

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur
Université 8 Mai 1945 Guelma
Faculté des Mathématiques et de l'Informatique et des Sciences de la Matière
Département des Sciences de la Matière

Mémoire de fin d'études
Master



Spécialité : CHIMIE PHYSIQUE

Présenté par :

BELHEINE AMIRA

BOUCHEMELLA ABD ELGHANI

**Synthèse et étude physicochimique des complexes
d'une molécule médicamenteuse avec des agents
complexants**

Sous la Direction de :

Dr FISLI H.

Juin 2022

Remerciements

Nous remercions en premier lieu « DIEU » le tout puissant de nous avoir accordés la puissance et la force, ainsi que l'audace pour dépasser toutes les difficultés et la volonté pour achever ce travail.

Ce travail a été effectué au niveau du laboratoire pédagogique (L6.25) et du laboratoire de chimie appliquée (LCA) de l'Université 08 Mai 1945 de Guelma, dirigé par *M^{me} le Dr FISLI H.* (MCA) au département des sciences de la matière à l'Université 08 Mai 1945 de Guelma.

Tout d'abord, nous adressons nos sincères remerciements à *M^{me} le Dr FISLI H.* pour son suivi, ses conseils judicieux et ses discussions qui nous a beaucoup aidé au cours de nos recherches qui nous a permis de mener à bien ce travail.

Nous exprimons aussi nos vives reconnaissances à *tous les enseignants* du département des sciences de la matière.

Merci *aux membres du jury* d'avoir accepté de lire et d'évaluer notre travail de recherche.

Nos remerciements s'adressent aussi à M. *le Pr Merdes Rachid*, directeur du LCA pour nous avoir autorisé à travailler au laboratoire LCA, à *M^{me} Selaimia R.*, à l'équipe des laboratoires pédagogiques « Sciences de la Matière » et surtout à *M^{me} Isalhi L., M^{elle} CHIHEB. N, M. DRABLA T. et M^{elle} GUENIFI S.*, et à *M^{me} Boultif-Moumeni A.* ingénieure du LCA pour leur aide. Nous tenons à vous exprimer notre sincère reconnaissance.

Un remerciement spécial est adressé à *tous nos collègues* pour leur aide et leur soutien durant toute cette période du mémoire.

Un énorme merci à *tous les amis et les collègues d'études* sans exception et à toutes les personnes qui ont contribuées de près ou de loin dans l'élaboration de ce travail.

Merci à tous.

BELHEINE AMIRA

BOUCHEMELLA ABD ELGHANI

Je dédie ce mémoire ...

À Allah

Tout puissant

Qui nous a inspirés

Qui nous a guidés dans le bon chemin

Nous devons ce que nous sommes devenus à Allah

Louanges et remerciements



Dédicace



Je dédie ce mémoire ...

À mes chers parents, vous m'avez soutenue durant toutes les étapes de ce travail, votre amour, vos prières, votre affection m'ont donnée la force morale dont j'avais certainement besoin pour atteindre mes objectifs. La profondeur de mon amour ne serait exprimée par aucune dédicace. Je vous dois tout ce que je suis, tout ce que j'ai, tout ce que j'aurais, et tout ce que je serais. Puisse Dieu vous accorder santé, longue vie et nous réunir au paradis.

À ma petite sœur : Malak, tu possèdes dans ma vie une place originale, je te dédie ce travail, et je te souhaite de tout mon cœur une vie pleine de succès et de bonheur que Dieu te protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.

À mes frères : Fares et M^{ed} jihad, qui m'ont toujours soutenue et étaient toujours à mes côtés.

À tous mes amis, qui ont toujours cru en moi, j'exprime mes tendres et sincères remerciements. Je vous offre ce travail en souvenir du bon vieux temps qu'on a passé ensemble. Puisse Dieu vous procure, bonheur, succès et prospérité.

Mes chères, Roufeida, Loubna, Abir, pendant toutes ces années vous étiez plus que des collègues ou des amies, vous êtes et vous resterez mes sœurs, mes meilleures amies par excellence. Je ne saurais jamais les mots qui permettent d'exprimer tous les sentiments que j'éprouve pour chacune de vous, j'ai appris tellement avec vous, vous avez rendu mes journées plus joyeuses et ma vie débordante de joie et de gaité.

À la mémoire de ma grand-mère paternelle, j'aurais tant aimé que tu sois présente. Que Dieu aie ta belle âme.

À mon binôme, Abdou, je vous remercie chaleureusement de m'avoir soutenue et encouragée avec amour pendant tous mes moments de faiblesse, et pour votre patience et compréhension tout au long de ce projet. Je pourrai toujours m'appuyer sur vous. Je vous aime par celui qui fait jaillir l'aube après la nuit et la pluie après la sécheresse, tant que votre sourire rayonnera mon sourire suivra.

Belheine Amira



Dédicace

Je dédie ce travail ...

À mes parents Mohamed Larbi et Warda ainsi que mes sœurs

À ma binôme Amira

À tous mes amis et collègues

À tous ceux qui m'aiment et que j'aime

Bouchemella Abdelghani.

RÉSUMÉ
ABSTRACT
ملخص

Résumé

Le BASDÈNE est un médicament commercialisé actif contre l'hyperthyroïdie. C'est un thioamide, étroitement apparenté au propylthiouracile, il bloque l'hormonogénèse thyroïdienne en inhibant l'organification de l'iode et il provoque une hypersécrétion de la TSH. Cependant sa faible hydrosolubilité conduit à la diminution de son activité biologique. Des recherches récentes ont montré que la complexation de molécules douées d'activité biologique avec les métaux de transition augmente considérablement leur activité biologique. D'autre part, la complexation avec les cyclodextrines (CDs) est l'une des approches les plus utilisées pour améliorer l'hydrosolubilité de plusieurs médicaments. Dans ce travail nous avons synthétisé et caractérisé trois types de complexes de basdène : 1) complexes d'inclusion aux rapports stoechiométriques 1:1 et 2:1 (Hôte : Invité) avec la β -cyclodextrine (β -CD). 2) complexes de coordination aux rapports 1:1 et 1:2 (Métal : Ligand) avec le zinc (Zn). 3) complexes d'inclusion des complexes de coordination de stœchiométrie 1:1:1 et 2:1:2 (Ligand : Métal : CD). Ce type de complexes a été synthétisé pour la première fois dans le but d'avoir à la fois des produits plus efficaces, possédant une meilleure activité biologique suite à la présence d'un métal de transition et plus hydrosolubles suite à la complexation avec une CD. Les complexes synthétisés ont été caractérisés à l'état solide par spectroscopie IR, spectrophotométrie UV-visible, point de fusion, CCM et couleur. Chacune de ces caractérisations a apporté plusieurs éléments soutenant la thèse de la formation des différents complexes étudiés.

Mots-clés : Complexes d'inclusion ; Complexes de coordination ; Complexes d'inclusion des complexes de coordination ; Hydrosolubilité ; Spectroscopie UV-visible ; Spectroscopie IR.

Abstract

BASDENE is a commercialized drug active against hyperthyroidism. It is a thioamide, closely related to propylthiouracil, it blocks thyroid hormone genesis by inhibiting the organification of iodine and it causes hypersecretion of TSH. However, its low water solubility leads to a decrease in its biological activity. Recent research has shown that complexing biologically active molecules with transition metals dramatically increases their biological activity. On the other hand, complexation with cyclodextrins (CDs) is one of the most widely used approaches to improve the water solubility of several drugs. In this work, we synthesized and characterized three types of basdene complexes:

1) Inclusion complexes of 1: 1 and 2: 1 stoichiometry (Host: Guest) with β -cyclodextrin (β -CD).
2) 1: 1 and 1: 2 stoichiometric coordination complexes (Metal: Ligand) with zinc (Zn).
3) Inclusion complexes of 1: 1: 1 and 2: 1: 2 stoichiometric coordination complexes (Ligand: Metal: CD). This type of complex was synthesized for the first time in order to have both more effective products, having better biological activity due to the presence of a transition metal and more water-soluble following complexation with a CD. The synthesized complexes were characterized in the solid state by IR spectroscopy, UV-visible spectrophotometry, melting point, TLC and color. Each of these characterizations brought several elements supporting the thesis of the formation of the different complexes studied.

Keywords: Inclusion complexes; Coordination complexes; Inclusion complexes of coordination complexes; Water solubility; UV-visible spectroscopy; IR spectroscopy.

ملخص

باسدان هو مكون دوائي فعال ضد فرط نشاط الغدة الدرقية. وهو ثيو أميد، يرتبط ارتباطاً وثيقاً ببروبييل ثيوراسيل، فهو يمنع تكوين هرمون الغدة الدرقية عن طريق تثبيط تكوين اليود ويسبب فرط إفراز هرمون TSH ومع ذلك، فإن انخفاض قابليته للذوبان في الماء يؤدي إلى انخفاض في نشاطه البيولوجي. أظهرت الأبحاث الحديثة أن تركيب الجزيئات النشطة بيولوجياً مع المعادن الانتقالية يزيد بشكل كبير من نشاطها البيولوجي. من ناحية أخرى، يعد التعقيد باستخدام السيكلودكسترين (CD) أحد الأساليب الأكثر استخداماً لتحسين قابلية العديد من الأدوية للذوبان في الماء، وفي هذا العمل قمنا بتصنيع وتمييز ثلاثة أنواع من مركبات باسدان :

(1- مركبات 1 : 1 و 2 : 1 مضييف : ضيف) مع CD معدل.
(2- مركبات 1 : 1 و 1 : 2 المعدن : يجند) مع الزنك (Zn).

(3- مركبات تتألف من مركبات التنسيق المتكافئة 1 : 1 و 2 : 1 : 2 (يجند : معدن. CD). تم تصنيع هذا النوع من المركبات لأول مرة من أجل الحصول على أكثر المنتجات فعالية، مع أفضل نشاط بيولوجي بسبب وجود معدن انتقالي وأكثر قابلية للذوبان في الماء بعد التركيب باستخدام CD. تتميز المركبات المحضرة في الحالة الصلبة بطيف الأشعة فوق البنفسجية (UV-visible) ، وقياس طيف الأشعة فوق البنفسجية-المرئية (FTIR)، ونقطة الانصهار، و CCM واللون، وكل من هذه الخصائص قدمت عدة عناصر تدعم أطروحة تكوين المركبات المختلفة التي تمت دراستها.

الكلمات المفتاحية: مجمعات التضمين؛ مجمعات التنسيق؛ مجمعات التضمين لمجمعات التنسيق؛ الذوبان في الماء؛ التحليل الطيفي المرئي للأشعة فوق البنفسجية؛ مطابافية الأشعة تحت الحمراء.

SOMMAIRE

Résumé

Abstract

ملخص

SOMMAIRE

Liste des figures.....	xiv
Liste des tableaux.....	xvii
Liste des abréviations.....	xviii
Introduction générale.....	2
RÉFÉRENCES.....	4

PARTIE THÉORIQUE

Chapitre 01 : Généralisés sur la thyroïde et les antithyroïdiens de synthèse

1.1. INTRODUCTION.....	7
1.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA THYROÏDE.....	7
1.2.1. Dans le monde.....	7
1.2.2. En Algérie.....	8
1.3. ACTION DE L'HORMONE THYROIDIENNE.....	8
1.4. TESTS DE LA FONCTION THYROIDIENNE.....	8
1.4.1. TSH.....	9
1.4.2. T3 total et T3 libre.....	9
1.4.3. T4 total et T4 libre.....	10
1.4.4. Thyroglobuline (Tg).....	10
1.4.5. Anti-corps thyroïdiens.....	11
1.4.6. Protéines liant la thyroïde.....	11
1.5. MALADIES ASSOCIÉES ET LEURS CAUSES.....	12
1.6. DIFFÉRENTS MÉDICAMENTS DE LA MALADIE THYROIDIENNE.....	13

1.7. STRUCTURE ET SYNTHÈSE.....	13
1.8. RÉFÉRENCES.....	17
<i>Chapitre 02 : Cyclodextrines et complexes d'inclusion</i>	
2.1. INTRODUCTION.....	20
2.2. HISTOIRE.....	20
2.3. MOLÉCULE HOTE : CD.....	21
2.3.1. Structure.....	21
2.3.2. Propriétés physico-chimiques des CDs.....	21
2.4. β-CYCLODEXTRINE.....	23
2.5. BIODÉGRADABILITÉ.....	23
2.6. TOXICITÉ DES CDs.....	24
2.7. DOMAINES D'APPLICATIONS DES CYCLODEXTRINES.....	24
2.8. COMPLEXES D'INCLUSION DES CYCLODEXTRINES.....	26
2.8.1. Généralités.....	26
2.8.2. Étude des complexes d'inclusion.....	26
2.8.2.1. <i>Constante de dissociation.....</i>	<i>26</i>
2.8.2.2. <i>Stœchiométrie.....</i>	<i>27</i>
2.8.2.3. <i>Solubilité des CDs.....</i>	<i>28</i>
2.9. PRÉPARATION DES COMPLEXES D'INCLUSION.....	28
2.9.1. Co-précipitation.....	28
2.9.2. Mélange physique ou mélange à sec.....	28
2.10. TECHNIQUES ANALYTIQUES DE CARACTERISATION DES COMPLEXES D'INCLUSION.....	28
2.10.1. Spectroscopie Ultra-Violet (UV-Vis).....	29
2.10.2. Résonance magnétique nucléaire (RMN).....	29
2.10.3. Spectroscopie infrarouge (IR).....	29
2.11. RÉFÉRENCES.....	30

Chapitre 03 : Complexes de coordination

3.1. INTRODUCTION.....	34
3.2. DÉFINITION DES COMPLEXES.....	34
3.2.1. Formule générale des complexes.....	35
3.2.2. Classification des complexes.....	35
a. <i>Charge.....</i>	<i>35</i>
b. <i>Nombre de centres coordinateurs.....</i>	<i>35</i>
c. <i>Type de complexes.....</i>	<i>36</i>
3.3. GENERALITES SUR LES MÉTAUX DE TRANSITION.....	36
3.3.1. Propriétés des métaux de transition.....	36
3.4. LIGAND.....	37
3.4.1. Définition d'un ligand.....	37
3.4.2. Classification des ligands.....	37
a. <i>Ligands chélatants.....</i>	<i>37</i>
b. <i>Ligands pontants.....</i>	<i>38</i>
c. <i>Ligands ambidentés.....</i>	<i>38</i>
3.5 INTERETS ET APPLICATIONS DES COMPLEXES.....	39
3.5.1. Complexes métalliques en catalyse.....	39
3.5.2. Complexes en chimie des solutions.....	40
3.5.3. Autres applications.....	40
3.6. RÉFÉRENCES.....	41

PARTIE EXPERIMENTALE

Chapitre 04 : Protocoles expérimentaux

4.1. APPAREILLAGE ET PRODUITS.....	44
4.1.1. Appareils utilisés.....	44
4.1.2. Produits utilisés.....	44
4.2. EXTRACTION ET CARACTERISATION DU PRINCIPE ACTIF.....	45

4.2.1. Extraction et décantation.....	45
4.2.1.1. <i>Lavage.....</i>	47
4.2.1.2. <i>Séchage.....</i>	47
4.2.1.3. <i>Filtration.....</i>	48
4.2.1.4. <i>Évaporation.....</i>	49
4.2.1.5. <i>Chromatographie sur couche mince CCM.....</i>	49
4.2.1.6. <i>Point de fusion.....</i>	50
4.2.2. Extraction solide-liquide.....	51
4.2.2.1. <i>Centrifugation.....</i>	52
4.3. SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DES COMPLEXES.....	52
4.3.1. Synthèse des complexes.....	52
4.3.1.1. <i>Synthèse des complexes β-CD-BAS.....</i>	52
4.3.1.2. <i>Synthèse des complexes Zn-BAS.....</i>	53
4.3.1.3. <i>Synthèse des complexes Zn-BAS-β-CD.....</i>	54
4.3.2. Caractérisation des complexes.....	55
4.3.2.1. <i>Caractérisation par spectroscopie d'absorption Infrarouge (IR).....</i>	55
4.3.2.2. <i>Caractérisation par spectroscopie d'absorption UV-Visible.....</i>	56
4.4. MESURE DE L'HYDROSOLUBILITE.....	57
4.5. RÉFÉRENCES.....	58

Chapitre 05 : Résultats et discussion

5.1. INTRODUCTION.....	60
5.2. EXTRACTION ET CARACTERISATION DU PRINCIPE ACTIF.....	60
5.2.1. Rendements de l'extraction liquide-liquide et solide-liquide.....	60
5.2.1.1. <i>Chromatographie sur couche mince (CCM)</i>	62
5.2.1.2. <i>Point de fusion.....</i>	63
5.2.1.3. <i>UV-Visible.....</i>	64
5.2.1.4. <i>Spectre infrarouge.....</i>	64

5.3. CARACTERISATION DES COMPLEXES.....	66
5.3.1. Complexes d'inclusion de BAS avec la β-CD.....	66
5.3.1.1. <i>Chromatographie sur couche mince.....</i>	66
5.3.1.2. <i>Point de fusion.....</i>	67
5.3.1.3. <i>UV-Visible.....</i>	68
5.3.2.4. <i>Spectre infrarouge.....</i>	69
5.3.2. Complexes de coordination de BAS avec le Zn Zn-BAS.....	70
5.3.2.1. <i>Chromatographie sur couche mince (CCM)</i>	70
5.3.2.2. <i>Point de fusion.....</i>	70
5.3.2.3. <i>UV-Visible.....</i>	71
5.3.2.4. <i>Spectre infrarouge.....</i>	72
5.3.3. Complexes d'inclusion des complexes de coordination Zn-BAS avec la β-CD.....	72
5.3.3.1. <i>Chromatographie sur couche mince (CCM)</i>	73
5.3.3.2. <i>Point de fusion.....</i>	73
5.3.3.3. <i>UV-Visible.....</i>	74
5.3.3.4. <i>Spectre infrarouge.....</i>	74
5.4. ÉTUDE DE L'HYDROSOLUBILITE.....	75
5.5. ETUDE THEORIQUE : CARACTERISATION PAR MODELISATION MOLECULAIRE DU BENZYLTHIOURACILE.....	77
5.6. INVESTIGATION PAR LES MÉTHODES SPECTROSCOPIQUES.....	79
5.6.1. Transition électronique par UV-Visible.....	79
5.6.2. Analyse par spectroscopie IR.....	80
5.7. REFERENCES.....	81
CONCLUSION GENERALE.....	83

Liste des figures

Figure 1.1 : Structure de la tri-iodothyronine (T3) et de la thyroxine (T4).....	7
Figure 1.2 : Structure de TSH.....	9
Figure 1.3 : Structure du groupement thioamide.....	14
Figure 1.4 : Dérivés contenant le groupement thiourée.....	14
Figure 1.5 : Métabolisme du carbimazole en méthimazole.....	15
Figure 1.6 : Synthèse des dérivés du thiouracile.....	15
Figure 1.7 : Formes tautomères du thiouracile.....	16
Figure 2.1 : Structure des CDs.....	21
Figure 2.2 : Structure de la β -CD.....	23
Figure 2.3 : Exemple de complexe d'inclusion entre le para-nitrophénol et une CD.....	26
Figure 2.4 : Représentation de différents types de complexes « hôte/invité ».....	27
Figure 3.1 : Complexe d'un ligand chélate.....	38
Figure 3.2 : Complexe avec un ligand ponté (OH).....	38
Figure 3.3 : Complexe avec ligand ambidenté.....	39
Figure 4.1 : Ampoules à décanter d'usage courant au laboratoire de travaux pratiques (50, 100 et 500 mL).....	45
Figure 4.2 : Étapes de l'extraction du Basdène (BAS).....	47
Figure 4.3 : Filtration sous vide.....	48
Figure 4.4 : Évaporateur rotatif BUCHI r-300 utilisé.....	49
Figure 4.5 : Banc KOFLER utilisé pour la détermination des températures de fusion	50
Figure 4.6 : Appareil point de fusion M-560 BUCHI utilisé.....	51

Figure 4.7 : Centrifugeuse du laboratoire SIGMA D-37520 utilisé.....	52
Figure 4.8 : Synthèse du complexe β -CD-BAS par Co-précipitation.....	53
Figure 4.9 : Synthèse du complexe Zn-BAS 1 :1	54
Figure 4.10 : Synthèse du complexe BAS-Zn- β -CD par co-précipitation.....	55
Figure 4.11 : Spectromètre d'absorption FTIR Perkin Elmer.....	56
Figure 4.12 : Spectrophotomètre UV-Visible à double faisceau Shimadzu model UV 1800.....	56
Figure 5.1 : Structure chimique de bezylthiouracile (BAS).....	60
Figure 5.2 : Principe actif benzylthiouracile isolé.....	61
Figure 5.3 : Plaque CCM du BAS produit isolé par extraction.....	62
Figure 5.4 : Intervalle de fusion du BAS.....	63
Figure 5.5 : Point de fusion du BAS.....	63
Figure 5.6 : Spectres d'absorption du benzylthiouracile (BAS).....	64
Figure 5.7 : Spectre IR du BAS.....	65
Figure 5.8 : Plaque CCM des complexes d'inclusion CD-BAS aux rapports 1 :1 et 2 :1.....	65
Figure 5.9 : Spectres d'absorption de BAS et des complexes BAS-CD aux rapports 1:1 et 2:1.....	68
Figure 5.10 : Les Spectres IR de BAS et des complexes CD-BAS aux rapports 1 :1 et 2 :1.....	69
Figure 5.11 : Plaque CCM des complexes Zn-Bas aux rapports 1 :1 et 1 :2.....	70
Figure 5.12 : Spectres d'absorption de BAS et de ses complexes BAS-Zn aux rapports 1:1 et 1:2.....	71
Figure 5.13 : Spectre IR de BAS et sa complexe Zn-BAS au rapport 1 :1.....	72

Figure 5.14 : Plaque CCM des complexes BAS-Zn- β -CD aux rapports 1 :1 :1 et 2:1 :2.....	73
Figure 5.15 : Spectres d'absorption de BAS et des complexes BAS-Zn-CD aux rapports 1:1:1 et 2:1:2.....	74
Figure 5.16 : Spectres IR de BAS et de sa complexe Zn-BAS-CD au rapport 1 :1 :1.....	75
Figure 5.17 : Structure optimisé du benzylthiouracile.....	77
Figure 5.18 : Distribution des densités électroniques des orbitales moléculaires HOMO et LUMO calculées au niveau B3LYP/6-31G (d, p) du BAS.....	78
Figure 5.19 : Spectre d'absorption calculé du BAS.....	79
Figure 5.20 : Spectre IR du BAS.....	80

Liste des tableaux

Tableau 1.1 : Taux normale de TSH, T3, FT3, T4 et FT4.....	10
Tableau 2.1 : Principales caractéristiques physico-chimiques des CDs.....	22
Tableau 2.2 : Exemples de médicaments commercialisés contenant des CDs.....	25
Tableau 5.1 : Résultats obtenus des calculs des rendements des deux types d'extraction.....	62
Tableau 5.2 : Longueurs d'ondes maximales et leurs absorbances.....	64
Tableau 5.3 : Caractéristiques physicochimiques et spectrales du produit isolé benzylthiouracile pure.....	65
Tableau 5.4 : Propriétés physicochimiques de BAS et de ses complexes d'inclusion.....	68
Tableau 5.5 : Propriétés physicochimiques de BAS et de ses complexes de coordination.....	71
Tableau 5.6 : Propriétés physicochimiques de BAS et de ses complexes.....	73
Tableau 5.7 : Résultats de l'étude de la détermination de l'hydrosolubilité du BAS et de ses complexes.....	76
Tableau 5.8 : Paramètres quantiques calculés pour le benzylthiouracile (BAS).....	78

Liste des abréviations

ATS	Antithyroïdiens de synthèse
BAS	Basdène
CCM	Chromatographe sur couche mince
CDs	Cyclodextrines
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
FDA	Food and Drugs Agency
FT3	Tri-iodothyronine libre
FT4	Thyroxine libre
IR	Spectrométrie infrarouge
K	Constante de dissociation
Log P	Coefficient de partage
Pf	Point de fusion
Rf	Rapport frontal
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
Tg	Thyroglobuline
TRH	Hormone thyroïdienne
TSH	Hormone stimulant la thyroïde ou thyroïdostimuline
T3	Triiodothyronine
T4	Tétra-iodothyronine ou thyroxine

UV-Vis	Ultraviolet Visible
Zn	Zinc
α-CD	Alpha-cyclodextrine
β-CD	Béta-cyclodextrine
γ-CD	Gama-cyclodextrine

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Introduction générale

La thyroïde est une glande principale du corps humain. Elle est constituée de deux lobes, situés de part et d'autre du larynx, à la base du cou. Cette glande sécrète des hormones qui sont la tri-iodothyronine (également appelée T3) et la thyroxine (également appelée tétraïodothyronine ou T4). Elle peut être touchée par plusieurs maladies, fortement l'hyperthyroïdie et l'hypothyroïdie [1].

Parmi les modalités thérapeutiques utilisées pour le traitement des hyperthyroïdies notre choix s'est porté sur les antithyroïdiens de synthèse (ATS). Les antithyroïdiens oraux sont considérés comme efficaces. Ce sont la classe la plus étudiée de médicaments à usage systémique avec une efficacité prouvée dans la prise en charge des affections thyroïdiennes.

Cependant, les ATS sont des molécules peu hydrosolubles, et présentent par conséquent certains inconvénients liés à leur liposolubilité qui affecte leur activité biologique.

Il a été démontré par plusieurs recherches que pour les molécules biologiquement actives l'activité biologique augmente et la toxicité diminue suite à la formation de complexes avec les cyclodextrines (CDs) et les métaux de transition [2.3].

Parmi les ATS utilisés dans le traitement de l'hyperthyroïdie, le Basdène (BAS) est un médicament largement employé, cependant il présente des limitations physicochimiques à cause de sa faible hydrosolubilité.

Dans ce but, ce travail est consacré à la préparation des complexes d'inclusion avec la β -CD, des complexes de coordination avec le Zinc et des complexes d'inclusion des complexes de coordination entre le métal du Zinc, le BAS et la β -CD en utilisant le BAS comme ligand.

Ainsi et dans le cadre de l'amélioration des propriétés physicochimiques du BAS, nous envisageons la préparation de nouvelles formulations à base de CD et du métal de transition Zn selon le plan de travail suivant : l'extraction et la caractérisation du principe actif BAS, la préparation et l'étude physicochimique (identification et caractérisation) de ses complexes d'inclusion et de coordination et finalement l'évaluation de l'hydrosolubilité.

Ce mémoire est divisé en trois grandes parties, en plus de l'introduction et de la conclusion générale.

Introduction générale

- La première partie va consister en une mise au point bibliographique, en trois chapitres, qui exposent des généralités sur l'hyperthyroïdie, les ATS, les CDs et leurs complexes d'inclusion et finalement les complexes de coordination, respectivement.

- La deuxième partie rendra compte des protocoles expérimentaux que nous avons menés concernant les axes détaillés dans la partie suivante.

- Enfin, dans la dernière partie, seront exposés les travaux réalisés et la discussion des résultats obtenus, avec la description de l'extraction du principe actif étudié et la synthèse de ses différents complexes. La caractérisation des différents produits par plusieurs techniques sera présentée en plus des résultats et la discussion de l'étude de la mesure de l'hydrosolubilité.

RÉFÉRENCES

[1] VIDAL, avril.2021. Hypothyroïdie : Comment fonctionne la glande thyroïde et quoi sert-elle ?.

[2] Lipinski C.A., LOMBARDO F., DOMINY B.W., FEENY P.J. Experimental and computational approaches to estimate solubility in drug discovery and development settings. Adv. Drug Delivery Rev. 23:3-25(1997).

[3] SINGEL, H. DEKKER: Metal Ion in Biological Systems Vol-14(1982).

PARTIE THÉORIQUE

CHAPITRE 01

*Généralités sur la thyroïde et les
antithyroïdiens de synthèse*

1.1. INTRODUCTION

La thyroïde est une glande située en dessous de la pomme d'Adam, dans la partie antérieure du cou. Les glandes produisent et libèrent des hormones. Les hormones stimulent l'activité d'autres cellules ou tissus. La thyroïde synthétise les hormones thyroïdiennes : la thyroxine (T4) et la tri-iodothyronine (T3) [1].

Ces hormones thyroïdiennes, tri-iodothyronine (T3) et thyroxine (T4), contiennent respectivement trois et quatre atomes d'iode par molécule. Ces atomes d'iode sont fixés sur la thyronine qui résulte de la condensation de deux molécules de tyrosine [2].

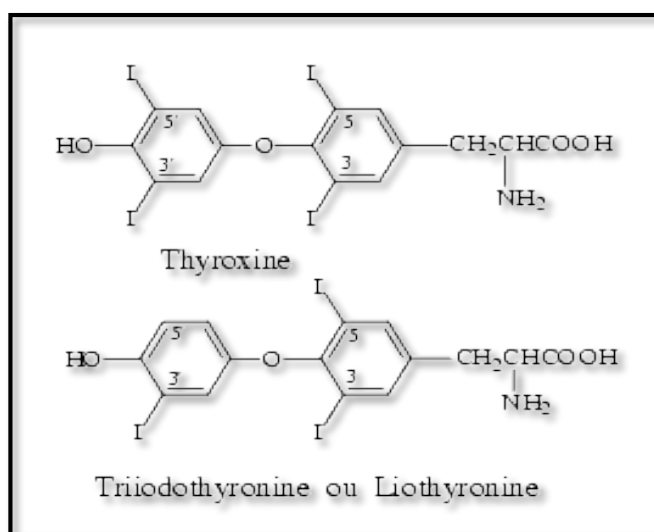


Figure 1.1 : Structure de la tri-iodothyronine (T3) et de la thyroxine (T4) [2].

1.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA THYROÏDE

1.2.1. Dans le monde

La pathologie thyroïdienne est très fréquente dans le monde (environ 15%). elle revêt un aspect clinique très complexe [3]. Les femmes sont généralement plus affectées que les hommes. Il peut s'agir d'anomalies de fonctionnement de la thyroïde (dysthyroïdies) et/ou d'anomalies de structure (goitre/nodule) [4].

1.2.2. Dans l'Algérie

Les maladies de la glande thyroïde sont de plus en plus fréquentes en Algérie, cette maladie touche beaucoup plus les femmes que les hommes (8/1), environ 1300 cas de cancer de la thyroïde sont dépistés chaque année [5]. Il n'y a pas des statistiques exactes pour les autres maladies thyroïdiennes mais les nodules, goitre et l'hyper/hypothyroïdie restent en tête.

L'observation au cours des consultations médicales ces dernières années révèle une fréquence élevée de la dysthyroïdie dans la zone de Guelma (zone endémique), les chiffres ne cessent d'augmenter [6].

1.3. ACTION DE L'HORMONE THYROIDIENNE

La thyroïde est sous la dépendance de l'hypophyse, située à la base du cerveau. Cette glande produit la TSH qui régule la sécrétion des hormones thyroïdiennes (T3, T4).

Lorsque l'hypophyse détecte une diminution des hormones thyroïdiennes, elle produit la TSH qui stimule à son tour la sécrétion d'hormones thyroïdiennes par la thyroïde pour ainsi rétablir un taux sanguin normal de ces hormones [7].

La fonction thyroïdienne est à son tour contrôlée par l'hypothalamus et l'hypophyse du cerveau : l'hormone TRH stimule l'hypophyse et sécrète l'hormone TSH, qui voyage à travers le sang vers la thyroïde et régule son fonctionnement.

D'autre part, les hormones thyroïdiennes exercent une régulation négative sur l'hypothalamus et l'hypophyse, inhibant la sécrétion de TRH et de TSH [8].

1.4. TESTS DE LA FONCTION THYROIDIENNE

Les tests sanguins de la fonction thyroïdienne – TSH, T4 totale, T3 libre et autres – sont une partie importante du diagnostic et du traitement des troubles thyroïdiens. Si un seul test permet de tirer certaines conclusions, une combinaison de résultats est généralement nécessaire pour établir la nature complète de la santé de votre thyroïde. En comparant les valeurs des tests de la thyroïde, un médecin peut déterminer si une

personne est atteinte d'hypothyroïdie (fonction thyroïdienne basse), d'hyperthyroïdie (thyroïde hyperactive) ou d'une maladie auto-immune de la thyroïde telle que la maladie de Graves ou la thyroïdite de Hashimoto [9].

Les tests de fonctionnement de la thyroïde portent généralement sur six substances clés présentes dans le sang, dont les hormones, les protéines et les cellules immunitaires appelées anticorps.

1.4.1 TSH

La thyroïdostimuline ou la TSH est une hormone sécrétée par l'hypophyse, petite glande située en arrière des fosses nasales, et qui a pour effet de stimuler la thyroïde pour qu'elle sécrète les hormones thyroïdiennes, T3 et T4, indispensables à de nombreuses fonctions de l'organisme [10].

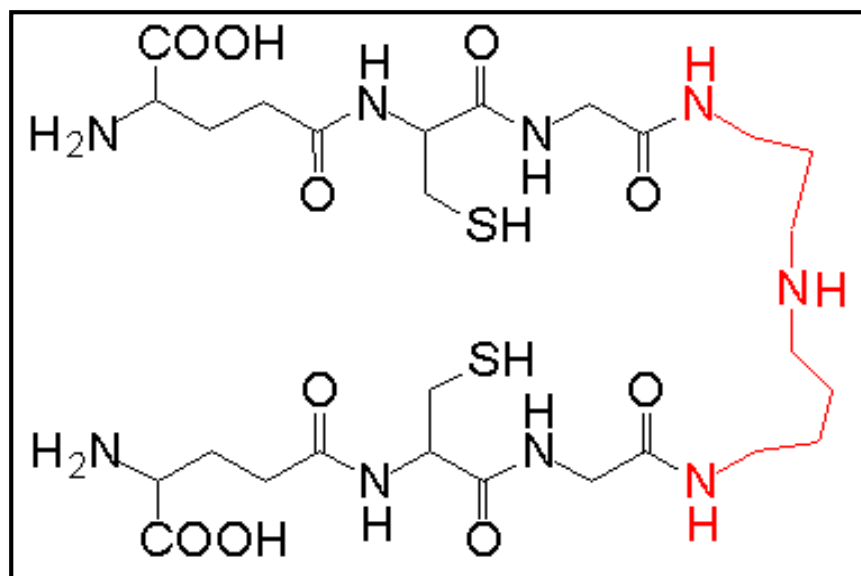


Figure 1.2 : Structure de la TSH [16].

1.4.2. T3 Total ou T3 Libre [10]

La tri-iodothyronine (T3) et la tri-iodothyronine libre (FT3) sont des hormones produites par la glande thyroïde. Avec la thyroxine (T4), elles font partie des principales hormones thyroïdiennes.

A noter : une partie de l'hormone T4 se transforme en hormone T3. Seule l'hormone FT3 est active, et elle peut faire l'objet d'un dosage spécifique.

Taux T3 et FT3 bas

Une diminution peut s'expliquer en cas de :

- Hypothyroïdie,
- Pathologies hépatiques ou rénales graves,
- Chez les personnes âgées.

T3 et FT3 élevés

Une augmentation s'explique en cas de :

- Adénome.
- Présence d'anticorps anti-T3 sans hyperthyroïdie.

1.4.3. T4 total ou T4 libre

La thyroxine (T4) et la thyroxine libre (FT4) représentent plus de 80 % des hormones produites par la thyroïde. Elles interviennent dans le fonctionnement de nombreux organes vitaux. Leur dosage permet d'identifier un dysfonctionnement de la thyroïde, le plus souvent une hyper ou hypothyroïdie. [11].

Tableau 1.1 : Taux normal de TSH, T3, FT3, T4 et FT4 [10-11].

Hormones	TSH	T3	T4	FT3	FT4
Taux normal	0,5 et 4,5 UI/L	1.07 et 3.37 nmol /L	9 - 25 pmol/L.	3 et 8,5 nmol/L	8,6 et 25 pmol/l

1.4.4. Thyroglobuline (Tg)

La thyroglobuline (Tg) est une protéine produite par la glande thyroïde. Elle est principalement utilisée comme marqueur de tumeur pour aider à orienter le traitement du cancer de la thyroïde. L'objectif du traitement du cancer est l'éradication de toutes les cellules cancéreuses. L'élévation de la Tg est un signe que les cellules cancéreuses sont toujours présentes après une opération d'ablation de la thyroïde (thyroïdectomie) ou une thérapie par ablation radioactive [10].

1.4.5. Anticorps thyroïdiens

Il existe des troubles thyroïdiens causés par une maladie auto-immune. Les maladies auto-immunes surviennent lorsque le système immunitaire cible et attaque par erreur des cellules normales. Il le fait en sécrétant des anticorps défensifs qui sont « appariés » à des récepteurs (antigènes) sur la cellule ciblée.

Il existe trois anticorps courants associés aux maladies auto-immunes de la thyroïde :

- Les **anticorps de la thyroïde peroxydase (TPO Ab)** sont détectés chez 95 % des personnes atteintes de la maladie de Hashimoto et chez environ 70 % de celles atteintes de la maladie de Graves.
- Les **anticorps des récepteurs de l'hormone de stimulation de la thyroïde (TR Ab)** sont présents dans 90 % des cas de la maladie de Graves, mais seulement 10 % des cas de la maladie de Hashimoto.
- Les anticorps à la **thyroglobuline (Tg Ab)** sont produits par votre corps en réponse à la présence de thyroglobuline. Ils sont détectés chez 80 % des personnes atteintes de la maladie de Hashimoto et entre 50 % et 70 % des personnes atteintes de la maladie de Graves [10].

1.4.6. Protéines liant la thyroïde

L'analyse du niveau de protéines dans le sang qui se lient aux T3 et T4 peut aider les médecins à caractériser la nature d'un problème thyroïdien ou à explorer les conditions dans lesquelles les symptômes thyroïdiens se développent chez les personnes dont les glandes fonctionnent normalement. Parmi les trois mesures courantes :

- La **globuline liant la thyroïde (TBG)** mesure le niveau de protéine, connue sous le nom de globuline, qui transporte les hormones thyroïdiennes dans le sang.
- L'**absorption de résine T3 (T3RU)** permet de calculer le pourcentage de TBG dans un échantillon de sang.

- L'**indice de thyroxine libre (ITF)** est une méthode de calcul plus ancienne dans laquelle le T4 total est multiplié par le T3RU pour caractériser si une personne est hypothyroïdienne ou hyperthyroïdienne [10].

1.5. LES MALADIES ASSOCIÉES ET LEURS CAUSES [12]

Une thyroïde peut avoir pour cause :

- la maladie de Basedow – dans laquelle la thyroïde augmente de volume et produit trop de thyroxine.
- la thyroïdite (inflammation de la thyroïde) – qui peut avoir plusieurs causes, notamment une infection virale.
- une carence en iode – la glande thyroïde a besoin d'iode pour produire ses hormones. Si votre régime alimentaire est pauvre en iode, la thyroïde augmente de volume pour produire assez d'hormones.
- une médication – certains médicaments, comme l'amiodarone, l'interféron alpha et le lithium, peuvent provoquer un goitre.
- des facteurs héréditaires – certaines personnes peuvent hériter d'une hypertrophie de la thyroïde.

➤ Les nodules thyroïdiens, cancéreux ou non

Les nodules thyroïdiens peuvent avoir pour cause :

- Tumeurs bénignes : kystes liquides ou adénomes.
 - Tumeurs cancéreuses (rares) : cancer papillaire ou cancer folliculaire.
- **L'hyperthyroïdie** : la thyroïde est trop active, elle produit plus d'hormones que le corps en a besoin. L'hyperthyroïdie peut résulter de la maladie de Basedow ou de nodules thyroïdiens.
- **L'hypothyroïdie** : la thyroïde n'est pas suffisamment active et le niveau d'hormones est faible.

L'hypothyroïdie peut être provoquée par deux causes principales : les causes auto-immunes (les cellules thyroïdiennes sont détruites par les globules blancs qui attaquent

la thyroïde) et les causes iatrogènes (suite à l'ablation complète ou partielle de la thyroïde). Parmi les autres causes rares, il y a l'insuffisance thyroïdienne congénitale, une complication d'une infection virale ou un effet secondaire de certains médicaments.

1.6. DIFFERENTS MEDICAMENTS DE LA MALADIE THYROIDIENNE [13]

Il y a différents médicaments qui peuvent traiter les symptômes de la maladie thyroïdienne comme :

- **Les antithyroïdiens de synthèse (ATS)** : sont indiqués pour le traitement d'une hyperthyroïdie en complément d'un traitement symptomatique (repos, bêtabloquants) et éventuellement un traitement radical (thyroïdectomie, iode radioactif) comme **BASDÈNE®**, **NÉO-MERCAZOLE®**, **PROPYLEX®**, **THYROZOL®**.
- **Les bêtabloquants** : sont utilisés pour ralentir et réguler le rythme cardiaque lorsque la glande thyroïde est hyperactive et ils bloquent l'action de l'adrénaline, comme **CORGARD®**, **PROPRANOLOL EG®**, **PROPRANOLOL TEVA®** comprimé, **PROPRANOLOL TEVA®** gélule.
- **Les hormones thyroïdiennes** : ces hormones sont prescrites lorsque d'autres médicaments provoquent des taux sanguins inférieurs à la normale. Ils sont utilisés comme alternatives chez les personnes dont la glande thyroïde a été retirée (**L-THYROXIN HENNING®**, **L-THYROXINE SERB®**, **LÉVOTHYROX®**, **TSOLUOSE®**).

1.7. STRUCTURE ET SYNTHÈSE [14]

Les ATS sont des médicaments inhibant la synthèse des hormones thyroïdiennes, mis à profit dans le traitement des hyperthyroïdies.

Ce sont tous des dérivés de la thiourée. L'action antithyroïdienne de la thiourée a été fortuitement découverte par Eastwood à l'occasion de l'apparition de goitres chez des animaux de laboratoire soumis à la sulfaguanidine ou à la carbamide. Il en développa l'utilisation chez les Hommes.

Deux classes thérapeutiques sont actuellement commercialisées : les imidazolines soufrées ou mercapto-imidazolines (thiamazole anciennement dénommé méthimazole, et carbimazole) et les dérivés du thio-uracile (propylthio-uracile et benzylthio-uracile). Ces médicaments agissent au sein de la thyroïde en bloquant les réactions d'oxydation et d'organification de l'iode, et de couplage des iodotyrosines. De plus les dérivés du thio-uracile réduisent l'activation de T4 en T3 au niveau des tissus périphériques. Les antithyroïdiens de synthèse n'entravent pas la pénétration de l'iode dans la thyroïde ce qui rend possible la réalisation des scintigraphies thyroïdiennes chez les patients soumis à ces traitements.

→ Dérivés soufrés de la structure comporte le groupement thio-amide : [15]

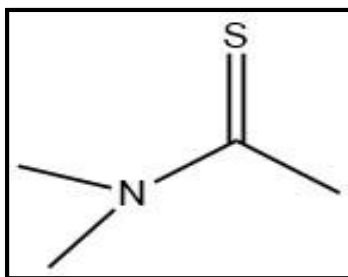


Figure 1.3 : Structure du groupement thioamide.

Ces observations orientent la recherche vers la préparation de composés comportant ce groupement. Les dérivés les plus actifs sont ceux contenant le groupement thio-urée. On a deux familles :

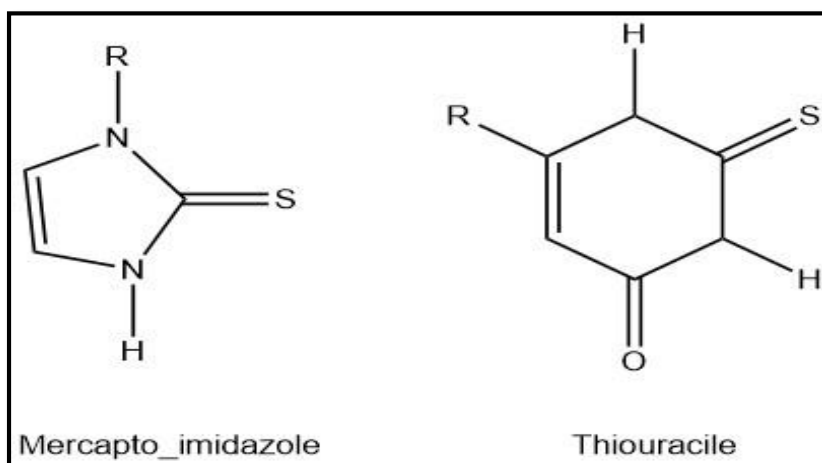


Figure 1.4 : Dérivés contenant le groupement thio-urée.

a. Carbimazole

Pro-drogue qui se transforme dans l'organisme en méthimazole responsable de l'activité antithyroïdienne :

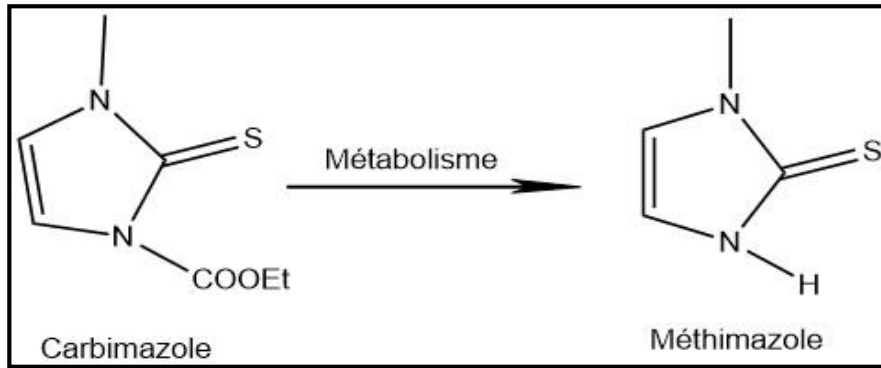


Figure 1.5 : Métabolisme du carbimazole en méthimazole.

b. Dérivés du thiouracile

Synthèse : Condensation d'un ester β cétonique avec une thiourée :

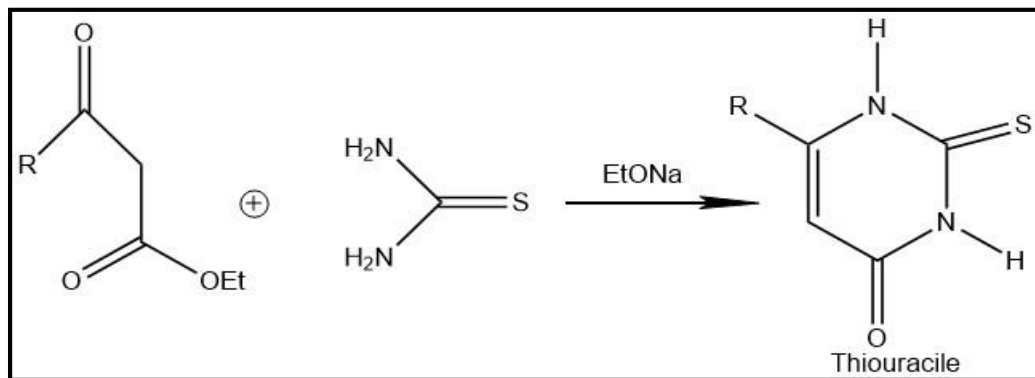


Figure 1.6 : Synthèse des dérivés du thiouracile.

Avec :

- R = C₃H₇ : Propylthiouracile.
- R = CH₂-Ph: Benzylthiouracile (Basdene®).

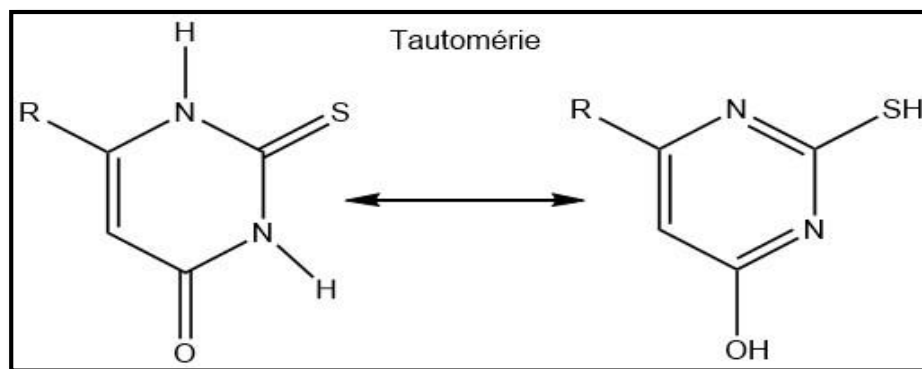


Figure 1.7 : Formes tautomères du thiouracile.

Nous avons choisi l'étude de la benzylthiouracile, un antithyroïdien de synthèse de nom commercial Basdène® et ses complexes d'inclusion et de coordination avec les CDs et les métaux de transition, respectivement. Les chapitres 2 et 3 reprennent des généralités sur les complexes étudiés.

RÉFÉRENCES

[1] LE MANUEL (MSD), the Manual's Editorial Staff. Dernière modification en juil.2020. Présentation de la thyroïde : qu'est-ce que la thyroïde ?

[2] PHARMACORAMA, Pierre Allain, Hormones thyroïdiennes T4 et T3, url : <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/hormones-cytokinesantigenes-anticorps/trh-tsh-hormones-thyroïdiennes-antithyroïdiens-synthese/hormones-thyroïdiennes-t4-t3/> » (page consulté le 24/05/22).

[3] Dr. CHAKOURI Mehdi (2018). Établissement des intervalles de référence et des valeurs limites dans l'exploration biologique de la thyroïde en Algérie, Thèse de doctorat en sciences médicales, université d'Oran 1 « Ahmed Ben Bella » p. 1.

[4] Haute Autorité de Santé HAS. Sep 2021. Exploration des pathologies thyroïdiennes chez l'adulte : pertinence et critères de qualité de l'échographie, pertinence de la cytoponction écho guidée.

[5] Algérie PRESS SERVICE APS (en ligne). Publié le 27/03/2021. Les maladies thyroïdiennes de plus en plus fréquentes à Oran [dernière visite le 24/05/22].

[6] Mr HAMPLAOUI Mohamed Larbi (2019). Etude biologique de la dysthyroïdie dans l'Est Algérien, UNIVERSITE BATNA 2, p. 1.

[7] MÉDICINA Santé, Mai 2021. Dr Françoise GALLAND, Dr. Anaïs FAUCONNIER, journée mondiale de la thyroïde, Hormones thyroïdiennes : un processus de fabrication très régulé, url : « <https://www.medicina-sante.fr/2021/05/24/25-mai-2021-journee-mondiale-de-la-thyroïde/> » [Dernière visite : 20/05/22].

[8] inviTRA fr, 03/04/2019. Dr. Gustavo Daniel Carti, Dr. Laura García de Miguel, Zaira Salvador et Marie Tusseau, Régulation de la glande thyroïde et des hormones, url: « <https://www.invitra.fr/infertilite-causee-par-la-thyroïde/systeme-thyroïde/> ».

[9] Santé VIP, Comprendre les tests de la fonction thyroïdienne et les plages normales, url : « <https://sante.vip/comprendre-les-tests-de-la-fonction-thyroïdienne-et-les-plages-normales/> ».

[10] Le journal des Femmes JDF, Santé. Dr Anne-Christine Della Valle, TSH : taux normal, élevé, bas, test, prise de sang, url : « <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-anatomie-et-examens/2503920-tsh-taux-normal-eleve-bas-test-prise-de-sang-cause-traitement/> » et Tri-iodothyronine, libre (T3-FT3) : c'est quoi, taux normal ? url : « <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-anatomie-et-examens/2629329-tri-iodothyronine-t3-libre-ft3-c-est-quoi-elevee-basse-taux-normal/> ».

[11] Doctissimo, David Bême. Les hormones thyroïdiennes. Thyroxine (Tétraïodothyronine, T4) et Thyroxine libre (FT4),

[12] MEDTRONIC, Mai 2019. LES PATHOLOGIES DE LA THYROÏDE : comprendre les symptômes des pathologies de la thyroïde. ».

[13] VIDAL, Les médicaments contre l'hyperthyroïdie, mis à jour : 02/04/2021.

[14] DOCLAYER, MÉDICAMENTS DES DYSFONCTIONNEMENTS THYROÏDIENS ET MÉDICAMENTS DE L'OBÉSITÉ, CHIMIE THÉRAPEUTIQUE | CC4

[15] MÉDICAMENTS DES DYSFONCTIONNEMENTS THYROÏDIENS ET MÉDICAMENTS DE L'OBÉSITÉ : CHIMIE THÉRAPEUTIQUE .

[16] Tim Vickers, 18/02/07. Structure of trypanothione,

CHAPITRE 02

Cyclodextrines et complexes d'inclusion

2.1. INTRODUCTION

De nombreuses molécules minérales (zéolithes, kaolinites,...) ou organiques (éthers-couronnes, cyclophanes, cyclodextrines,...) présentent une "cavité" leur permettant de donner naissance à des complexes d'inclusion. Dans ce processus, la molécule "hôte" admet à l'intérieur de sa cavité une ou plusieurs autres molécules "invitées" sans qu'aucune liaison covalente ne s'établisse. La stabilité du complexe ne repose donc que sur la qualité de l'adaptation entre les partenaires.

Les CDs sont des molécules "hôtes" naturelles obtenues par dégradation enzymatique de l'amidon. Elles se présentent sous forme d'oligomères cycliques du glucose et comportent de 6 à 12 unités [1].

Les CDs naturelles ou chimiquement modifiées font partie de la famille des « molécules-cage ». Elles sont connues pour leur aptitude à accroître la solubilité de nombreuses molécules organiques par formation de composés, ou complexes d'inclusion.

Dans cette partie nous avons choisi de limiter la présentation des propriétés physico-chimiques des CDs et leurs complexes d'inclusion qui nous seront utiles par la suite [2].

2.2. HISTOIRE

La CD a été fabriquée pour la première fois par erreur en 1891 par Villiers. Celui-ci désirait réduire des dextrines grâce au *Bacillus amylobacter*. Il découvrit, qu'en plus du produit qu'il voulait obtenir, quelques beaux cristaux se formaient. Après les avoir analysés, Villiers découvrit que ce cristal était composé de plusieurs unités $(C_6H_{10}O_3).3H_2O$ et l'appela « cellulose ». Apparemment, sa formation était due à l'impureté des cultures utilisées par Villiers qui devaient contenir des traces de *Bacillus macerans*.

Au début du XX^{ème} siècle, Schrödinger réussit à isoler plusieurs CDs mais n'en connaissait pas la structure. Il fallut attendre l'apparition des analyses aux rayons X pour qu'en 1948 la structure macrocyclique des CDs soit déterminée [3].

2.3. LA MOLÉCULE HÔTE : CD

2.3.1. Structure

Les CDs forment une famille de macromolécules composées de 6 à 12 unités de D-glucose liées par liaison entre le carbone en position 4 d'une unité et le carbone en position 1 d'une autre comme représenté sur la figure 2.1 [3].

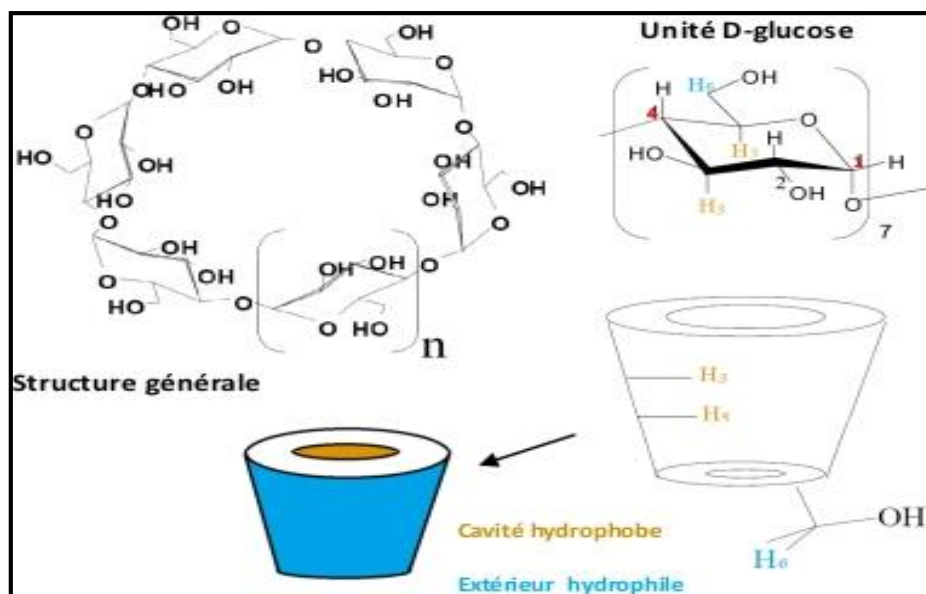


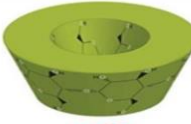
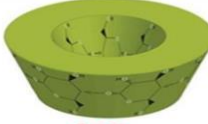
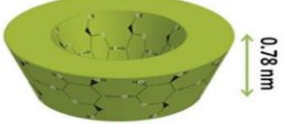
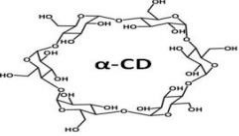
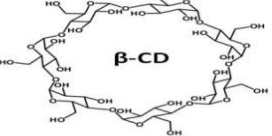

Figure 2.1 : Structure des CDs [3].

La structure des CDs, liée à l'orientation particulière des diverses fonctions hydroxyles des unités glucopyranose, leur confère un caractère amphiphile caractéristique. Une cavité centrale relativement hydrophobe tapissée par des atomes de carbone et d'hydrogène (surface de contact avec la molécule invitée) et un extérieur relativement hydrophile (surface de contact avec le solvant) garni par des groupements hydroxyles primaires (portés par les carbones C6 autour de l'entrée étroite du cône) et secondaires (portés par les carbones C2 et C3 autour de l'entrée large du cône). C'est grâce à ce caractère amphiphile que les CDs, en jouant le rôle d'une molécule hôte, sont capables d'inclure dans leur cavité des invités hydrophobes pour former des complexes d'inclusion [4].

2.3.2. Propriétés physico-chimique des CDs [5,6]

Les principales caractéristiques physicochimiques des trois CDs natives sont rassemblées dans le tableau 2.1 suivant :

Tableau 2.1 : Principales caractéristiques physico-chimiques des CDs.

Structure tridimensionnelle	α -CD	β -CD	γ -CD
			
			
Nombre d'unité glucopyranose	6	7	8
Formule brute	$C_{36}H_{60}O_{30}$	$C_{42}H_{70}O_{35}$	$C_{48}H_{80}O_{40}$
Masse molaire g/mol	972.8	1135	1297
Diamètre de la cavité (nm)	0,47 – 0,53	0,60 – 0,65	0,75 – 0,83
Diamètre externe (nm)	$1,46 \pm 0,04$	$1,54 \pm 0,04$	$1,75 \pm 0,04$
Hauteur (nm)	$0,79 \pm 0,01$	$0,79 \pm 0,01$	$0,79 \pm 0,01$
Volume de la cavité (Å ³)	0,174	0,262	0,472
Solubilité dans l'eau à 25°C (mg/ml)	145	18.5	232
pKa à 25°C	12,3	12,2	12,1
Pouvoir rotatoire [α] _D	$150 \pm 0,5$	$162,5 \pm 0,5$	$177,4 \pm 0,5$
Température de fusion (°C)	275	280	275
Nombre de molécules d'eau retenue dans la cavité	6-8	11-12	13-17
H donneur	18	21	24
H accepteur	30	35	40
Log K à 25°C	-13	-14	-17

2.4. β -CYXLODEXTRINE

La β -CD est la plus accessible, la moins coûteuse et généralement la plus utile des CD. La β -CD est la moins soluble par rapport aux autres CD natives, à cause de l'orientation et l'intensité des liaisons hydrogènes établies entre les groupes hydroxyles (C2-OH) et (C3-OH) des entités glucoses adjacentes car ces groupes interagissent moins avec l'eau [7].

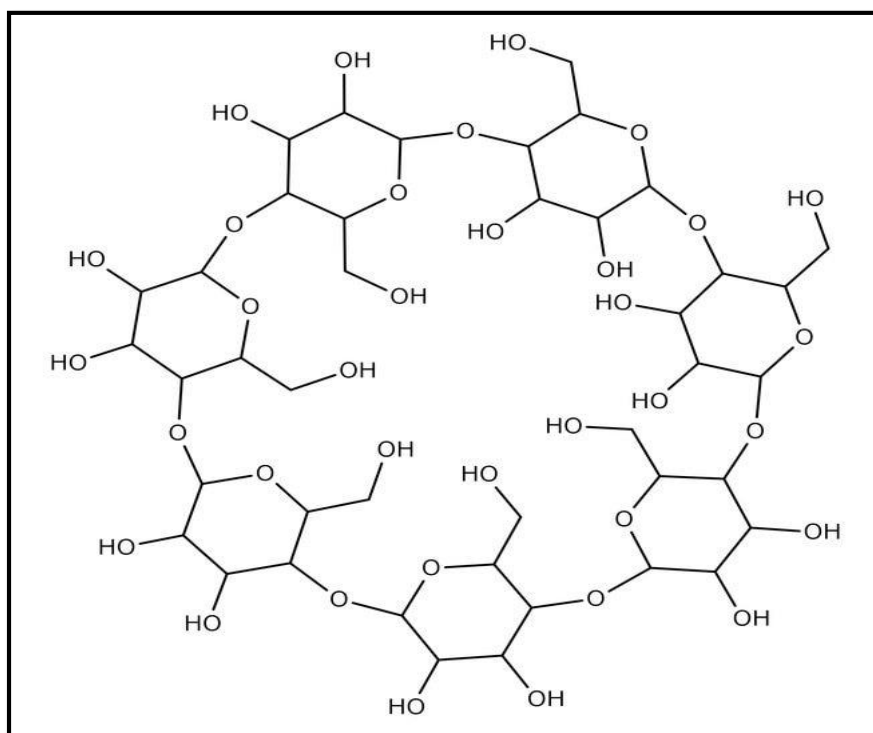


Figure 2.2 : Structure du β -CD [8].

2.5. BIODÉGRADABILITÉ

La biodégradation des CD natives (α -CD, β -CD, γ -CD) est rapide et complète tandis que celle des CD ramifiées est plus faible et dépend du degré de substitution [9]. Dans des conditions expérimentales idéales, le pourcentage de biodégradation des CD natives atteint 90% après 15 jours d'incubation tandis que seulement 5,6 % de dégradation des CD acétylées a été observé après 45 jours. La substitution par des groupements méthyl ou hydroxypropyl affecte aussi la biodégradation de la β -CD. Seulement 20 % de HPCD sont dégradés après 100 jours indiquant que ce type de CD est tout de même partiellement dégradable dans ces conditions [10]. La dégradation de la β -CD méthylée de façon aléatoire par les bactéries en conditions aérobies est relativement faible [11].

2.6. TOXICITÉ DES CDs

En général, les CDs naturelles et leurs dérivés plus hydrophiles sont seulement capables de passer à travers les membranes biologiques lipophiles, telles la cornée, les muqueuses ou la peau, avec de grandes difficultés. On peut supposer que le haut poids moléculaire des CDs est une des causes limitant ce passage.

Toutes les études de toxicité ont démontré que l'administration orale de cyclodextrines est non-toxique, ceci étant dû à leur très faible absorption gastro-intestinale (0.1 à 3 %).

Ainsi, la FDA (Food and Drugs Agency) autorise l'utilisation de la β -CD comme additif alimentaire (E 459) à hauteur de 0.5 à 2 % selon les produits.

Le caractère hémolytique des cyclodextrines est bien connu mais n'apparaît en fait qu'à forte concentration : en effet à faible concentration (5 mmol pour l' α -CD et 10 mmol pour la β -CD) les CDs protègent les globules rouges contre l'hémolyse osmotique et l'hémolyse induite par la chaleur alors qu'à forte concentration elles provoquent l'hémolyse en complexant et relargant le cholestérol des membranes cellulaires. Cette action hémolytique est faible avec la γ -CD mais plus forte avec l' α -CD et la β -CD, et cette propriété conditionne les effets des CDs par voie intraveineuse ou intramusculaire. Un certain nombre d'études toxicologiques ont montré que la γ -CD, la 2-hydroxypropyl β -CD, la sulfobutyléther- β -CD et la maltosyl- β -CD, sont sans danger même pour l'administration parentérale. Par contre, l' α -CD, la β -CD et les β -CD méthylées ne sont pas acceptables pour l'administration parentérale (irritation à l'injection pour les trois et très forte néphrotoxicité pour α et β) [12-13].

2.7. DOMAINE D'APPLICATIONS DES CYCLODEXTRINES

A cause de leurs propriétés remarquables les CDs sont utilisées dans plusieurs domaines d'applications tels que :

- le domaine de biotechnologie exactement la bioconversion qui utilise du vivant à des fins de production de composés chimiques.
- la science de l'environnement en termes de solubilisation et l'élimination des contaminants et les polluants organiques et des métaux lourds provenant du sol, de l'eau et de l'atmosphère.

- l'industrie alimentaire utilise aussi les CDs comme catalyseur pour améliorer la sélectivité des réactions ainsi pour la séparation et la purification des produits et comme agents additifs pour protéger les ingrédients contre l'oxydation et stabiliser les arômes.
- les produits cosmétiques nécessitent beaucoup l'utilisation de CDs principalement dans la suppression de la volatilité des parfums, des désodorisants et des détergents par la libération contrôlée de parfums à partir des composés d'inclusion.
- l'agriculture comme herbicides et pesticides et en textile, les tissus peuvent être imprégnés de propriétés nouvelles au moyen de CDs.

Mais le domaine pharmaceutique reste le plus consommateur des CDs qui rentrent dans les formations des principes actifs, les comprimés, les solutions aqueuses parentérales, les pulvérisations nasales et les solutions de gouttes oculaires [14].

Le tableau 2.2 suivant rassemble des exemples de médicaments commercialisés contenant des CDs.

Tableau 2.2 : Exemples de médicaments commercialisés contenant des CDs [15].

Nom commercial	cyclodextrines	PA	Voie d'administration/ forme galénique
Abilify®	SBE- β -CD	Aripiprazole	Solution injectable
Propulsid®	HP- β -CD	Cisapride	Rectal
Dexocort®		Hydrocortizone	Buccal
Sporanox®		Itraconazole	Oral, intraveineux
Indocid®		Indométacine	Goutte pour les yeux
Mitozytrex®		Mitomycin	Intraveineux
Voltarène®		HP- γ -CD	Diclofénac Na
Alairgix®	β -CD	Cetirizine	Comprimé à sucer
Brexin®		Piroxicam	Comprimé et comprimé effervescent
Calprimum®		Carbonate de calcium	Comprimé à croquer
Cycladol®		Piroxicam	Comprimé et comprimé effervescent
Edex®	α -CD	Alprostadiol	Solution pour injection intraveineuse
Caverjectdual®			
Alopexy®	γ -CD	Minoxidil	Solution pour application cutanée

2.8. COMPLEXES D'INCLUSION DES CYCLODEXTRINES

2.8.1. Généralités

Un complexe d'inclusion est une association moléculaire entre une ou plusieurs molécules dont l'une est l'hôte (le récepteur) et l'autre l'invitée (le substrat). La molécule « invitée » est alors encapsulée de façon totale ou partielle, le récepteur jouant le rôle de molécule « hôte », figure 2.3 [16].

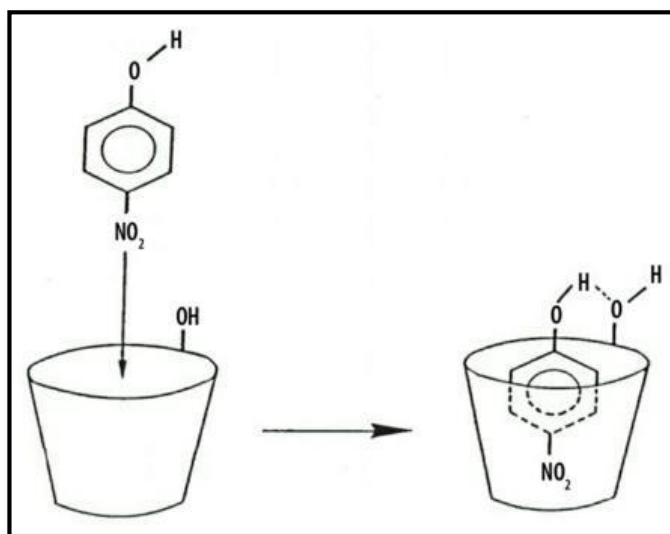


Figure 2.3 : Exemple de complexe d'inclusion entre le para-nitrophénol et une CD [16].

La structure macrocyclique, l'hydrophilie externe et l'espace interne apolaire confèrent aux CD leurs propriétés très particulières.

2.8.2. Étude des complexes d'inclusion

Un complexe d'inclusion possède des propriétés propres comme sa stœchiométrie, sa constante d'association et sa structure spatiale. Cela dépend de la nature de la CD et de l'invité [17].

2.8.2.1. Constante de dissociation

La stœchiométrie des complexes est déterminée en utilisant la méthode de Job. Le complexe d'inclusion peut parfois être isolé sous forme d'une substance cristalline. Après dissolution, un équilibre s'établit entre la forme dissociée et associée.



La stabilité du complexe d'inclusion 1/1 CD.A est décrite par la constante d'association $K_{1:1}$.

$$K_{1:1} = \frac{[\text{CD}][\text{A}]}{[\text{CD.A}]}$$

$[\text{CD.A}]$: est la concentration du complexe, $[\text{CD}]$ et $[\text{A}]$: sont les concentrations de CD et de la molécule invitée non complexée. Plus K est grand, plus le complexe est stable [16].

2.8.2.2. Stœchiométrie

L'association entre la molécule hôte (CD) et l'invité est un équilibre chimique en solution. Cette association a lieu entre une ou plusieurs molécules hôte et invitée. On définit la stœchiométrie d'un complexe d'inclusion par le rapport $a : b$, a et b étant les coefficients stœchiométriques respectifs de la CD et de l'invité.

Il existe dans la littérature de nombreux exemples de complexes d'inclusion avec divers arrangements structuraux comme des stœchiométries « hôte/invité » 1/1, 2/1 ; 1/2 et 2/2 représentées sur la figure 2.4 [17].

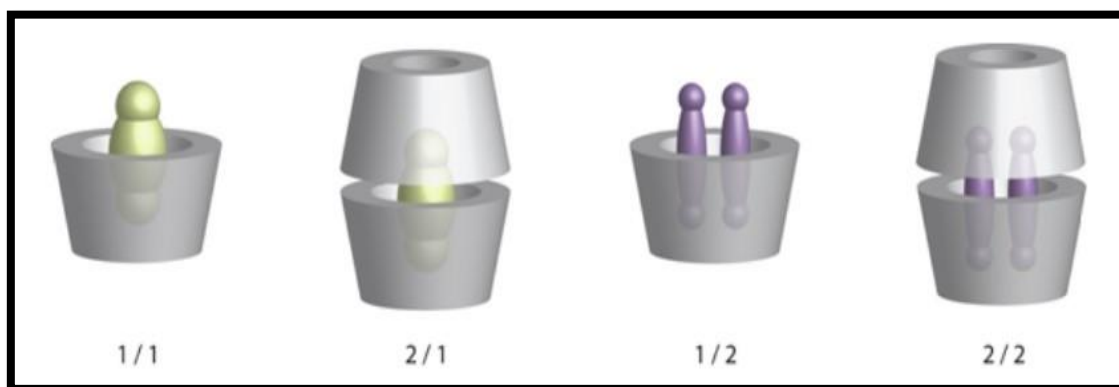


Figure 2.4 : Représentation de différents types de complexes « hôte/invité » [17].

Plus fréquemment, il s'agit de complexes d'inclusion de type 1:1, aucune liaison covalente n'est formée ou rompue durant la complexation. La principale force provoquant la formation des complexes est la stabilisation énergétique du système par le remplacement dans la cavité, des molécules d'eau à haute enthalpie par des molécules hydrophobes qui créent des associations apolaires-apolaires [18].

2.8.2.3. Solubilité des CDs

Les CDs sont solubles dans l'eau et leur solubilité augmente avec la température. La β -CD est la moins soluble des CDs natives [19].

2.9. PRÉPARATION DES COMPLEXES D'INCLUSION

De nombreuses méthodes sont décrites pour la préparation des complexes d'inclusion et peut se faire en phase liquide ou en phase solide, quelques-unes de ces méthodes seront détaillées dans le paragraphe qui suit :

2.9.1. Co-précipitation

À une solution aqueuse de CD froide, on ajoute la molécule invitée dissoute dans un solvant (éthanol, méthanol, etc.), le mélange est maintenu pendant quelques heures ou quelques jours. Pour obtenir le complexe en phase solide, l'eau est enlevée par séchage à froid ou utilisation d'un spray ou filtration dans le cas où on obtient un précipité [20].

2.9.2. Mélange physique ou mélange à sec

Cette méthode est basée sur un mélange homogène des CDs et du substrat dans un mortier, la molécule invitée peut être complexée par simple mélange sans ajout de solvant le temps de mélange nécessaire dépend de l'invité. Cette méthode est généralement réalisée à température ambiante. Son principal avantage est de ne pas utiliser d'eau et ses inconvénients sont le risque de formations de coutes des poudres et l'obtention d'un mélange incomplet conduisant à une complexations insuffisante [21].

2.10. TECHNIQUES ANALYTIQUES DE CARACTÉRISATION DES COMPLEXES D'INCLUSION

La formation d'un complexe d'inclusion entre une CD (hôte) et une molécule invitée peut être vérifiée à l'aide de différentes méthodes d'analyse. On trouve dans la littérature des caractérisations par fluorimétrie, diffraction de rayons X, spectroscopie UV-visible, spectroscopie Infrarouge (IR), Résonance Magnétique Nucléaire (RMN). Ces techniques ont des approches qualitatives.

2.10.1. Spectroscopie ultraviolet visible (UV-VIS)

La spectroscopie d'absorption UV/visible est une technique fréquemment utilisée pour la détermination de la constante d'équilibre d'association. Elle est particulièrement intéressante pour la mise en évidence de la formation des complexes d'inclusion pour les composés qui absorbent dans le domaine UV/visible. Souvent, la formation d'un complexe produit des modifications du spectre d'absorption de la molécule invitée. Ces modifications se manifestent sous la forme d'un déplacement et/ou d'un élargissement de bande. Ce déplacement peut être attribué au changement d'environnement [22].

2.10.2. Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

La résonance magnétique nucléaire en milieu liquide est une technique utilisée pour l'analyse des structures de nombreuses molécules biochimiques. La RMN est aujourd'hui considérée comme une méthode de choix dans l'étude des complexes formés par les CDs [23].

2.10.3. Spectroscopie Infrarouge (IR)

L'infrarouge est une technique qui peut être également utilisée pour caractériser les complexes d'inclusion. D'après la littérature, la bande OH caractéristique des CDs est influencée par la formation du complexe et les bandes de la partie incluse de la molécule invitée sont généralement déplacées ou leur intensité diminuée suite à la modification de l'environnement de l'invité [24].

RÉFÉRENCES

- [1] N. BELLANGER, F. DJEDAINI-PILARD, P. BERTHAULT, B. PERLY. (JUIN 1992 N°9), Les cyclodextrines : des écrins moléculaires.
- [2] GHOUARIE ASMA, HENINE SAIDA, YACOUBE KARIMA (2016). Etude de la formation des complexes d'inclusion des sulfonamides par la cyclodextrine, Mémoire de fin d'étude en génie chimique, université Larbi ben m'hidi Oum El Bouaghi, p. 19.
- [3] CLAIRE DE MARCH, les cyclodextrines : la chimie supramoléculaire dans la vie de tous les jours, publié le 20.01.13.
- [4] MIRIANA KFOURY, En cotutelle entre L'université du LITTORAL – COTE D'OPALE et L'UNIVERSITE LIBANAISE, Préparation, caractérisation physicochimique et évaluation des propriétés biologiques de complexes d'inclusion à base de cyclodextrines : applications à des principes actifs de type phénylpropanoïdes, p.35, 2015.
- [5] J. Szejtli, Chem. Rev. 98 (1998) 1743-1753.
- [6] Thorsteinn Loftsson, Marcus E. Brewster, Pharmaceutical applications of cyclodextrins: effects on drug permeation through biological membranes (2011) 1119-1135.
- [7] Harata, K. Chem. Rev, 1803, 1998.
- [8] Ficher scientifique, Bêta-cyclodextrine, Thermo Scientific™, url : « <https://www.fishersci.fr/shop/products/beta-cyclodextrin-thermo-scientific/p-7042620> » [Consulté le 25/05/22].
- [9] M. Singh, R. Sharma, UC. Banerjee. Biotechnol Adv. 20. (2002) 341.
- [10] S.Verstichel, B.De Wilde, E.Fenyvesi, J. Szejtli. J. Polym. Environ. 12. (2004) 1566.
- [11] Fava , D. Di Giola , L. Marchetti , E. Fenyvesi. J. Incl. Phenom. 44 (2002) 417.
- [12] - Irie, T., Uekama, K., J. Pharm. Sci. (1997) 86, 147-162.
- [13] - Schneiderman E., Stalcup A.M., J. Chromatogr. (2000) 745, 83-102.

- [14] ZENTE, Lajos et SZEJTLI, Jozsef. Highly soluble cyclodextrin derivatives: chemistry, properties, and trends in development. *Advanced drug delivery reviews*, vol. 36, no 1, p.17-28 (1999).
- [15] WAALKENS-BERENDSEN, D. H., SMITS-VAN PROOIJJE, A. E., et BÄR, A. Embryotoxicity and teratogenicity study with α -cyclodextrin in rabbits. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, vol. 39, p. 40-46 (2004).
- [16] New société chimique de France, Gregorio Crini, Michel Morcellet et Nadia Morin (l'actualité chimique Nov. 2001), quelques applications des complexes d'inclusion Cyclodextrine/sbstrat [consulté le 02/05/22]
- [17] Club Français des Cyclodextrine, Déc 2011. GENERALITES SUR LES CYCLODEXTRINES (S. Fourmentin-Lamotte).
- [18] N. Bouchalta, thèse, université Mouhamed v- Rabat, les cyclodextrines : applications en science pharmaceutique, 2017, (page 39,64).
- [19] K-H. FROMMING, J. SZEJTLI, Cyclodextrin inclusion complexes, cyclodextrins in pharmacy, Klumer Academies Publischers, Dodrecht/Boston/London, 1994
- [20] SIHAM BENHADI, (Nov. 2010). Greffage de cyclodextrines modifiées par traitement Corona sur matériaux celluloses. Thèse de doctorat en chimie-physique, Présenté à l'Université Henri Poincaré Nancy 1, p. 26. [Consulté le 25/05/22].
- [21] C.BISSON-BOUTELLIEZ, (2018). Desulfovibrio spp. Dans la maladie parodontale : interactions avec les cellules épithéliales kb et activité de l'amoxicilline libre ou complexée sur ses formes extracellulaires et intracellulaires, p. 81.
- [22] S.K. Mehta, K.K. BHASIN, S. DHAM, Energetically favorable interactions between diclofenac sodium and cyclodextrin molecules in aqueous media, *Journal of Colloid and Interface Science*, 2008, 326, 374-381
- [23] H-J.SCHNEIDER, F. HACKET, V. RUDIGER, NMR Studies of cyclodextrins and cyclodextrin complexes, *Chemistry Review*, 1998, 98, 1755-1785

[24] N. PRAYIN, A. BASAHEB, D. NEHA, K. VILASRO, H. RAJASHREE, Solid state characterization of the inclusion complex of valsartan with methyl- β -cyclodextrin, *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 2009, 65, 377-383

CHAPITRE 03

Complexes de coordination

3.1. INTRODUCTION

Les complexes des métaux de transition présentent un grand intérêt en chimie du fait qu'ils confèrent au métal des propriétés particulières, ils sont souvent nommés composés de coordination pour insister sur le fait que la liaison entre le ligand et le métal est une liaison de coordination.

Cette notion a été introduite pour la première fois à la fin du XIX^{ème} siècle par le fondateur de la chimie de coordination Alfred Werner.

C'est en 1893 que Werner eut l'inspiration que le nombre de groupements fixés sur l'ion métallique n'est pas forcément égal à son nombre d'oxydation. D'où les trois postulats qu'il proposa :

1- Les métaux possèdent deux types de valence, la valence primaire qui correspond à la formation de l'ion et une valence secondaire qui correspond au nombre de groupements fixés sur l'ion métallique.

La valence primaire correspond au nombre d'oxydation.

La valence secondaire correspond au nombre de coordination.

2- La valence primaire est satisfaite par des ions.

- La valence secondaire est satisfaite par des ions (positifs ou, le plus souvent, négatifs) ou par des molécules.

3- Les valences secondaires sont dirigées vers des positions fixes de l'espace autour de l'atome central [1].

3.2. DÉFINITION DES COMPLEXES

Un complexe de coordination est un assemblage poly-atomique formé d'un atome central, généralement métallique, autour duquel des atomes, ions ou molécules sont liés par coordination ; ces derniers sont appelés ligands (ou coordinats).

C'est une association entre un acide de Lewis M et une base de Lewis L pour former une liaison covalente de coordination [2].

3.2.1. Formule générale des complexes

Dans la formule chimique d'un complexe de coordination, l'entité est mise entre crochets, qu'elle soit chargée ou non : $[\text{ML}_n]^q$

- Le nombre de ligands L est en chiffres arabes = n = indice de coordination de M.
- Le ligand L peut être soit un ion ou une molécule ayant un doublet libre : Cl^- , NO_2^- , OH^- , CN^- , NH_2^- , H_2O , NH_3 , PPh_3 , CO , NO , ...
- La charge q du complexe est la somme des charges apportées par M et L.
- Si la charge q n'est pas nulle, le complexe est un ion qui est automatiquement associé à un contre ion.
- Pour l'écriture, on commence par le métal, ensuite les ligands anioniques, neutres et enfin cationiques [2].

3.2.2. Classification des complexes

On peut classer les complexes selon leur charge, le nombre de centres coordinateurs ou le type de complexes.

a. Charge

- Complexes **anioniques** : $[\text{ML}_n]^{x-}$, exemple : $\text{K}_2^{2+}[\text{Ni}(\text{CN})_4]^{2-}$, tétracyanonickelate (II) de potassium.
- Complexes **cationiques** : $[\text{ML}_n]^{x+}$, exemple : $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_4\text{Cl}_2]^+\text{Cl}^-$, chlorure de tétra – aquadichlorocobalt (III).
- Complexes **neutres** : $[\text{ML}_n]^0$, exemple : $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$, diamine dichloroplatine (II).

b. Nombre de centres coordinateurs

- Complexes **mononucléaires** ont un seul M.
- Complexes **polynucléaires** avec plusieurs M liés par des ponts qui peuvent être mono ou polyatomiques.

c. Types de complexes

- Complexes **simples**.
- Complexes **chélates**.
- Complexes **organométalliques** [3].

3.3. GÉNÉRALITÉS SUR LES MÉTAUX DE TRANSITION

Les éléments de transition représentent une large fraction de la classification périodique. Ils constituent essentiellement le bloc d. Leurs métaux et alliages possèdent des propriétés mécaniques, électriques, magnétiques remarquables utilisés dans la vie de tous les jours (fer, cuivre, zinc ...). Ils ont une chimie extrêmement riche, de multiples degrés d'oxydation, de nombreux types de liaison, des complexes moléculaires de structures très variables. Ils sont très utilisés pour leur réactivité en catalyse et comme centres actifs en chimie biologique (métalloprotéines). Le fer est, parmi eux, le plus abondant et le plus utilisé. Le bloc d est situé entre les groupes 2 et 13 de la classification périodique et comporte trois lignes de 10 éléments (éléments 3d, 4d, 5d) dont la première se situe à la quatrième ligne de la classification. Les métaux de transition sont des éléments du bloc d, qui remplissent progressivement une sous-couche électronique d en dessous d'une sous-couche s saturée, conformément à la règle de Klechkowski (qui décrit le remplissage des sous-couches atomiques). Leurs configurations électroniques sont le plus souvent $3d^n 4s^2$, $4d^n 5s^2$ et $5d^n 6s^2$ d'où ils sont regroupés en trois catégories [4].

3.3.1. Propriétés des métaux de transition

- Faible électronégativité : caractère électropositif donc caractère réducteur.
- Températures de fusion élevée $>1000^\circ\text{C}$ (sauf Zn).
- Métaux durs et conducteurs (Cu).
- Complexe en coordination 6 et 4.
- Degrés d'oxydations les plus courants +2 et +3.
- Excepté les éléments de la première colonne (Sc, Y et La), la plupart des métaux d'éléments d sont peu réactifs vis à vis de l'eau à température ordinaire. Au contact de l'atmosphère, ils se recouvrent d'une fine pellicule d'oxyde qui protège le métal d'attaque chimique dans les conditions standards [5].

3.4. LIGAND

3.4.1. Définition d'un ligand

Les molécules ou atomes qui entourent l'atome central sont appelées des ligands (aussi appelés coordinats). Ces derniers connectés au centre métallique par une ou plusieurs liaisons chimiques. Les ligands peuvent être des ions constitués d'un seul atome (comme les ions halogénures : Cl^- , Br^- , I^-), des molécules neutres (comme l'eau H_2O ou l'ammoniac NH_3) ou des ions moléculaires organiques (comme l'ion acétate CH_3COO^-) ou minéraux (comme l'ion phosphate PO_4^{3-}) [6].

3.4.2. Classification des ligands

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

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

Les ligands poly-dentés sont classés en plusieurs catégories :

- les ligands bidentés (formant deux liaisons avec le centre métallique).
- les ligands tridentés (formant trois liaisons avec le centre métallique).
- les ligands tétra-dentés (formant quatre liaisons avec le centre métallique).
- les ligands penta-dentés (formant cinq liaisons avec le centre métallique).
- les ligands hexa-dentés (formant six liaisons avec le centre métallique).
- les ligands poly-dentés formant plus de six liaisons avec le centre métallique sont moins communs [7].

a. Ligands chélatants

Un ligand chélatant a plusieurs atomes donneurs arrangés convenablement pour occuper plusieurs places de coordination d'un seul métal. Dans l'exemple ci-dessous, les deux azotes du ligand 1,2-diaminoéthane lient au métal. Le ligand forme donc un anneau chélatant à cinq membres.

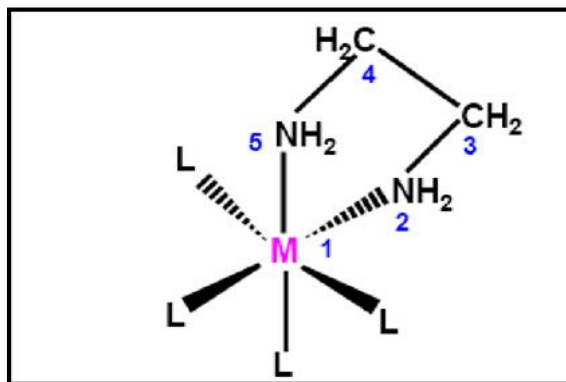


Figure 3.1 : Complexe d'un ligand chélate.

Les complexes possédant des ligands chélatants sont plus stables que les complexes possédant des ligands uni-dentés correspondants [7].

b. Ligands pontants

Un ligand pontant fait un pont entre plusieurs cations. Dans le di- μ -hydroxo bis (tétraaquofer (III)), aussi appelé octoaquo-di- μ -hydroxo-difer (III), (exemple ci-dessous), deux ligands hydroxyles font le pont entre deux cations métalliques. Au niveau de la nomenclature, la convention adoptée veut qu'un tel ligand soit précédé de la lettre « μ ».

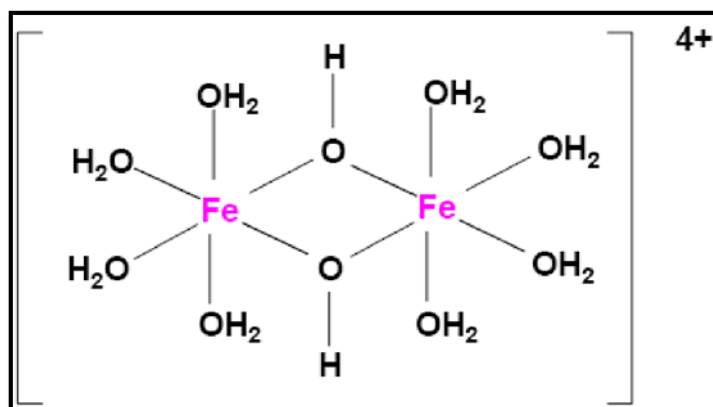


Figure 3.2 : Complexe avec un ligand ponté (OH).

Les ligands ponts les plus courants sont : OH^- , S^{2-} , CO_3^{2-} , PO_4^{3-} , NH_2^- .

c. Ligands ambidentés

Un ligand ambidenté a deux atomes différents qui peuvent fonctionner comme ligand, c'est à dire que le ligand a deux atomes qui peuvent se lier avec le centre métallique mais leur arrangement stérique ne leur permet pas de former un anneau chélatant avec le métal. Ces

ligands ambidentés peuvent donner lieu à des isomères de structure, citons comme exemple les ligands suivants : CN^- , CO , SCN^- , $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ (diméthylsulfoxyde = DMSO), $\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$ (diméthylformamide = DMF)

Ces ligands prennent un nom différent suivant l'atome par lequel ils sont liés.

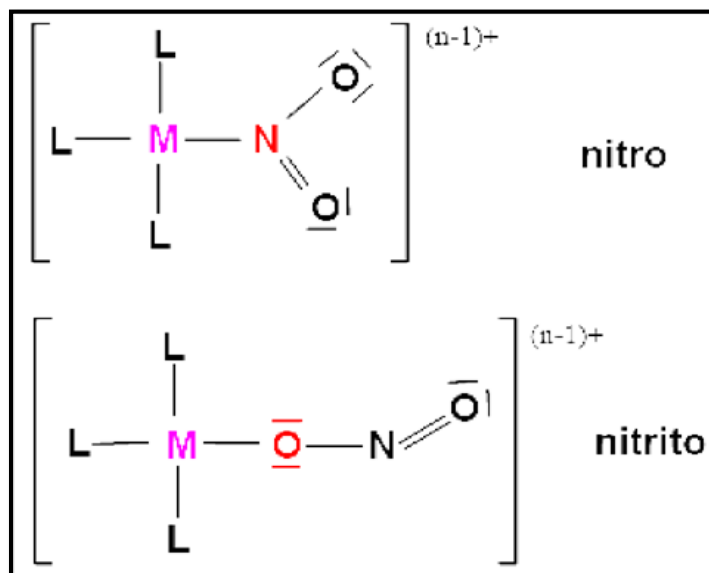


Figure 3.3 : Complexe avec ligand ambidenté.

Aussi il y a des ligands qui peuvent se lier au métal par un atome d'oxygène ou par l'atome d'azote. Ce ligand se nomme « nitro » s'il est lié par l'atome d'azote et « nitrito » s'il est lié par un atome d'oxygène [7].

3.5. INTERET ET APPLICATION DES COMPLEXES [6]

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

3.5.1. Complexes métalliques en catalyse

Dans la nature, il y a aussi des complexes métalliques qui interviennent dans les métalloprotéines (fer dans l'hémoglobine, magnésium dans la chlorophylle, cuivre dans l'hémocyanine...). Ces complexes sont un des objets d'étude de la chimie bioinorganique. Les bases de Schiff ou leurs complexes avec des métaux sont employées dans plusieurs types de réactions, on cite par exemple : des réactions d'époxydation, d'hydrolyse et des réactions de décomposition. Des complexes de Co(II) avec la base de Schiff sont utilisés dans

l'époxydation d'oléfines. Certains complexes de cuivre, attaches à des acides aminés, augmentent le taux d'hydrolyse (de 10 à 50 fois) plus que l'ion de cuivre(II) seul.

3.5.2. Complexes en chimie des solutions

Les complexes en chimie des solutions ont des utilités multiples : solubiliser un métal contenu dans un minerai (exemple : l'or solubilisé comme un complexe cyanuré). Caractériser la présence d'une espèce chimique par formation d'un complexe coloré.

3.5.3. Autres applications :

- En thérapie
- En imagerie médicale
- Dans l'industrie
- En biologie
- En polymère
- En magnétisme

LES RÉFÉRENCES

- [1] MERABTI AHMED YACIN CHAABNIA BILAL. (2021). Synthèse et étude physicochimique d'une série de complexes de molécule d'intérêt thérapeutique à base d'agents complexant. Mémoire de fin d'étude en chimie physique, Université 8 mais 1945 Guelma, p. 42.
- [2] A. OUASSAS, Chimie inorganique descriptive SMC S4 Chapitre VII : Chimie de Coordination.
- [3] CHIM3512 : chimie organique, Complexes de coordination, Classification des complexes, url : « <http://www.foad.uadb.edu.sn/mod/book/view.php?id=1429&chapterid=854> ».
- [4] Mr. BOUKELKOUL MEBAREK, (2013). Propriétés magnéto-optiques des couches ultraminces et des slabs à base de métaux de transition, Thèse de Doctorat en physique du solide, université du Sétif, p. 04.
- [5] Mr. FARES FENANIR, (2009). SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DE NOUVELLES MOLECULES A EFFET THERAPEUTIQUE CONTENANT DES LIGANDS (BASE DE SCHIFF), Magister en génie pharmaceutique, UNIVERSITE FERHAT ABBAS DE SETIF, p. 13.
- [6] M^{elle} BAHMID Fatiha, M^{me} BOUKHEIRA Samia., (2017). Complexation et activité antibactérienne du dérivé de l'acide cinnamique, UNIVERSITE d'ADRAR, MEMOIRE DE FIN D'ETUDE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE MASTER EN CHIMIE DE L'ENVIRONNEMENT, p. 06.
- [7] M. BOUKEBBOUS KHALED, (2009). ÉTUDE DE COMPLEXES MÉTALLIQUES DES LIGANDS SOUFRÉS, AZOTÉS ET D'AUTRES MOLÉCULES HALOGÉNÉS, MEMOIRE PRESENTE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE MAGISTER EN CHIMIE, UNIVERSITE MENTOURI CONSTANTINE, p. 18-20.
- [8] ATTAB KHAWLA ZOUAGHI HANENE, (2020). STRUCTURE CRISTALLINE ET ANALYSE DE LA SURFACE HIRSHFIELD DES COMPLEXES DE COORDINATION A BASE D'UN LIGAND N/O CHELATEUR, Mémoire de master, UNIVERSITE LARBI BEN M'HIDI D'OUM EL BOUAGHI, p. 17.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

CHAPITRE 04

Protocoles expérimentaux

Nous décrivons dans ce chapitre les protocoles expérimentaux suivis dans les différentes études réalisées. Pour chaque opération ou technique utilisée un bref rappel sur son principe est présenté accompagné d'un schéma représentant l'appareillage utilisé.

4.1. APPAREILLAGE ET PRODUITS

4.1.1. Appareils utilisés

- La centrifugation a été réalisée sur une centrifugeuse SIGMA D-37520.
- Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été réalisées sur des plaques de silice en aluminium d'épaisseur 0,1 mm de référence 60F₂₅₄.
- Les spots sont détectés à la lumière UV, à l'aide d'un CHAMBRE NOIRE CN-15, VILBER LOURMAT.
- L'agitation a été effectuée à l'aide d'un bain ultrason P-SELECTER ultrasons H-D.
- L'évaporation du solvant par un évaporateur rotatif BUCHI r-300.
- Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un Banc KOFLER WAGNER ET MUNZ model HEIZBANK de référence 7788 et sur un appareil Point de fusion M-560 BUCHI.
- Les spectres UV-VIS ont été obtenus sur un spectrophotomètre UV-visible à double faisceau SHIMADZU Model UV1800, à température ambiante. Des cuves en quartz de 1 cm de trajet optique ont été utilisées.
- Les spectres IR ont été effectués sur un spectromètre FTIR Perkin Elmer au laboratoire d'analyses industrielles et génie des matériaux (LAIGM), les bandes d'absorption sont exprimées en cm^{-1} .

4.1.2. Produits

Les produits utilisés dans notre étude sont :

- | | |
|--|---|
| ▪ Chloroforme CHCl_2 | ▪ Chlorure de zinc ZnCl_2 |
| ▪ Dichlorométhane CH_2Cl_2 | ▪ Acétone |
| ▪ Méthanol CH_3OH | ▪ β -Cyclodextrine (β -CD) |
| ▪ Ethanol $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ | ▪ Benzylthiouracile (BAS) |
| ▪ Octanol $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{O}$ | |
| ▪ Sulfate de sodium Na_2SO_4 | |

4.2. EXTRACTION ET CARACTÉRISATION DU PRINCIPE ACTIF

Dans un premier temps, pour l'extraction de notre principe actif Basdène (BAS), objet de cette étude, nous avons utilisé deux méthodes : l'extraction liquide-liquide et l'extraction solide-liquide.

Une étude comparative entre les deux méthodes utilisées a été entreprise dans le but de caractériser et choisir la bonne méthode qui nous donne le meilleur rendement.

Après broyage des comprimés du médicament étudié, BAS, nous avons procédé à l'extraction liquide-liquide d'une partie de la poudre broyée en suivant les étapes suivantes dans cet ordre : l'extraction, la décantation, la séparation, le lavage, le séchage et l'évaporation du solvant pour obtenir le produit désiré.

La pureté du solide obtenu après extraction a été évaluée par CCM et par mesure du point de fusion.

Les étapes de l'extraction liquide-liquide sont décrites ci-après.

4.2.1. Extraction et décantation

Principe : L'extraction liquide-liquide repose sur la différence d'affinité d'un soluté entre deux phases liquides non-miscibles. Le but est d'isoler un produit d'intérêt d'un mélange en le faisant passer habituellement dans une phase liquide organique. On utilise pour cela des ampoules à décanter (Figure 4.1). On choisit une ampoule de volume tel que les phases liquides occupent au plus la moitié de l'ampoule [1].

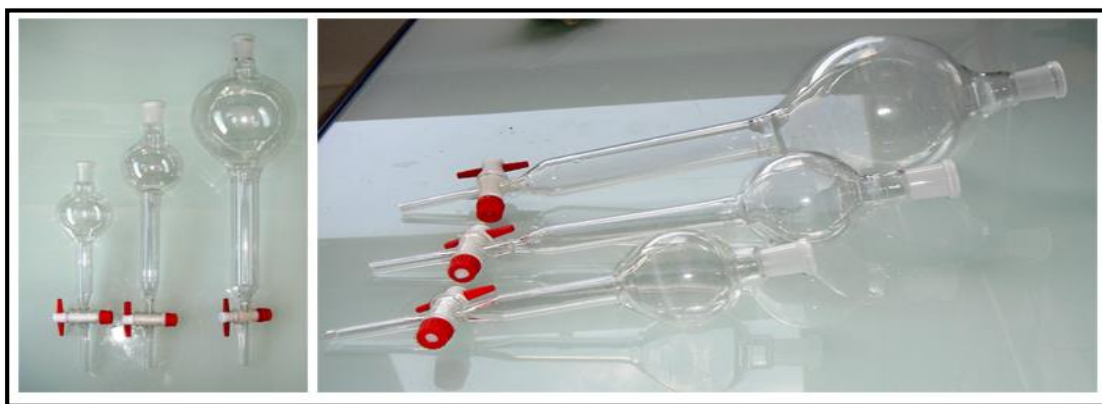


Figure 4.1 : Ampoules à décanter d'usage courant au laboratoire de travaux pratiques (50, 100 et 500 mL) [1].

Protocole

Le principe actif a été isolé par extraction liquide-liquide (chloroforme-eau), à partir du médicament Basdène® contenant 50×25 mg/boite de benzylthiouracile, selon les étapes suivantes :

➤ Préparation

1. Dans un mortier, on broie les comprimés de 3 boites de Basdène® 25mg, à l'aide d'un pilon.
2. On introduit la poudre obtenue dans un bécher avec l'eau distillée et du sel chlorure de sodium NaCl.
3. On fixe l'anneau sur une potence à l'aide d'une noix de serrage, puis on positionne l'ampoule à décanter.
4. On vérifie que le robinet est fermé, puis on introduit la phase à extraire (phase aqueuse) et le solvant d'extraction (chloroforme) dans une ampoule à décanter.

➤ Dégazage

5. On ferme l'ampoule à décanter avec son bouchon puis on la prend dans les mains de sorte que l'une des deux mains soit placée sur le robinet et l'autre main sur le bouchon.
6. On retourne l'ampoule dans une orientation telle que le robinet soit dirigé vers une fenêtre, à l'opposé de toute personne présente.
7. On ouvre une première fois le robinet pour dégazer.
8. On ferme le robinet, puis on agite doucement.

Répéter les deux dernières étapes en agitant de plus en plus fort, jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement gazeux.

➤ Décantation et séparation

9. On repose l'ampoule sur son support puis on enlève le bouchon.
10. On attend que les deux phases soient bien séparées.
11. On ouvre le robinet, on vide la phase la plus dense dans un premier bécher, puis la moins dense dans un autre bécher.

On recommence l'extraction de la phase aqueuse avec une nouvelle fraction de phase organique (plusieurs fois).

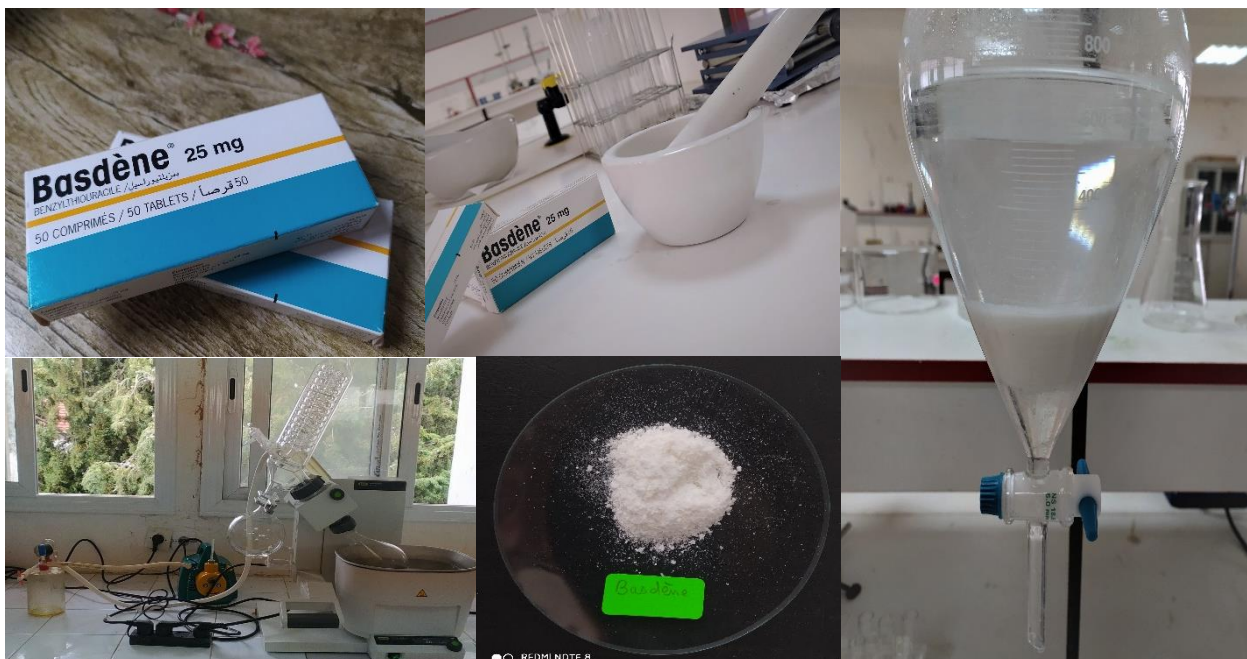


Figure 4.2 : Étapes de l'extraction du Basdène (BAS).

Après l'extraction multiple, on réunit les phases organiques pour lavage, séchage, filtration et évaporation du solvant.

4.2.1.1. Lavage

On lave la phase organique avec l'eau distillée pour éliminer les traces de sel (le produit d'intérêt reste dans la phase organique), elle peut ensuite être séchée avec un desséchant.

4.2.1.2. Séchage

Le séchage d'un composé consiste à éliminer l'eau ou le solvant organique qu'il contient. Cette opération s'applique soit avant une synthèse afin d'éliminer l'humidité d'un réactif ou avant une distillation, soit après une extraction ou une cristallisation [2].

Principe

Si la phase d'intérêt est la phase organique, et qu'on a éliminé la phase aqueuse, on procède après la séparation au séchage de la phase organique afin d'éliminer les dernières traces d'eau. Pour ce faire, on utilise du sulfate de sodium anhydre Na_2SO_4 (ou un autre sel desséchant anhydre tel que le sulfate de magnésium MgSO_4 ou le chlorure de calcium CaCl_2) Il s'agit d'un

solide très hydrophile. Lorsque cette poudre est versée sur la phase organique humide, elle capte l'eau et s'agglomère : $\text{Na}_2\text{SO}_4 (s) + \text{H}_2\text{O} (l) \rightarrow \text{NaSO}_4, 7\text{H}_2\text{O}$ [3].

Manipulation

Introduire une spatule d'agent desséchant directement dans la phase organique placée dans un erlenmeyer. Agiter l'erlenmeyer avec de vifs mouvements de rotation. Lorsque le sel absorbe l'eau, il tend à prendre en masse et à coller aux parois. Si tout le sel a pris en masse, ajouter une nouvelle spatule et recommencer. Il ne reste plus d'eau lorsque les particules de sel restent en suspension [2].

4.2.1.3. Filtration [4]

Pour séparer des espèces chimiques dans un mélange hétérogène composé de particules solides présentes dans un liquide, on peut utiliser deux techniques : la filtration sur papier filtre d'une part, ou la filtration sous vide d'autre part.

Principe

La filtration sous vide est plus rapide que la filtration sur papier filtre car une dépression est créée par un dispositif d'aspiration avec une trompe à eau.

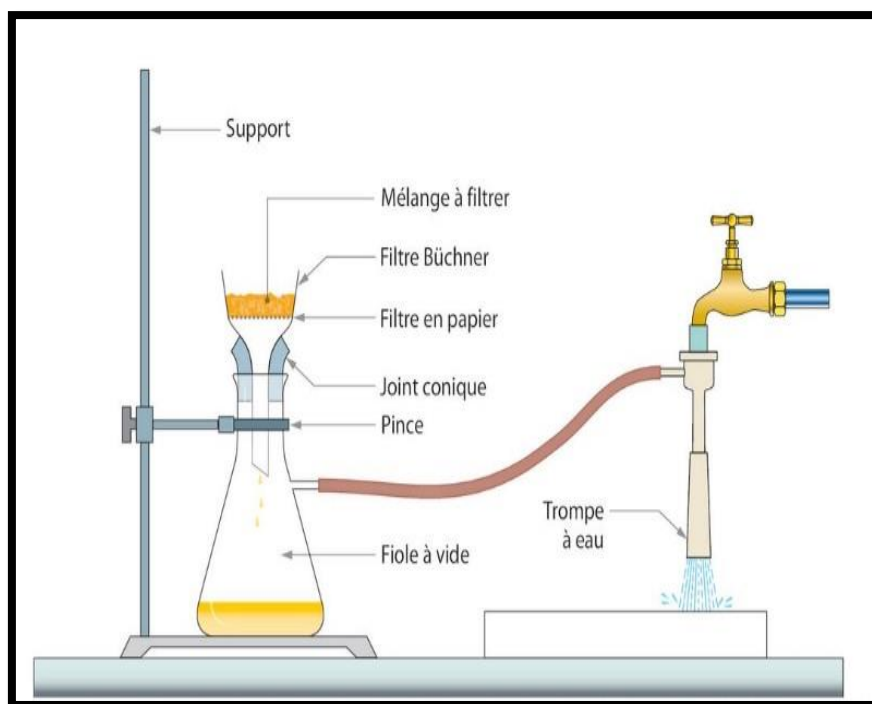


Figure 4.3 : Schéma de la filtration sous vide [4].

La phase solide reste dans le filtre et la phase liquide traverse le filtre et tombe dans le bécher.

4.2.1.4. Évaporation

Principe

L'évaporateur rotatif permet de réaliser une distillation rapide et efficace du solvant, sans exposer les molécules synthétisées (parfois fragiles) à un chauffage trop important grâce à une diminution de la pression. En effet, plus la pression diminue, plus la température d'ébullition du solvant diminue. Le produit débarrassé de tout solvant est obtenu généralement sous forme d'une huile ou d'une poudre [3]. C'est le moment idéal de faire une CCM.

La figure suivante représente l'évaporateur rotatif utilisé pour l'évaporation du solvant.

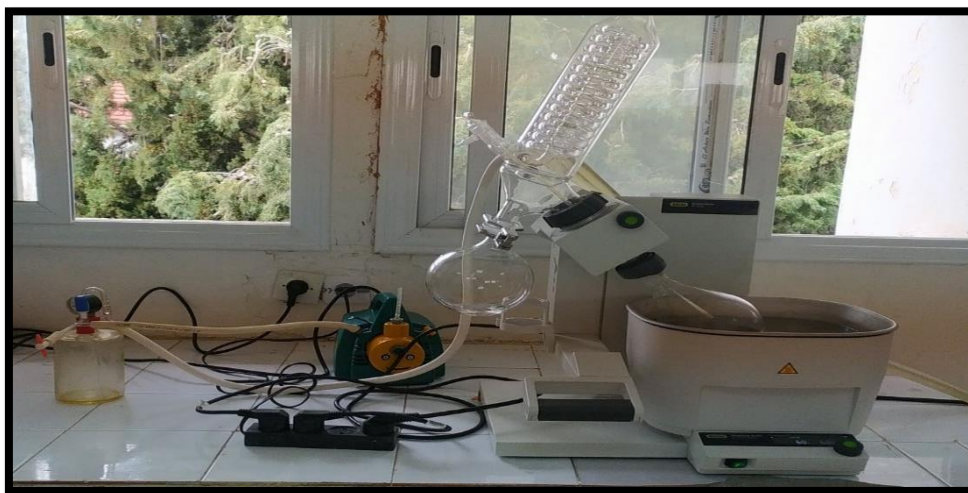


Figure 4.4 : Évaporateur rotatif BUCHI r-300 utilisé.

4.2.1.5. Chromatographie sur couche mince

La chromatographie sur couche mince (CCM) est la plus simple des méthodes chromatographiques. Elle consiste à placer sur une feuille (papier, silice ou autre) une tache et de la laisser élué en la trempant dans un solvant ou un mélange de solvants (appelé éluant), l'éluant diffuse le long du support. La tache migre sur la feuille plus ou moins vite selon la nature des interactions qu'elle subit de la part du support et de l'éluant [5].

Principe [6]

Cette méthode est basée sur la plus ou moins grande affinité de chaque constituant pour la phase stationnaire (plaque de silice) et la phase mobile (éluant). Les substances à analyser

déposées sur la phase stationnaire migrent à une vitesse qui dépend de leur nature et celle du solvant avec un rapport frontal (R_f) qui est défini par le rapport suivant :

$$R_f = \frac{\text{Distance parcourue par une molécule (h)}}{\text{Distance parcourue par le front du solvant (H)}}$$

Puisque les taches ne sont pas colorées, la plaque est révélée à la lampe UV.

Sur la plaque de CCM, on observe une seule tache, ce qui indique que le produit est pur. Pour confirmer sa pureté on procède à la mesure de son point de fusion.

4.2.1.6. Point de fusion [3]

Pour la détermination du point de fusion avec précision, nous avons déterminé les points de fusion dans deux appareils :

Le banc KOFLER :

Le banc KOFLER est constitué d'un bloc métallique dans lequel se trouve une résistance chauffante, disposée de telle sorte qu'il existe un gradient de température à peu près linéaire sur la longueur du banc. Un curseur rabattable permet de lire précisément la température de fusion [7].

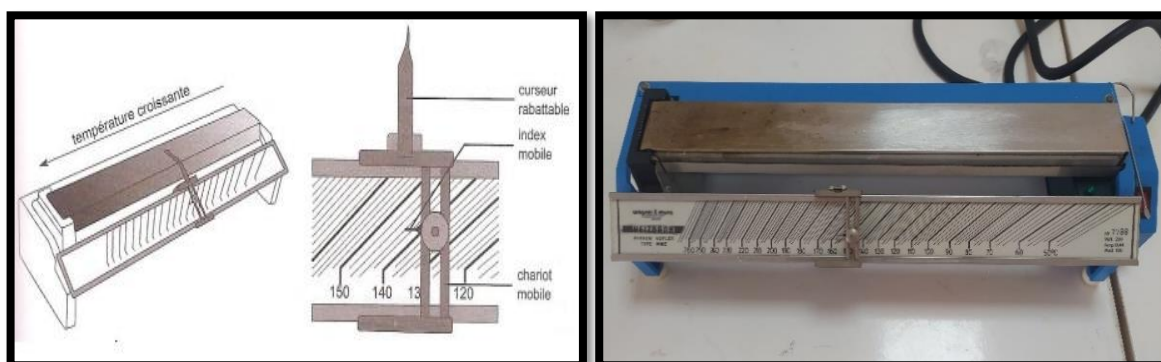


Figure 4.5 : Banc KOFLER utilisé pour la détermination des températures de fusion [3].

L'appareil à Point de fusion M-560 BUCHI :

Cet appareil a été utilisé pour déterminer et confirmer les valeurs des points de fusion de nos composés chimiques obtenues avec le banc KOFLER, et ainsi déterminer avec le plus de précision possible les températures de fusion.

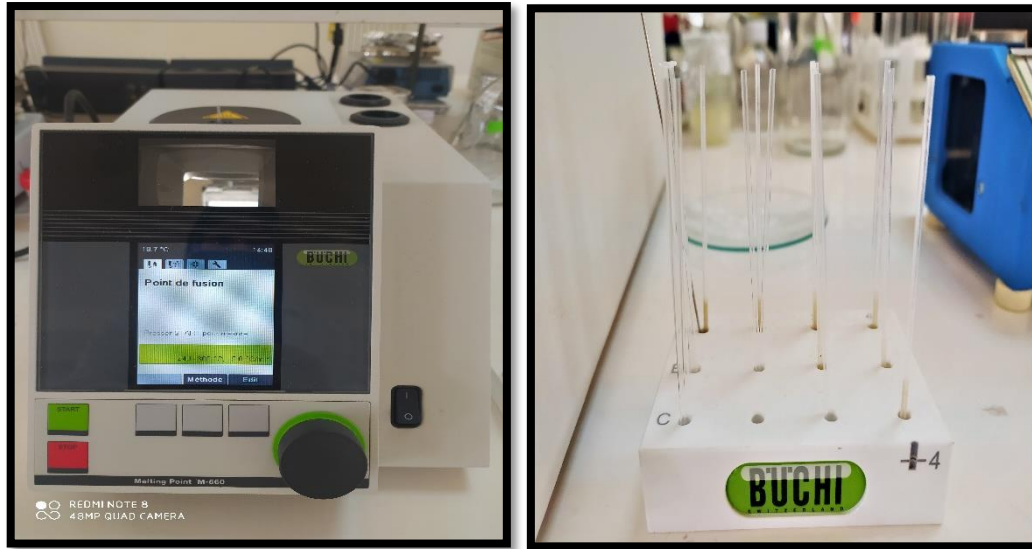


Figure 4.6 : Appareil Point de fusion M-560 BUCHI utilisé.

4.2.2. Extraction solide-liquide

L'extraction solide-liquide est une opération physique de transfert de matière entre une phase solide, qui contient la substance à extraire et une phase liquide (le solvant d'extraction).

Manipulation :

L'extraction solide-liquide du principe actif a été réalisée selon les étapes suivantes :

- Le médicament broyé a été dissout dans le solvant approprié (éthanol).
- Après agitation, et pour assurer le maximum d'extraction, la solution a été agitée par ultrason pendant 45 minutes.
- Suivie d'une centrifugation pendant 30 min à une vitesse de 3700 tour/min et finalement la séparation des deux phases solide et liquide.
- On récupère la phase liquide et on recommence l'extraction de la phase solide plusieurs fois en suivant les mêmes étapes.

Le reste des étapes sont les mêmes que pour l'extraction liquide-liquide, à savoir l'évaporation du solvant pour aboutir au principe actif pur.

À la fin la pureté du solide obtenu après extraction solide-liquide est testée également par CCM et par mesure du point de fusion.

4.2.2.1. Centrifugation [7]

La centrifugation est une opération de séparation mécanique, par action de la force centrifuge qui tourne à grande vitesse, de deux à trois phases entraînées dans un mouvement de rotation. On peut séparer deux phases liquides, une phase solide en suspension dans une phase liquide, voire deux phases liquides contenant une phase solide.



Figure 4.7 : Centrifugeuse du laboratoire SIGMA D-37520 utilisée.

4.3. SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DES COMPLEXES

4.3.1. Synthèse des complexes

4.3.1.1. Synthèse des complexes β -CD-BAS

Les complexes β -CD-BAS ont été synthétisés dans les rapports 1:1 et 2:1 (hôte : invité) par la méthode de co-précipitation. À partir d'une solution de β -CD (0,5199 g de β -CD pour les complexes 1:1 et 2:1) dans l'eau distillée (15 mL) et de 0,1 g de BAS dans l'éthanol (5 mL) pour le complexe 1:1 et 0,05 g de BAS pour le complexe 2:1 et sous agitation magnétique à 60°C pendant 1h dans un bain-marie (Figure 4.8). La réaction a été suivie par CCM qui montre l'apparition d'un nouveau produit et la disparition des précurseurs. Les précipités formés après 72 heures sont séchés puis caractérisés (R_f , Pf, IR, UV).



Figure 4.8 : Synthèse du complexe β -CD-BAS par co-précipitation.

4.3.1.2. Synthèse des complexes Zn-BAS

Les complexes ont été synthétisés dans les rapports molaires 1:1 et 1:2 (métal : ligand) à partir d'une solution du sel métallique chlorure de zinc (ZnCl_2) (0,6244 g pour le complexe 1:1 et 0,3122 g pour le complexe 1:2) dans l'éthanol (5 mL) et sous agitation magnétique à 60 °C et de BAS (1 g pour les complexes 1:1 et 1:2) dans l'éthanol (30 mL). Le mélange réactionnel est soumis à reflux pendant 1h (Figure 4.9). Après 2 jours d'agitation, le mélange réactionnel évolue vers un précipité blanc pour les 2 complexes (1:1 et 1:2). Les précipités sont ensuite essorés et les solides récupérés sont rincés plusieurs fois avec l'eau distillée froide puis séchés à l'étuve plusieurs jours pour être caractérisés (Rf, Pf, IR, UV).



Figure 4.9 : Synthèse du complexe Zn-BAS par Co-précipitation.

4.3.1.3. Synthèse des complexes Zn-BAS- β -CD

La synthèse des complexes Zn-BAS- β -CD a été réalisée par la méthode de co-précipitation (Figure 4.10) dans les rapports molaires 1:1:1 et 2:1:2 (Zn : BAS : CD).

Co-précipitation : à partir d'une solution de β -CD (0,48 g de β -CD pour le complexe 1:1:1 et 0,96 g pour le complexe 2 :1 :2 dans 15-20 mL d'eau distillée) et sous agitation magnétique à 60°C et de 0,150 g de Zn-BAS dans le méthanol (15 mL) pour les deux complexes 1:1:1 et 1:2:2. La réaction a été suivie par CCM qui montre l'apparition d'un nouveau produit et la disparition des précurseurs. Les précipités formés après 3 jours sont séchés puis caractérisés (R_f , Pf, IR, UV).



Figure 4.10 : Synthèse du complexe BAS-Zn- β -CD par Co-précipitation.

4.3.2. Caractérisation des complexes

Pour la caractérisation de BAS et de ses complexes, nous avons utilisé plusieurs méthodes : la spectrométrie infrarouge IR, la spectroscopie d'absorption UV-Visible.

4.3.2.1. Spectroscopie d'absorption Infrarouge (IR)

La **spectroscopie infrarouge (IR)** est une classe de spectroscopie qui traite de la région infrarouge du spectre électromagnétique. Elle recouvre une large gamme de techniques, la plus commune étant un type de spectroscopie d'absorption. Comme pour toutes les techniques de spectroscopie, elle peut être employée pour l'identification de composés ou pour déterminer la composition d'un échantillon [8].



Figure 4.11 : Spectroscopie d'absorption FTIR Perkin Elmer

4.3.2.2. Caractérisation par spectroscopie d'absorption UV-Visible

La spectroscopie d'absorption UV-Vis est à la fois une méthode d'analyse quantitative et qualitative, fondée sur l'interaction matière/rayonnement. Les spectres UV-Vis provenant des excitations électroniques sont obtenus à partir des composés qui contiennent des liaisons multiples et conjuguées, ils correspondent à des spectres d'émission ou d'absorption [8].



Figure 4.12 : Spectrophotomètre UV-Visible à double faisceau Shimadzu model UV 1800.

4.4. MESURE DE L'HYDROSOLUBILITÉ

L'hydro-solubilité de l'antithyroïdien de synthèse étudié, BAS, et de ses complexes a été mesurée par la méthode des flacons agités.

La méthode de flacon agité est la plus classique et la plus fiable des méthodes de détermination du log P. Cette méthode consiste à mélanger une quantité connue de soluté dans un volume connu d'octanol et d'eau, puis de mesurer la distribution du soluté dans chaque solvant. La méthode la plus courante pour mesurer cette distribution est la spectroscopie UV/Visible [9].

Manipulation

Nous avons préparé des solutions de concentration 10^{-5} M du principe actif (BAS) et de ses complexes dans l'eau distillée. 5 ml de chaque solution ont été ajoutés au même volume d'octanol et le mélange ainsi obtenu est agité par un appareil ultrason (P-Selecta H-D) pendant 5 minutes. Par la suite les deux phases ont été séparées par la centrifugeuse (Sigma) et on a séparé chaque phase par décantation (phase organique/phase aqueuse) et les mesures des absorbances sont réalisées par un spectrophotomètre UV-Visible à double faisceau Shimadzu model UV 1800.

RÉFÉRENCES

[1] Culture Sciences Chimie (Sc), Hagop Demirdjian, Clément de Mecquenem, Marielle Drommi, Clémence Topart, Jean-Bernard Baudin, l'extraction liquide-liquide

[2] site web : « <http://dlecorgnechimie.fr> » : Le séchage d'une phase organique, [Consulté le : 06/05/22].

[3] A.S. Bernard, S. Clède, M. Émond, H. Monin-soyer, J. Quérard ; Techniques Expérimentales En Chimie, (2014).

[4] site Web : « https://manuelnumeriquemax.belin.education/physique_chimie-premiere/topics/phychi1-fiches-353-a_fiche-4-filtration-sous-vide/ », chimie physique 1^{er}, fiche 4 : filtration sous vide, p. 353. [Consulté le : 07/05/2022].

[5] Site Web : chromatographie sur couche mince (CCM) « <https://perso.univ-rennes1.fr/patrick.bauchat/ue10C/tp/CCM%20%20principe.htm/> » [Consulté le : 10/05/22]

[6] K. RANDERATH et G. Villars ; Chromatographie sur couche mince, Paris, (1971).

[7] site web : « https://www.emse.fr/~brodhag/TRAITEME/fich4_5.htm/ », la centrifugation, [Consulté le 22/05/22].

[8] Techno-Science.net, Spectroscopie infrarouge-Définition et Explications, url : « <https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Spectroscopie-infrarouge.html/> » . [Consulté le : 05/06/22]

[9] site web : « <http://www.chimiegenerale.com/> » : chimie générale, log P [consulté le : 13/05/22].

CHAPITRE 05

Résultats et discussion

5.1. INTRODUCTION

Le benzylthiouracile, de nom commercial Basdène® (BAS), est un médicament commercialisé actif contre l'hyperthyroïdie [1]. C'est un thioamide, étroitement apparenté au propylthiouracile [2]. Il bloque l'hormonogénèse thyroïdienne en inhibant l'organification de l'iode [3].

Dans ce chapitre, nous allons présenter les résultats obtenus des opérations des deux méthodes d'extraction liquide-liquide et solide-liquide, de synthèse et de caractérisation du BAS et de ses complexes d'inclusion (BAS- β -CD), de coordination (BAS-Zn) et (Zn-BAS- β -CD) avec leur discussion.

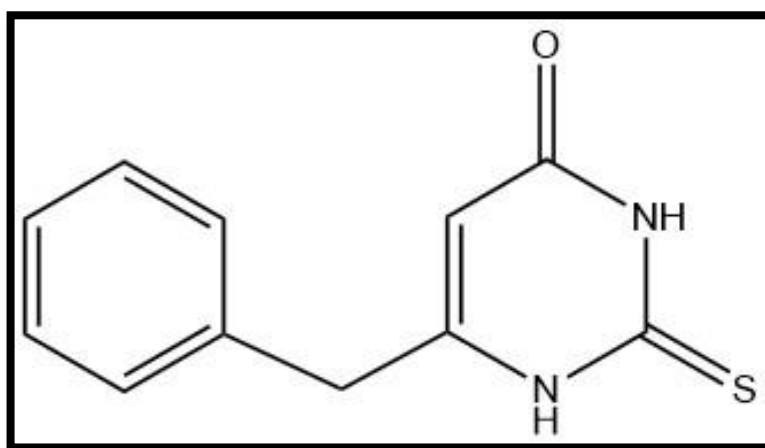


Figure 5.1 : Structure chimique du benzylthiouracile (BAS).

5.2. EXTRACTION ET CARACTÉRISATION DU PRINCIPE ACTIF

5.2.1. Rendements de l'extraction liquide-liquide et solide-liquide

Le médicament Basdène® contenant 50×25 mg/boîte de benzylthiouracile a été acheté d'une pharmacie locale.

Le principe actif (BAS) a été isolé par deux méthodes d'extraction (liquide-liquide et solide-liquide) sous forme des cristaux blancs (Figure 5.2).



Figure 5.2 : Principe actif benzylthiouracile isolé.

Lorsque l'on procède à une extraction, un des buts à atteindre est de récupérer la plus grande quantité possible de substance S à l'aide d'un volume donné de solvant extractif.

Pour étudier le rendement d'extraction, il faut connaître la quantité extraite par le solvant B (QB) à partir de la quantité initiale présente dans le solvant A (QA₀).

Le rendement d'extraction ρ s'exprime de la manière suivante :

- $\rho = \frac{QB}{QA_0}$ dans le cas d'une extraction simple ;

Ou :

- $\rho = \frac{\sum QB}{QA_0}$ dans le cas d'une extraction multiple.

Plus QB sera proche de QA₀, meilleur sera le rendement d'extraction.

Dans l'extraction liquide-liquide nous avons utilisé 3,750 g du Basdène® et nous avons isolé 0,400 g avec un rendement de 10,66 %.

D'autre part, pour l'extraction solide-liquide nous avons utilisé 8,750 g pour extraire 6,020 g avec un rendement de 68,8 %.

Le rendement d'extraction dépend du solvant et du soluté et par conséquent de la constante de distribution, du volume de solvant d'extraction et du nombre d'opérations effectuées.

Le tableau 5.1 regroupe les résultats de rendement obtenus.

Tableau 5.1 : Résultats obtenus des calculs des rendements des deux types d'extraction.

Méthode extractive	Quantité initiale (QA ₀ , g)	Quantité extraite par le solvant B (QB, g)	Rendement d'extraction (ρ, %)
Extraction liquide-liquide	3,750	0,400	10,66
Extraction solide-liquide	8,750	6,020	68,8

D'après les résultats obtenus, et en comparant les rendements des deux méthodes d'extraction utilisées, liquide-liquide et solide-liquide, nous pouvons conclure que l'extraction solide-liquide, par rapport aux propriétés physicochimique du BAS et au solvant utilisé, est plus efficace que l'extraction liquide-liquide.

Au final nous avons pu extraire un total de 6,420 g de solide qui a été par la suite caractérisé par son rapport frontal R_f, son point de fusion P_f, et par UV-VIS et IR.

5.2.1.1. Chromatographie sur couche mince (CCM)

Après l'extraction du principe actif, nous avons réalisé une CCM afin de vérifier sa pureté. Le résultat de cette analyse est montré dans la figure 5.3.

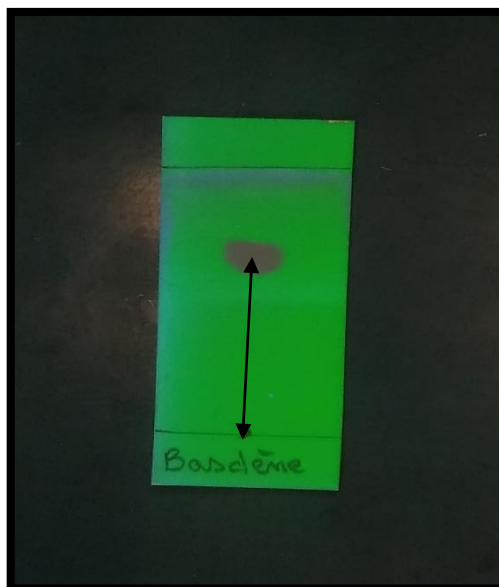


Figure 5.3 : Plaque CCM du BAS produit isolé par extraction.

Comme le montre la figure 5.3, nous avons obtenu une seule tâche, ce qui confirme la pureté de notre principe actif.

5.2.1.2. Point de fusion

Le point de fusion est une propriété caractéristique. On peut l'utiliser pour l'identification et la vérification de la pureté de notre produit.

Nous avons utilisé, comme indiqué dans la partie expérimentale, deux appareils pour la détermination du point de fusion.

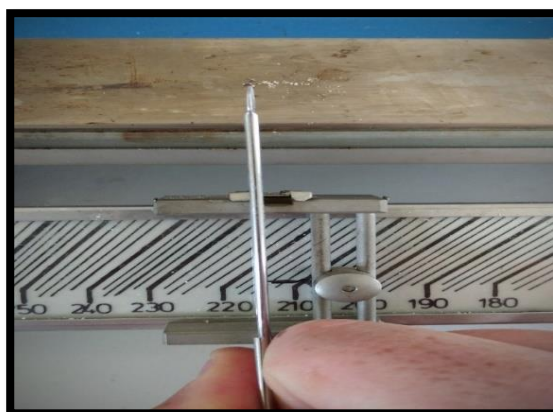


Figure 5.4 : Intervalle de fusion du BAS.

L'analyse avec le banc KOFLER, utilisé pour déterminer l'intervalle de fusion de notre principe actif extrait (Figure 5.4), a donné un intervalle de fusion entre 217° et 218 ° C, avec une fusion homogène qui vérifie la pureté du principe actif.

L'appareil Point de fusion M-560 BUCHI nous a permis de déterminer la température de fusion exacte avec précision (Figure 5.5).

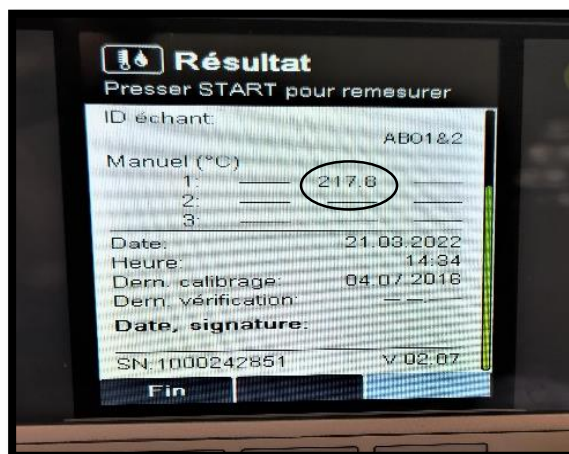


Figure 5.5 : Point de fusion du BAS.

L'étude de la détermination du point de fusion a montré que le point de fusion de notre principe actif est 217,8°C.

5.2.1.3. UV-Visible

Le spectre d'absorption UV-Vis du principe actif extrait BAS est représenté sur la figure 5.6. Ce composé absorbe la lumière dans la gamme UV en raison de la présence de liaisons π .

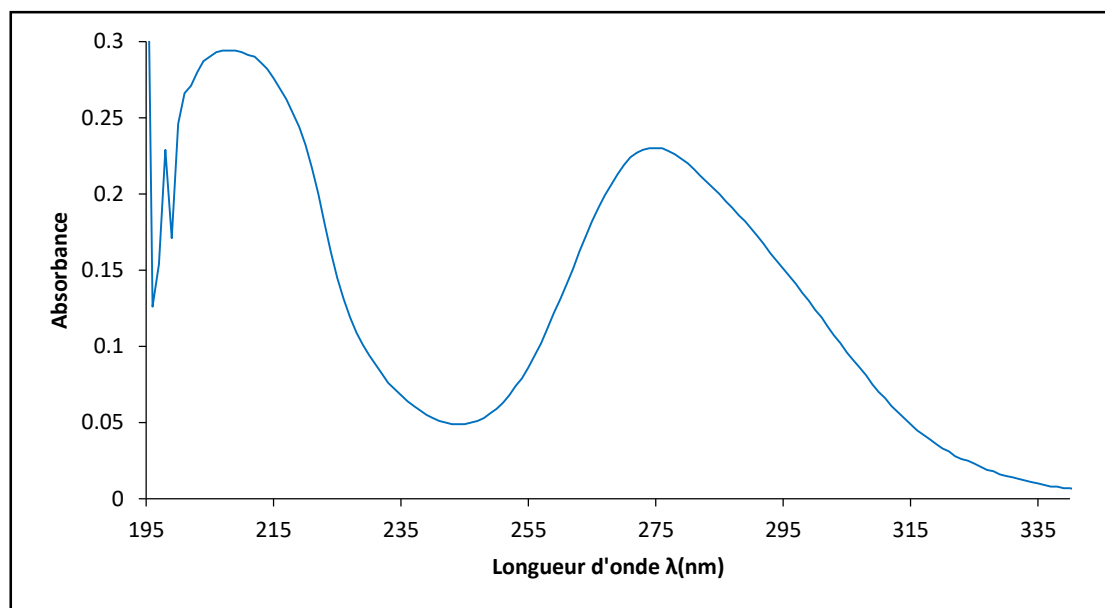


Figure 5.6 : Spectres d'absorption du benzylthiouracile (BAS).

Le spectre d'absorption présente deux bandes d'absorptions caractérisées par leurs longueurs d'onde maximales (tableau 5.2).

Tableau 5.2 : Longueurs d'ondes maximales et leurs absorbances.

Pic	Longueur d'onde (nm)	Absorbance
1	212	0,107
2	272	0,089

5.2.1.3. Spectre infrarouge

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

Le spectre IR, du BAS est représenté dans la figure 5.7.

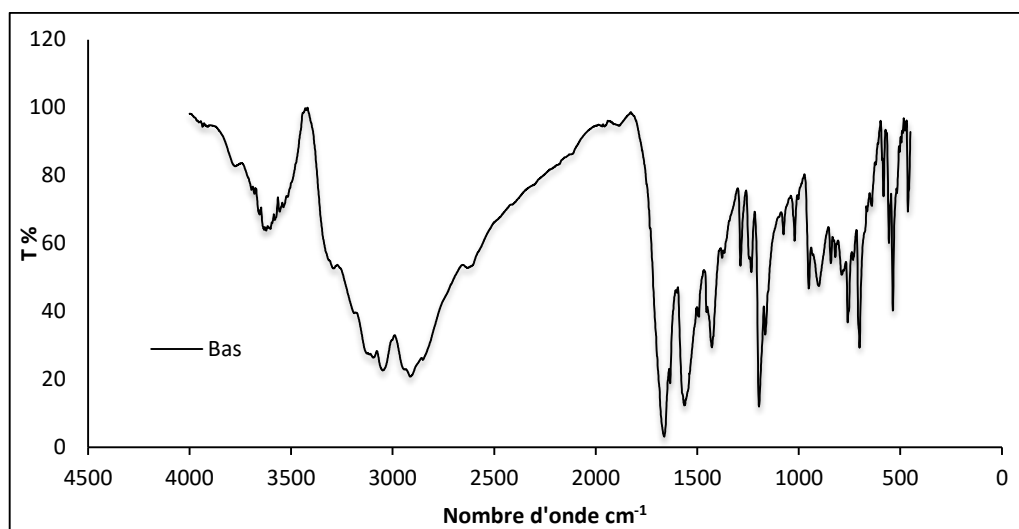


Figure 5.7 : Spectre IR de BAS.

Le tableau 5.3 regroupe les différentes caractéristiques physicochimiques et spectrales du produit isolé BAS pure.

Tableau 5.3 : Caractéristiques physicochimiques et spectrales du produit isolé benzylthiouracile pure.

Propriété		Produit isolé
Aspect/Couleur		Cristaux blancs
Rendement (%)	Extraction liq-liq	10,66%
	Extraction sol-liq	68,80%
Point de fusion (°C)		217,8
Rf*		0,68
IR (en cm ⁻¹)	C=O	1563
	C-N	1428
	C-C	1286
	N-H	759
	=C-H	3048
	C-H	2913

(*) **Éluant** CH₂Cl₂/CH₃OH (95/5%).

5.3. CARACTÉRISATION DES COMPLEXES

Dans cette partie nous allons présenter les résultats de la synthèse et de la caractérisation des différents complexes ont synthétisés :

1. les complexes d'inclusion du BAS avec la β -CD dans les rapports 1 :1 et 2 :1 (hôte : invité),
2. les complexes de coordination du BAS avec le Zn dans les rapports molaires 1:1 et 1:2 (métal : ligand),
3. les complexes d'inclusion des complexes de coordination BAS-Zn avec la β -CD dans les rapports 1 :1 :1 et 2 :1 :2.

Les différents complexes synthétisés ont été caractérisés afin de déterminer leurs propriétés physico-chimiques et spectrales par mesure de leurs Rf, Pf, spectres UV-Vis et IR.

5.3.1. Complexes d'inclusion du BAS avec la β -CD (β -CD-BAS)

La vérification de la synthèse d'un complexe d'inclusion entre une molécule hôte (β -CD) et une molécule invitée doit passer par plusieurs méthodes d'analyse.

L'inclusion de la molécule invitée au sein de la cavité de la CD modifie ses propriétés physico-chimiques et spectrales.

Les résultats de caractérisation des complexes d'inclusion β -CD-BAS (1:1 et 2:1) par Rf, Pf, spectres UV-Vis et IR, sont représentés et discutés ci-dessous.

5.3.1.1. Chromatographie sur couche mince

Les complexes d'inclusion, β -CD-BAS aux rapports 1 :1 et 2 :1, synthétisés sont analysés par CCM et révélés sous lampe UV (254 nm), comme représenté sur la figure 5.8.

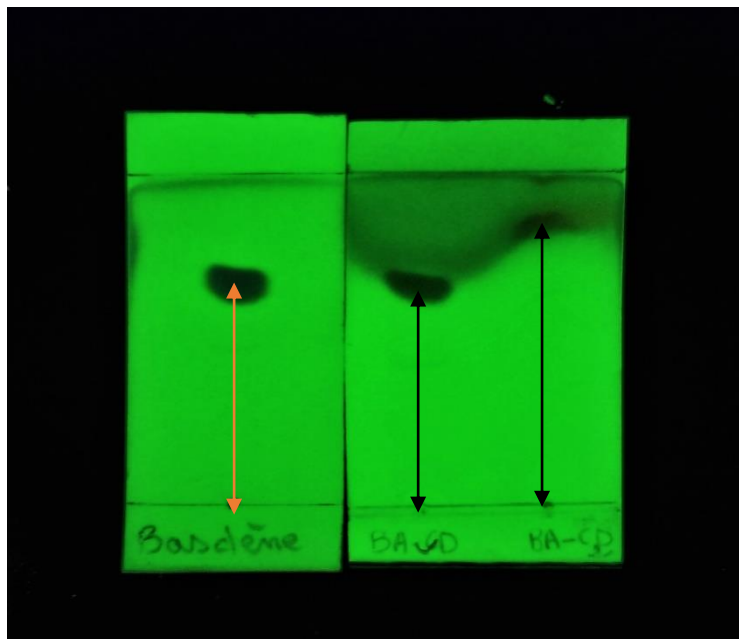


Figure 5.8 : Plaque CCM des complexes d'inclusion β -CD-BAS aux rapports 1 :1 et 2 :1.

Le tableau 5.4 regroupe les résultats des Rf calculés.

5.3.1.2. Point de fusion

Les résultats de la détermination des points de fusion des complexes β -CD-BAS sont représentés dans le tableau 5.4.

Les valeurs des Rf reflètent l'affinité de chaque constituant avec la phase stationnaire (plaque de silice) et la phase mobile (éluant) et sont différentes, ce qui indique qu'il y a possibilité de complexation.

Les complexes β -CD-BAS aux rapports 1 :1 et 2 :1 sont des solides à points de fusion élevés. En comparant les points de fusion du BAS libre (217,8 °C) avec ceux de ses complexes correspondants : 222 °C pour le complexe 1:1 et 265 °C pour le complexe 2 :1, on constate qu'ils ont des points de fusion différents, ce qui suppose qu'il y a formation de complexes d'inclusion.

Tableau 5.4 : Propriétés physicochimiques du BAS et de ses complexes d'inclusion.

Propriété	BAS	CD-BAS (1 :1)	CD-BAS (2 :1)
Aspect/couleur	Cristaux blancs	Cristaux blancs	Cristaux blancs
Rendement (%)	68,8	26,0	23,0
Point de fusion (°C)	217,8	222	265
Rapport frontal R_f^*	0,68	0,65	0,8

Éluant *CH₂Cl₂/CH₃OH (95/5)

5.3.1.3. UV-Visible

La technique utilisée pour mettre en évidence la formation des complexe CD-BAS par spectroscopie UV-Visible, consiste à comparer les spectres d'absorption du BAS avec les spectres de ses complexes potentiels correspondants dans les mêmes conditions, sachant que la formation d'un complexe est accompagnée par une variation spectrale.

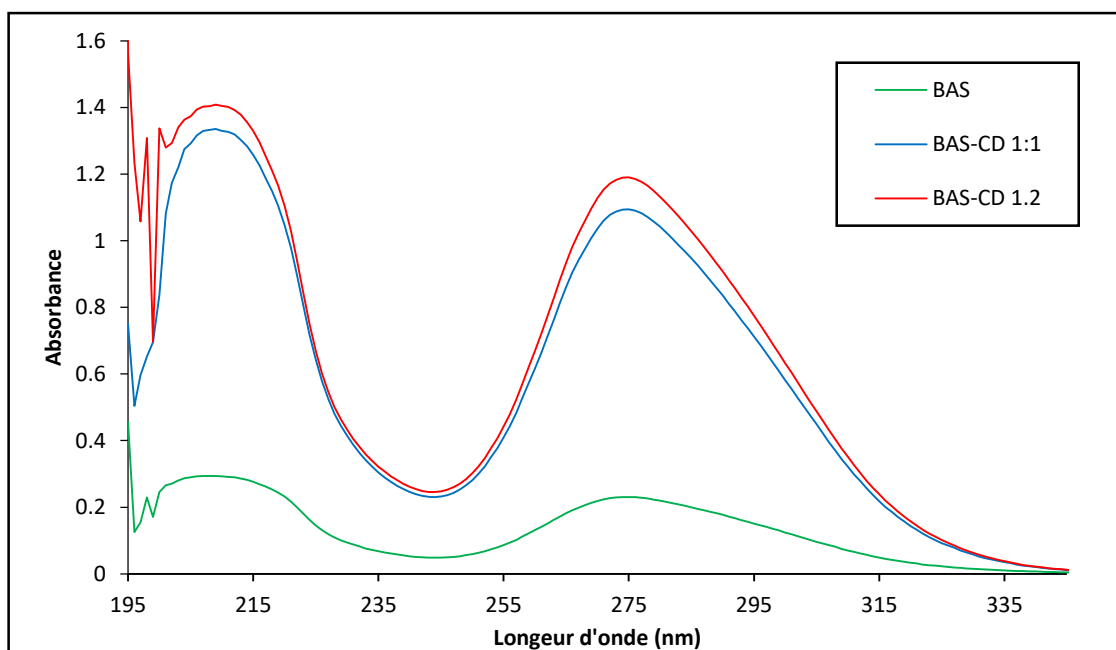


Figure 5.9 : Spectres d'absorption de BAS et des complexes CD-BAS aux rapports 1:1 et 2:1.

En effet, et comme le montre la figure 5.9, qui représente les spectres d'absorption des solutions de BAS et de ses complexes correspondants, la molécule invitée donne des signaux discernables pour les formes libre et complexées.

5.3.2.3. Spectre infrarouge

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

L'étude par IR a été réalisée pour déceler l'éventuelle interaction entre le BAS et la β -CD, conduisant à confirmer la formation des complexes d'inclusion.

La figure 5.10 représente les spectres IR du BAS et de ses complexes correspondants.

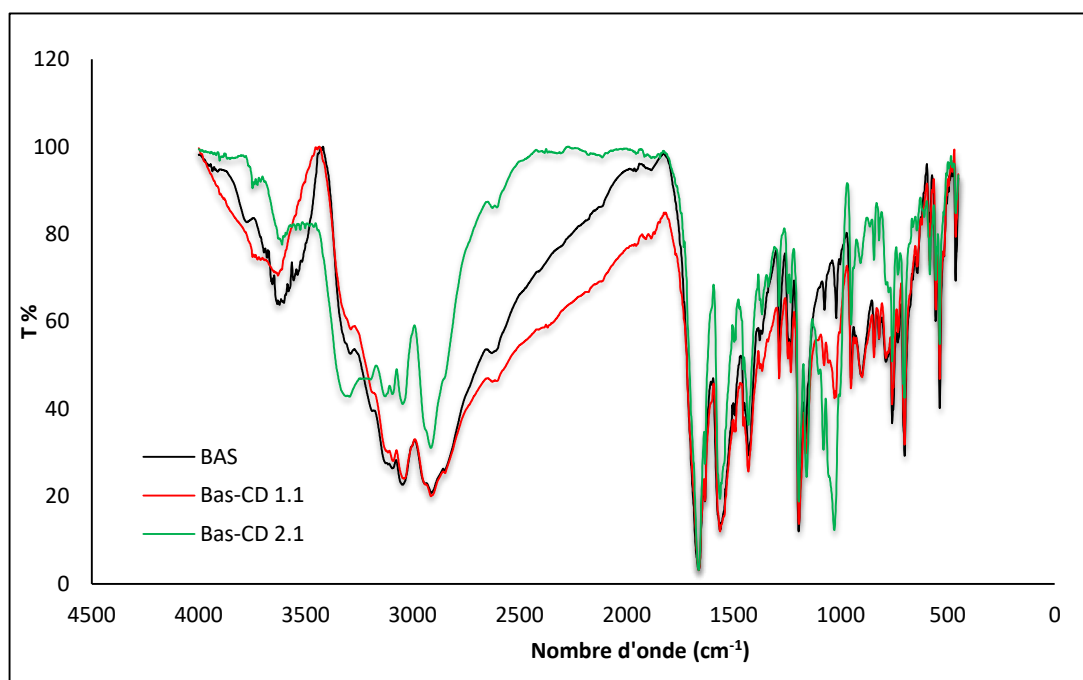


Figure 5.10 : Spectres IR du BAS et des complexes CD-BAS aux rapports 1:1 et 2:1.

L'analyse par IR (Figure 5.10) a permis, de par l'absence de superposition des bandes caractéristiques, de déterminer les bandes d'absorption spécifiques au BAS. Les principales bandes caractéristiques du BAS se trouvent également dans les spectres des complexes quoiqu'avec un léger décalage en plus d'un changement de l'intensité. Il n'y a aucune nouvelle bande observée dans les spectres, ce qui confirme qu'aucune nouvelle liaison chimique n'a été formée entre le BAS et la CD. Ceci est généralement le résultat de l'interaction entre la molécule invitée et les CD hôtes et s'explique par l'établissement de liaisons non covalentes entre la molécule invitée et chaque CD dans le système complexé.

5.3.2. Complexes de coordination de BAS avec le Zn (Zn-BAS)

La complexation du ligand au métal, qui se produit dans les complexes de coordination, cause des modifications dans les propriétés physico-chimiques du ligand : Rf, Pf et spectres IR et UV-Vis. Ces changements permettent de confirmer la formation des complexes.

5.3.2.1. Chromatographie sur couche mince (CCM)

Les complexes de coordination préparés à partir de Zn-BAS aux rapports 1 :1 et 1 :2 sont analysés par CCM et révélés sous lampe UV (254 nm), comme représenté sur la figure 5.11

Le tableau 5.5 regroupe les résultats des Rf calculés.

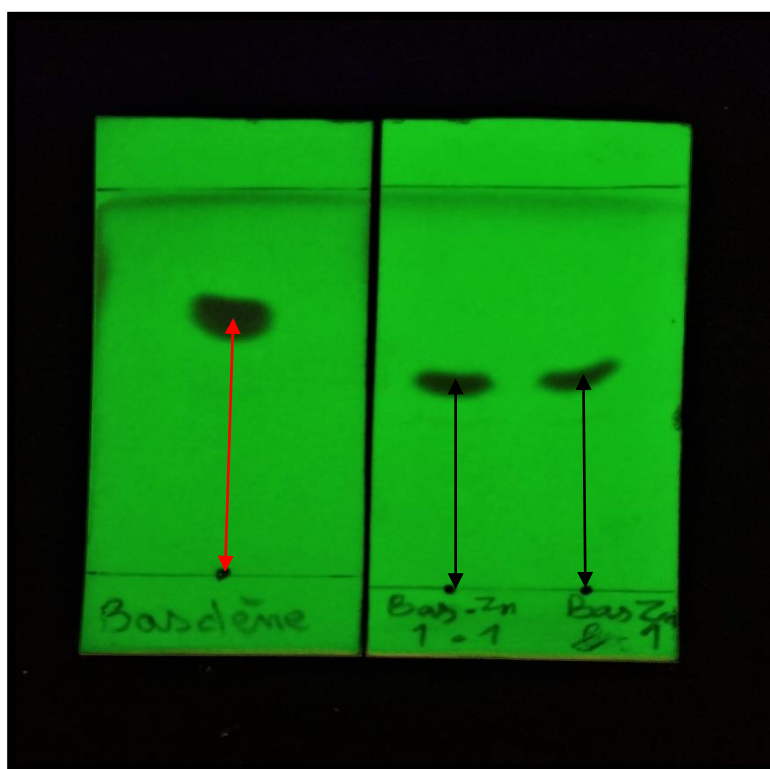


Figure 5.11 : Plaque CCM des complexes Zn-Bas aux rapports 1.1 et 1.2.

5.3.2.2. Point de fusion

Les résultats de la détermination des points de fusion des complexes Zn-BAS sont représentés dans le tableau 5.5.

Tableau 5.5 : Propriétés physicochimiques du BAS et de ses complexes de coordination.

Propriétés	BAS	Zn-BAS (1 :1)	Zn-BAS (1 :2)
Aspect/couleur	Cristaux blancs	Cristaux blancs	Cristaux blancs
Rendement (%)	68,8	47,0	38,0
Point de fusion (°C)	217,8	215	211
Rapport frontal R _f *	0,68	0,51	0,56

Éluant *CH₂Cl₂/CH₃OH (95/5)

Les résultats regroupés au tableau 5.5, qui montrent des valeurs différentes de R_f supposent qu'il y a formation de complexes d'inclusion.

En plus, les complexes Zn-BAS aux rapports 1 :1 et 1:2 sont des solides à points de fusion différents. La comparaison des points de fusion du BAS libre (217,8 °C) avec ceux de ses complexes correspondants : 215 °C pour le complexe 1:1 et 211 °C pour le complexe 1 :2, laisse supposer qu'il y a formation de complexes entre le BAS et le Zn.

5.3.2.3. UV-Visible

Les spectres d'absorption de BAS et de ses complexes potentiels correspondants sont différents, comme le montre la figure 5.12, ce qui peut indiquer qu'il y a possibilité de formation de nouvelles espèces.

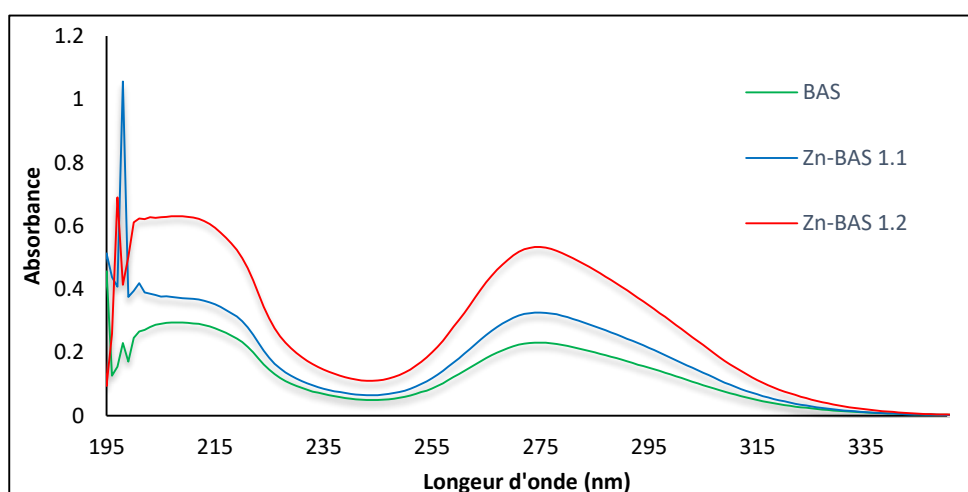


Figure 5.12 : Spectres d'absorption de BAS et de ses complexes Zn-BAS aux rapports 1:1 et 1:2.

5.3.2.4. Spectre infrarouge

Les analyses IR constituent un atout majeur pour la détermination de la nature des molécules organiques. Les spectres d'absorption dans l'infrarouge vont nous permettre de repérer les groupements fonctionnels de BAS et d'accéder aux informations relatives à la formation de complexe Zn-BAS 1 :1. Les spectres sont représentés sur la figure 5.13.

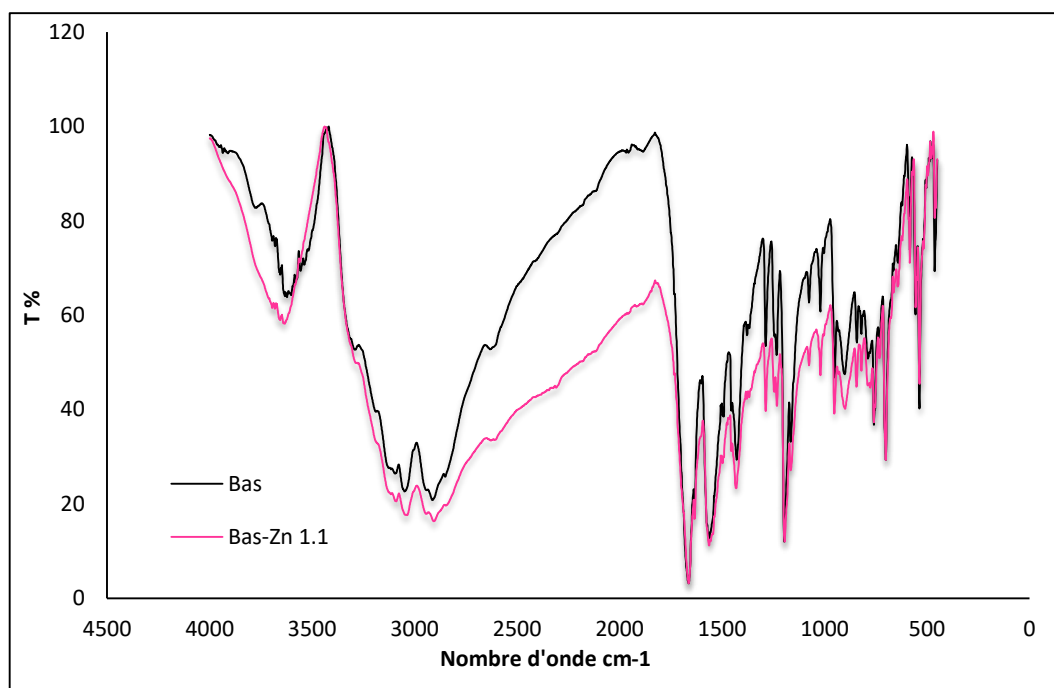


Figure 5.13 : Spectres IR de BAS et de son complexe Zn-BAS au rapport 1:1.

En comparant le spectre IR du complexe avec celui du ligand correspondant ; les spectres IR montrent qu'il y a probablement formation de complexe entre le BAS et le Zn.

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

5.3.3. Complexes d'inclusion des complexes de coordination Zn-BAS avec le β -CD

Notre démarche est la même et consiste à comparer les différents résultats obtenus pour conclure à la bonne formation des complexes.

5.3.3.1. Chromatographie sur couche mince (CCM)

Les complexes d'inclusion des complexes de coordination BAS-Zn avec la β -CD aux rapports 1 :1 :1 et 2 :1 :2 sont analysés par CCM et révélés sous lampe UV (254 nm) (Figure 5.14). Le tableau 5.6 regroupe les résultats des R_f calculés.

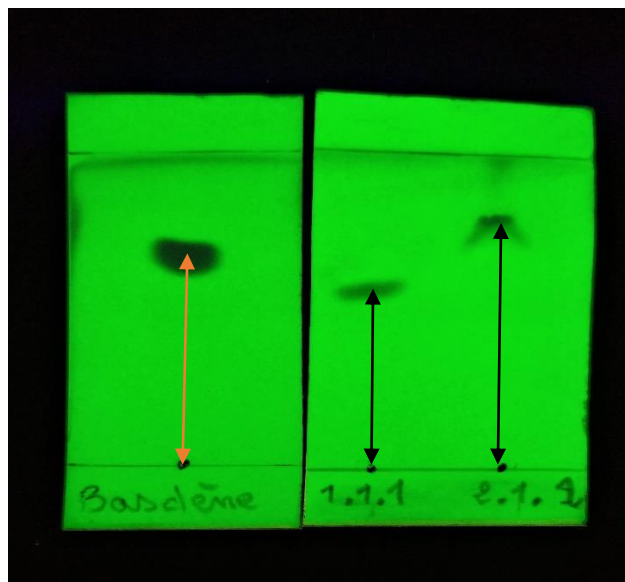


Figure 5.14 : Plaque CCM des complexes BAS-Zn- β -CD aux rapports 1 :1 :1 et 2 :1 :2.

5.3.3.2. Point de fusion

Les complexes BAS-Zn- β -CD (1 :1 :1 et 2 :1 :2) sont des solides qui ont donné des points de fusion élevés différents de celui du BAS libre (217.8 °C), respectivement 277 °C pour le complexe 1 :1 :1 et 274°C pour le complexe 2 :1 :2, ce qui suppose qu'il y a formation de complexes d'inclusion.

Tableau 5.6 : Propriétés physicochimiques de BAS et de ses complexes.

Propriétés	BAS	BAS-Zn- β -CD (1 :1 :1)	BAS-Zn- β -CD (2 :1 :2)
Aspect/couleur	Cristaux blancs	Cristaux blancs	Cristaux blancs
Rendement (%)	68,8	37,0	68,0
Point de fusion (°C)	217,8	276	281
Rapport frontal R_f^*	0,68	0,58	0,78

Éluant *CH₂Cl₂/CH₃OH (95/5)

5.3.3.3. UV-Visible

La figure 5.15, représente les différences entre les spectres d'absorption des solutions de BAS et des complexes potentiels BAS-Zn-CD 1 :1 :1 et 2:1:2.

Ces différences supposent qu'il y a possibilité de formation des complexes étudiés.

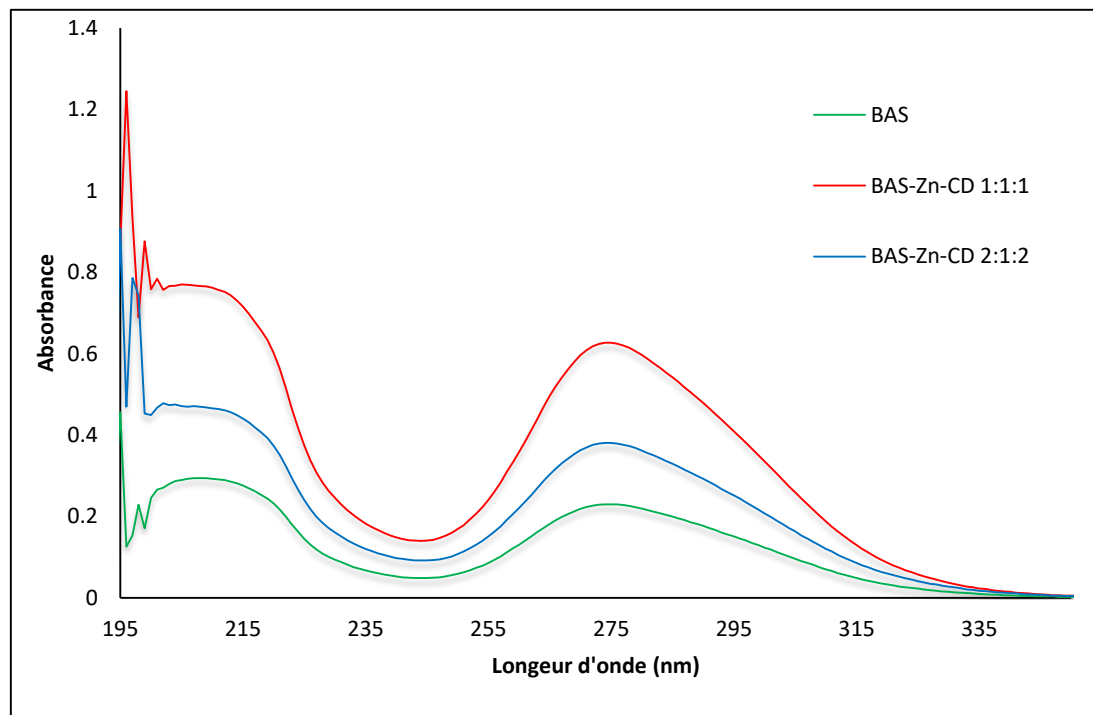


Figure 5.15 : Spectres d'absorption de BAS et des complexes BAS-Zn-CD aux rapports 1:1:1 et 2:1:2.

5.3.3.4. Spectre infrarouge

L'étude par IR a été réalisée également pour déceler l'éventuelle formation des complexes d'inclusion préparés.

Le figure 5.16 représente le spectre IR de BAS et du complexe correspondant BAS-Zn-CD 1 :1 :1.

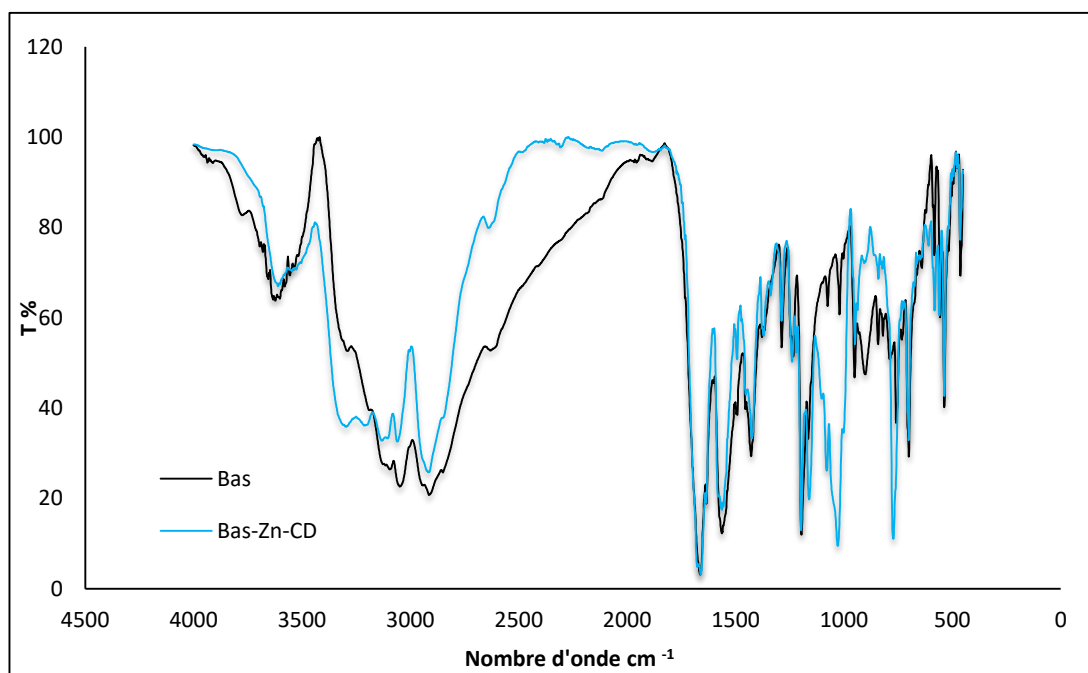


Figure 5.16 : Spectres IR du BAS et du complexe Zn-BAS-CD au rapport 1:1:1.

L'analyse par IR (Figures 5.16) a permis, de par l'absence de superposition des bandes caractéristiques, de déterminer les bandes d'absorption spécifiques au précurseur. Les principales bandes caractéristiques se trouvent également dans le spectre du complexe quoiqu'avec un léger décalage en plus d'un changement de l'intensité. Il n'y a aucune nouvelle bande observée, ce qui confirme qu'aucune nouvelle liaison chimique n'a été formée et suppose qu'il y a eu formation de complexe.

5.4. ÉTUDE DE L'HYDROSOLUBILITÉ

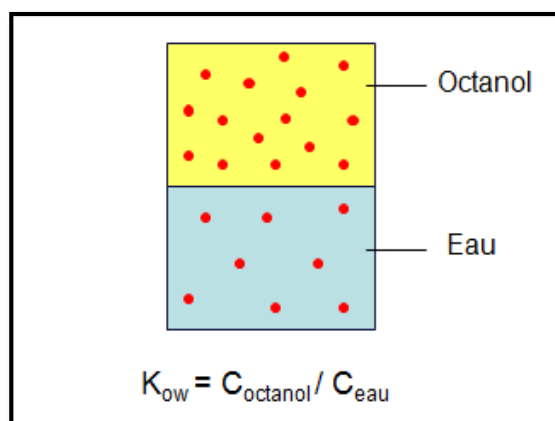
La manière la plus courante de caractériser le comportement d'un composé dans ce domaine est l'expression de son coefficient de partition entre l'octanol et l'eau. En effet le composé se répartit entre les deux liquides non miscibles en fonction de son affinité pour l'une et l'autre des deux phases.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

▪ LE COEFFICIENT DE PARTAGE

Le Log P est une mesure de la solubilité différentielle de composés chimiques dans deux solvants, l'eau et l'octanol ; c'est le coefficient de partage octanol/eau :

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

Où C_{oct} et C_{eau} représentent les concentrations du composé respectivement dans l'octanol et l'eau.



Cette valeur permet d'appréhender le caractère hydrophile ou hydrophobe (lipophile) d'une molécule. Le Log P permet d'évaluer le caractère polaire des molécules. En effet l'octanol est un solvant qui possède une polarité très similaire à celle des membranes lipidiques, c'est pourquoi il est utilisé pour évaluer le caractère lipophile d'une molécule. Si le Log P est positif et très élevé, cela exprime le fait que la molécule considérée est bien plus soluble dans l'octanol que dans l'eau, ce qui reflète son caractère lipophile, et inversement. Une valeur de Log P = 0 signifie que la molécule se répartit de manière égale entre les deux phases et $C_{\text{oct}} = C_{\text{eau}}$. [4] Les résultats de l'étude de la détermination de l'hydrosolubilité du BAS et de ses complexes sont rassemblés dans le tableau 5.7.

Tableau 5.7 : Résultats de l'étude de la détermination de l'hydrosolubilité du BAS et de ses complexes.

Composé	Log P
BAS	2,05
CD-BAS	1,87
CD ₂ -BAS	2,48
Zn-BAS	0,79
Zn-BAS ₂	1,40
BAS-Zn-CD	1,38
BAS ₂ -Zn-CD ₂	1,32

Les résultats obtenus (Tableau 5.7) montrent que l'hydrosolubilité du BAS, antithyroïdien de synthèse, objet de cette étude, se trouve améliorée suite à sa complexation avec le Zn par diminution du Log P. En effet, les valeurs du log P les plus petites correspondent aux complexes de coordination.

5.5. ETUDE THÉORIQUE : CARACTERISATION PAR MODELISATION MOLECULAIRE DU BENZYLTHIOURACILE

Parallèlement à l'étude expérimentale, une étude théorique a été entreprise pour caractériser le BAS comparer entre ses résultats de caractérisation par UV-vis et IR.

Tous les calculs ont été réalisés avec le logiciel GAUSSIAN 09, la géométrie de la molécule étudiée a été optimisée en utilisant la méthode semi empirique au niveau PM6.

La structure optimisée est représentée dans la figure 5.17.

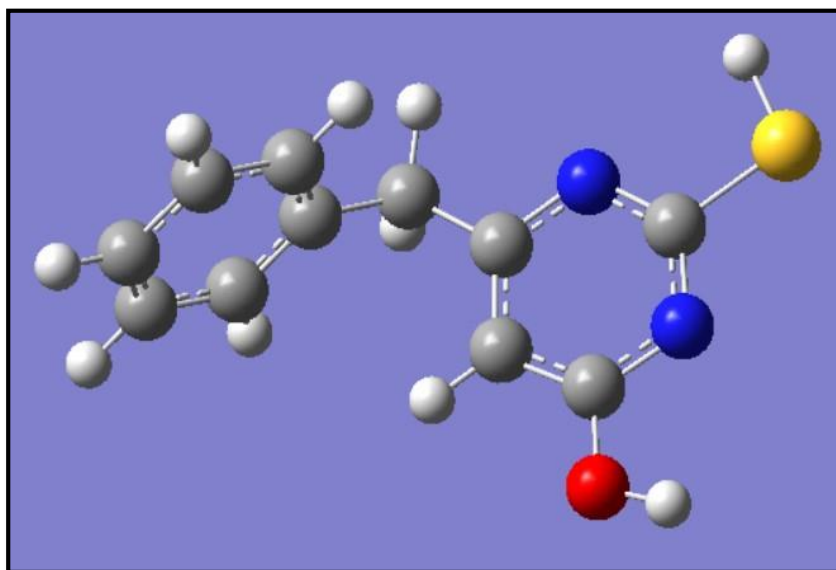


Figure 5.17 : Structure optimisée de benzylthiouracile.

Les paramètres quantique à savoir : l'énergie de l'orbitale moléculaire la plus haut occupée **HOMO** et l'énergie de l'orbitale moléculaire la plus basse inoccupée **LUMO**, la différence entre ces énergies ΔE (**HOMO-LUMO**) sont des facteurs importants caractérisant la réactivité chimique et la stabilité cinétique de la molécule, le moment dipolaire μ , la dureté absolue η , la mollesse σ et l'indice d'électrophilicité globale w ont été calculés à l'aide des équations suivantes :

$$\mu = \frac{1}{2} [E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}]$$

- $\eta = -\frac{1}{2} [E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}]$
- $\omega = \frac{\mu^2}{2\eta}$

Le tableau 5.8 suivant regroupe toutes les valeurs que nous avons obtenues.

Propriétés	(Hartree)	(ev)
ΔE	0.017309 = 10.86139 kcal/mol	0.47100
E_{HOMO}	- 0.34263	-9.32344
E_{LUMO}	-0.02525	-0.68708
$\Delta E (E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}})$	-0.31738	-8.63521
μ	-0.15869	-4.31817
H	0.15869	4.31817
ω	0.079345	2.15908
$\sigma = 1/\eta$	6.30159	171.47508
D (debye)	2.6824 Debye	-

Tableau 5.8 : Paramètres quantiques calculés pour le benzylthiouracile (BAS).

La stabilité d'une molécule est liée à sa dureté chimique $\Delta E = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}$ est l'énergie minimum nécessaire pour exciter un électron dans une molécule. Par conséquent, une faible valeur de ΔE se traduit par une efficacité inhibitrice importante.

Les distributions des densités électroniques des orbitales moléculaires frontières, **HOMO** et **LUMO** du BAS est présenté dans la figure suivante :

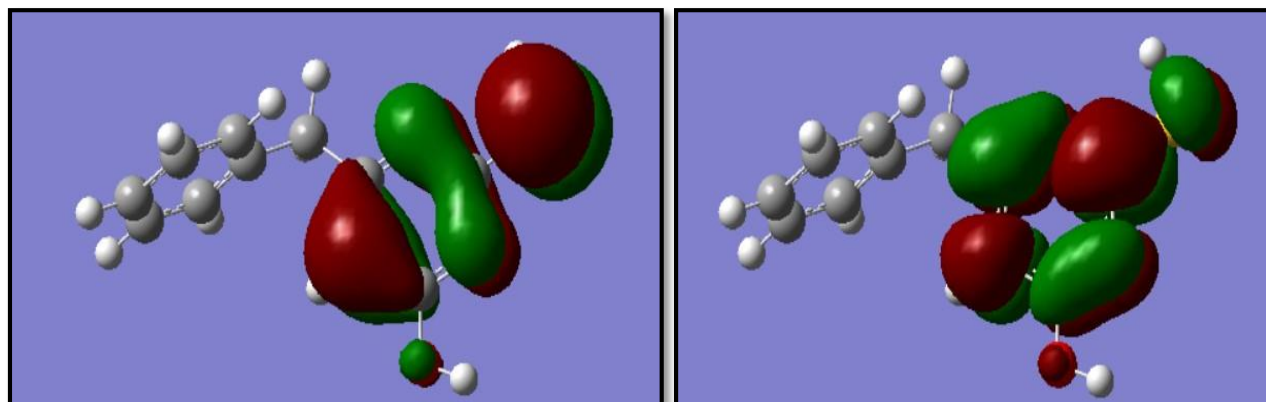


Figure 5.18 : Distribution des densités électroniques des orbitales moléculaires HOMO et LUMO calculées au niveau B3LYP/6-31G (d, p) du BAS.

Le paramètre le plus utilisé pour décrire la polarité d'une molécule c'est son moment dipolaire. C'est la mesure de la polarité d'une liaison covalente dipolaire. Dans notre cas, la molécule ayant la valeur « 2.6824 Debye » La dureté chimique (η) est la résistance à la polarisation ou à la déformation des nuages d'électrons des espèces chimiques. Ainsi, la valeur η d'une molécule et son efficacité d'inhibition sont inversement proportionnelles. D'après les résultats du tableau 5.8.

5.6. INVESTIGATION PAR LES MÉTHODES SPECTROSCOPIQUES

5.6.1. Transition électronique par UV-Visible

Nous avons effectué un calcul des transitions électroniques avec la théorie (semi empirique) au niveau PM6 à partir d'une structure optimisée.

La figure 5.19 représente le spectre UV-Visible calculé du BAS. Il relève une bande d'absorption à 278.15 nm.

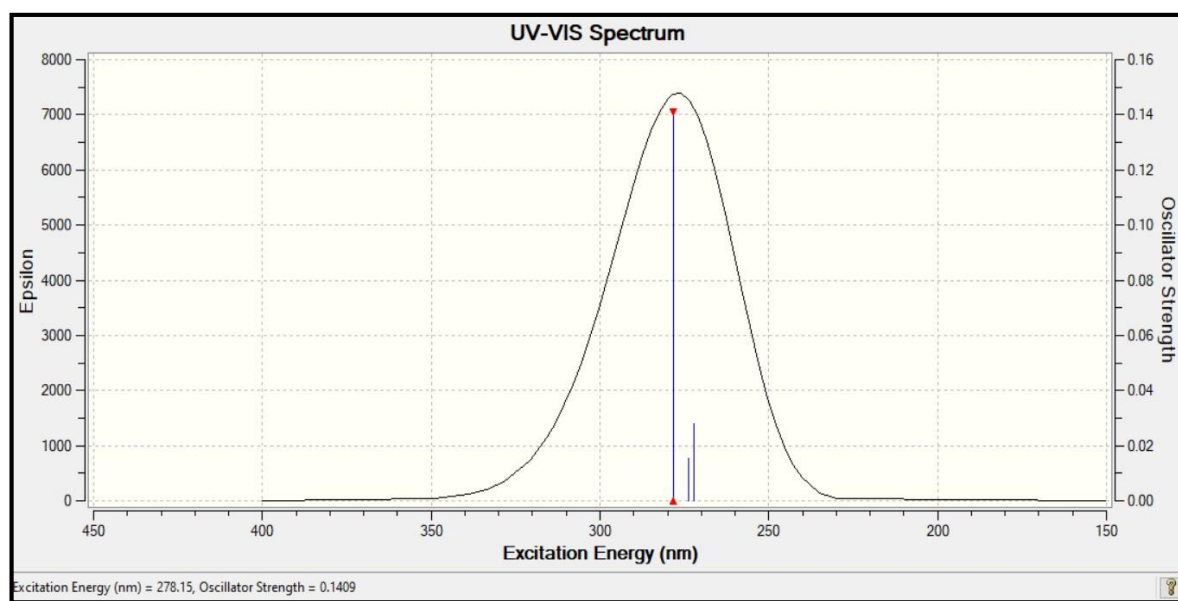


Figure 5.19 : Spectre d'absorption calculé du BAS.

Cette bande d'absorption correspondant à la transition électronique entre l'orbitale **HOMO** et l'orbitale **LUMO**

5.6.2. Analyse par spectroscopie IR

Dans notre étude, nous avons effectué l'analyse infrarouge au niveau théorique PM6 et la figure suivante représente le spectre d'infrarouge du BAS.

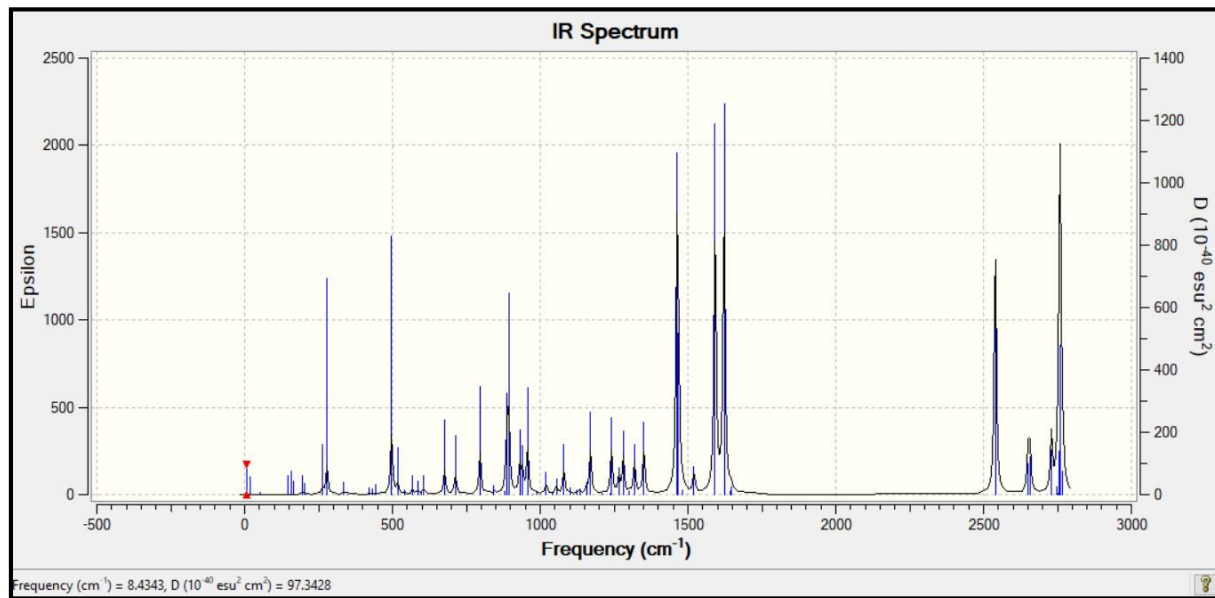


Figure 5.20 : Spectre IR du BAS.

RÉFÉRENCES

[1] MedChemExpress (MCE), Benzylthiouracil (Synonyms: 6-Benzyl-2-thiouracil), URL: [«/https://www.medchemexpress.com/benzylthiouracil.html?locale=fr-FR?src=google-product&gclid=CjwKCAjwnZaVBhA6EiwAVVyv9OpejasqbpSB0PhaJKc5p4Ot623gHkTVNQXgKb_IkHHbAWdwSzzD0BoCkccQAvD_BwE/»](https://www.medchemexpress.com/benzylthiouracil.html?locale=fr-FR?src=google-product&gclid=CjwKCAjwnZaVBhA6EiwAVVyv9OpejasqbpSB0PhaJKc5p4Ot623gHkTVNQXgKb_IkHHbAWdwSzzD0BoCkccQAvD_BwE/).

[2] Benzylthiouracil. Disponible sur : « / <https://en.wikipedia.org/wiki/Benzylthiouracil/> ».

[3] Doctissimo, Principe actif : Benzylthiouracile, Pharmacodynamie. url :

« /<https://www.doctissimo.fr/principe-actif-5127-BENZYLTHIOURACILE.htm/> ».

[4] UVED, séquence 2 : identification des dangers, Caractéristiques physico-chimiques des polluants chimiques, les coefficients de partage.

CONCLUSION
GÉNÉRALE

Conclusion générale

Le basdène (BAS) est un antithyroïdien de synthèse utilisé dans le traitement de l'hyperthyroïdie. Cependant sa faible hydrosolubilité conduit à la diminution de son activité biologique.

Notre travail a été consacré à la synthèse et à l'étude physicochimique des complexes d'inclusion du BAS avec la β -CD, les complexes de coordination du BAS avec le métal Zc et les complexes d'inclusion des complexes de coordination Zn-BAS-CD, afin d'améliorer la solubilité et l'activité biologique faible de notre principe actif.

D'après notre recherche bibliographique, c'est la première fois que ce genre de complexes a été étudié.

Au début, le BAS a fait l'objet d'extraction du principe actif à partir de formulation médicamenteuse commercialisée. Deux méthodes d'extraction ont été utilisées : l'extraction liquide-liquide et solide-liquide. L'étude comparative entre ces deux méthodes extractives a permis de conclure que l'extraction solide-liquide est meilleure, par rapport aux conditions utilisées.

Le composé extrait a fait l'objet d'une étude détaillée en déterminant son rapport frontal Rf, son point de fusion Pf et ses spectres UV-visible et infrarouge, dans le but de le caractériser et d'élucider sa structure.

Les complexes synthétisés ont été caractérisés à l'état solide, également par leurs Rf, Pf et leurs spectres UV-visible et infrarouge. Chacune de ces caractérisations a apporté plusieurs éléments soutenant la thèse de la formation des différents complexes aux rapports :

- 1:1 et 2:1 (Hôte : Invité) pour les complexes d'inclusion de la β -CD,
- 1:1 et 1 :2 (Métal : Ligand) pour les complexes de coordination avec le Zn.
- 1:1:1 et 2:1:2 (Metal : Ligand : CD) pour les complexes d'inclusion des complexes de coordination.

Conclusion générale

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

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

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