S., Eds.; Alan R. Liss : New York, pp. 211 - 236, (1977).
- 4- G. J. Brewer, Schoemaker, E. B.; Leichtman, D. A.; Kruckerg, W. C.; Brewer, L. F.; Meyers, N. in " *Zinc Metabolism : Current Aspects in Health and Disease*"; Brewer, G. J., Prasad, A. S., Eds.; Alan R. Liss : New YORK, pp. 241 - 254, (1977).
- 5- H. Sigel, " *Biological Action of Metal Ions*", Vol. 6 Ed.; Marcel Dekker : New York, (1976).
- 6- T. G. Albers, J. P. V. Houtman and B. Makkink, : *Trace Elements in Medicine*. 5, p. 144, (1988).
- 7- P. H. Gitlitz, F. W. Sunderman Jr., P. J. Goldblatt. *Toxicol. Appl. Pharmacol*, 34, p. 430, (1975).
- 8- J. sawicka, N. Youyou, J. Swiatek, P. Decock, H. Kozlowski, D. Blondeau, and I. Lenormand, : *J. Inorg. Biochem.*, 44, pp. 117 - 125, (1991).
- 9- B. L. Carson, Ellis, H. V. III, and McCann, J. L. *Toxicological and Biological Monitoring of Humans* . Lewis Publishing Co.: Chelsea, Mi, pp. 93 - 98 (1987).
- 10- O. Epstein, and Sherlock, S. : Is Wilson's Disease Caused by a Controller Genemutation Resulting in Perpetuation of the Fetal Mode of Copper Metabolism into Childhood, *Lancet*, 1, p. 303, (1981).
- 11- D. Lee, G. J. Brewer and Y. Wang, *J. Lab. Clin. Med.*, 14, pp. 639 - 645. (1989).
- 12- J. M. Walshe, : *J. Brit Hospital Med*. 91, p. 248, (1970).
- 13- J. M. Walshe, *lancet*, 2, p. 1401, (1969).
- 14- P. Decock and B. Sarkar : *Can. J. Chem.* Vol. 65 p. 2807, (1978).
- 15- A. Cole, P. M. May and D. R. Williams, *Agents and Actions* 1113, pp. 296 - 305, (1981).
- 16- T. Alemdaroglu, and G. Berthon, *Inorg. Chim. Acta Bioinog. Chem.* 56, pp. 115 - 125, (1981).

- 17- T. Alemdaroglu, and G. Berthon, *Bioelectrochem. Bienerg.* 8, pp. 49 - 62, (1981).
- 18- G. Berthon, M. Piktas, and M. J. Blais, *Inorg. Chim. Acta*, 93, pp. 117 - 130, (1984).
- 19- Saad Bouhsina, *Nouvelle Thèse en Spectrochimie*, Lille, 7 décembre, (1991).
- 20- H. Sigel "Amino Acids and Derivatives as Ambivalent Ligands", Eds.; Marcel Dekker, Volume 9, New York, (1979).
- 21- L. D. Pettit, and Hefford, R. J. W. : *Met. Ions. Biol. Syst.* 9, p. 173, (1979).
- 22- L. D. Pettit, and Swash, J. M. : *J. Chem. Soc., Dalton. Trans.* p. 588, (1976).
- 23- J. R. J. Sorenson, *J. Med. Chem.*, 19. p. 135, (1976).
- 24- B. Sarkar : *Met. Ions. Biol. Syst.* 12. p. 233, (1981).
- 25- S. T. Chow, and McAnliffe, C. A. : *In Progress in Inorganic Chemistry*, Lippard, S. J. Ed., Vol.19. Wiley, New York, (1975).
- 26- A. J. Murgu, N. P. Plotnikoff, R. E. Faith. *Neuropeptides* 5. p. 367, (1985)
- 27- G. Wilke, *Angew. Chem.*, 75. p. 10, (1963).
- 28- E. D. Goldberg : *J. Geol.* (62), pp. 249 - 265, (1954).
- 29- K. B. Kranskof : *Geochim. Cosmochim Acta*(34), p. 1039, (1956).
- 30- P. M. William : "Organic Compounds in Aquatic Environnements". Ed. Dekker. New York, (1971).
- 31- A. H. Soll, *Antisecretory Drugs: Cellular Mechanisms of Action. Aliment. Pharmacol. Ther.* 1, pp. 77.89, (1987).
- 32- A. J. Sheperd-Rose, Pendelton R. G. Studies on the H₂. Recepteur Antagonism of M. K-208 in Isolated Rabbit Gastric Glands. *Eur. J. Pharmacol*, 106, pp. 423 - 426, (1984).
- 33- D. D. Perrin, *Nature*, 184, 1868, (1952).
- 34- J. L. Parrot. *Ann. Anesth. Franç.*, 18, (7-8), pp. 685, (1977).
- 35- P. H. Guth and C. F. Code : *Gastroenterology*, 74, p. 622, (1978).
- 36- S. Sundar, Cimétidine and Joint pain, *Med. J. Austr.* 1 (2), 98, (1978).

- 37- R. B. Martin and R. Mathur : *J. Am. Chem. Soc.* p. 1065 - (1965)
- 38- A. Shirazi, M. Barbush, S. Guosh and D. W. Dixon : *Inorg. Chem*, pp. 2495 - 2502, (1985).
- 39- P. A. Tenussi et A. Vitagliand, *J. Am. Chem. Soc.*, 97, 1572, (1975).
- 40- H. Sigel et D. B. McCormick, *J. Am. Chem.Soc.*, 93 , p. 2041, (1971).
- 41- H. Iwing et R. J. P. Williams, *Nature*, 162, p. 746, (1968), et *J. Chem. Soc.*, p. 3192, (1953).
- 42- P. M. May et R. A. Bulma, " *Progress in Medicinal Chemistry*", G. P. Euis et G. G. West(Ed.) Elsevier Science Publishers, New York, 20, p. 225, (1983).
- 43- F. J. G. et H. Rossotti:"*The Determination of Stability Constants*". Mc Graw-Hill Book Compagny. Inc., New York, Toronto, London, (1961).
- 44- IUPAC, *Act. Chim., Suppl. 6*, (1985).
- 45- G. N. Lewis, *Proc. Am. Acad.*, 13, p. 59, (1907).
- 46- P. Gans, A. Sabatini and A. Vacca, *Inorg. Chim. Acta*, 18, 238, (1976).
- 47- P. Gans, A. Sabatini and A. Vacca : *J. Chem. Soc. Dalton Trans*, 1196, (1985).
- 48- H. Sigel. : *Inorg. Chem.* 19, p. 1411, (1980).
- 49- P. K. Bhattacharya : *J. Sci. Ind. Res. (Indian)*. 40. p. 382, (1981).
- 50- B. E. Ficher, Prij's. B and H. Sigel : *J. Am. Chem. Soc.* 99. p. 4489, (1977).
- 51- R. P. Martin, M. M. Petit - Ramel et J. P. Scharf, "*Metal Ions in Biological System*" Vol 2, H. Sigel .Ed., M. Dekker. New York, (1973).
- 52- H. Sigel, *Angew. Chem. Int. Edit.*, 14. p. 394, (1975).
- 53- V. S. Sharma. and J. Schubert. *J. Chem. Educ.*, 46. p. 506 (1969).
- 54- J. Schubert. and Sharma. V. S. *J. Chem. Educ.* 46. p.506, (1969).
- 55- R. D. Gillard, H. M. Irving. and L. D. Pettit, *J.Chem. Soc. (A)*, p. 673, (1968).

- 56- M. R. Ullah. and P. K. Bhattacharya, *Indian. Acad.Sci (Chem. Sci.)*, Vol. 102, N°4, August , pp. 513 - 519, (1990).
- 57- H. Sigel, "Metal Ions in Biological Systems" Vol. 2, H.sigel. Ed., M. Dekker, New York, 54 (1973).
- 58- H. Sigel.: *Angew. Chem. (Internat.Edit.)* 14, p. 394, (1975).
- 59- G. Ostacoli : *In Bioenergetics and Thermodynamics : Model Systems*, D. Reidl Publ., (1980).
- 60- S. K. Shah, and Gupta, C. M. : *Talanta* 27, p. 823, (1980).
- 61- I. Sovago. and Gergely. A. : *Inorg. Chem. Acta.* 37,p. 233, (1979).
- 62- A. Gergely, : *Inorg. Chem. Acta.* 56, p. L75, (1981).
- 63- K. Prasard. , Rao. A. K., and Mohan. M . S. : *J. Coord. Chem.* 16, p. 251, (1987)
- 64- K. Prasard, Mohan. M. S., and Bathna; H. B . : *J. Coord. Chem.* 17 , P. 63, (1988).
- 65- O. Yamanchi, and Odani. A. : *Inorg. Chim. Acta* 100, p. 165, (1985).
- 66- A. Gergely, and Farkas. E. : *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* p. 321, (1982).
- 67- A. Odani, and Yamanchi. O. : *Inorg. Chim. Acta* 93, p. 13 (1984).
- 68- H. Stuart. Laurie and Colin James. : *Inorganica Chimica Acta*, 78 pp. 225 - 228, (1983).
- 69- J. J. Lingane, *Chem. Rev.* 29, 1, (1941)
- 70- D.D. : De Ford and D. N. Hume, *J. Am. Chem. Soc.* 73, 5321, (1951).
- 71- H. Irving, in "Advances in polarography", I. S. Longmuir (Ed.), Pergamon press, Oxford, p. 49, (1960).
- 72- I. Leden, *J. phys. Chem.* 188, 160 (1941).
- 73- A. Goudot et D. Bertrand "Les Oligoéléments, Presses Universitaires de France", (1968).
- 74- H. Sigel. "Metal Ions in Biological Systems" Vol. 12. Properties of Copper, (1981).
- 75- P. Crabbe. *Application de la Dispersion Rotatoire et du Dichroïsme Circulaire Optique en Chimie Organique.* Ed. Gauthier. Villars. Paris (1968).

- 76- F. A. Cotton and P. Wilkinson, *Advanced Inorganic Chemistry*, 4th Edition Wiley Interscience New York.
- 77- H. Kozlowski, J. P. Aubert, M. Gusse, P. Chevaillier, and M. H. Loucheux - Lefebvre. *Biopolymers* 23, p. 1241, (1984)
- 78- G. Formika - Kozlowska, H. Kozlowski, and G. Kupryszewski. : *Inorg. Chim. Acta* 46, p.29, (1980).
- 79- H. Sigel, and R. B. Martin, *Chem. Rev.* 82, P. 385, (1982).
- 80- P. F. Knowles, D. Marshet, and H. W. E. Rattle. *Magnetic Resonance of Biomolecules*. John Wiley, and Sons. Ed., (1976).
- 81- G. Gran : *Acta. Chim. Scand.* 4, p. 559, (1950).
- 82- G. Gran : *Analyst*, 77, p. 661, (1952).
- 83- A. Rosengard, *Probabilités et Statistique en Recherche Scientifique*. Dunod, Paris, (1972).
- 84- F. Akrivos, M. J. Blais, J. Hoffelt, and G. Berthon : *Agents actions*, 15, p. 649, (1984).
- 85- L. D. Pettit, J. E. Gregor, and H. Kozlowski, in "Perspectives on Bioinorganic Chemistry", R. W. Hay, J. R. Dilworth and K. B. Nolan Eds., Jal Press, pp. 1 - 41, (1991).
- 86- N. Aoi, G. Matsubayashi, and T. Tanaka, *J. Chem. Soc. Dalton. Trans* , pp. 1059 - 1066, (1983).
- 87- B. Hegedus, P. Bod, K. Harsanyi, I. Peter, A. Kalman, and L. Parka8nanyi, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 7, p. 563, (1989).
- 88- H. Kozlowski, and T. Kowalik, *Inog. Nucl. Chem. Letters*, 14, p. 201, (1978).
- 89- H. Kozlowski, and T. Kowalik, *Inorg. Chim. Acta.* 34, L 231, (1979).
- 90- M. Vincent Mikowski, John A. Thich, Raymond. Solomon, and Havey J. Schugar. *J Am. Chem. Soc.* 98, p. 8344, (1978).
- 91- L. Casella : *Inorganic Chemistry*, Vol. 23, No 18, p. 2781, (1984).
- 92- E. Kimura, T. Koike, Y. Shimigu, and M. Kodama, *Inorg. Chem.*, 25, p. 2242, (1986).
- 93- F. T. Greenaway, L. M. Bromn, J. C. Dabrowiak, M. R. Thomson, and V. M. Day, *J. Am. Chem. Soc.*, 102, p. 7784, (1980).
- 94- D. R. Crow "Polarography of Metal complexes", Academic Press, New York, Ch. 4, (1969).
- 95- R. P. Martin ET L. Mosoni, *Bull. Soc. Chim.*, p. 2917, (1970).

- 96- M. Aplincourt, D. Noizet et R. Hugel, *Bull. Soc. Chim.*, 26, (1972).
- 97- Ferid Liman, U. S. T. L. "Specialité Chimie Organique et Macromoléculaire", (1987).
- 98- Ahmed Lebkiri, U. S. T. L. "Specialité Chimie Organique et Macromoléculaire", (1987).
- 99- A. Kayali, and G. Berthon : *Bioelectrochem. Bioenerg.*, 6, p. 337, (1979).
- 100- L. D. Pettit. *Pure, and Appl. Chem.*, Vol. 56, N°2, pp. 247 - 292, (1984).
- 101- R. B. Martin : *Met. Ions. Biol. System.* 9, p 1, (1979).
- 102- R. J. Sundberg, and R. B. Martin : *Chem. Rev.* 74, p. 471, (1974).
- 103- G. Formika - Kozłowska, H. Kozłowski, I. Z. Siemion, K. Sobczyk and E. Nawrocka, *J. Inorg. Biochem.* 15, 201, (1981).
- 104- P. Amico, P. G. Daniele, G. Arena, G. Ostacoli, E. Rizzarelli, and S. Sammarto : *Inorg. Chim. Acta*, 35, L383, (1979).
- 105- L. D. Pettit, and John. L. M. Swash : *J. Chem. Soc. Dalton*, p. 588, (1976).
- 106- I. Sovago, T. Kiss, and A. Gergely : *J. Chem. Soc. Dalton Trans*, p. 964, (1978).
- 107- A. E. Martel, and R. M. Smith, *Critical stability Constants, Vol. 5*, Plenum, New York, (1982).
- 108- L. Casella, and M. Gulloti : *J. Inorg. Biochem.* 18, p. 19, (1983).
- 109- Goodman, B. A., Mc Phail D. B., and Powel H. K. J. : *J. Chem. Soc. Dalton Trans*, p. 822, (1981).
- 110- B. Henry, J-C. Boubel, and I-J. Delpuech : *Inorg. Chem.* 25, p. 623, (1986).
- 111- S. H. Laurie, : In *Comprehensive Coordination Chemistry*, Wilkinson, G. Ed. Vol. 2, Pergamon Press, New York, (1987).
- 112- A. Kayali, et G. Berthon : *Journal de Chimie Physique*, 77, pp. 333 - 341, (1980).
- 113- Madhavansivasankaran Nair, Kora Venkatachalapathi, Muchi Santappa, and Puliampattik Murugan : *Inorg. Chem.* 21, pp. 2418 - 28421, (1982).
- 114- Y. Marcus, and I. Eliezer. *Coord. Chem. Rev.*, 4, p. 273, (1969).

- 115- D. D. Perrin, and R. P. Agarwal, "Multimetal - multiligand Equilibria : A Model for Biological systems" in "Metal Ions in Biological Systems", Vol. 2, 2^{ed} H. Sigel, Marcel Dekker, New York, (1973).
- 116- H. Sigel, and D. B. McCormick, *Accounts. Chem. Res.*, 3, p. 201, (1970).
- 117- I. Sovago in "Biocoordination Chemistry, Coordination Equilibria in Biologically Systems", K. Burger Ed., New York, London, pp. 135 - 184, (1990).
- 118- T. Kiss, in "Biocoordination Chemistry, Coordination Equilibria in Biologically Systems", K. Burger Ed., New York, London, pp. 56 - 134, (1990).
- 119- T. P. A. Kruck, and B. Sarkar, *Canad. J. Chem.*, 51, p. 3563, (1973).
- 120- R. P. Martin, and J. Riante, *Meeting of International Society of Solute (Solute) Solvent Interactions*, Marseille, Abstracts of seminars, (1972).
- 121- R. H. Carlson, and T. L. Brown : *Inorg. Chem.* 5, pp, 268 - 277, (1966).
- 122- J. D. Glennon, and B. Sarkar, *Biochem. J.* 203, pp. 15 - 23, (1982).
- 123- D. D. Perrin, and V. S. Sharma : *J. Chem. Soc. (A)*. pp. 724 - 728, (1968).
- 124- J. H. Ritsma, J. C. Van de Grampel, and F. Jellinek : *Rev. Trav. Chim.* 88, p. 411, (1969).
- 125- J. W. Chang, and R. B. Martin : *J. Am. Chem. Soc.* 73, p. 4277, (1969).
- 126- B. Sarkar : *Chemica Scripta*, 21, p. 101, (1983).
- 127- R. M. Martin, M. Chamberlain, and J. T. Edsall : *J. Am. Chem. Soc.* 82, p. 495, (1960).
- 128- K. A. Fraser, and M. M. Harding : *J. Chem. Soc. (A)*. p. 421, (1967).
- 129- W. J. Elbeck, F. Holmes, and T. W. THomas : *J. Chem. Soc. (A)*. p. 113, (1967).
- 130- D. D. Perrin, and V. S. Sharma : *J. Chem. Soc. (A)*. p. 446, (1968).
- 131- P. G. Daniele, and G. Ostacoli : *Ann. chim. Rom*, 66, p. 537, (1976).

