

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE KASDI MERBAH-OUARGLA

FACULTE DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE ET SCIENCES DE LA MATIERE

DEPARTEMENT SCIENCES DE LA MATIERE



N°d'ordre : ..... Année 2020

Série : .....

Mémoire Présenté pour l'obtention du diplôme de

**MASTER**

Option : Chimie Analytique

Par : Benzahia Khedidja

-THEME-

---

*Synthèse, identification et étude de la structure  
électronique modelé d'un nanoparticule*

---

Soutenu le  
devant jury

ALLAOUI Abdelfettah  
Haddef Derradji  
ZENKHRI Louiza  
LASSOUED Souhila

Maitre de conference "B"  
Maitre de conference "A"  
Maitre de conference "A"  
Maitre de conference "B"

President  
Examineur  
Encadreur  
Co-encadreur

Année universitaire : 2019/2020



Tapez une équation ici.

### *Dédicace*

*Je remercie et loue Dieu Tout-Puissant, car il m'a aidé à  
terminer ce travail*

*À qui Dieu Tout-Puissant dit à leur sujet (et dis: Mon Seigneur,  
aie pitié d'eux alors que tu m'as élevé jeune)*

*À ma mère généreuse, qui m'a accablé d'amour et d'invitations,  
et est devenue ma mère, sous ses pieds, que Dieu la protège,  
m'aide avec sa justice.*

*Le plus élevé au propriétaire d'une biographie parfumée et d'une  
pensée éclairée, le premier rôle dans mon éducation supérieure,  
que Dieu le protège.*

*À tous les membres de la famille Ben Zahia, et en particulier à  
mon cher frère Abd el Karim et à ma sœur Houria, la famille  
Zorrouki,ferdi Et deshashe, chacun a son propre nom*

*A ceux qui la considèrent comme la seconde après ma mère qui  
m'a apporté un grand soutien, par amour et par prières, et  
l'esprit de détermination a répandu une joie  
heureusehassinisaaida, que Dieu la protège, ainsi qu'à ma sœur  
et amie NisreenHamdat.*

*À tous mes professeurs de tous horizons, à tous mes amis et à  
tous mes amis.*

*Je dédiecet humble travail*

## *Remerciement*

*Louange à Dieu qui m'a aidé et m'a donné force et patience pour terminer cette humble année Je ne peux que me prosterner. Merci et merci pour ce succès.*

*Je mentionne aux gens de mérite et de connaissance toutes les bonnes actions. Je remercie le Prof. Dr. Louiza Zenkfri pour sa supervision jusqu'à l'achèvement du mémoire, et je remercie le co-encadreur prof Lassoued souhila pour ses directives tout au long de la période d'achèvement.*

*Mais remerciements vont également aux membres du jury de discussion pour l'évaluation de nos travaux des travaux,*

*A chacun des professeurs Dr. Hayat Zarrouki, Gouamid Masoud, Dr. Allawoui Abdelfattah, Zine Boubaker sans oublier le personnel du laboratoire, tous les professeurs, administrateurs et tous les membres du Département de Chimie et ma collègue Sid Siham..*

*En fin de compte, je remercie tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin à terminer le travail.*

## *Liste des tableaux*

Tableau		page
<b>Tableau I-1</b>	Le tableau suivant présente certaines applications dans différents domaines.	<b>9</b>
<b>Tableau II-1</b>	Les conditions expérimentales.	<b>13</b>
<b>Tableau II-2</b>	Les expériences sélectionnées avec leurs observations principales.	<b>18</b>
<b>Tableau II-3</b>	Montrant quelques expériences sélectionnées.	<b>20</b>
<b>Tableau II-4</b>	les résultats de MEB	<b>21</b>
<b>Tableau II-5</b>	les résultats d'analyses spectroscopie UV-vis(H <sub>2</sub> O), $\lambda_{\text{max}}$ /nm(log $\chi$ ).	<b>33</b>
<b>Tableau II-6</b>	la détermination des fonctions qui ont été trouvées dans les complexes.	<b>37</b>
<b>Tableau III-1</b>	Les longueurs des liaisons du polyèdre LaL <sub>2</sub>	<b>38</b>
<b>Tableau III-2</b>	Les longueurs des angles du polyèdre LaL <sub>2</sub> .	<b>41</b>
<b>Tableau III-3</b>	Longueurs des liaisons dans les ligands de LaL <sub>2</sub>	<b>48</b>
<b>Tableau III-4</b>	Le tableau suivant affiche les mesures des longueurs des liaisons dans le LaL <sub>3</sub> .	<b>52</b>
<b>Tableau III-5</b>	Les mesures des angles dans le polyèdre LaL <sub>3</sub> .	<b>54</b>
<b>Tableau III-6</b>	Les mesures des longueurs des liaisons dans le ligand LaL <sub>3</sub> .	<b>60</b>

## *Liste des figures*

Figure		Page
<b>Figure II-1</b>	La structure de l'acide téréphtalique.	<b>13</b>
<b>Figure II-2</b>	La structure de l'acide oxalique.	<b>14</b>
<b>Figure II-3</b>	La structure de l'acide gallique.	<b>14</b>
<b>Figure II-4</b>	Les deux structures L et D de l'acide malique	<b>15</b>
<b>Figure II-5</b>	Structure et formule topologique de l'acide citrique	<b>15</b>
<b>Figure II-6</b>	La structure d'amine l'acétanilide	<b>15</b>
<b>Figure II-7</b>	La structure acétate d'ammonium.	<b>22</b>
<b>Figure II-8</b>	Synthèse de ligands $L_2$ : $n=1, R=R'=H$ ; $L_3$ : $n=0, R=H, R'=CH_3$	<b>23</b>
<b>Figure II-9</b>	La structure proposée pour le complexe $[La(C_{29}H_{26}N_6)(H_2O)_5](ClO_4)_3 \cdot 3H_2O$	<b>24</b>
<b>Figure II-10</b>	Microscope électronique à balayage	<b>25</b>
<b>Figure II-11</b>	Schéma de principe de MEB	<b>26</b>
<b>Figure II-12</b>	Un spectromètre infrarouge IR	<b>28</b>
<b>Figure II-13</b>	Schéma de principe IRTF	<b>29</b>
<b>Figure II-14</b>	Spectromètre RMN H1	<b>30</b>
<b>Figure II-15</b>	La structure proposée pour le complexe $[La(C_{29}H_{26}N_6)(H_2O)_5] (ClO_4)_3 \cdot 3H_2O$ avec $LaL_2$ : $n = 1, R = R' = H$ , $LaL_3$ : $n = 0, R = H, R' = CH_3$	<b>35</b>
<b>Figure III -1</b>	Photo de l'ordinateur hp, i5-5200 CPU, RAM 4,00 Go.	<b>36</b>
<b>Figure III -2</b>	La formule développée de complexe $LaL_2$ .	<b>37</b>
<b>Figure III -3</b>	La formule développée de complexe $LaL_3$ .	<b>37</b>
<b>Figure III -4</b>	Présentation du composé $LaL_2$ avant l'optimisation.	<b>37</b>
<b>Figure III -5</b>	Géométrie optimisée du composé $LaL_2$ selon projection latérale et horizontale	<b>39</b>
<b>Figure III -6</b>	Polyèdre de coordination	
<b>Figure III -7</b>	La géométrie de complexe $LaL_3$ avant l'optimisation.	
<b>Figure III -8</b>	La géométrie optimisée du complexe $LaL_3$ .	

# Sommaire

## INTRODUCTION GENERALE

## PREMIERE PARTIE

### CHAPITRE I.

I -La chimie douce.....	03
II -Définition d'un complexe.....	03
III-Les métaux de transitions.....	03
III-1-Le zinc Zn.....	04
III-2-Le magnésium Mg.....	04
III -3-Les lanthanides Ln.....	04
III -3-1-Le lanthane La.....	04
IV-les ligands.....	05
IV-1-Les différents types des ligands.....	05
V-Liaison de coordination.....	05
V-1-La sphère de coordination interne.....	05
V-2-La sphère de coordination externe.....	05
VI-Théorie de valence.....	05
VII-Théorie de champ cristallin.....	06
VII-1-Le principe de théorie de champ cristallin.....	06
VIII-Nano matériaux.....	06
VIII-1-Nano particules.....	06
VIII-2-Applications des nano matériaux.....	06

### CHAPITRE II

<b>Introduction.....</b>	<b>09</b>
II-Les produits de départ.....	09
II-I-Les acides carboxyliques.....	09
II-I-1-L'acide téréphthalique.....	09
II-I-2-L'acide oxalique.....	10
II-I-3-L'acide gallique.....	10
II-I-4-L'acide maléique.....	10
II-I-5-L'acide citrique.....	11
II-II-Les amines.....	11
II-II-1-L'acétanilide.....	11
II-II-2-Acétate d'ammonium.....	12
II-III-Appareils et outils utilisés.....	12
II-IV-Méthode de co-précipitation.....	12
II-V-Méthode de synthèse.....	12
II-VI-Etude de la synthèse réalisée par Feng-Hua Li et al 2006.....	15
II-VI-1-Réactif.....	15
II-VI-2-Produits de départ.....	15
II-VI-1-3-Les solvants.....	16
II-VI-2-Méthode de synthèse.....	16
II-VI-2-1-Synthèse de ligand.....	16

II-VI-2-2-Synthèse du complexe.....	17
II-VII-Caractérisation.....	18
II-VII-1-Outil d'analyse physic-chimique.....	18
II-VII-1-1-L'analyse par spectrométrie MEB.....	18
II-VII-1-2-La microscopie MEB.....	18
II-VII-1-3-L'analyse par spectrométrie IR.....	20
II-VII-2-1-Spectre infra rouge IR.....	20
II-VII-2-2-Principe de FTIR.....	21
II-VII-3-La diffraction de rayon x DRX.....	21
II-VII-3-1-Principe de la DRX.....	22
II-VII-4-Spectroscopie d'UV.....	22
II-VIII-1-Résultat de MEB.....	23
II-VIII-2-Résultat de IR.....	23
II-IX-Propriété biologique du complexe.....	25

## CHAPITRE III

III-I-Ordinateur.....	27
III-II-1-Logiciel isis/drew.....	27
III-II-2-Logiciel Avogadro.....	27
III-III-3-Résultats et discussion.....	28
III-III-3-1-Conception des formules développées.....	28
III-III-3-2-Etude de la structure électronique avec La.....	29
III-III-3-3-La représentation de la configuration électronique.....	30
IV-I-1-Etude de la géométrie de $\text{LaL}_2$ .....	31
IV-I-1-1-Presentation de la molécule avec Avogadro.....	31
IV-I-1-2-Description de la structure.....	32
IV-II-Mesure des longueurs des liaisons de $\text{LaL}_2$ .....	33
IV-II-1- Mesure des longueurs des angles de $\text{LaL}_2$ .....	33
IV-II-Mesure des longueurs des liaisons de ligand de $\text{LaL}_2$ .....	34
IV-III-Etude de la géométrie dans le $\text{LaL}_3$ .....	34
IV-III-1-Presentation de la molécule avec Avogadro.....	34
IV-III-2-Description de la structure.....	35
IV-III-3-1-Mesure des longueurs des liaisons dans $\text{LaL}_3$ .....	35
IV-III-3-2- Mesure des longueurs des angles dans $\text{LaL}_3$ .....	35
IV-III-4-Mesure des longueurs des liaisons dans ligand $\text{LaL}_3$ .....	36

## INTRODUCTION GENERALE

Avec l'arrivée de méthodes théoriques de calcul de plus en plus sophistiquées et les ressources de computation plus accessibles, la chimie informatique est maintenant devenue un outil de plus en plus utile à la fois pour l'industrie et le milieu académique, la modélisation par ordinateur d'une molécule implique généralement une présentation graphique de la géométrie ou de la configuration des atomes de la molécule, suivie de l'application d'une méthode théorique.

La modélisation moléculaire est un terme général qui englobe différentes techniques de graphisme moléculaire et de chimie computationnelle permettant d'afficher, simuler, analyser, calculer et stocker les propriétés des molécules.

La modélisation moléculaire (Mécanique et Dynamique Moléculaire) est une méthode qui permet la détermination de la structure et de l'énergie d'entités moléculaires.[1]

Dans plusieurs cas la caractérisation de structure cristalline n'est pas réalisée par des méthodes cristallographie et cela pose le problème de désignation des données cristallographiques et la géométrie de la molécule dans les trois-dimensionnels 3D par conséquent les propriétés chimiques ne seront pas obtenues.

Afin de contribuer à trouver des solutions distinctives, nous avons procédé à la modélisation moléculaire pour déterminer les données de complexes que nous avons choisies à être étudiés et les dessinés la structures cristalline et électroniques pour ce faire, nous présentons ce mémoire qui est divisée comme suit :

Après une introduction générale, Le premier chapitre contient des notions générales et des outils physico-chimiques

Dans le deuxième chapitre nous avons introduit l'étude de la synthèse de quelque complexe que nous avons réalisé expérimentalement au laboratoire de notre université, par la suite nous avons présenté la synthèse et la caractérisation et l'étude expérimentale d'un complexe choisie d'après la littérature.

Le troisième chapitre traite tous matériels et méthodes même résultats et discussions.

*PREMIERE PARTIE*



**Partie théorique**

**Chapitre I : Généralité**

I – Notion générale

## **I – Notion générale**

### **I-I-La chimie douce :**

La chimie douce est appliquée depuis quelques décennies comme une discipline à part entière, la (science des matériaux) a pourtant des origines fortes anciennes. En regardant la réalité, nous constatons que les solides ont joué un rôle fondamental dans l'histoire humaine, en particulier dans les domaines des ressources alimentaires, de la défense, de l'habitation, de l'habillement, des transports, des communications, des loisirs, de la santé...

Né dans les années 1960-1970, essentiellement au sein de laboratoires français travaillant dans le domaine de la chimie minérale, au cours des quinze dernières années, il est apparu que le concept de chimie douce à des racines inhérentes s'étendent à la langue anglo-saxonne. Jusqu'alors, la synthèse de matériaux minéraux, tels les oxydes mixtes dont l'intérêt fondamental et appliqué apparaissait de plus en plus, nécessitait des réactions (brutales) entre mélanges d'oxydes simples. Il s'agissait de mélanger, broyer, chauffer au-delà de 1 000°C pendant des heures ou des dizaines d'heures des oxydes simples naturels ou synthétiques pour parvenir, par diffusion des réactifs, aux composés recherchés.[2]

### **I -II-Définition d'un complexe**

Un complexe est un édifice poly atomique constitué par un atome ou ion central auquel sont liés un nombre des espèces moléculaires ou ioniques que l'on appelle ligand. Les complexes sont des entités chimiques qui comportent au moins une liaison dite de coordination. Une telle liaison s'établira entre un atome ou ion qui dispose au moins d'une paire d'électrons libres et un ion métallique.

A partir de la théorie de la coordination d'ALFRED WARNER l'ion central et ses coordonnés constituent la sphère de coordination interne du composé complexe. Outre la sphère interne. Il y a dans la majorité des cas une sphère de coordination externe composée d'ions positifs ou négatifs. [3]

### **I -III-Les métaux de transitions**

Un élément (métal) de transition est un élément (respectivement métal) qui forme un ou plusieurs ions stables avec des orbitales d'un complexe, sur la base de cette définition, le Sc, Zn ne sont pas des métaux de transition, même s'ils font partie du bloc d.[3]

Parmi ces minéraux, nous citerons Zn, Mg et La que j'ai expérimenté en laboratoire

### I -III-1-Le zinc Zn :

C'est le troisième métal de transition le plus élaboré aussi le second plus utilisé par les organismes vivants, ce métal de numéro atomique  $Z=30$  et poids atomique  $65,4\text{g/mol}$  [4].

### I -III-2-Le magnésium Mg :

Le magnésium est un minéral essentiel au bon fonctionnement de notre organisme. C'est le quatrième minéral le plus abondant dans le corps, de numéro atomique 12 et de poids atomique  $24,30\text{g/mol}$ . [5]

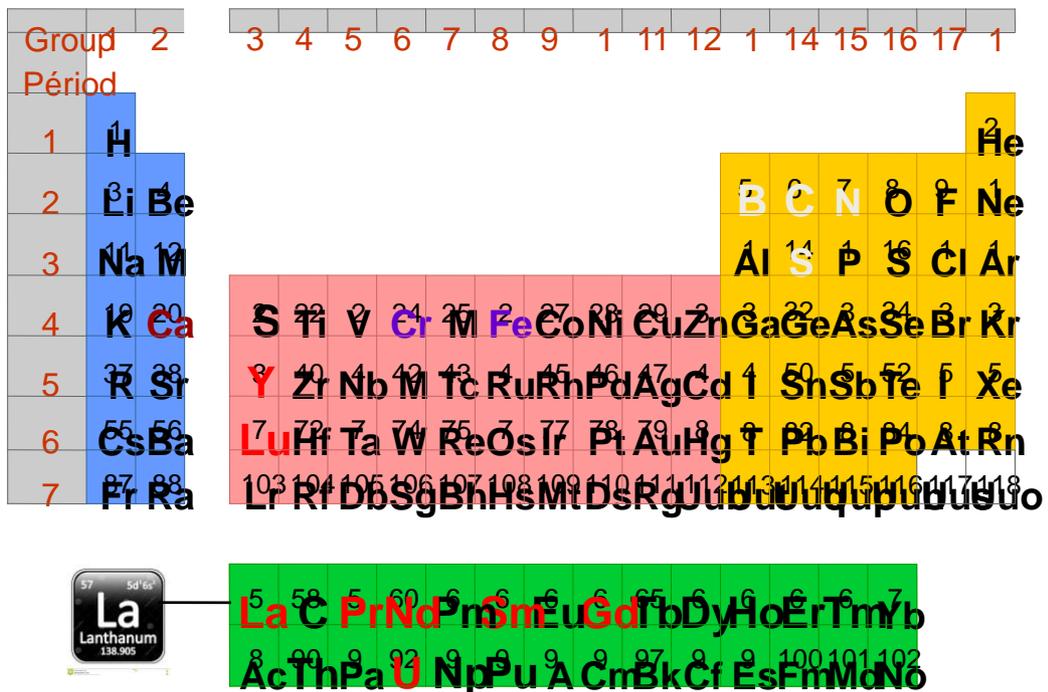
### I-III-3-Les lanthanides Ln :

Les lanthanides c'est les 15 éléments chimiques dont le numéro atomiques compris entre 57(lanthane La) et 71 (lutécium Lu).

Ce sont des métaux brillants avec un éclat argenté qui ternissent rapidement lors qu'ils sont exposés à l'air libre. Ils sont communément appelés "éléments f" car ils se caractérisent par le remplissage de la couche électronique 4f. [6]

#### I-III-3-1-Le lanthane La :

Le lanthane est un élément chimique métallique gris argenté, de symbole atomique La et de numéro atomique  $Z=57$ . Dans le tableau périodique, il est situé sur la seizième période, dans la troisième colonne. Il appartient a la famille des lanthanides. [6]



## **I-IV-Les ligands :**

Les ligands sont des atomes ou des molécules même peuvent être des ions qui entourent l'atome central (le métal). [3]

### **I-IV-1-Les différents types des ligands :**

On classifie les ligands selon leur structure, et le nombre des atomes donneurs qui forment des liaisons avec le métal.

- ligands mono denté ex: OH, NCS<sup>-</sup>, H<sub>2</sub>O, ...
- ligands bidenté ex : C<sub>2</sub>O<sub>4</sub>oxalate, H<sub>2</sub>N...
- ligands poly dentés ex: EDTA.
- ligands monocyclique ex : Ether18 – Couronne<sup>-6</sup>.
- ligands pontant. [7], [3]

## **I-V-Liaisons de coordination :**

La liaison de coordination est une liaison entre l'entité centrale et le ligand. Elles peuvent être de simple interaction électrostatique ou des véritables liaisons covalentes. Ces liaisons mettent fréquemment en jeu des doublets électroniques libres présents sur des atomes de ligands certains ligands possèdent plusieurs doublets libres. Ils forment plusieurs liaisons avec un même cation. On parle alors de ligands poly dentés et de complexes chélatés. [3]

### **I-V-1-La sphère de coordination interne :**

La 1<sup>ère</sup> sphère de coordination molécules de solvant et parfois des anions sont directement fixés sur le cation. Cette zone peut être souvent bien caractérisée (nombre de ligands). [3]

### **I-V-2-La sphère de coordination externe :**

Les molécules de solvant, et les anions sont orientés par le champ électrique du cation, ne sont pas directement fixés sur lui, ils peuvent cependant y être reliés par des ponts hydrogènes cette zone est difficile à analyser. [3]

## **I-VI-Théorie de valence :**

Dans le cadre de cette théorie, la formation d'un complexe met en jeu une réaction entre un acide de Lewis (le métal) et des bases de Lewis (les ligands) avec la formation entre eux d'une liaison covalente de coordination. Le modèle utilise l'hybridation des orbitales, **p, d** du

métal pour rendre compte des structures et des propriétés magnétiques observées dans les complexes.[8]

### **I-VII-Théorie de champ cristallin :**

Pour expliquer la nature des liaisons dans les complexes et préciser leurs propriétés. On établit plusieurs modèles :

1. théorie de la liaison de valence.
2. théorie des orbitales moléculaires et enfin.
3. théorie de champ cristallin ou théorie du champ des coordinats.[9]

#### **I-VII-1-Le principe de la théorie champ cristallin :**

Ce modèle est proposé par BETHE 1929, dépend de l'interaction purement électrostatique entre le métal (M) central et les ligands (L). C'est-à-dire une interaction ionique.[ 9]

### **I-VIII-Nano matériaux :**

Il existe de nombreuses définitions du terme (nanomatériaux), c'est un matériau naturel formé accidentellement ou manufacturé contenant des particules libres, sous forme d'agglomérat, dans la répartition numérique par taille présentent une ou plusieurs dimensions externes se situant entre 1 nm et 100nm. [10]

#### **I-VIII-2-Nano particules :**

Un composé ou complexe organométallique est l'association d'un atome métallique et de molécules organiques au travers de liaisons chimiques. De tels édifices moléculaires possèdent une réactivité très riche et notamment la propriété de transformer la matière organique, en général par des processus catalytiques. [10]

#### **I-VIII-3-Applications des nanomatériaux :**

Les nano technologies conduisent donc à l'élaboration de matériaux dont les propriétés fondamentales(chimique, mécanique, optique et biologique,...ect)..[10]

**Tableau I-1:**Le tableau suivant présente certaines applications dans différents domaines:

Domaines	Applications
Chimie et material	Fonctionnels : Textiles et revêtement anti bactériennes. Pigment : poudre céramique, inhibiteurs de corrosion, catalyseurs.
Agro alimentaire	Additifs, colorants antiagglomérants, emballages actifs.
Pharmacies et santé	Médicaments et agents actifs, vaccins oraux ,imagerie médicale.
Energies	Cellules photovoltaïques, nouveaux types batteries.

## **Chapitre II :**

### **Etude de la synthèse et la caractérisation des complexes**

## Introduction

Dans ce chapitre, l'étude de la synthèse et de la caractérisation des complexes est présentée en deux temps. Tout d'abord, nos travaux expérimentaux que nous avons pu réaliser au laboratoire nécessitent des différents matériaux de préparation, outils de laboratoire et méthodes analytique, nous présenterons les différents précurseurs de départ, méthode de synthèse et quelques résultats préliminaires. Dans un deuxième temps, l'étude expérimentale prévue à être opérée sur l'un des matériaux que nous devrions caractériser a été faite sur un complexe choisie d'après la littérature. Il s'agit du complexe  $[\text{La}(\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_6)(\text{H}_2\text{O})_5](\text{ClO}_4)_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  de Feng-Hua Li et al 2006. Nous allons présenter aussi démarche de conception et sa caractérisation physico-chimique. L'environnement de ce l'article est présenté dans l'annexe N° 1.

### Etude de la synthèse réalisée en laboratoire :

#### II-Les produits de départ :

##### II-I-Les acides carboxyliques :

Les composés sont classés en chimie selon le groupe fonctionnel, y compris les acides carboxyliques, qui contiennent la fonction du carboxyle, et la formule générale est  $\text{R}-(\text{COOH})$ . Ils relèvent également de la classification de deux chimistes BRONSTED et LOWRY pour les acides. Qu'ils donnent le proton, et ce dernier est présent dans la vie quotidienne.

##### II-I-1-L'acide téréphtalique $\text{C}_6\text{H}_4(\text{CO}_2\text{H}_2)$ :

L'acide téréphtalique c'est un composé organique de formule  $\text{C}_6\text{H}_4(\text{CO}_2\text{H}_2)$  on trouve ce solide blanc, en y utilise principalement en tant que précurseur du polyester PET, on d'abord utilise essentiellement pour la fabrication des vêtements, des fibres et des bouteilles en plastique.[11]

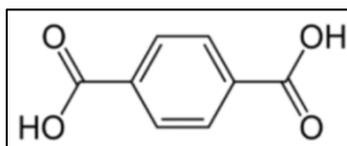


Figure II-1: La structure de l'acide téréphtalique .

##### II-I-2-Acide oxalique :

L'acide oxalique est l'un des plus anciens acides connus et avait déjà été identifié dans le sel de potassium de l'oseille par WIEGLEB en 1769. L'acide oxalique ou l'acide éthanoïque, est un acide di-carboxylique. Il est trouvé sous forme d'hydrate ou anhydre, L'acide oxalique peut être utilisé à l'état anhydre ou déshydraté, c'est une substance vénéneuse classes « très toxique ».[12]

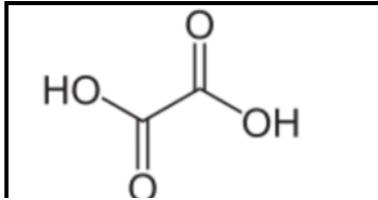


Figure II-2: La structure de l'acide oxalique .

### II-I-3-L'acide gallique $C_6H_2(OH)_3COOH$ :

L'acide gallique ou l'acide trihydroxybenzoïque est un acide teneur en matière organique dans de nombreux produits d'origine végétale. La formule chimique est  $C_6H_2(OH)_3COOH$ . Il existe sous forme d'une poudre cristalline blanche ou jaune claire. Plus utilisable dans le domaine médicale comme un puissant antihémorragique et même dans les cas ménorragies.[13]

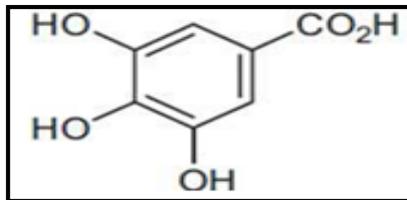


Figure II-3: La structure de l'acide gallique.

### II-I-4-L'acide maléique $C_4H_4O_4$ :

L'acide maléique c'est un acidifiant des mouts ou des vins. L'acide maléique naturellement présent dans le raisin, et est un mélange racémiques veut dire on a deux formes D et L<sup>1</sup>. Acide D maléique ne pourra pas être métabolisé par les bactéries. En revanche l'acide L maléique .il présent sous la forme cristaux blancs.[14]

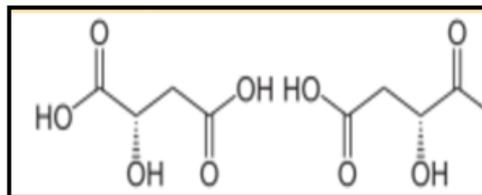


Figure II-4:Les deux structures L et D de l'acide malique. [14]

### II-I-5-L'acide citrique $C_6H_8O_7$ :

L'acide citrique est un acide faible tricarboxylique de formule brute  $C_6H_8O_7$  cet acide et aussi appelé E330(dénomination additif alimentaire), cet acide est composé de cristaux incolores alors que sous sa forme monohydrate, les cristaux sont blancs. Et joue un rôle important en biochimie comme métabolite du cycle *de Krebs*, une voie métabolique majeure chez tous les organismes aérobies.[15]

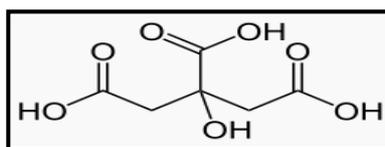


Figure II-5:Structure et formule topologique de l'acide citrique.[15]

### II-II-Les amines:

Ce sont des composés organiques dérivé de l'ammoniac  $NH_3$  par substitution d'un ou plusieurs atomes d'hydrogène par un ou plusieurs groupes alkyl. Il existe trois classes d'amines selon le degré de substitution de l'azote on a; les amines primaires (I), secondaires (II) et tertiaires(III)..[16]

#### II-II-1-L'acétanilide ( $C_8H_9NO$ ) :

L'acétanilide ou acétylamine benzène, est une molécule organique de formule( $C_8H_9NO$ ).Il est utilisé dans la fabrication de produits pharmaceutiques et autre composés dans la synthèse chimique. Il se trouve sous la forme de cristaux blancs et brillants. [17]

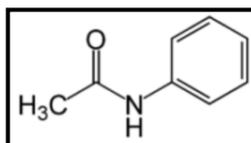


Figure II-6:La structure d'amine l'acétanilide.

#### II-II-2-Acétate d'ammonium $C_2H_7NO_2$ :

L'acétate d'ammonium est un sel azoté de formule brute  $C_2H_7NO_2$ , il existe sous forme d'un solide blanc qui peut être obtenu par la réaction entre l'ammoniac et l'acide acétique. Son

utilisé avec l'acide acétique pour créer une solution tampon [18]

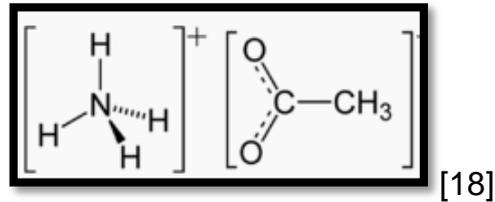


Figure II-7: La structure acétate d'ammonium.

### II-III-Appareils et outils utilisés :

Dans notre recherche, nous avons utilisé des outils et produit chimique suivant :

- Dispositif d'agitation magnétique
- Bouteille d'heure.
- Les béchers.
- Le tube à essai est inclus pour mesurer.
- Balance analytique.

### II-IV-Méthode co-précipitation :

La chimie douce est contient des branches : (voie sol-gel, synthèse hydrothermal, synthèse solvant thermal), la quelle méthode co-précipitation.

La co-précipitation est la première méthode de synthèse de nanoparticules développée par R.MASSART dans les années 80 et encore actuellement la plus utilisée par les équipes travaillant sur les nanoparticules. [19]

L'amine est ajouté à une solution aqueuse contenant le sel de produits de départ l'amine existe donc la précipitation de l'ensemble des sels sous forme d'hydroxydes principalement après filtration et séchage du précipité, un traitement thermique permet de former la phase pur.

Ce procédé est facile de mise en œuvre mais la cristallisation se produit en plusieurs étapes et donne lieu à des morphologies spécifiques, en dendrites particulièrement, qui ne sont pas favorables à la densification nécessaire à la formation d'électrolyte.[20]

### II-V-Méthode de synthèse:

Nous avons réalisé les expériences suivantes en préparant la solution de la source du métal, la solution de l'amine et celle de l'acide en dissolvant à chaque fois une masse m dans le solvant approprié, avec des rapports équimolaires. Dans un deuxième temps, nous avons versé la solution métallique progressivement en agitant sur la solution de l'amine et enfin nous avons ajouté la solution acide et les tableaux suivants s'expliquent les conditions

expérimentales et la méthode de travail.

Un Tableau montrant les conditions expérimentales :

Tableau II-1: Les conditions expérimental.

Temperature	Concentrations M ; Ac ; Am	Rapports molaires M ; Ac ; Am	Nombre de moles	La date	N°
Temperature Ambient	0,1 ; 0,099 ; 0,1	1 ; 1 ; 1	$10^{-3}$	11/03/2020	1
	0,1 ; 0,001 ; 0,1	1 ; 1 ; 1	$10^{-3}$	11/03/2020	2
	0,1006 ; 0,001 ; 0,1	1 ; 1 ; 1	$10^{-3}$	11/03/2020	3
	0,1006 ; 0,001 ; 0,1	1 ; 1 ; 1	$10^{-3}$	11/03/2020	4
	0,2 ; 0,1 ; 0,1	1 ; 1 ; 1	$10^{-3}$	12/03/2020	5
	; 0,1 ; 0,2	1 ; 1 ; 1	$10^{-3}$	12/03/2020	6
	; 0,1 ; 0,2	1 ; 1 ; 1	$10^{-3}$	12/03/2020	7
	; ; 0,1	1 ; 1 ; 1	$10^{-3}$	12/03/2020	8

Les tableaux montrant les différentes conditions comme les concentrations molaires de M : métal, Ac ; acide et Am; amine même les rapports.

Tableau II-2: Les expériences sélectionnées avec leurs observations principales.

N°	Les produits de départ	Les masses	Les solvants	Durer d'agitation	Observations
01	Lanthane Acetate d'ammonium Maléique	M=0.433 M=0.077 M=0.116	Eau Ethanol eau	5min	Nous avons remarqué une solution Transparente
05	Lanthane Acetate. ammonium Acide citrique	M=0.0371 M=0.0770 M=0.192	L'eau L'eau L'eau	5min	La couleur est restée transparente et n'a pas changée
06	Zn Acétylène Acide maléique	M=0.1351 M=0.1160	L'eau Ethanol L'eau	10min	La couleur est restée transparente et n'a pas changée

08	Mn Acetate ammonium Acide gallique	M=0.1979 M=0.0770 M=0.1701	Ethanol Ethanol Ethanol	5min	Nous avons remarque l'apparition d'une couleur bleu laiteux et après 21 jour en y apparu le précipite noir
----	--	----------------------------------	-------------------------------	------	--

Comme mentionné précédemment, la méthode dépend de la précipitation. Après avoir quitté les expériences pendant une période presque un mois, et sur cette base, nous avons obtenu des précipitant pour certaines expériences qu'ils sont présentés dans le tableau suivant

TableauII-3 : Tableau montrant quelques expériences sélectionnées.

N°	Les Réactifs	Masses molaires	Image
	La formule brute		
01	LaN <sub>3</sub> O <sub>9</sub> (C <sub>2</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ) (C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>5</sub> )	M=0.433 M=0.077 M=0.116	
05	Lanthane(Cl <sub>3</sub> La.XH <sub>2</sub> O) Acetate. Ammonium (C <sub>2</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ) Acide citrique(C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O <sub>7</sub> )	M=0.0371 M=0.0770 M=0.192	
06	Zinc (ZnCl <sub>2</sub> .4H <sub>2</sub> O) Acetiniline(C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> NO) Acide maléique(C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>5</sub> )	M= M=0.13516 M=0.1160	

08	Mn(MnCl <sub>2</sub> .4H <sub>2</sub> O)	M=0.19791	
	Acetate ammonium(C <sub>2</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> )	M=0.07708	
	Acide gallique(C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O <sub>5</sub> )	M=0.170119	

## II-VI-Etude de la synthèse réalisée par Feng –Hua Li et al 2006

Dans cette partie nous allons présenter les méthodes par les quelles les auteurs ont préparé et caractérisé les deux complexes abrégé LaL2 et LaL3, de formule générale [La(C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>)(H<sub>2</sub>O)<sub>5</sub>] (ClO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>.3H<sub>2</sub>O avec : LaL2 :n = 1, R = R' = H et LaL3: n = 0, R = H, R' = CH<sub>3</sub> et aussi présenter les résultats qu'il ont obtenue et y ajouter quelques explications non mentionnées par eux dans leur article.

### II-VI-1-Préparations :

#### II-VI-1-1- Réactifs :

Afin de préparer les complexes et d'étudier leur activité biologique, les auteurs sont utilisé des produits chimiques analytiques de haute pureté.

#### II-VI-1-2-Produit de départ :

- 2-méthyl – 1,10-phénanthroline [17], (C<sub>3</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>)
- 1,10-phénanthroline-2-carboxaldéhyde (C<sub>2</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>-C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>)
- bromure d'éthidium (EB;Fluka, Buchs, Suisse), (C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>BrN<sub>3</sub>)
- l'ADN de thymus de veau et le Tris (Sigma Chemical Co., St Louis, MO)
- l'éther éthylique((C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>O)
- propylène diamine,(C<sub>3</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>)
- (Bohr hydride sodium) NaBH<sub>4</sub>,

#### II-VI-1-3- Les solvants

Les solvants utilisés dans ce travail ont été purifiés par des techniques standard avant utilisation.

- Ethanol(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH)
- Eau distillées(H<sub>2</sub>O)
- Méthanol,(CH<sub>3</sub>OH)
- Ether éthylique ((C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>O)

- Solvants mixte (méthanol et d'éther éthylique),
- Du D<sub>2</sub>O avec DDS,

## II-VI-2-Méthode de synthèse

La préparation de ces composés est passée par deux étapes, la première étant la préparation des ligands et l'autre c'est la formation du complexe à travers la méthode co-précipitation par la chimie douce.

### II-VI-2-1- Synthèse de ligand

Le ligand L2 [N, N0-bis- (10,100-phénanthroline-20-méthylène-yl) -1,3-propylène diamine] a été préparé comme suit: de la propylène diamine (0,003 mole) dans 120 ml d'éthanol a été ajoutée goutte à goutte à une suspension de 1,10-phénanthroline-2-carboxaldéhyde (1,04 g, 0,005 mol) dans 70 ml d'éthanol en 2 h. Après agitation pendant 6 h, du NaBH<sub>4</sub> (1,01 g, 0,03 mole) a été ajouté à la solution par petites portions sur 1 h à 0 °C. Après agitation pendant 4 h à température ambiante, la solution a été concentrée en petite quantité sous pression réduite. Cinquante millilitres d'eau ont été ajoutés au résidu et agités pendant 30 minutes. Le produit solide jaune résultant a été filtré, lavé plusieurs fois.

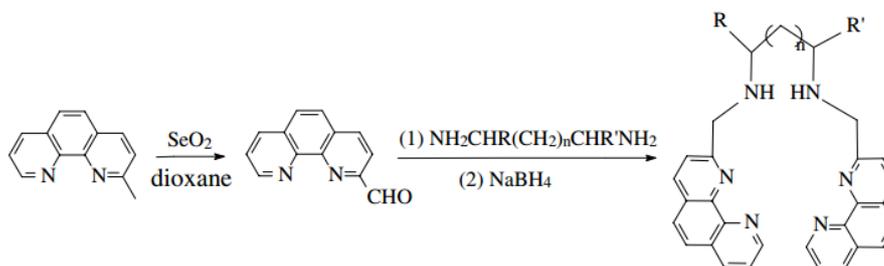
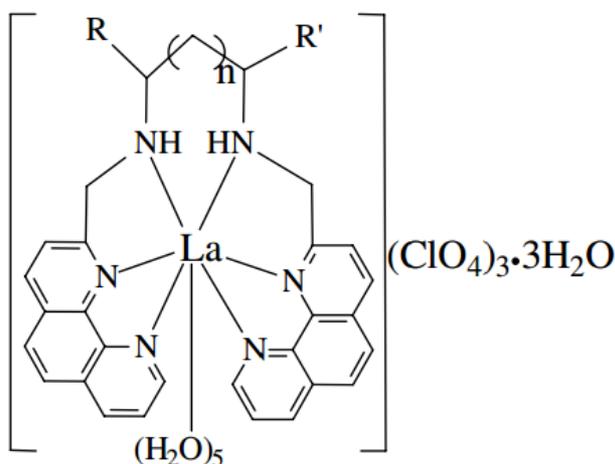


Figure II-8 : Synthèse de ligands L<sub>2</sub>: n=1, R=R'=H; L<sub>3</sub>: n=0, R=H, R'=CH<sub>3</sub>.

### II-VI-2-2- Synthèse du complexe

Le complexe LaL2 a été préparé comme suit. La solution de La(ClO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>.6H<sub>2</sub>O (1,37 g, 2,5 mmol) dans du méthanol anhydre (20 ml) a été ajoutée goutte à goutte à la solution de ligand L2 (1,49 g, 2,5 mmol) dans une solution anhydre chaude (60 °C). Méthanol (20 ml) sous agitation magnétique pendant 10 min. Comme La(ClO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>.6H<sub>2</sub>O est potentiellement explosif il doit être manipulé avec précaution. Il doit être ajouté très lentement à la solution chaude de ligands. La solution limpide obtenue a été agitée en continu pendant encore 3 h et filtrée. Le filtrat a été réduit sous vide à 8 ml. De l'éther

éthylrique sec (40 ml) a été ajouté au résidu sous agitation magnétique et le solide résultant a été recueilli par filtration. Le produit a été recristallisé dans un solvant mixte de méthanol et d'éther éthylrique et séché dans un dessiccateur sous vide. La structure proposée et obtenue par les auteurs est illustrée dans la figure ci-dessous.



**Figure II-9:**La structure proposée pour le complexe  $[La(C_{29}H_{26}N_6)(H_2O)_5](ClO_4)_3 \cdot 3H_2O$

Avec LaL2 :  $n = 1$ ,  $R = R' = H$ ,

LaL3:  $n = 0$ ,  $R = H$ ,  $R' = CH_3$

## II-VII-Caractérisation :

Lors de l'étape d'analyse et de caractérisation du complexe, de nombreuses méthodes de spectroscopie sont utilisées, Nous allons présenter certaines d'entre elles et les résultats obtenus par les auteurs.

### II-VII-1- Techniques d'analyse physico-chimique :

Dans une notre domaine la chimie analytique on utilise plusieurs méthodes spectroscopique ainsi que DRX, SM, UV, IRTIF qui permet globalement la détermination du comportement chimique d'une molécule aussi la formule chimique et la structure cristalline. Et aussi pour déterminer la composition d'un .doser les éléments Le constituant. Elles existent depuis longtemps mais ont considérablement progressé depuis le développement de l'informatique et de l'électronique.

#### II-VII-1-1- L'analyse par spectrométrie MEB :

Les analyses élémentaires ont été effectuées par les auteurs sur un analyseur élémentaire Perkin-Elmer 240C. Figure.....

### **II-VII-1-2-La microscopie électronique à balayage MEB :**

La microscopie électronique à balayage est une méthode qui permet l'observation d'un échantillon à des grossissements qu'on ne peut pas atteindre en microscopie de lumière visible (de 35 à 100000) avec une profondeur de champ importante ce qui permet l'observation d'échantillon ru yeux par ailleurs les différents détecteurs d'électrons présents dans le microscope permettent de choisir entre plusieurs signaux. Annexe H méthode d'analyses utilisées pour l'étude de l'oxydation à haute température des bronzes. [21]



Figure II-10:Microscope électronique à balayage. [22]

### **II-VII-1-3-Le principe du microscope électronique à balayage :**

Dépend de la direction d'un t'ornent d'électrons d'un canon à électron sur l'échantillon pour examen et il doit s'agir d'un courant électrique, et ce paquet passe deux étapes de mise au point après cela. Le processus de numérisation de l'échantillon se déroule de haut en bas et de droite à gauche dans le même ordre.

Le faisceau est dirigé vers l'échantillon au moyen de l'enroulement de guidage de sorte que l'étape d'orientation ne dépasse pas quelque nanomètre.

Après avoir éjecté l'échantillon avec flux électronique, il produit de nombres. Emissions qui dépendent de la nature du matériau, puis recueille le dernier matériel de calcule et donne à chaque boîte numérisée un degré de couleur. Il donne des informations différents sur l'échantillon et chaque émission a sa propre étude la couleur est en noir et blanc et l'intensité du blanc est proportionnelle aux émissions dans chaque carré.

Ce dernier donne des informations différentes sur l'échantillon et sur chaque émission spécifique à l'étude. [21]

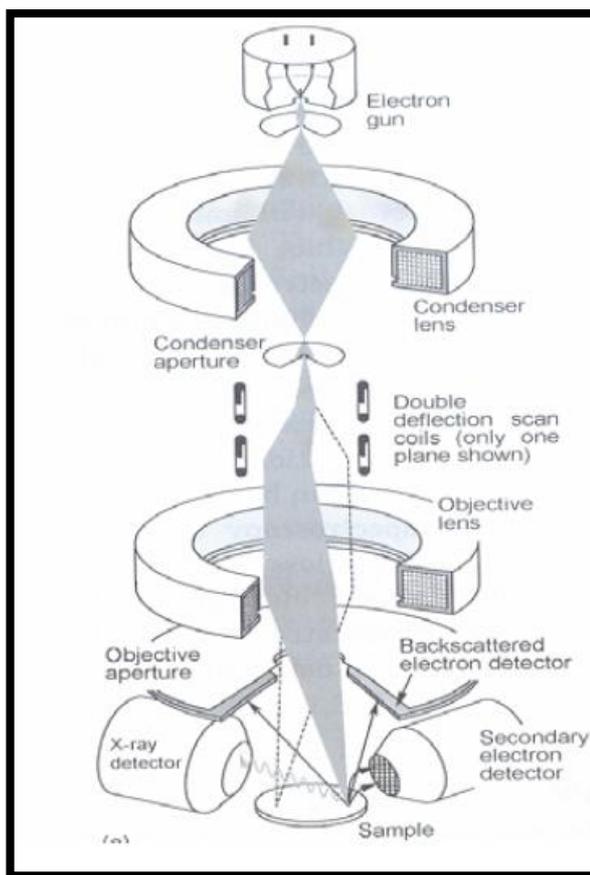


Figure II-11:Schéma de principe de MEB. [21]

## II-VII-2- L'analyse par spectrométrie IR :

Les spectres IR ont été obtenus sous forme de disques KBr sur un spectromètre Nicole170 SX FT – IR. Figure II-12

### II-VII-2-1-spectroscopie infrarouge

La spectroscopie infrarouge est l'un des méthodes qui plus utilise en expertise. Elle est relativement simple à mettre en œuvre, peu coûteuse et permet d'identifier la plus part

Des composés organiques et les groupe fonctionnelles exactement. La partie IR du rayonnement électromagnétique est partagée en trois domaines, le proche IR (plus énergétique) qui s'étend de 1400à 4000  $\text{cm}^{-1}$ , Irmoyen qui va de 4000 à 400  $\text{cm}^{-1}$  et enfin IR lointain qui couvre le domaine spectral de 400 à 10  $\text{cm}^{-1}$ . [23]



Figure II-12: Un spectromètre infrarouge IR.[24]

### II-VII-2-2- Principe de FTIR:

Les molécules, au passage du rayonnement IR, subissent des mouvements des vibrations internes (d'élongation et de déformation). C'est vibrations sont à l'origine des pics et des bandes d'absorption que nous observons sur le spectre. Aujourd'hui les appareils modernes sont basé sur un interféromètre, grâce notamment aux opérations de traitement mathématique de l'interférom gramme par des algorithmes rapides de transformée de Fourier permettant la reconstruction d'un spectre en fréquence.[23]

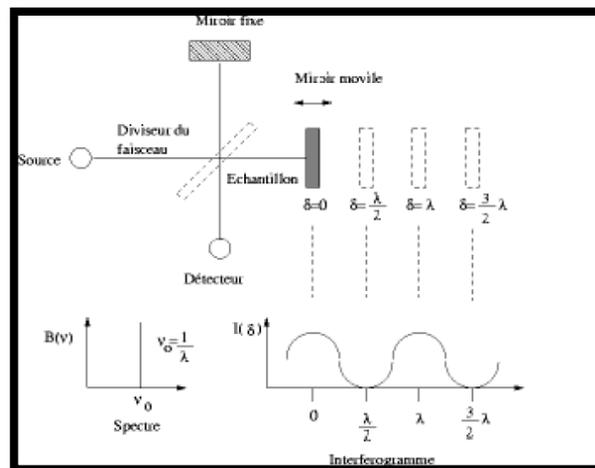


Figure II-13: Schéma de principe IRTF. [23]

### II-VII-3-Diffraction des rayons X :

Est un technique d'analyse non destructive pour l'identification et la détermination quantitative des différentes formes cristallines présentes dans un solide. [25]

### II-VII-3-1-Principe de RDX :

La diffraction RX se basée sur l'application on d'un rayonnement de la longueur d'onde des rayons X( $0.1 < \lambda < 10 \mu\text{m}$ ) sur un échantillon.

Le rayonnement pénètre le cristal, il y a absorption d'une partie de l'énergie et excitation des atomes avec émissions de radiations dans les tous les directions, pour obtenir une diffractions RX il faut constituer deux conditions les qu'elles :

1. L'angle que fait le rayon incident doit être le même que ce lui du rayons réfléchi
2. Les réflexions sur différents « plans cristallins » doivent être en phase c'est-à-dire doivent satisfaire à:

$$2 d_{hkl} \cdot \sin\theta_{hkl}; n \cdot \lambda \text{ avec } n=1,2,3,\dots \text{ et } \lambda \text{ est la longueur d'onde des rayons X. [25]}$$

### II-VII-4-Spectroscopie d'UV<sub>vis</sub>:

La spectroscopie UV<sub>vis</sub> est désignée que est une étude des interactions entre la matière et un rayonnement électromagnétique;

Lors ce que la molécule absorbera une radiation nécessitant une énergie, l'absorption d'un rayonnement dans le domaine de l'UV<sub>vis</sub> il fait d'excitation d'électrons de valence.[26]

### II-VIII- L'analyse par spectrométrie RMN

Les spectres RMN <sup>1</sup>H ont été enregistrés avec un spectromètre de type Variant UNITY-plus 400 MHz. Figure ...



FigureII-14: Spectromètre RMN H1. [27]

### II-VIII-1-Résultat de l'analyse par spectrométrie MEB

L'analyse par à dispersion d'énergie MEB donné les résultats du tableau II-4 pour le complexe  $[La(C_{29}H_{26}N_6)(H_2O)_5](ClO_4)_{3.3}H_2O$

Tableau II-4. :les résultats de MEB du complexe

	%	%
C	33.46	33.53
H	4.04	4.08
N	8.08	8.01
La	13.37	13.39

### II-VIII-2-Résultat de l'analyse par spectrométrie UV :

Les résultats d'analyse spectroscopie UV-vis donné des valeurs  $\lambda_{max}/nm(\log \xi)$

En présence et en absence l'ADN de concentrations différents qui montrant dans le tableau suivant.

Tableau II-5:les résultats d'analyses spectroscopie UV-vis( $H_2O$ ),  $\lambda_{max}/nm(\log \xi)$ .

$A_m(CH_3OH)$	; UV-vis( $H_2O$ ), $\lambda_{max}/nm(\log \xi)$		
	203 (4.68),	226 (4.89),	271 (4.75);
$309.6 S cm^2 mol^{-1}$	$\lambda_{em} = 368 nm.$		

### II-VIII-3- Résultat de l'analyse par spectrométrie IR

Ce tableau présente une interprétation des résultats montrant les groupes fonctionnels les plus importants obtenus dans le spectre infrarouge exprimés en longueurs d'onde.

Tableau II-6

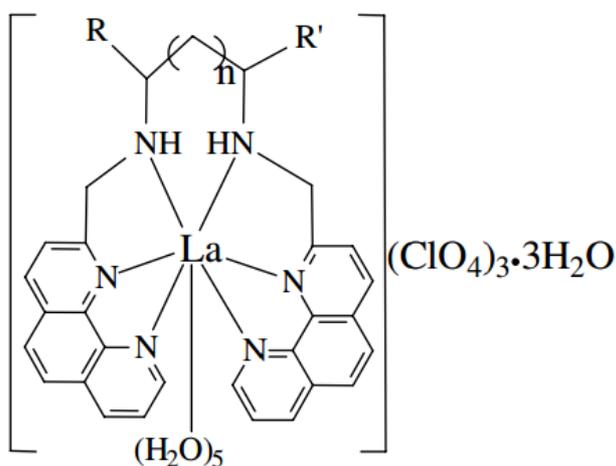
Tableau II-6 : la détermination des fonctions qui trouvée dans les complexes.

$\lambda cm^{-1}$	assignement
3421	N-H <sub>cyc-pr</sub>
1622	C=C
1501	C=C <sub>cyc</sub>
1442	C <sub>tét</sub> -H

1401	C-O
1106	C <sub>tét</sub> -C <sub>tét</sub>
855	/
794	/
736	/
623	La-H <sub>2</sub> O
481	La-NH
221	La-N <sub>cyc</sub>

Les résultats du tableau montrent la présence d'un spectre infrarouge qui montre les bandes d'absorption spécifiques aux principales fonctions de ce composé  $[\text{La}(\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_6)(\text{H}_2\text{O})_5](\text{ClO}_4)_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ .

Les auteurs dans leur article ont bien confirmé la structure chimique du complexe par utilisation de la méthode de caractérisation de résonance nucléaire pour aboutir finalement à la structure comme indiqué dans la figure II-15.



**Figure II-15:** La structure proposé pour le complexe  $[\text{La}(\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_6)(\text{H}_2\text{O})_5](\text{ClO}_4)_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

AvecLaL2 :  $n = 1$ ,  $R = R' = H$ ,

LaL3 :  $n = 0$ ,  $R = H$ ,  $R' = CH_3$

## II-IX-Propriété biologique du complexe

L'activité anticancéreuse des complexes que Feng-Hua Li et ces co-auteurs ont préparés a été Testée in vitro contre

- des cellules HL-60 (leucocytome humain),
- des cellules PC-3MIE8 (carcinome de la prostate humaine),
- des cellules BGC-823 (carcinome de l'estomac humain),
- des cellules MDA-MB-435 (carcinome du galactophore humain) ,
- Des cellules Bel-7402 (carcinome du foie humain)
- et des cellules Héla (carcinome du col de l'utérus humain).

Les résultats ont montré que les deux complexes présentent de bonnes activités cytotoxiques contre différentes lignées cellulaires en général, en particulier plus efficaces que le cis platine contre les lignées cellulaires Bel-7402, BGC-823 et MDA-MB-435.

Les études de liaison à l'ADN ont montré qu'en plus de l'intercalation, les complexes se lient à l'ADN par l'autre (s) interaction (s), ce qui pourrait être responsable de la production d'ADN plus compact, coïncidant avec une caractéristique plus A-like de l'ADN comme suggéré par Spectres CD.

**Partie pratique**  
**Chapitre III – Matériel et méthode**  
**Et**  
**Résultats et discussions**

## Matériel et méthode

Dans ce troisième chapitre sont abordées les méthodes et techniques expérimentales utilisées au cours de ce travail. Par la suite seront discutés les résultats obtenus de cette étude.

### III-I-Ordinateur :

Pour réaliser la modélisation moléculaire des deux complexes LaL2 et LaL3 nous avons utilisé un ordinateur portable de marque **hp** avec un système d'exploitation Windows 7 professionnel. Un processeur **i5-5200CPU**, RAM **4,00Go**, type de système **64bit**.



Figure III-1: Photo de l'ordinateur hp, i5-5200CPU, RAM 4,00Go.

#### III-II-1-Logiciel isis/drew:

ISIS/Drew est un logiciel de reproduction de structure chimique pour Windows édité par MDL Information Systèmes. Il est gratuit pour un usage. Il permet de réaliser et visualiser de molécules en 2D facilement des molécules chimiques compliquées à l'aide d'une série de modèles ainsi que d'écrire des réactions chimiques.

Dans ce travail nous avons utilisé Isis Drew pour dessiner les deux formules développées LaL2 et LaL3 [28]. L'environnement de ce logiciel est présenté dans l'annexe N° 2.

#### III-II-2-logiciel Avogadro

Le logiciel Avogadro est un logiciel de construction et visualisation de molécules en 3D et permet d'optimiser automatiquement la géométrie de la molécule.

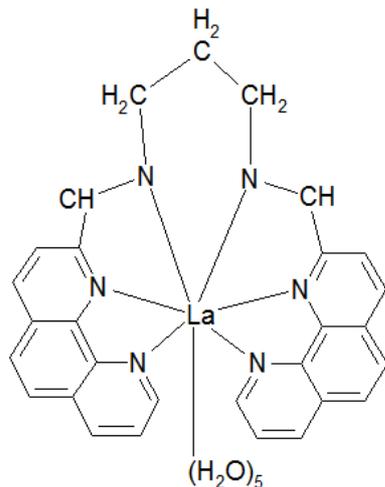
Dans ce travail nous avons utilisé le logiciel Avogadro pour donner les longueurs des liaisons, les angles entre les liaisons, la taille des atomes [29]. L'environnement de ce logiciel est présenté dans l'annexe N° 2.

### III-III-3-Résultats et discussion :

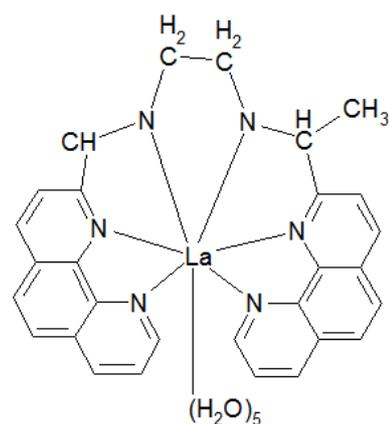
Ici nous avons réalisé l'étude théorique sur deux complexes tirés de la littérature. Nous commencerons par leurs conceptions, puis déterminer leurs structures tridimensionnelles, mesurer les longueurs des liaisons et les mesures des angles dans ce complexe, étant donné les auteurs dans le référencier [31] ont proposé la formule chimique et développe par les méthodes analytiques spectroscopique IR, UV, RMN. Alors par notre investigation nous allons enrichir ce travail grâce à la modélisation moléculaire pour désigner des donner structural pour les deux complexes.

#### III-III-3-1-Conception de formules développées

Les formules développées des figures III-2 et III-3 ont été conçu en utilisant le logiciel Isis draw.



FigureIII-2: La formule développée de complexe LaL<sub>2</sub>.



FigureIII-3: La formule développée de complexe LaL<sub>3</sub>.

### III-III-3-2-Etude de la structure électronique autour de lanthane dans les deux complexes

Un complexe métallique est constitué d'un élément de transition se comportant comme un acide de Lewis et de ligands jouant le rôle de bases de Lewis. En terme d'orbitales moléculaires, un ligand est une espèce chimique possédant au moins une orbitale doublement occupée suffisamment haute en énergie pouvant interagir avec une orbitale vacante du métal.

L'interaction conduit à la formation d'une O.M. liante localisée sur le ligand et une O.M. anti liante possédant un fort caractère métallique.[30]

L'interaction entre le métal et le ligand est d'autant plus covalente le recouvrement entre orbitale est élevé et que la différence d'énergie,  $\Delta E$ , entre ces orbitales est faible. Tous les ligands sont des groupements donateurs d'électron l'intermédiaire de cette orbitale occupée.

Comme dit précédemment les lanthanides sont les 15 éléments de la première période du bloc f, allant du lanthane ( $Z = 57$ ) au lutécium ( $Z = 71$ ). Le lanthane, de configuration électronique  $[\text{Xe}]5d^16s^24f^0$  est inclus par extension. Les autres lanthanides adoptent majoritairement la configuration  $[\text{Xe}]6s^24f^{n+1}$ . La perte d'un électron  $4f$  et des deux électrons  $6s$  conduit à l'ion lanthanide trivalent qui est le degré d'oxydation le plus stable pour toute la série. C'est à ces ions lanthanides (noté Ln(III) ou  $\text{Ln}^{3+}$ ). Les lanthanides possèdent un même cortège électronique externe (ou valence), qui leur confère une cohérence dans le comportement physique et chimique. Leur configuration électronique correspond à celle du gaz rare xénon, à quelle des électrons s'ajoutent sur les orbitales  $4f$ ,  $6s$  et  $5d$ . Ainsi, le remplissage de l'orbitale interne  $4f$  croît régulièrement du lanthane jusqu'au lutétium.

Les orbitales  $4f$  ont une faible extension radiale et sont blindées par les couches externes  $5s^25p^6$  qui les protègent des perturbations extérieures. Ainsi, les électrons de valence  $4f$  sont peu sensibles à leur environnement chimique et la formation d'une liaison chimique par interaction covalente impliquant des électrons  $4f$  est impossible. L'interaction métal-ligand dans les complexes de Ln(III) est donc décrite par un modèle purement ionique avec une excellente précision. De plus, les ions lanthanides sont des acides durs dans la classification de Pearson[31]. Ils interagissent préférentiellement avec des ligands durs. Leur forte acidité au sens de Lewis conduit également à l'activation des protons des molécules d'eau coordonnés au cation métallique.



requis par la théorie champ cristallin.

- Les résultats montrent également, en fait, que la formation du complexe agrée avec la théorie de valence, car le métal lanthane jouait le rôle d'acide, tandis que les ligands avaient le rôle de base.



Ces résultats ne conforme pas aux exigences de la règle de Gillespie, car nous obtenons une hybridation en dehors de la base de Gillespie, où les atomes de liaison frontière connectés à l'atome central sont les orbitales **s**, **p**<sup>3</sup> et **d**<sup>7</sup> au niveau d'énergie  $n = 5$ , et après que les atomes se sont décomposés en niveaux d'énergie, les onze orbitales 11 ont la même énergie pour former une sphère symétrique de 11 en-têtes qui provient des liens comme état interstitielle de la Sphère de Valence à Sphère de Coordination.

On conclut que la forme géométrique est formée autour de l'atome central est caractérisée par 11 sommets et 18 faces, donc un anti prisme pentagonal mono capé.

## VI-Etude de la géométrie autour de lanthane dans les deux complexes

### VI-I-1-Etude de la géométrie autour de lanthane dans le complexe LaL<sub>2</sub>

Comme signalé dans le chapitre précédant les auteurs dans leur article ont bien confirmé la structure chimique du complexe LaL<sub>2</sub> par utilisation de la méthode de caractérisation de résonance nucléaire pour aboutir finalement à proposer la structure.

Cette structure est présentée en 2D, donc nous ne connaissant pas la géométrie au tour de l'atome central. La modélisation moléculaire faite ici nous permettra pour trouver des solutions idéales pour faire cette description.

#### VI-I-1-1-Présentation de la molécule avec le logiciel Avogadro

##### a. Avant optimisation géométrique

La conception de la molécule LaL<sub>2</sub> a été réalisée avec le logiciel Avogadro, en utilisant le champ des forces UFF en quatre cycles de calcul et l'algorithme de dynamique moléculaire. La figure III-4 présente la molécule unitaire édité du composé LaL<sub>2</sub> avant optimisation géométrique en trois dimensions qui permettra de visualisé l'agencement spatial des atomes et des groupes caractéristiques.

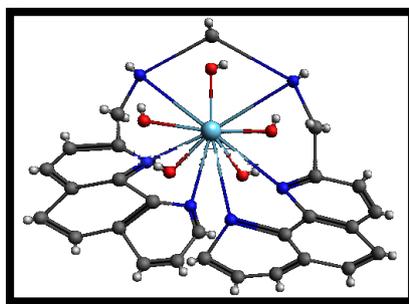
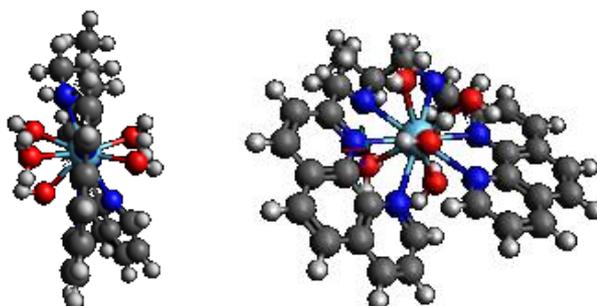


Figure III-4:Présentation du composé  $\text{LaL}_2$  avant l'optimisation.

### b. Après optimisation géométrique

La figure III-4 présente la molécule unitaire optimisé géométriquement du composé  $\text{LaL}_2$ , montrant la configuration la plus stable du composé  $\text{LaL}_2$  avec un l'énergie stérique  $E = 1134,66\text{kJ/mol}$ .



FigureIII-5:Géométrie optimisée du composé  $\text{LaL}_2$  selon projection latérale et horizontale

## VI-I-1-2- Description de la structure

### a. Polyèdre de coordination

La molécule montre la formation d'un composé  $\text{LaL}_2$ . L'atome de lanthane est lié à cinq atomes d'oxygène provenant des molécules d'eau et lié à six d'azotes de L2ou L3( quatre proviennent de 1,10-phénanthroline-2-carboxaldéhy de, deux atomes d'azotes de la propylène diamines après réaction.

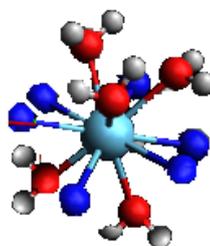


Figure III-6: Polyèdre de coordination

## VI-II-Mesure des longueurs des liaisons dans le polyèdre de coordination de LaL2

Les mesures des longueurs des liaisons de ce polyèdre de coordination sont mesuré avec le logiciel Avogadro, les résultats sont classé dans le tableau suivant.

**Tableau III-1:** Les longueurs des liaisons du polyèdre LaL2

.Atome	Longueur de liaison (Å)	Atome	Longueur de liaison (Å)	Atome	Longueur de liaison (Å)
La-O1	2,495	La-O5	2,507	La-N4	2,652
La-O2	2,509	La-N1	2,624	La-N5	2,710
La-O3	2,533	La-N2	2,666	La-N6	2,661
La-O4	2,491	La-N3	2,670		

### VI-II-1-Mesure des longueurs des angles dans le polyèdre de coordination de LaL2

Les mesures des longueurs des angles dans le polyèdre de coordination pour le complexe LaL2 en utilisant Avogadro donne le tableau suivant.

**Tableau III-2:** Les longueurs des angles du polyèdre LaL2.

Atome	Angle (°)	Atome	Angle (°)	Atome	Angle (°)
O2-La-O1	32°	N1-La-N2	60,7°	N5-La-N6	55,6°
O3-La-O2	59,0°	N2-La-N3	65,7°		
O3-La-O4	32,8°	N3-La-N4	60,4°		
O4-La-O5	26,1°	N4-La-N5	60,3°		

On remarque que les mesures des angles entre 26,1° et 65,7° dans le LaL<sub>2</sub>. Les résultats des deux tableaux III-2 Et III-3 montre une géométrie spéciale autour de lanthane ou la première sphère de coordination est formé par 4 atome d'azotes sur le plan, les deux autre azote sont incliné l'une sur le plan et l'autre dessous par angle léger, trois molécule d'eau sous ce plan formant une base triangulaire et les deux autres molécules d'eau sur ce plan Figure III-8 .

### VI-II-2 Mesure des longueurs des liaisons dans les ligands de LaL2

Le tableau suivant montre les longueurs des liaisons dans les ligands LaL2 en utilisant Avogadro.

Tableau III-3: Longueurs des liaisons dans les ligands de LaL2

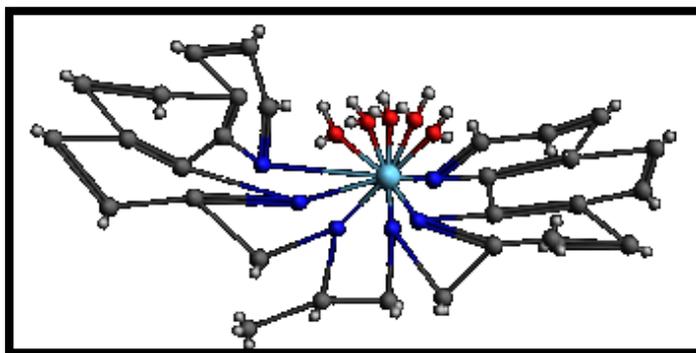
Atome	Longueurs de liaison (Å)	Atome	Longueurs de liaison (Å)
-------	--------------------------	-------	--------------------------

C=C <sub>cyc</sub>	1,413	C-N	1,457
C-C <sub>cyc</sub>	1,396	C-C	1,531
C-N <sub>cyc</sub>	1,367	C-H	1,109
C=N <sub>cyc</sub>	1,370	C-H <sub>aro</sub>	1,082

### VI-III-Etude de la géométrie autour de lanthane dans le complexe LaL<sub>3</sub>

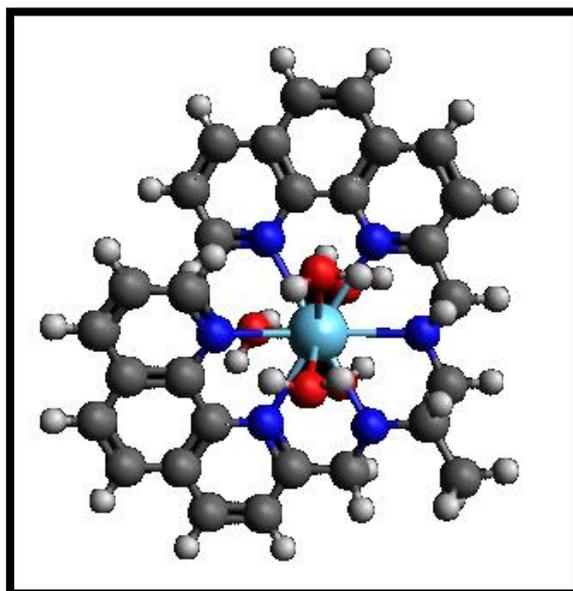
#### VI-III-1- Présentation de la molécule avec le logiciel Avogadro

Avant optimisation géométrique de LaL<sub>3</sub> en montrant la Figure.



**Figure III-7:** La géométrie de complexe LaL<sub>3</sub> avant l'optimisation.

La figure ci-dessous présente le polyèdre après l'optimisation géométrique, configuration la plus stable du composé LaL<sub>3</sub>, l'énergie stérique  $E = 1034,54 \text{ kJ/mol}$  ( $dE=0$ ).



**Figure III-8:** La géométrie optimisée du complexe LaL<sub>3</sub>.

#### VI-III-2-Description de la structure :

##### a. Polyèdre de coordination :

La molécule montre la formation d'un composé LaL<sub>3</sub> que l'atome de lanthane est lié à

cinq atomes d'oxygène sont tous des molécules d'eau et lié à six d'azotes de  $L_2$  (quatre proviennent de 1,10-phénanthroline-2-carboxaldéhyde de deux atomes d'azotes de la propylène diamine sont oublié l'état de  $n=0, R=HetR_0=CH_3$ . Ce qui donne la géométrie.

### VI-III-3-1-Mesure des longueurs des liaisons dans le polyèdre de coordination de $LaL_3$

Tableau III-4: Le tableau suivant affiche les mesures des longueurs des liaisons dans le  $LaL_3$ .

Atome	Longueur de liaison (Å)	Atome	Longueur de liaison (Å)	Atome	Longueur de liaison (Å)
La-O1	2,491	La-O5	2,507	La-N4	3,471
La-O2	2,718	La-N1	2,261	La-N5	3,396
La-O3	2,509	La-N2	2,732	La-N6	2,768
La-O4	2,495	La-N3	2,649		

### VI-III-3-2-Mesure des longueurs des angles dans le polyèdre de coordination de $LaL_3$

Le tableau affiche les mesures des longueurs des angles dans le polyèdre  $LaL_3$  à l'aide d'Avogadro.

**Tableau III-5:** Les mesures des angles dans le polyèdre  $LaL_3$ .

Atome	Angle (°)	Atome	Angle (°)	Atome	Angle (°)
O2-La-O1	57,0°	N1-La-N2	58,2°	N5-La-N6	49,7°
O3-La-O1	165,9°	N2-La-N3	60,7°	/	/
O4-La-O1	66,1°	N3-La-N4	65,7°	/	/
O5-La-O1	127,6°	N4-La-N5	45,7°	/	/

Le tableau montre les mesures des longueurs des angles principales dans le  $LaL_3$  déjà nous avons trouvé la mesure entre 45,7° et 165,9°

### VI-III-4-Mesure des longueurs des liaisons dans les ligands de $LaL_3$

Ces mesures ont été effectuées à l'aide du logiciel Avogadro comme indiqué dans le tableau suivant.

**Tableau III-6:** Les mesures des longueurs des liaisons dans le ligand LaL<sub>3</sub>.

Atome	Longueur de liaison (Å)	Atome	Longueur de liaison (Å)	Atome	Longueur de liaison (Å)
C=C <sub>cyc</sub>	1,392	C-N <sub>cyc</sub>	1,357	C-H <sub>cyc</sub>	1,034
C-C <sub>cyc</sub>	1,401	C-N	1,471	C-H	1,111
C=N <sub>cyc</sub>	1,364	C-C	1,539		

Les résultats présentés dans le tableau montrent qu'il existe une différence de longueur de liaison des mêmes atomes en fonction de leur position différente si elle est à l'intérieur ou à l'extérieur d'un anneau et cela est dû à la présence de résonance à l'intérieur de cycle.

## *Conclusion général*

Le but de ce travail de recherche était de préparer par voie de chimie douce des complexes de coordination à base d'un cation métallique trivalent (Lanthane), un acide et une amine pour résoudre leurs structure cristalline grâce à la caractérisation par diffraction des rayons X, spectroscopie infrarouge, observation MEB, étudier leurs structure électronique et réaliser afin de réaliser une étude comparative entre l'état expérimentale et théorique.

Au cours du premier mois de notre stage pratique au laboratoire pédagogique de notre université, nous avons réalisé la conception de quelque matériau ciblé. Leur caractérisation physico-chimique n'a pas pu être aboutie à cause de pandémie de coronas virus ou tous les laboratoires scientifiques étaient fermés.

Pour s'ont sortir, deux complexe de coordination on été choisi de la littérature pour être modelé et étudier.

La modélisation de ces composés a effectué avec le logiciel Avogadro, ou la géométrie des molécules a été optimisée et les longueurs des liaisons ainsi que les mesures des angles

## *Références bibliographiques*

- [ 1]:thesis.univ-biskra.dz/1082/4/chapitre%2002.pdf
- [ 2]:Abel Rousset, professeur, directeur du CIRIMAT/LCMIE , chimiedouce et science des materiaux L'ACTUALITE CHIMIQUE. AVRIL2000.
- [ 3]: REDJDAL Wafa- Synthèse, caractérisation et pouvoirantioxydant de complexes de Cu(II),Co(II) et Ni(II) avec une base de Schiff et l'ionthiocyanate .Université A. MIRA - Béjaïa -Faculté des Sciences Exactes. 26/6/2014.
- [4]:[https://r.search.yahoo.com/\\_ylt=AwrJlkti1UZfzeUAJAR3Bwx.;\\_ylu=X3oDMTByMnE1MzMwBGNvbG8DaXIyBHBvcwMzBHZ0aWQDBHNIYwNzcg--/RV=2/RE=1598506466/RO=10/RU=https%3a%2f%2fwww.rsc.org%2fperiodic-table%2felement%2f](https://r.search.yahoo.com/_ylt=AwrJlkti1UZfzeUAJAR3Bwx.;_ylu=X3oDMTByMnE1MzMwBGNvbG8DaXIyBHBvcwMzBHZ0aWQDBHNIYwNzcg--/RV=2/RE=1598506466/RO=10/RU=https%3a%2f%2fwww.rsc.org%2fperiodic-table%2felement%2f)
- [ 5]:documents/syntheses/tout-savoir-sur-le-magnesium.pdf
- [6]:.superprof.scolaire/physique-chimie/tout-niveau/tableau-periodique/cour
- [7]:resume\_inorga\_15-16\_complet.pdf
- [8]: chimieinorganique, Du ward felixshriver et peter William Atkins , De Boeckuniversité , 2001,chimie\_de\_coordination.pdf.
- [9]:theorie%20de%20champ cristallin.pdf
- [10]:nanomateriaux/terminologie-definition.html.
- [11]:Downloads/acide terephtalique%202.PDF.
- [12]:Jean-Marie BARBANÇON(GDSA26)et Denis MONOD(GDSA13), Traitement varroase Emploi del'acide oxalique, Création :
- [13]: Singh Manish Pal\*, Gupta Avneet, Sisodia S Siddhraj, Gallic Acid: Pharmacological Promising Lead Molecule: A Review, Department of pharmacology, Bhupal Nobles College of Pharmacy, Bhupal Nobles University, Udaipur, Rajasthan, India. International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research 2018, 10(4), 132-138 doi: 10.25258/phyto.10.4.2.
- [14]:[https://fr.wikipedia.org/wiki/Acide\\_mal%C3%A9ique](https://fr.wikipedia.org/wiki/Acide_mal%C3%A9ique)
- [15]:[https://www.researchgate.net/publication/323144039\\_Valorisation\\_des\\_dechets\\_d'agrosources\\_par\\_bioproduction\\_d'acide\\_citrique\\_Valorisation\\_des\\_dechets\\_d'agrosources\\_par\\_bioproduction\\_d'acide](https://www.researchgate.net/publication/323144039_Valorisation_des_dechets_d'agrosources_par_bioproduction_d'acide_citrique_Valorisation_des_dechets_d'agrosources_par_bioproduction_d'acide)
- [16]:chimie.inddfile:///C:/Users/toshiba/Documents/Downloads/les%20amines.pdf.
- [17]:<https://fr.wikipedia.org/wiki/Ac%C3%A9tanilide>
- [18]:[https://fr.wikipedia.org/wiki/Ac%C3%A9tate\\_d%27ammonium](https://fr.wikipedia.org/wiki/Ac%C3%A9tate_d%27ammonium)
- [19]:Pierre venturini ,these doctorat, synthese et caracterisation de nano materiaux hybrides innovants pour le biomedical materiaux .Université de lorraine, 2017,Français. NNT:2017Lorr0351.
- [20]:Mohamed BENCHIKHI,these doctorats,;Elaboration par chimiedouce et caractérisations de semi-conducteurs nanométriques à base de sulfures (de type CuInS<sub>2</sub>) et d'oxydes (de type CuMoO<sub>4</sub>). Délivré par l'Université Paul Sabatier –Toulouse III Discipline spécialisée : Sciences et Génie des Matériaux
- [21]:Janssens K. and R. V. Grieken, Eds. (2004). Non-destructive microanalysis of cultural heritage materials. Comprehensive analytical chemistry. Elsevier B.V., Amsterdam.

- [22]:<https://www.news-medical.net/UltraVIEW-VoX-Spinning-Disk-Confocal-Microscope-from-PerkinElmer>
- [23]: <https://www.recycledgoods.com/nicolet-170-sx-ftir-spectrometer-as-is-w-170-gc-option/>.
- [24]:Laurent SERVANT, Gwenaëlle LE BOURDON,Thierry BUFFETEAU, Université Bordeaux 1 Institut des sciences moléculaires Groupe de spectroscopie moléculaire ,l.servant@ism.u-bordeaux1.fr
- [25]:TRANMinhTam, LADIFFRACTIONDESRAYONS X,file:///C:/Users/toshiba/Desktop/Nouveau%20dossier/dfr%20x.pdf
- [26]:A. Ouassas, chimieinorganique descriptive SMC S4,file:///C:/Users/toshiba/Documents/Downloads/chimie\_de\_coordination.pdf
- [27]: - <https://www.labx.com/product/varian-unity-inova-400-mhz>
- [28]:<https://fr.wikipedia.org/wiki/ISIS/Draw>
- [29]:Ecole des frances –Bourgeois Années 2015-2016 - <http://suet.fr/app/download/10030781198/Fiche+avogadro.pdf?t=1498>,[http://avogadro.openmolecules.net/wiki/Main\\_Page](http://avogadro.openmolecules.net/wiki/Main_Page).
- [30]: S. I. Altmann, Band Theory of Metals, Pergamon Press, 1970.
- [31]:R. G. Pearson, Chemical Hardness, Vol. 1st ed., John Wiley & Sons, 1997.

# ***Annexe N°1***

# Synthesis, characterization and biological activity of lanthanum(III) complexes containing 2-methylene-1,10-phenanthroline units bridged by aliphatic diamines

Feng-Hua Li <sup>a</sup>, Guang-Hua Zhao <sup>a,c,1</sup>, Hong-Xing Wu <sup>a</sup>, Hai Lin <sup>b</sup>, Xiang-Xia Wu <sup>a</sup>, Shou-Rong Zhu <sup>a</sup>, Hua-Kuan Lin <sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071, PR China

<sup>b</sup> State Key Laboratory of Functional Polymer Material for Adsorption and Separation, Nankai University, Tianjin 300071, PR China

<sup>c</sup> College of Food Science and Nutritional Engineering, China Agricultural University, Beijing 100083, PR China

Received 5 May 2005; received in revised form 6 September 2005; accepted 26 September 2005

Available online 9 November 2005

## Abstract

Two novel lanthanum(III) complexes containing 2-methylene-1,10-phenanthroline units bridged by aliphatic diamines were synthesized and characterized by elemental analysis, IR, NMR, thermal analysis and conductance measurements. They have been assayed for anticancer activity in vitro against HL-60 (human leukocytoma) cells, PC-3MIE8 (human prostate carcinoma) cells, BGC-823 (human stomach carcinoma) cells, MDA-MB-435 (human galactophore carcinoma) cells, Bel-7402 (human liver carcinoma) cells, and Hela (human cervix carcinoma) cells. The results show that the two complexes exhibit good cytotoxic activities against different cell lines in general, especially more effective than cisplatin against Bel-7402, BGC-823 and MDA-MB-435 cell lines. DNA-binding studies indicate that, besides the intercalation, the complexes bind to DNA by the other interaction(s), which might be responsible for the production of more compact DNA, coinciding with more A-like feature of DNA as suggested by CD spectra.

© 2005 Elsevier Inc. All rights reserved.

**Keywords:** Lanthanum(III); 1,10-Phenanthroline; Cytotoxic activity; DNA-binding

## 1. Introduction

Currently, *cis*-diamminedichloroplatinum(II) (cisplatin) is one of the three most widely utilized antitumor drugs in the world. It is highly effective in treating testicular and ovarian cancers [1,2] and neck and head tumors [3,4]. The great success in the clinical treatment of human malignancies has stimulated research in the area of inorganic antitumor agents. But the severe toxic side effects of cisplatin including nephrotoxicity, neurotoxicity, and emetogenic limit the dose that can be given to patients. Another platinum-based antitumor drug, diammine [1,1-

cyclobutanedicarboxylato(2-)]-O,O'-platinum(II) (carboplatin), received worldwide approval and achieved routine clinical use. It is less toxic than cisplatin and can be given at a much higher dose. Unfortunately, it is still only active in the same range of tumors as cisplatin and is still administered i.v. [5]. In order to find more effective and less toxic antitumor drugs, thousands of analogues of cisplatin are synthesized. However, direct structural analogues have not shown a greatly altered spectrum of clinical efficacy in comparison with the parent drug [6,7]. The explanation for this findings is that all *cis*-[PtX<sub>2</sub>(amine)<sub>2</sub>] compounds are similar in terms of their mechanism of action. Thus, their biological consequences are also expected to be similar [7,8].

One approach to solve this problem is to identify new classes of complexes having structural features that differ

\* Corresponding author. Fax: +86 22 23502458.

E-mail address: hklin@nankai.edu.cn (H.-K. Lin).

<sup>1</sup> Tel./fax: +86 10 62737434.

from those of the existing cisplatin analogues. Since 1,10-phenanthroline possesses a rigid planar aromatic ring, it can be used as a DNA intercalator [9]. Some metal complexes containing 1,10-phenanthroline are also known to bind to DNA by an intercalative mode [10–12]. At the same time, several metal complexes with 1,10-phenanthroline and natural products incorporating this heterocyclic nucleus possess interesting anticancer properties [13–15]. Recently, our researches focus on exploring the lanthanum complexes with the antitumor activities. We have found that lanthanum complexes with 1,10-phenanthroline-2,9-bis- $\alpha$ -amino acid conjugates show the promising antitumor activity in vitro against a series of cell lines [16]. In the present paper, we report the synthesis and their anticancer activity of three novel lanthanum(III) complexes containing 2-methylene-1,10-phenanthroline units bridged by aliphatic diamines. These lanthanum compounds possibly represents a new class of potential antitumor agent.

## 2. Experimental

### 2.1. Materials and methods

2-Methyl-1,10-phenanthroline [17], 1,10-phenanthroline-2-carboxyaldehyde [18] were prepared by previously published methods. Commercially pure chemicals such as ethidium bromide (EB; Fluka, Buchs, Switzerland), calf thymus DNA and Tris (Sigma Chemical Co., St Louis, MO) were purchased and used as received. Solvents were purified by standard techniques and were freshly distilled prior to use. Other chemicals used were of analytical reagent of high purity grade.

Elemental analyses were performed on a Perkin–Elmer 240C elemental analyzer. IR spectra were obtained as KBr disks on a Nicolet 170 SX FT–IR spectrometer.  $^1\text{H}$  NMR spectra were recorded with a Varian UNITY-plus 400 MHz spectrometer.  $\text{D}_2\text{O}$  was used as a solvent with trace amounts of the reference DDS (3-trimethylsilyl-1-propanesulfonic acid, sodium salt). Thermal analysis was preceded with NETZSCH TG 209 thermal analyzer. Conductance measurements were carried out with a DDS-12A digital conductivity meter. A dip-type conductivity cell containing platinum electrodes was used.

### 2.2. Preparations of the ligands

The ligand L2 [*N,N'*-bis-(1',10'-phenanthroline-2'-methylene-yl)-1,3-propylenediamine] was prepared as follows: Propylenediamine (0.003 mol) in 120 mL ethanol was added dropwise to a suspension of 1,10-phenanthroline-2-carboxyaldehyde (1.04 g, 0.005 mol) in 70 mL ethanol in 2 h. After stirring for 6 h,  $\text{NaBH}_4$  (1.01 g, 0.03 mol) was added to the solution in small portions over 1 h at 0 °C. After stirring for 4 h at room temperature, the solution was concentrated to small amount under reduced pressure. Fifty milliliter of water was added to the residue and stirred for 30 min. The resulting yellow solid product was filtered, washed several

times with water, recrystallized and dried. Yield 70%;  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ): 8.87(4H, t (triplet), phen-ring), 8.30(2H, t (triplet), phen-ring), 7.99(2H, m (multiplet), phen-ring), 7.89(4H, d (doublet), phen-ring), 7.64(2H, m (multiplet), phen-ring), 4.64(4H, s (singlet),  $\text{CH}_2$ -phen-ring), 3.41(2H, s (singlet), NH), 3.40 (4H, t (triplet),  $\text{CCH}_2\text{N}$ ), 2.34 (2H, m (multiplet),  $\text{CCH}_2\text{C}$ ); Anal. Calcd(%) for  $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ : C, 70.45; H, 6.07; N, 17.00; Found(%): C, 70.48; H, 6.38; N, 17.43; IR (KBr): 3452, 1633, 1509, 1457, 1406, 854, 779, 723  $\text{cm}^{-1}$ .

The ligand L3 was prepared under the same conditions as above. For L3, yellow solid product, yield 73%;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 8.87(4H, t, phen), 8.30(2H, t, phen), 7.99(2H, m, phen), 7.89(4H, d, phen), 7.64(2H, m, phen), 4.64(4H, s,  $\text{CH}_2$ -phen), 3.95(1H, m, CH), 3.81(2H, s,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.41(2H, s, NH), 1.61(3H, d,  $\text{CH}_3$ ); Anal. Calcd(%) for  $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ : C, 70.45; H, 6.07; N, 17.00; Found(%): C, 70.35; H, 6.38; N, 17.49; IR (KBr): 3451, 1630, 1502, 1451, 1400, 852, 770, 721  $\text{cm}^{-1}$ .

### 2.3. Preparations of the lanthanum complexes

The complex LaL2 was prepared as follows. The solution of  $\text{La}(\text{ClO}_4)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (1.37 g, 2.5 mmol) in anhydrous methanol (20 mL) was added dropwise to the solution of ligand L2 (1.49 g, 2.5 mmol) in warm (60 °C) anhydrous methanol (20 mL) with stirring magnetically over 10 min. *Caution!  $\text{La}(\text{ClO}_4)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  is potentially explosive and should be handled with care. It should be very slowly added to the warm solution of ligands.* The clear solution obtained was stirred continuously for another 3 h and filtered. The filtrate was reduced under vacuum to 8 mL. Dry ethyl ether (40 mL) was added to the residue with stirring magnetically and the resulting solid was collected by filtration. The product was recrystallized from mixtural solvent of methanol and ethyl ether, and dried in a vacuum desiccator. Yield 75%;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 8.95 (4H, t, phen), 8.46(2H, t, phen), 8.10 (2H, m, phen), 7.95 (4H, d, phen), 7.80(2H, m, phen), 4.71 (4H, s,  $\text{CH}_2$ -phen), 3.54(4H, t,  $\text{CCH}_2\text{N}$ ), 2.43 (2H, m,  $\text{CCH}_2\text{C}$ ); Anal. Calcd(%) for  $[\text{La}(\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_6)(\text{H}_2\text{O})_5] (\text{ClO}_4)_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ : C, 33.46; H, 4.04; N, 8.08; La, 13.37; Found(%): C, 33.58; H, 4.07; N, 8.05; La, 13.41; IR (KBr): 3420, 1620, 1500, 1440, 1400, 1109, 856, 796, 735, 625, 480, 220  $\text{cm}^{-1}$ ; FABMS,  $\Lambda_m(\text{CH}_3\text{OH})$  318.6  $\text{S cm}^2 \text{mol}^{-1}$ ; UV–vis( $\text{H}_2\text{O}$ ),  $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}(\log \epsilon)$ : 203 (4.56), 226 (4.82), 269(4.65);  $\lambda_{\text{em}}$  = 364 nm.

The compound LaL3 was prepared under the same conditions as above. For the compound LaL3, gray solid product, yield 76%;  $^1\text{H}$  NMR( $\text{D}_2\text{O}$ ): 8.95 (4H, t, phen), 8.48 (2H, t, phen), 8.12 (2H, m, phen), 7.96 (4H, d, phen), 7.76 (2H, m, phen), 4.72 (4H, s,  $\text{CH}_2$ -phen), 4.06 (1H, m, CCHN), 3.94 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 1.75 (3H, d,  $\text{CH}_3$ ); Anal. Calcd(%) for  $[\text{La}(\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_6)(\text{H}_2\text{O})_5] (\text{ClO}_4)_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ : C, 33.46; H, 4.04; N, 8.08; La, 13.37; Found(%): C, 33.53; H, 4.08; N, 8.01; La, 13.39; IR (KBr): 3421, 1622, 1501, 1442, 1401, 1106, 855, 794, 736, 623, 481, 221  $\text{cm}^{-1}$ ;

$\Lambda_m(\text{CH}_3\text{OH})$  309.6 S cm<sup>2</sup> mol<sup>-1</sup>; UV-vis(H<sub>2</sub>O),  $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}(\log \epsilon)$ : 203 (4.68), 226 (4.89), 271 (4.75);  $\lambda_{\text{em}} = 368$  nm.

#### 2.4. Cytotoxicity studies

La(III)(ClO<sub>4</sub>)<sub>3</sub> · 3H<sub>2</sub>O, L2, two complexes and cisplatin were assayed for cytotoxicity in vitro against HL-60 (human leukocytoma) cells, PC-3MIE8 (human prostate carcinoma) cells, BGC-823 (human stomach carcinoma) cells, MDA-MB-435 (human galactophore carcinoma) cells, Bel-7402 (human liver carcinoma) cells, HeLa (human cervix carcinoma) cells. The six cell lines were provided by the State Key Laboratory of Natural and Biomimetic Drugs, Health Sciences, Peking University. The procedure for cytotoxicity studies was similar to that reported earlier [19]. Briefly, in order to calculate the concentration of each drug that produces a 50% inhibition of cell growth (IC<sub>50</sub>), 100 mL of cell suspension (4 × 10<sup>5</sup> cell/mL) were exposed to various concentrations of complexes dissolved in sterile water. After incubation periods 72 h for all cell lines, the cell concentrations were determined both in control and in drug-treated cultures. All experiments were done in quadruplicate.

#### 2.5. Electronic absorption spectroscopy

All electronic absorption spectra were obtained on a DU-8B UV-vis spectrophotometer, using matched 1 cm path length quartz cells. The blank solution corresponds to Tris (Tri(hydroxymethyl)methylamine) buffer solution (50 mM Tris-HCl, pH 7.0, containing 10 mM NaCl). Under room temperature (25 ± 1 °C), 10–40 μL of CT DNA stock solution (8.4 mM) was added, respectively, to 3.0 mL of 3.3 μM LaL2 in buffer and of the blank solution every time, mixed and recorded the change of absorption spectra. Each sample solution was scanned in the range 200–500 nm.

#### 2.6. CD spectroscopy

All CD spectra were recorded on a Jasco J-715 spectropolarimeter using matched 10 mm path length quartz cell. 20–60 μL of the respective complex stock solution (1.0 mM) was added to the 3.0 mL DNA solution (32.5 μM), respectively. The sample solution was mixed and was allowed to warm up to room temperature (25 ± 1 °C) prior to measurement. Each sample solution was scanned in the range 200–300 nm. A CD spectrum was generated which represented the mean of three scans from which the buffer background had been electronically subtracted.

#### 2.7. Spectrofluorometric studies

The interaction of complex LaL2 with calf thymus DNA in vitro was studied by fluorescence spectroscopic

methods as described by [10]. Fluorescence measurements were carried out on a Shimadzu RF-540 spectrofluorophotometer. For all fluorescence measurements, the entrance and exit slits were maintained at 5 and 10 nm, respectively. The sample was excited at 540 nm and its emission observed at 590 nm. The buffer used in the binding studies was 50 mM Tris-HCl, pH 7.0, containing 10 mM NaCl. EB (ethidium bromide) was dissolved in the buffer and concentration determined assuming a molar extinction coefficient of 5600 M<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> at 480 nm [20]. The sample was incubated 8 h at room temperature (25 ± 0.1 °C) before spectral measurements. Under the experimental condition, the fluorescence intensity of the respective complexes, calf thymus DNA and EB was very small and could be ignored.

The fluorescence Scatchard plot was carried out by titrating EB (2.0–20 μL) to a DNA solution (39.7 μM) in the absence and presence of the complex LaL2 with different concentrations. The amount of EB bound (C<sub>b</sub>) was then calculated using the equation as previously described [20].

#### 2.8. Viscosity measurements

Viscosity experiments were carried out using an Ostwald-type viscometer submerged in a waterbath that was maintained at 25 °C. Flow times were measured in triplicate to an accuracy of ±0.1 s with a stopwatch, and the average time of the different replicates was used. Titrations were conducted without removing the DNA samples from the viscometer, by using a Stoelting, Co. Model 51218M microsyringe assembly to added complex, followed by bubbling with nitrogen to ensure mixing. A DNA concentration range of 0.8–1.5 mM bp that yielded flow times of >100 s was investigated.

Relative viscosities for DNA in the presence and absence of complex were calculated (neglecting possible changes in axial ratios) from the relation  $\eta = (t - t_0)/t_0$ , where  $t$ ,  $t_0$  are the observed flow time of sample and the corresponding buffer solution. Data are presented as plots of  $L/L_0$  verse [Complex]/[DNA] according to the theory of Cohen and Eisenberg [21], where  $L/L_0$  is the ratio of contour lengths in the presence ( $L$ ) and absence ( $L_0$ ) of bound complex and calculated directly from the experimental viscosity data under conditions where the DNA has been prepared such that its size is below the persistence length, and it therefore behaves as a rod-like macromolecule according the equation:

$$L/L_0 = (\eta/\eta_0)^{1/3},$$

where  $\eta$ ,  $\eta_0$  are the relative viscosities of DNA in the presence and absence of complex, respectively. All viscosity experiments were conducted on DNA samples sonicated to lengths below the persistence length to DNA, so that we might avoid possible complexities arising from changes in DNA flexibility.

### 3. Results and discussion

#### 3.1. Preparation for ligands and the La(III) complexes

The synthesis of two ligands 2-methylene-1,10-phenanthroline units bridged by aliphatic diamines was firstly reported in the present study. The two ligands are of special interest because they contain four 'soft' nitrogen atoms from phenanthroline ring and two 'hard' nitrogen atoms from aliphatic diamine moiety. The preparative routes of the novel ligands were outlined in Fig. 1. Their structures were characterized by elemental analysis,  $^1\text{H}$  NMR, and IR.

Lanthanum complexes of L2 and L3 were synthesized and characterized by elemental analysis,  $^1\text{H}$  NMR, IR, UV, and conductance measurements (Fig. 2). Their elemental analyses are in accord with their proposed formula. The proton peaks in the spectra of the complexes were identified by comparison with those of literature data [22,23]. Because  $^1\text{H}$  NMR spectra of the ligands and their complexes were recorded in different solvent  $\text{CDCl}_3$  and  $\text{D}_2\text{O}$ , respectively, it is very difficult to compare them after complexation. However, IR spectra provide a lot of valuable information on coordination reaction. The absorption bands 1630–1633, 1400–1406 and  $852\text{--}854\text{ cm}^{-1}$  of Phen ring are shifted to 1620–1622, 1400–1401 and  $855\text{--}856\text{ cm}^{-1}$  after coordination, respectively, suggesting that the Phen ring coordinates with La(III) ion through N [24]. By comparison with the free ligands L2 and L3, the appearance of  $\nu(\text{La-N})$  at  $220\text{--}221\text{ cm}^{-1}$  (Phen ring) in the complexes LaL2 and LaL3 further confirms coordination of Phen ring. A very strong broad band of ligands in the  $3451\text{--}3452\text{ cm}^{-1}$  region which was assigned to  $\nu(\text{N-H})$  by comparison to the literature [25,26], was shifted  $\sim 30\text{ cm}^{-1}$  to lower frequencies ( $3420\text{--}3421\text{ cm}^{-1}$ ), indicating that the secondary amines in the side chain also coordinate with La(III) ion. The appearance of vibration at  $480\text{--}481\text{ cm}^{-1}$  is characteristic of  $\nu(\text{La-NH})$ , further supporting this conclusion.

The  $\text{ClO}_4^-$  group vibration at  $1106\text{--}1109\text{ cm}^{-1}$  and  $623\text{--}625\text{ cm}^{-1}$ , which is typical for a non-coordinated perchlorate ion [16], are present for the complexes LaL2 and LaL3. The molar conductivity in methanol for all two complexes LaL2 and LaL3 is given in part of Section 2. The results indicate that the complexes LaL2 and LaL3 ( $\sim 310$  to  $319\text{ S cm}^2\text{ mol}^{-1}$ ) are in the range expected for 1:3 electrolytes, which also indicated that the perchlorate anions

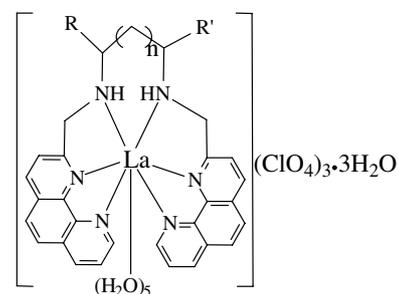


Fig. 2. The proposed structure of the complexes. LaL2:  $n = 1$ ,  $R = R' = \text{H}$ ; LaL3:  $n = 0$ ,  $R = \text{H}$ ,  $R' = \text{CH}_3$ .

are outside the coordination sphere, agreeing with IR result.

Elemental analysis, and thermal analysis (TG) were used to determine number of the coordination water and crystal water molecules. The TG experiment was carried out in flowing  $\text{N}_2$  atmosphere at a heating rate of  $10\text{ }^\circ\text{C}$  per min. About 5–6 mg of the complexes were taken for thermal analysis. Neutral alumina was used as reference material. Temperatures corresponding to water weight loss indicate that the two La(III) complexes possess crystal water molecules and coordinated water molecules (data not shown). The TG results suggest that there are five coordination  $\text{H}_2\text{O}$  molecules and three crystal  $\text{H}_2\text{O}$  molecules from the two complexes, consistent with elemental analysis. The two La(III) complexes began to decompose at  $325\text{ }^\circ\text{C}$ , a result suggesting that the La(III) complexes are very stable possibly because of strong chelation by the two new ligands containing six coordination nitrogen donors. Support for this conclusion comes from recent measurements of the stability constants ( $K$ ) of La(III)L by means of pH potential titration showing that  $\log K$  of La(III)L is in the range 6.28–6.65 in an aqueous solution at pH 7.0 at  $25\text{ }^\circ\text{C}$ , where L represent a series of  $N,N'$ -dialkyl-1,10-phenanthroline-2,9-dimethanamine containing only four coordination nitrogen donors [20]. Thus the high stability of this class of La(III) complex with four nitrogen donors provides an indirect evidence to that of the present La(III) analogues because of their structural similarity.

#### 3.2. Cytotoxicity studies

Free La(III) ion, ligand L2, and two lanthanum complexes have been tested against six cell lines. They were exposed to cells for 72 h and their growth inhibition

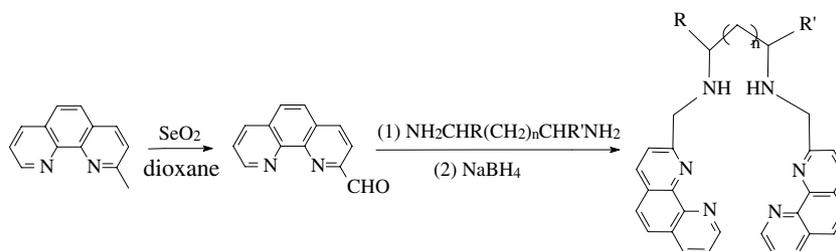


Fig. 1. Synthesis of the ligands. L2:  $n = 1$ ,  $R = R' = \text{H}$ ; L3:  $n = 0$ ,  $R = \text{H}$ ,  $R' = \text{CH}_3$ .

Table 1  
Seventy-two-hour  $IC_{50}$  values ( $\mu M$ ) obtained for free La(III), ligand L2, the complexes LaL2 and LaL3, and cisplatin against different cell lines

Complexes	Cell line					
	HL60	BGC-823	Bel-7402	PC-3MIE8	Hela	MDA-MB-435
La(ClO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	>100	>100	>100	>100	>100	>100
L2	>100	>86 ± 2.0	>100	>76 ± 0.9	>100	>100
LaL2	6.3 ± 0.3	5.6 ± 0.2	5.4 ± 0.2	5.4 ± 0.3	5.0 ± 0.2	5.5 ± 0.4
LaL3	9.5 ± 0.8	5.8 ± 0.2	6.5 ± 0.4	5.6 ± 0.2	5.9 ± 0.4	5.9 ± 0.5
Cisplatin	6.0 ± 0.2	6.8 ± 0.4	7.7 ± 0.5	4.7 ± 0.2	4.6 ± 0.5	30.0 ± 1.2

assessed using the sulforhodamine B protein-staining assay [27]. The corresponding 50% inhibitory dose ( $IC_{50}$ ) values are shown in Table 1. Cisplatin is also included for comparison [16,28–31]. Free La(III) ion and ligand L2 showed high  $IC_{50}$  values ( $>70 \mu M$ ) against all test cell lines, indicating that they have no biological activities. The two La(III) complexes showed  $IC_{50}$  values less than  $50 \mu M$ , suggesting that they have cytotoxic activities. These results further support the above conclusion that the two complexes are stable in aqueous solution. In contrast to free La(III) and ligand 2, the two complexes exhibit good cytotoxic activity against all tested cell lines, especially more effective than cisplatin against Bel-7402, BGC-823 and MDA-MB-435 cell lines, respectively. The complex LaL2 displays  $IC_{50}$  ( $4.98 \mu M$ ) against Hela cell line strikingly similar to cisplatin ( $4.63 \mu M$ ), indicating they have the nearly same cytotoxic activities. Although the  $IC_{50}$  values of the two complexes against Hela cell line ( $4.98$  and  $5.85 \mu M$ , respectively), against PC-3MIE8 cell line ( $5.42$  and  $5.59 \mu M$ , respectively) and against HL-60 cell line ( $6.29$  and  $9.5 \mu M$ ) are a little higher than cisplatin ( $4.63$ ,  $4.66$ ,  $6.0 \mu M$ , respectively), they still show good cytotoxic activities.

### 3.3. Electronic absorption spectroscopy

Since the previous studies have shown that the strong interaction of the lanthanum complexes with DNA might be responsible for their cytotoxic activity [16,20], the research on the mode of the new synthesized La complexes binding to DNA likewise was carried out to understand the mechanism of their cytotoxic activities. Since the two La(III) complexes contain two planar phenanthroline-rings moieties, it is first checked whether there is an intercalative interaction between the complexes and DNA. The binding of the intercalative drugs to DNA has also been characterized classically through absorption titrations, following the hypochromism and red shift associated with binding of the complex to the helix [32]. Fig. 3 displays a well-behaved titration of LaL2 with calf thymus DNA. The spectra show clearly that the addition of DNA result in evident hypochromism and red shift of two peaks at  $\sim 230$  and  $\sim 273$  nm, a result implying that the mode of the complex binding to DNA involves a strong stacking interaction between an aromatic chromophore and the base pairs of

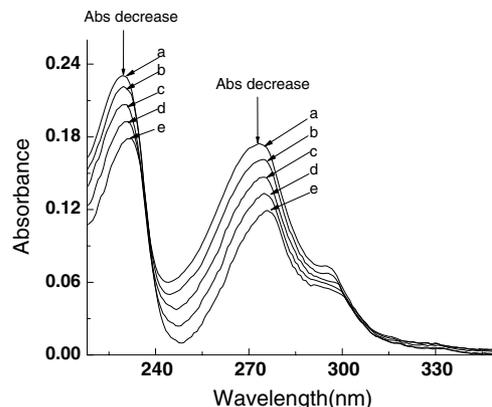


Fig. 3. Absorption spectra of LaL2 ( $3.3 \mu M$ ) in the absence and presence of increasing amounts CT DNA. Conditions: curve a,  $3.3 \mu M$  LaL2; curve b,  $3.3 \mu M$  LaL2 +  $28 \mu M$  CT DNA; curve c,  $3.3 \mu M$  LaL2 +  $42 \mu M$  CT DNA; curve d,  $10 \mu M$  LaL2 +  $56 \mu M$  CT DNA; curve e,  $3.3 \mu M$  LaL2 +  $70 \mu M$  CT DNA; in  $50$  mM Tris-HCl, pH 7.0, containing  $10$  mM NaCl. All the curves already deducted the absorbance because of CT DNA itself.

DNA. The red shift and hypochromism are furthermore commonly found to correlate with the strength of the intercalative interaction [32]. A comparison of red shifts found with DNA binding can be seen in Table 2.

Determinations of intrinsic binding constant,  $K_b$ , based upon these absorption titrations may be made with the following equation [33]:

$$[DNA]/(\varepsilon_A - \varepsilon_F) = [DNA]/(\varepsilon_B - \varepsilon_F) + 1/K_b(\varepsilon_B - \varepsilon_F),$$

where  $\varepsilon_A$ ,  $\varepsilon_F$ , and  $\varepsilon_B$  correspond to  $A_{obsd}/[complex]$ , the extinction coefficient for the free complex, and the extinction coefficient for the complex in the fully bound form, respectively. In plots of  $[DNA]/(\varepsilon_A - \varepsilon_F)$  versus  $[DNA]$ ,  $K_b$  is given by the ratio of the slope to intercept. This half-reciprocal absorption titration method, which has been used successfully to determine the intrinsic  $K_b$  of

Table 2  
Absorbance spectroscopic properties on binding to DNA

Complex	Free (nm)	Bound (nm)	$\Delta\lambda$ (nm)	$\varepsilon_{free}$ ( $M^{-1}cm^{-1}$ )	$K_b \cdot 10^{-5}$ ( $M^{-1}$ )
LaL2	269	272	3	42300	$10.8 \pm 0.3$
LaL3	268	270	2	39500	$8.36 \pm 0.11$

molecules as hydrophobic as benzo[a]pyrene derivatives [34] was found to provide a useful route to obtain intrinsic binding constants for the broad range of complexes of differing solubilities. Values for  $K_b$ , given in Table 2, were obtained. The higher binding affinity is seen for the complex LaL2, consistent with its higher cytotoxic activities against the six cancer cell lines as compared LaL3.

### 3.4. CD spectroscopy

CD spectral variations of calf thymus DNA by the respective addition of the complexes LaL2 and LaL3 were recorded on a Jasco J-715 spectropolarimeter. Fig. 4 shows the CD spectra of calf thymus DNA treated with different concentrations of the complex LaL2. In Fig. 4, DNA solutions incubated with the complex LaL2 show CD with opposite signs at near 260 nm, indicating that the DNA remains right-handed [35] in the presence of the above complex. With increasing the concentration of the complex LaL2, the peak at 250 nm becomes shallower while the peak at 280 nm being larger, a result indicating that a spectrum is exhibiting a more positive feature instead of positive and negative peaks counteracting with each other. These spectral features suggest that the DNA becomes more A-like upon its interaction with complex LaL2. In addition, the small red shift of the CD spectra at 250 nm suggests that there exists interaction between aromatic rings of the two complexes and base pairs of DNA. Similar phenomenon was observed in other La(III) complexes [16,20], agreeing with the above UV absorption titration measurements.

### 3.5. Spectrofluorometric studies

The fluorescence Scatchard plot has been confirmed to be effective for characterizing the binding mode of the metal complexes to DNA [10,19,20]. To shed light on the binding mode of this new kind of the complexes LaL2, and LaL3 to calf thymus DNA, LaL2 was chosen as a model to study its interaction mode with DNA with a fluo-

rescence Scatchard plot because of its higher biological activity than the complex, LaL3. The different DNA–lanthanum(III) complexes correspond to different values of  $r_f$ , where  $r_f$  is the formal ratio of lanthanum complex to nucleotide concentration and varies from 0 to 1.7 in the present studies.

Fluorescence emission spectra of a series of DNA–metal complexes at increasing concentrations of the La(III) complexes ( $R$ , the molar ratio of the complex to DNA, is 0–0.655) were obtained by titrating EB (2.0–20.0  $\mu$ L) to DNA or DNA–metal complexes solutions. The fluorescence Scatchard plots for binding of the La(III) complex LaL2 to EB–DNA complex are given in Fig. 5. The complex LaL2 does not show a typical non-competitive or competitive inhibition of EB binding. It is observed from Fig. 5 that both the slope  $K$  and the intercept of the abscissa  $n$  decrease with increasing concentrations of the La(III) complex as given in Table 3, suggesting that this La(III) complex shows a different DNA-binding mode as compared to metal complexes of platinum [10] or palladium [36], which show a typical competitive or non-competitive inhibition of EB binding to calf thymus DNA. Similar observation was obtained with metal complexes of lanthanum

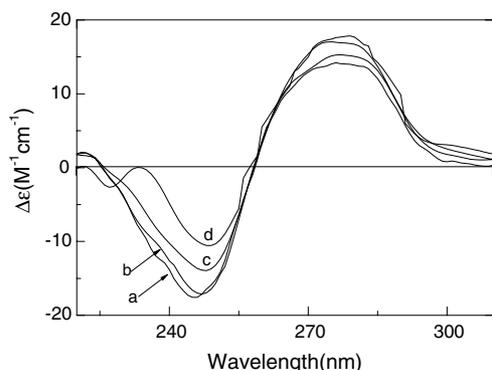


Fig. 4. CD spectral variations of calf thymus DNA in the absence (a) and presence (b–d) of increasing amounts of the respective complexes La(L2). Conditions: [DNA] = 32.5  $\mu$ M, [LaL2] = 6.6 (b), 13.2 (c), and 19.8  $\mu$ M (d), in 50 mM Tris–HCl, pH 7.0, 10 mM NaCl.

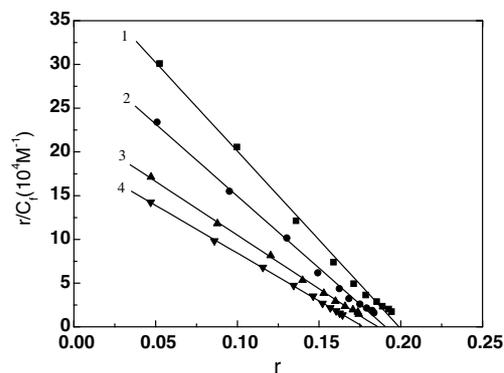


Fig. 5. Fluorescence Scatchard plots for the binding of EB (2.0–20  $\mu$ L) to DNA (39.7  $\mu$ M) in the absence (line 1) and the presence (line 2–4) of increasing concentrations of the complex LaL2,  $R$  increases in the order of 0.000, 0.045, 0.287 and 0.655 for lines 1–4, respectively.

Table 3

Binding parameters for the effect of the complexes LaL2 and LaL3 on the fluorescence of EB in the presence of calf thymus DNA

Complexes	$R^a$	$K^b \times 10^6$	$n^c$
LaL2	0.000	$2.03 \pm 0.33$	0.199
	0.045	$1.68 \pm 0.30$	0.189
	0.287	$1.28 \pm 0.21$	0.178
	0.655	$1.03 \pm 0.23$	0.158
LaL3	0.000	$2.023 \pm 0.33$	0.199
	0.045	$1.70 \pm 0.19$	0.185
	0.287	$1.44 \pm 0.13$	0.178
	0.655	$1.11 \pm 0.21$	0.154

<sup>a</sup>  $R$  is the formal ratio of the compound concentration to nucleotide concentration.

<sup>b</sup>  $K$  is the association constant in  $M^{-1}$ .

<sup>c</sup>  $n$  is the number of binding sites per nucleotide.

containing 1,10-phenanthroline-2,9-bis- $\alpha$ -amino acid conjugates [20].

The data in Table 3 suggest that, except intercalative binding mode, the other binding mode(s) is involved in the interaction between La(III) complex and DNA. Based on the structure feature of the LaL2 complex, coordination binding or charge interaction or hydrogen bond formation between the complex and DNA may be responsible for the DNA-binding. The detailed action mode is currently in investigation.

### 3.6. Viscosity studies

Hydrodynamic method, such as determination of viscosity, which is exquisitely sensitive to the change of length of DNA, may be the most effective means studying the binding mode of complexes to DNA in the absence of X-ray crystallographic or NMR structural data [21,37]. To further confirm the interaction mode of the La(III) complexes with DNA, a comparative viscosity study between the EB and the two complexes was carried out (Fig. 6). The intercalator EB significantly increases the relative specific viscosity of DNA as expected for the lengthening of the DNA double helix resultant from well-characterized intercalation. The slope was obtained as 0.96, which is very close to the value of 1.0 predicted from the theory of Cohn and Eisenberg [21]. In contrast, the binding of both La(III) compounds to DNA greatly decreases the relative specific viscosity of DNA, indicating that DNA becomes more compact because of its interaction with the two La(III) complex. Since A-form DNA is more compact than B-form DNA, this result suggests that the DNA becomes more A-like upon its interaction with the La(III) complexes, being in good agreement with CD spectra of DNA where exhibits a more A-like feature (Fig. 4). In contrast to EB, the La(III) compounds do not bind to DNA by typical intercalation. This result is consistent with the fluorescence Scatchard plot analysis (Fig. 5).

Since the intercalative interaction of the La(III) complexes with DNA can make DNA longer, we would expect

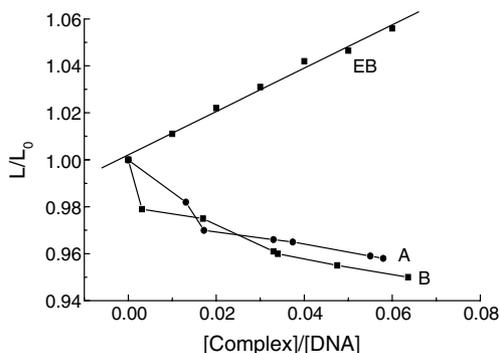


Fig. 6. Effect of increasing amounts of bound complex on the relative specific viscosity of calf thymus DNA. Viscosity is presented as  $(\eta/\eta_0)^{1/3}$  in accord with the theory of Cohen and Eisenberg. Data are shown for the proven intercalator ethidium bromide, LaL2 (A), and LaL3 (B).

that the relative specific viscosity of DNA increase with a slope between 0 and 0.96 (a value measured for EB) if the intercalation of the La(III) complex were either only one interaction mode or much stronger than other interaction(s). But this is not the case. Thus it is reasonably believed that the other interaction(s) of the complexes with DNA should be much stronger than its intercalation; and is responsible for the great decrease of the relative specific viscosity of DNA. In support of the conclusion comes from the structure of the La(III) complexes (Fig. 2). Because of the bulky structure of the La(III) complexes, a single phenanthroline ring cannot completely intercalate. The complex would act as a “wedge” to pry apart one side of a base pair stack but not fully separate the stack as required by the classical intercalation model. Similarly, partial intercalative mode was also observed with several aromatic-substituted diammonium cations [21,37]. Interestingly, the complex LaL2 causes the bigger decrease of relative specific viscosity of DNA compared to its analogue, LaL3. This result is in good accord with its better cytotoxic activities against the six cancer cell lines, suggesting that the stronger interaction of the La(III) complex with DNA might result in stronger cytotoxic activities.

## 4. Conclusion

Two novel lanthanum(III) complexes were synthesized, and were tested in vitro against HL-60, PC-3MIE8, BGC-823, MDA-MB-435, Bel-7402 and Hela cell lines. The results show that the two complexes exhibit good cytotoxic activity against different cell lines in general, especially more effective than cisplatin against Bel-7402, BGC-823 and MDA-MB-435 cell lines. As compared to their intercalation, the other interaction(s) of the complexes with DNA is stronger, which results in the production of more compact DNA during DNA-binding, being consistent with that the DNA becomes more A-like. Thus the new synthesized lanthanum complexes containing 2-methylene-1,10-phenanthroline units bridged by aliphatic diamines may form a new class of potential antitumor agents due to their unique interaction mode with DNA.

## Acknowledgments

This project was supported from the National Natural Science Foundation of China (20371028), the Nature Science Foundation of Tianjin (023605811) and State Key Laboratory of Natural and Biomimetic Drugs, Health Sciences, Peking University.

## References

- [1] B. Rosenberg, in: H. Sigel (Ed.), Metal Ions in Biological Systems, vol. II, Marcel Dekker, New York, 1980, p. 127.
- [2] J. Reedijk, Inorg. Chim. Acta 198 (1992) 873.
- [3] A.W. Prestayko, S.T. Crooke, S.K. Carter (Eds.), Cisplatin: Current Status and New Developments, Academic Press, New York, 1980, p. 56.

- [4] R.B. Weiss, M.V.C. Christian, *Drugs* 46 (1993) 360.
- [5] E. Wong, C.M. Giandomenico, *Chem. Rev.* 99 (1999) 2451.
- [6] E. Eisenhauer, K. Swerton, J. Sturgeon, S. O'Reilly, R. Canetta, in: P. Bunn, R. Canetta, R. Ozols, M. Rozenzweig (Eds.), *Carboplatin: Current Perspectives and Future Directions*, W.B. Saunders, Philadelphia, 1990, p. 133.
- [7] N. Farrell, *Comments Inorg. Chem.* 16 (1995) 373.
- [8] L.S. Hollis, New approaches to the design of platinum antitumor agents, in: S.B. Howell (Ed.), *Platinum and Other Metal Coordination Compounds in Cancer Chemotherapy*, Plenum, New York, 1991, p. 115.
- [9] P.G. Sammes, G. Yahioğlu, *Chem. Soc. Rev.* 23 (1994) 327.
- [10] M. Howe-Grant, K.C. Wu, W.R. Bauer, S.J. Lippard, *Biochemistry* 15 (1976) 4339.
- [11] J.K. Barton, *Science* 233 (1986) 727.
- [12] A. Pasini, F. Zunino, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) 615.
- [13] R. Mital, N. Jain, T.S. Srivastava, *Inorg. Chim. Acta* 166 (1989) 135.
- [14] H. Mansuri-Torshizi, R. Mital, T.S. Srivastava, H. Parekh, M.P. Chitnis, *J. Inorg. Biochem.* 44 (1991) 239.
- [15] H. Skurai, H. Tamura, K. Okatani, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 206 (1995) 133.
- [16] Z.-M. Wang, H.-K. Lin, S.-R. Zhu, T.-F. Liu, Z.-F. Zhou, Y.-T. Chen, *Anti-Cancer Drugs Design* 15 (2000) 405.
- [17] K. Madeja, *J. Für Praktische Chemie* 17 (1962) 97.
- [18] J. Mlochowski, W. Oliwa, Z. Skrowaczewska, (Politechnika Wrocławska, Wrocławska) Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1,10-fenantrolin, Pol. 76345(C1 C07D), 30 Jun 1975, Appl. 146219, 13 Feb 1971, p. 2, 1976 (patent).
- [19] G. Zhao, H. Lin, S. Zhu, H. Sun, Y. Chen, *J. Inorg. Biochem.* 70 (1998) 219.
- [20] Z.-M. Wang, S.-R. Zhu, H.-K. Lin, M. Xu, T.-F. Liu, S. Zhu, H. Sun, Y.-T. Chen, *Acta Chim. Sinica* 59 (2001) 701.
- [21] S. Satyanarayana, J.C. Dabrowiak, J.B. Chaires, *Biochemistry* 31 (1992) 9319.
- [22] G.R. Newkome, G.E. Kiefer, W.E. Puckett, T. Vreeland, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 5114.
- [23] J.G.J. Weijnen, A. Koudijs, J.F.J. Engbersen, *J. Org. Chem.* 57 (1992) 7258.
- [24] A.A. Schilt, R.C. Taylor, *J. Inorg. Nucl. Chem.* 9 (1959) 211.
- [25] G. Zhao, H. Sun, H. Lin, S. Zhu, X. Su, Y. Chen, *J. Inorg. Biochem.* 72 (1998) 173.
- [26] U. Lüning, M. Müller, *Liebigs Ann. Chem.* 4 (1989) 367.
- [27] P. Skehan, R. Storeng, D. Scudiero, A. Monks, J. McMahon, D. Vistica, J. Warren, H. Bokesch, S. Kennedy, M.R. Boyd, *J. Natl. Cancer Inst.* 82 (1990) 1107.
- [28] J. Zhou, The interaction of cisplatin and its analogues with G-actin, Dissertation, Nanjing University, 1995.
- [29] I. Banik, F.F. Becker, B.K. Banik, *J. Med. Chem.* 46 (2003) 12.
- [30] A. Wu, D.C. Kennedy, B.O. Patrick, B.R. James, *Inorg. Chem. Commun.* 6 (2003) 996.
- [31] T.A. Connors, J.J. Roberts, Platinum coordination complexes in cancer chemotherapy, International Symposium on Platinum Coordination Complexes in Cancer Chemotherapy, Springer-Verlag, Berlin, 1974, p.108.
- [32] V.A. Bloomfield, D.M. Crothers, I. Tinoco, *Physical Chemistry of Nucleic Acids*, Harper and Row, New York, 1974, p. 432.
- [33] A.M. Pyle, J.P. Rehmman, R. Meshoyrer, C.V. Kumar, N.J. Turro, J.K. Barton, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 3051.
- [34] A. Wolfe, G.H. Shimer Jr., T. Meehan, *Biochemistry* 26 (1987) 6392.
- [35] W. Zaenger, *Principles of Nucleic Acid Structure*, Springer-Verlag, New York, 1984, p. 2267.
- [36] J.L. Butour, S. Wimmer, F. Wimmer, P. Castan, *Chem. Biol. Interact.* 104 (1997) 165.
- [37] S. Satyanarayana, J.C. Dabrowiak, J.B. Chaires, *Biochemistry* 32 (1993) 2573.

# ***Annexe N°2***

## **Caractéristiques et avantages d'logiciel Avogadro :**

1/Une option permet de compléter automatiquement la molécule en construction avec des atomes d'hydrogène.

2/Un outil permet d'optimiser automatiquement la géométrie de la molécule.

3/Le logiciel donne aussi les longueurs des liaisons, les angles entre les liaisons, la taille des atomes.

4/Une bibliothèque contient déjà des exemples de molécules (acides aminés, alcools, acides, amines.....)

5/Abordable dès le collège, il peut avantageusement remplacer les modèles moléculaires (plus de limite du nombre d'atomes disponible,...)

6/Les nombreuses options et fonctionnalités en font un logiciel qui peut être utilisé au-delà du lycée.

7/Logiciel libre et gratuit téléchargeable.

## **Mode d'emploi du logiciel Avogadro :**

### **1- Dessiner un modèle moléculaire**

-Sélectionner l'outil dessin

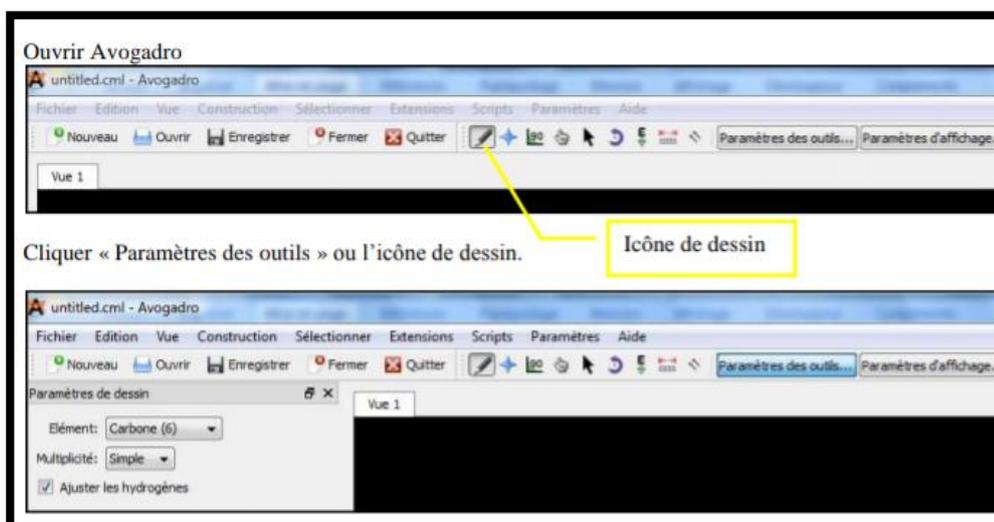
-cliquer puis étirer avec le bouton gauche de la souris

-On obtient un alcane linéaire en répétant l'opération

-En partant d'un atome de carbone de la chaîne carbonée, on peut avec le même principe obtenir un alcane ramifié

### **2- Choix des atomes**

Dans la fenêtre <<paramètre de dessin >>, choisir dans le menu déroulant <<Elément >> l'atome désiré.



### 3-Création de liaisons multiples

Dans la fenêtre <<paramètre de dessin >>, choisir dans le menu déroulant <<Multiplicité >>, le type de liaison désiré.

### 4- Effacement

Cliquer en haut sur l'outil de sélection

Dessiner un cadre autour de la structure, bouton gauche de la souris maintenu appuyé, puis dans le menu<<Edition>>, cliquer sur effacer.

Si le cadre n'est pas défini, la structure sera entièrement effacée.

### 5-Optimisation automatique de la représentation

Cliquer sur le menu <<Extensions / Optimisation de la géométrie>>.

On obtient un modèle respectant la géométrie de la molécule (longueurs relatives des liaisons, angles entre liaisons,...)

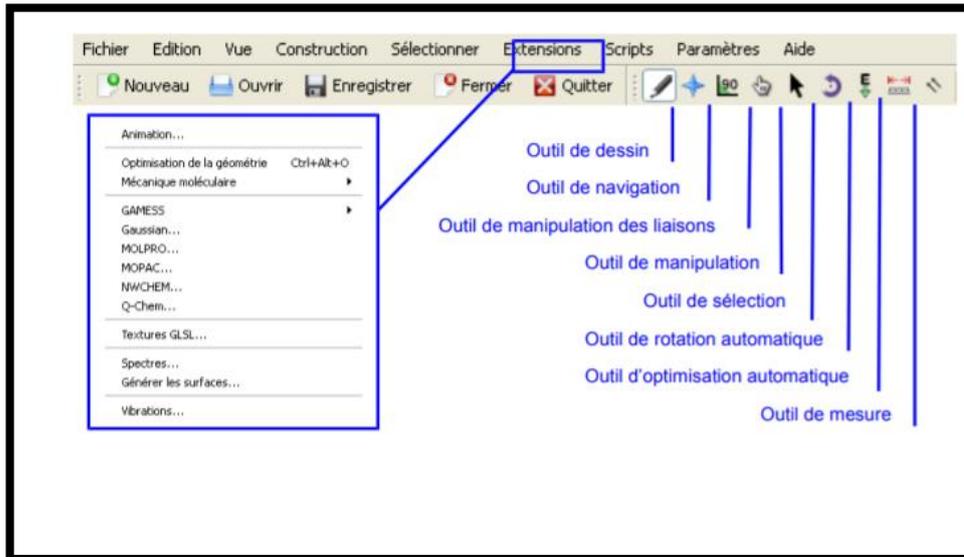
### 6-Mesure de la valeur d'un angle et de la longueur des liaisons

Cliquer sur l'outil de mesure

Cliquer sur trois atomes (les numéros 1 ,2 et 3 apparaitront)

L'angle est mesuré entre le 1 er et le 3<sup>ème</sup> atome autour du 2<sup>me</sup> atome.

Les distances sont mesurées entre le 1 er et le 2<sup>ème</sup> atome et entre le 2<sup>ème</sup> et le 3<sup>ème</sup> atome.



## المخلص

تهدف هذه الدراسة إلى تحضير المواد الهجينة ودراسة خصائص بنيتها الإلكترونية. تم تصميم هذه المواد انطلاقاً من الكاتيونات المعدنية ثلاثية التكافؤ والأمينات والأحماض ويتم التحضير باستعمال الكيمياء اللينة وفق طريقة الترسيب. اكتملت الدراسة بنموذج هيكل مأخوذ من الأدبيات حيث توقفت الدراسة التجريبية بعد حالات وباء فيروس كورونا. يتم دراسة التركيب الإلكتروني باستخدام برامج المحاكاة الجزيئية لمجمعات اللانثانيوم المذكورة في المنشور العلمي.

**كلمات مفتاحية:** الكيمياء الناعمة ، البنية البلورية ، التهجين ، المحاكاة ، البنية الإلكترونية.

## Résumé

Dans ce mémoire, nous avons pour objectif de préparer des matériaux hybrides et d'étudier leurs propriétés de structure électronique. ces matériaux sont conçue a base des cations métalliques trivalents, d'amines et des acide et la conception est par le procédé de la chimie douce. L'étude été complété par un exemple de structure pris de la littérature comme l'étude expérimentale était arrête suite à l'état de la pandémie de corona virus. la structure électronique est étudié à l'aide de programmes de simulation moléculaire pour les complexes de lanthane mentionnés dans la publication scientifique.

**Mots-clés:** chimie douce, structure cristalline, hybridation, simulation, structure électronique

## Abstract

In this thesis, we aim to prepare hybrid materials and study their electronic structure properties. These materials are designed based on trivalent metal cations, amines and acids and the design is by the process of mild chemistry. The study was supplemented by an example of a structure taken from the literature as the experimental study was terminated due to the state of the corona virus pandemic. the electronic structure is studied using molecular simulation programs for the lanthanum complexes mentioned in the scientific publication.

**Keywords :** soft chemistry, crystal structure, hybridization, simulation, electronic structure