

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur
Université de 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 II



Spécialité : Chimie physique et analytique

Présenté par :

ARRIBI Farid

**Etudes physicochimiques des complexes de transfert
de charge des Arylsulfonylurée**

Sous la Direction de :

Pr. KADRI.M

Juin 2014

Sommaire :

Introduction.....	1
Chapitre 1 : Généralités sur les complexes de transfert de charge	
1.1 Historique :	2
1.2 Les complexes de transfert de charge :	3
1.2.1. La théorie de Mulliken (théorie donneur - accepteur) :.....	3
1.2.2. Formation des complexes de transfert de charge:	6
1.2.3. Les accepteurs :	7
1.2.4. Caractéristiques des complexes de transfert de charges :.....	9
1.2.5. Caractérisation des Complexe de transfert de charge :	13
1.3. Domaines d'application de la réaction de complexations par transfert de charge : 15	
1.3.1. Technologie de l'énergie solaire (panneaux photovoltaïques)	15
1.3.2. Présentation des sulfonylurées et du gliclazide :	19
Chapitre 2 : Résultats et discussion	
2.1. Réaction de complexation par TC de gliclazide :	22
2.2. Caractérisation du complexe de transfert de charge formé:	22
2.3. Caractéristiques du complexe de transfert de charge formé:	24
2.3.1. La stoechiométrie :	24
2.3.2. Constante de formation du complexe K_{TC} et le coefficient d'extinction molaire ϵ_{TC}	25
2.3.3. Grandeurs thermodynamiques du complexe de TC :	27
2.4. Validation de la méthode :	29
2.4.1. La linéarité	29
2.4.1.1. Courbe d'étalonnage :	30
2.4.2. Détermination de variable de Fischer.....	33
2.4.3. Détermination de la limite de détection (LOD) et la limite de dosage(LOQ)....	33
Conclusion	35
Références.....	36

Introduction

Le concept de Mulliken est la théorie communément adoptée pour interpréter la formation des complexes moléculaires ou de transfert de charge intermoléculaire qui peut être complet ou partiel du donneur vers l'accepteur; le concept est connu sous le nom d'« Interaction D-A ».

Les complexes de transfert de charge sont d'une grande importance dans les réactions chimiques comportant l'addition, la substitution et la condensation, les procédés biochimiques et bioélectrochimiques de transfert d'énergie, les systèmes biologiques et les mécanismes de liaison substrat -récepteur.

Il est important de signaler l'usage progressif ces dernières années des réactions de transfert de charge dans les dosages des principes actifs dans les formulations pharmaceutiques.

Dans ce contexte, le sujet qui m'a été proposé consiste à mener une étude physicochimique d'une réaction de complexation par transfert de charge du gliclazide de la famille des sulfonylurées, un hypoglycémiant oral de deuxième génération.

Le mémoire comportera principalement deux chapitres. Le premier constituera des généralités sur le concept du complexe de transfert de charge et une présentation sommaire du donneur gliclazide. Le second chapitre est réservé aux résultats et discussions des résultats obtenus expérimentalement.

Chapitre 1 :

Généralités sur les complexes de transfert de charge et présentation du donneur.

1.1 Historique :

Les différentes couleurs de l'iode dans divers solvants ont attiré l'attention des chercheurs depuis plus d'un demi-siècle avant la publication de la théorie de Mulliken en 1950. Beckmann a montré que les différences de couleurs ne sont pas dues à un changement dans la masse moléculaire de l'iode et a expliqué l'apparition de la couleur brune par la solvatation. Lachman a soutenu cette explication, soulignant que les solvants qui donnent une couleur violette sont saturés et ceux qui donnent des couleurs brunes sont insaturés. Ils ont indiqué que l'addition d'alcool en petite quantité à une solution d'iode dans du chloroforme n'est pas suffisante pour déplacer la couleur du violet au marron brun. Par la suite Hildebrand et Glascock ont constaté que lorsque l'iode et un alcool ont été ajoutés à la fois à un solvant de couleur violet comme le bromoforme ou le bromure d'éthylène, le point de congélation de la solution diminue considérablement et devient inférieure à celui des additifs et ainsi indiquant la combinaison de l'iode avec de l'alcool.

En outre, ils ont étudié en utilisant les méthodes colorimétriques les équilibres de l'iode avec de l'alcool d'éthyle, l'acétate d'éthyle et du nitrobenzène dissous ensemble dans un solvant de couleur violet tel que le tétrachlorure de carbone, le chloroforme ou le disulfure de carbone, ils ont trouvé dans chaque cas, une constante d'équilibre qui correspond à un composé 1:1. Puis ils ont calculé la chaleur de combinaison dans un cas.

Ces travaux ont été suivis d'une longue série d'enquêtes sur le problème général. L'ensemble de ces enquêtes a été bien résumé en 1933 par Gmelin. Et depuis toutes les théories connues jusqu'à 1949 ainsi que les résultats des travaux publiés sur ce sujet comme ceux de Waentig, Groh et Walker sont devenus incapables d'expliquer les différentes couleurs de l'iode dans les divers solvants.

La communauté scientifique à l'époque n'a pas encore compris ce phénomène et continue de poser la question :

- Pourquoi et comment l'iode à la présence d'un composé organique donne des différentes couleurs ?

1.2 Les complexes de transfert de charge :

La question précédente est restée sans réponse jusqu'à la publication de la théorie de Robert Sanderson Mulliken en 1950 où il a pu expliquer le phénomène par la réaction de complexation par transfert de charge (TC).

1.2.1. La théorie de Mulliken (théorie donneur - accepteur) :

La théorie de Mulliken explique que le transfert de charge intermoléculaire donne naissance à un nouveau type de complexe appelé complexe de transfert de charge (CTC), ce dernier est le produit des interactions intermoléculaires entre un donneur d'électrons π ou n - (substance comportant des sites donneurs tel que : N, O, S,.....)- et un accepteur d'électrons σ ou bien π .

Le complexe de transfert de charge se forme suite à une transition électronique accompagnée par la migration de la charge de la plus haute orbitale moléculaire remplie (HOMO) du donneur (D) vers la plus basse orbitale moléculaire vacante (LUMO) de l'accepteur (A).

Le transfert d'électron du donneur vers l'accepteur lors de la transition intermoléculaire peut être partiel ou total et le complexe formé se caractérise par une nouvelle bande d'absorption, appelé spectre de transfert de charge intermoléculaire. Généralement ces complexes ont une couleur intense et absorbe le rayonnement dans la région visible.

La théorie de Mulliken est applicable seulement sur les donneurs et accepteurs qui sont des molécules neutres ayant des couches saturées.

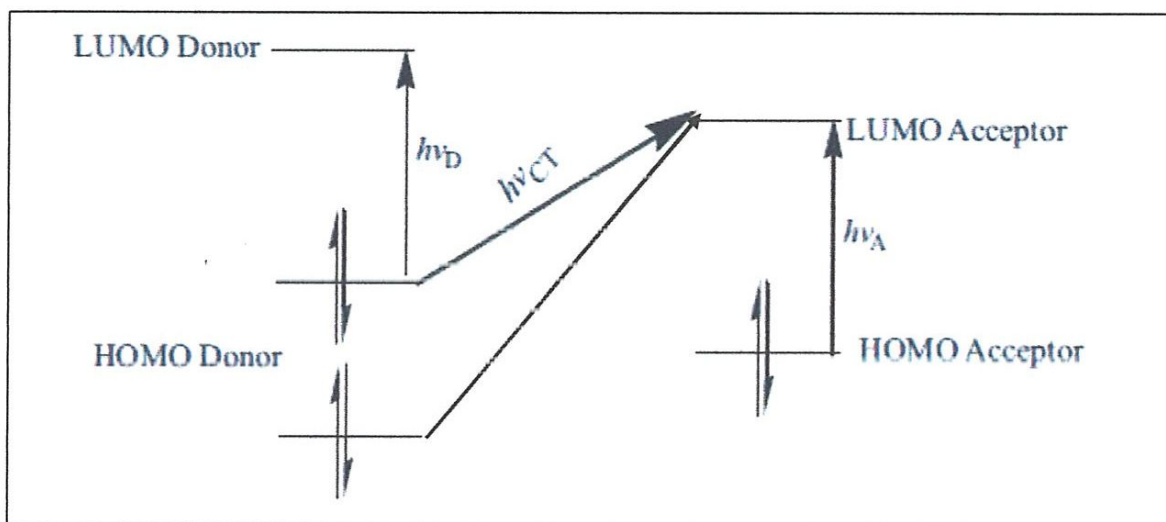


Figure.1 : Représentation d'un transfert de charge selon la théorie des OM.

Mulliken a exprimé la théorie de transfert de charge en termes de la mécanique quantique selon cette théorie, l'interaction d'un état fondamental non lié Ψ_0 (DA) et d'un état excité polarisé Ψ_1 (D^+A^-) conduirait à :

-Un état fondamental stabilisé dont la fonction d'onde Ψ_0' est donnée par :

$$\Psi_0' = \Psi_0 (DA) + \lambda \Psi_1 (D+A^-)$$

-Un état excité de transfert de charge Ψ_1' :

$$\Psi_1' = \Psi_1 (D+A^-) + \mu \Psi_0 (DA)$$

λ et μ : sont généralement négligeables devant l'unité.

Il considère que la bande de transfert de charge du complexe est associée à la transition électronique $\Psi_0' \rightarrow \Psi_1'$

Ce calcul peut être généralisé en incluant un troisième terme correspondant à la structure ($D+A^-$) dont la fonction d'onde est : Ψ_2

Dans le cas d'un donneur faible et d'un accepteur faible on introduit d'autres constantes et la fonction d'onde Ψ_N (DA) s'écrit :

$$\Psi_N (DA) = a \Psi_0 (DA) + b \Psi_1 (D+A^-) + c \Psi_2 (D-A^+)$$

Ψ_0 : fonction d'onde non liante.

Ψ_1 : fonction qui se rapporte à la liaison semi polaire lors de transfert d'électron de D à A.

Ψ_2 : Fonction d'onde correspondant à la structure DA.

a,b,c sont des constantes telle que :

- $c \ll b$
- b^2 / a^2 est très petite.

L'énergie E de l'état fondamental associée à la fonction d'onde totale du complexe est :

$$(W_0 - E)(W_1 - ES) = (H_{01} - ES)^2$$

W_0 : énergie associée à la structure (DA).

$$W_0 = \int \Psi_0 H \Psi_0 dr$$

W_1 : énergie associée à la structure (D^+A^-).

$$W_1 = \int \Psi_1 H \Psi_1 dr$$

H : hamiltonien exact d'un complexe formé d'un nombre entier de noyaux et d'électrons.

ES : recouvrement de fonctions correspondantes aux structures (DA) et (D^+A^-)

$$S = \int \Psi_0 \Psi_1 dr$$

H_{01} : énergie d'interaction de (DA) et (D^+A^-)

$$H_{01} = \int \Psi_1 H \Psi_0 dr$$

Il est possible d'évaluer les affinités électroniques relatives $E(A)$ des accepteurs à partir des spectres de transfert de charge car le maximum de la bande de transfert de charge est donné par l'équation suivante :

$$V = \int P_i(D) - E(A) - \Delta$$

P_i : Potentiel d'ionisation du donneur.

Δ : différence entre les énergies de liaison des composés dans les états fondamentaux et excités, ce terme doit se varier avec la nature des constituants du complexe.

Les donneurs d'électrons dont le π est faible forment généralement des complexes de transfert de charges avec les accepteurs possédant une affinité électronique élevée. Dans ce cas les bandes d'absorption de transfert de charge se déplacent par rapport à celles des composantes vers des longueurs d'ondes plus élevées.

L'énergie de transition de transfert de charge est donnée par la relation de mécanique quantique ci-après :

$$E = h\nu = \frac{hc}{\lambda} = Cste$$

$$\lambda = W_E - W_N$$

$$E \equiv W_N = W_0 - (H_{01} - W_{0S})^2 / \lambda = (W_1 - W_0)$$

$$E \equiv W_N \approx W_0$$

W_N : énergie associée à la fonction d'onde de l'état fondamental du complexe.

$$W_N \equiv W_1 + (H_{01} - W_{1S})^2 / (W_1 - W_0)$$

$$W_E \equiv W_1$$

W_E : énergie de l'état excité du complexe.

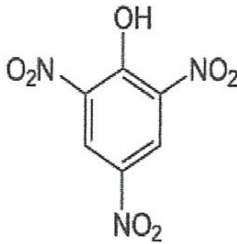
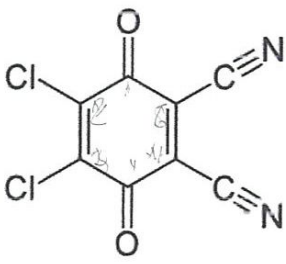
1.2.2. Formation des complexes de transfert de charge:

Lorsqu'une molécule de bas potentiel d'ionisation se rapproche suffisamment d'une molécule accepteuse d'électrons ayant une forte affinité électronique une déformation des nuages électronique par recouvrement aura lieu et ainsi se forme le complexe de transfert de charge. L'énergie d'interaction qui en résulte de cette association est intermédiaire entre celle des liaisons de Van der Waals et celle des liaisons covalentes faibles.



Les propriétés physico-chimiques des complexes de transfert de charges formés dans les réactions de σ et π accepteurs d'électrons avec différents donneurs tels que : les amines, les éthers couronnes, les bases de polysulfures et bases mixtes d'oxygène et d'azote ont été les sujets de nombreuses études. Il a été démontré que la stœchiométrie de la réaction ainsi que la structure de ces complexes (TC) dépendent fortement du nombre d'atomes d'azote donneur, aussi de leurs groupes attachés soit un atome d'hydrogène, un groupe alkyle comme groupes donneurs ou bien attracteurs tel que les atomes des halogènes.

1.2.3. Les accepteurs :

<p>L'Acide Picrique :</p> <p>fait partie des dérivés benzéniques nitrés. A l'état solide, c'est un composé cristallisé jaune et inodore. Il fond à 122 °C et explose à 300 °C. Il est soluble dans le benzène et l'acétone, il est peu soluble dans l'eau ou l'alcool. L'acide picrique réagit avec plusieurs produits afin de former des picrates. Sa réaction avec certains métaux comme le plomb, le fer, le zinc, le nickel et le cuivre entraîne la formation de sels très sensibles aux chocs, à la friction et à la chaleur.</p>	
<p>DDQ :</p> <p>La 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone, généralement abrégée en DDQ est un réactif utilisé en chimie organique comme oxydant doux, notamment pour la déshydrogénation des alcools, des phénols et des cétones stéroïdes. Elle se décompose dans l'eau en donnant du cyanure d'hydrogène HCN, mais il est stable dans les solutions aqueuses d'acides minéraux.</p>	
<p>L'iode (I₂) :</p> <p>Comme les autres halogènes, on le trouve essentiellement sous forme diatomique I₂, correspondant au diiode, solide gris métallique aux vapeurs violettes.</p> <p>Il joue le rôle d'un accepteur d'électron σ Dans les réactions de complexation par transfert de charges.</p> <p>Chez l'animal et l'homme, l'excès comme la carence en iode sont associés à des pathologies sévères. Le manque d'iode inhibe la croissance neurologique et squelettique, peut être à l'origine de l'apparition de « nodules » de la thyroïde. La carence grave peut causer divers désordres mentaux (crétinisme, surtout autrefois observé chez les populations éloignées des régions maritimes, notamment en montagne). L'iode est un composant des hormones thyroïdiennes, métabolisé dans la thyroïde. Les radioisotopes de l'iode sont par conséquent susceptibles de provoquer un cancer de la thyroïde lorsqu'ils sont absorbés par l'organisme.</p>	<p style="text-align: center;">I₂</p>

TCNE :

Le tétracyanoéthylène, généralement abrégé en TCNE, également appelé éthylène tétracarbonitrile.

Les groupes $-C\equiv N$ ont des orbitales π^* de basse énergie, de sorte que quatre groupes cyano conjugués avec la double liaison centrale constituent un système accepteur d'électrons.

Compte tenu de son caractère d'accepteur d'électrons et de sa configuration plane, le TCNE a été utilisé comme accepteur pour préparer de nombreuses structures supraconductrices organiques en formant des complexes de transfert de charge. Ainsi pour le dosage de plusieurs substances actives dans les formulations pharmaceutiques.

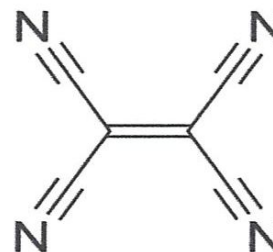


Tableau.1 : Liste des principaux accepteurs d'électrons.

1.2.4. Caractéristiques des complexes de transfert de charges :

1.2.4.1. La stœchiométrie :

Plusieurs techniques sont utilisées pour déterminer la stœchiométrie des complexes par transfert de charge parmi lesquelles on cite les méthodes spectroscopiques et les méthodes électrochimiques mais la méthode la plus utilisée c'est celle des variations continues de Job, qui se base sur des données de spectroscopie d'absorption (les mesures d'absorbance A pour un trajet optique l'unité) et la loi de Beer-Lambert :

$(A / l = \sum \epsilon_i \cdot C_i)$ à longueur d'onde et température fixes.

1.2.4.1.1. Méthode de Job (variations continues) :

Elle consiste de préparer deux solutions du Donneur D et de l'Accepteur A de même concentration, en variant à volume constant - (donc nombre total de moles constant)- le rapport des moles Donneur : Accepteur (9:1, 8:2, 7:3 ...etc).

L'absorbance de chaque solution sera mesurée et corrigée en tenant compte de l'absorbance en l'absence de réaction. L'absorbance corrigée sera rapportée en fonction de la fraction molaire :

$$R = \frac{VD}{VD+VA}$$

Où :

VD : volume de la solution du donneur.

VA : volume de la solution de l'accepteur.

L'intersection des deux droites donne le rapport Donneur : Accepteur comme le montre le graphe ci-dessous :

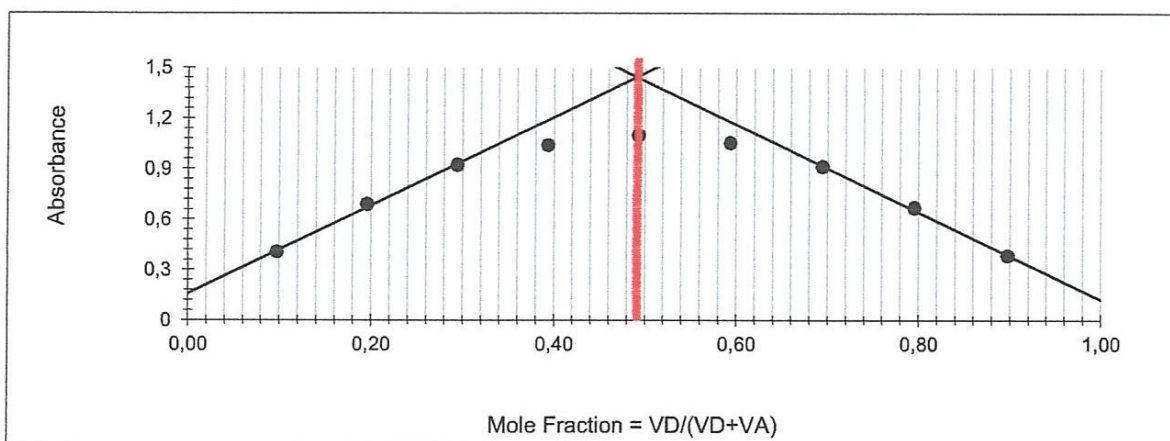


Figure.2: Exemple d'un graphe selon la méthode de Job.

Selon le graphe on a :

$$VD / (VD+VA) = 0,50 \quad \text{et} \quad VA / (VD+VA) = 0,50$$

$$VD / VA = 0,50 / 0,50$$

Donc le rapport Donneur : Accepteur est de 1 : 1 et le complexe a la formule : DA

1.2.4.2. Constante de formation K_{TC} et coefficient d'extinction molaire ε :

La constante de formation est fortement dépendante de la nature des accepteurs utilisés, y compris le type de substituant attracteur d'électrons sur elles, comme le groupe cyanide dans les molécules DDQ et TCNE.

Une valeur élevée de cette constante confirme la stabilité du complexe de transfert de charge produit.

Le calcul de la valeur de la constante de formation K_{TC} (l.mol^{-1}) ainsi que celle du coefficient d'extinction molaire ε ($\text{l.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) se base sur l'équation modifiée de Benesi-Hildebrand pour les complexes ayant une stœchiométrie 1:1

$$\frac{[A][D]}{Abs} = \frac{1}{\varepsilon} X[D] + \frac{1}{K_{TC}\varepsilon}$$

Où :

- $[A][D]$: sont respectivement la concentration initiale de l'accepteur et le donneur.
- Abs : absorbance mesurée à la formation de complexe de transfert de charge.
- K_{TC} : constante de formation de complexe de transfert de charge.
- ε : coefficient d'extinction molaire.

En traçant la courbe $\frac{[A][D]}{Abs}$ en fonction de $[D]$ on obtient une courbe qui ressemble à celle représentée dans la figure.3, où la pente de la droite est égale à : $\frac{1}{\varepsilon}$ et son intersection avec l'axe représente la valeur de fraction : $\frac{1}{K\varepsilon}$.

Ainsi on peut calculer les valeurs de : K et ε .

$$\frac{1}{\varepsilon} = \text{tg } \alpha$$

$$\varepsilon = \frac{1}{\text{tg } \alpha}$$

$$K = \frac{1}{b \varepsilon}$$

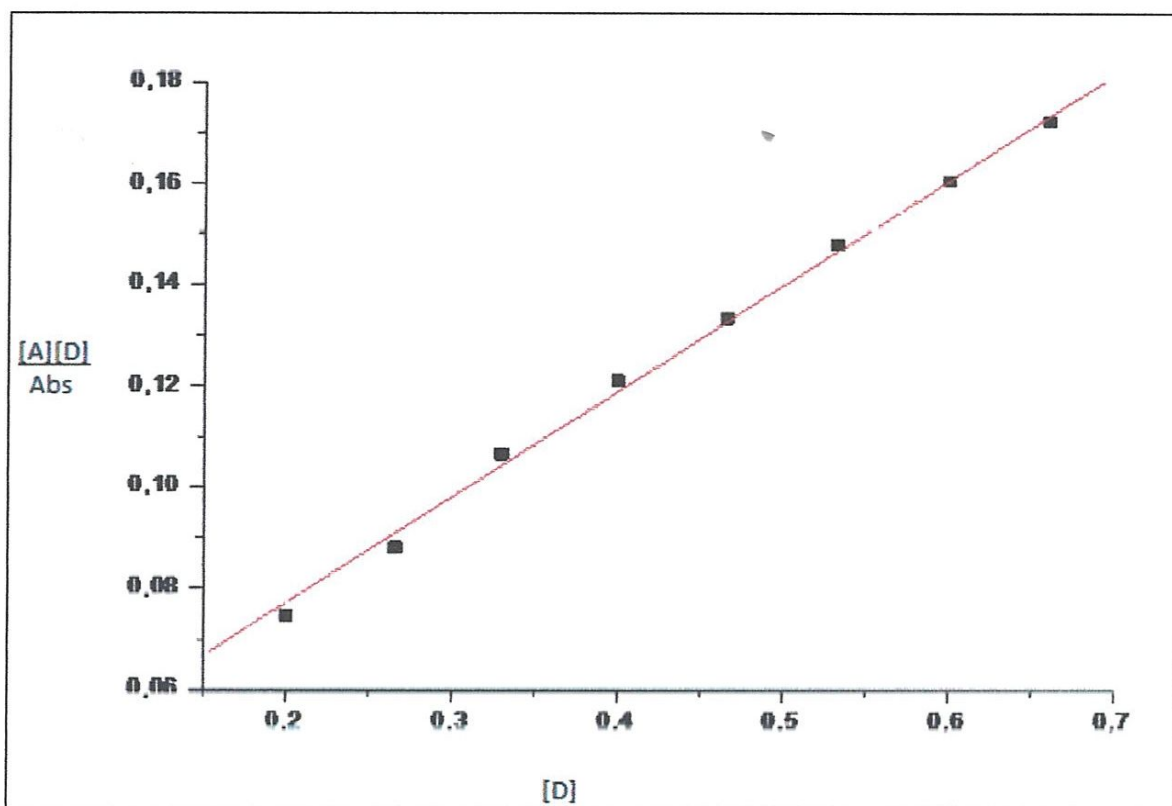


Figure.3:Exemple d'un graphe de Benesi-Hildebrand d'un donneur avec un accepteur (DDQ).

1.2.4.3. Détermination des Grandeurs thermodynamiques de la réaction de complexation:

- **L'enthalpie ΔH^0 et l'entropie ΔS^0 :**

L'enthalpie ΔH^0 et l'entropie ΔS^0 peuvent être calculées aisément à partir de l'équation suivante :

$$\ln K_{TC} = \frac{-\Delta H^0}{RT} + \frac{\Delta S^0}{R}$$

Où :

- R : Constante des gaz parfaits $8,314 \text{ J.mol}^{-1}\text{K}^{-1}$.
- T : Température en Kelvin ($273 + ^\circ\text{C}$).
- K_{TC} : Constante de formation de complexe.

En traçant la courbe $\ln K_{TC} = f\left(\frac{1}{T}\right)$, on peut définir les valeurs : ΔH^0 et ΔS^0

- **L'énergie libre standard ΔG^0 :**

Pour calculer la valeur de l'énergie libre ΔG^0 standard on utilise la relation de Van'tHoff :

$$\Delta G^0 = \Delta H^0 - T\Delta S^0 = -RT \cdot \ln K_{TC}$$

- ΔG^0 : Energie libre du complexe de transfert de charge échangé (Kj.mol^{-1}).
- R : Constante des gaz parfaits $8,314 \text{ J.mol}^{-1}\text{K}^{-1}$.
- T : Température en Kelvin ($273 + ^\circ\text{C}$).
- K_{TC} : Constante de formation de complexe.

1.2.4.4. Potentiel d'ionisation P_i :

Dans les réactions de complexation par transfert de charge le potentiel d'ionisation (I_P ou bien I_D) du donneur D représente l'énergie requise pour enlever un électron de la plus haute orbitale moléculaire occupée (HOMO : High Occuped Molecular Orbital). Le pouvoir donneur d'électron du donneur dans ce type de réaction est mesuré par son potentiel d'ionisation qu'on peut le calculer en utilisant l'équation empirique développée par Aloisi et Pignataro représentée dans l'équation ci-après :

$$I_P(eV) = 5.76 + 1.53 \times 10^{-4} \nu_{CT}$$

où :

ν_{CT} est la longueur d'onde en cm^{-1} qui correspond à la liaison de complexe de transfert de charge formée à partir de l'interaction entre le donneur et l'accepteur.

1.2.5. Caractérisation des Complexe de transfert de charge :

- **Spectroscopie UV-Visible :**

La plus part des complexes de transfert de charge ont une couleur intense qui absorbe le rayonnement dans la région visible c'est pourquoi la technique de spectroscopie UV-Visible représente un très bon moyen pour les caractériser d'ailleurs plus de 90% des analyses médicales sont basées sur cette technique. Ceci est dû à:

- a) Une grande sensibilité: limites de détection en spectroscopie d'absorption : 10^{-5} à 10^{-7} M.
- b) Une bonne sélectivité: on peut trouver un longueur d'onde où un seul des analytes absorbe.
- c) Une bonne exactitude: les erreurs relatives sur la concentration sont de l'ordre de : 1-5%.
- d) Champ d'application très vaste: même si l'analyte à étudier n'absorbe pas, on peut le faire réagir avec un réactif chromophore pour former un produit absorbant. (Cette réaction de dérivatisation doit être quantitative).
- e) Une facilité de mise en œuvre (méthodes automatisées) et pas couteuse en la comparant avec les autre techniques.

Outre la spectroscopie UV-Visible les autres techniques spectroscopiques classiques peuvent être utilisées pour caractériser et détecter les complexes de transfert de charge parmi lesquelles on cite :

- La spectroscopie infra-rouge (IR) :
- Fluorescence.
- Diffraction des rayons X.
- La résonance magnétique nucléaire RMN.
- La spectroscopie de masse.
- Chromatographie sur couche mince (CCM).
- Chromatographie (HPLC).
- La potentiométrie.

1.3. Domaines d'application de la réaction de complexation par transfert de charge :

1.3.1. Technologie de l'énergie solaire (panneaux photovoltaïques)

Les composés organiques ont longtemps été considérés comme des isolants. Ce n'est que depuis une trentaine d'année que la conduction électrique a été découverte au sein d'un complexe par transfert de charge résultant de l'organisation et des interactions entre un donneur d'électrons π , le tétrathiafulvalène (TTF) et un accepteur d'électrons π , le tétracyanoquinodiméthane (TCNQ).

L'impact sur la communauté scientifique fut immédiat et les matériaux organiques n'ont cessé depuis de se multiplier. Parmi les modifications apportées au motif TTF, on peut noter la substitution du soufre par d'autres chalcogènes comme le sélénium ou le tellure. En effet, la présence de ces hétéroatomes aux orbitales diffusées contribue à renforcer les interactions au sein du matériau.

L'année 1980 marqua une étape déterminante dans cette recherche avec la découverte de la supraconductivité organique dans une famille de sels d'ions radicaux (sels de Bechgaard³) impliquant l'analogue sélénié du TTF, le tétraméthyltétrasefénafulvalène (TMTSeF).

D'autres analogues du TTF ont également été obtenus en substituant les atomes de soufre par des atomes de phosphore ou d'azote. Notamment, l'introduction d'atomes d'azote a pour effet d'augmenter considérablement le caractère donneur de ces dérivés.

Les dithiadiazafulvalènes (DTDAF) sont les analogues azotés des tétrathiafulvalènes dans lesquels un atome de soufre de chaque moitié dithiole a été remplacé par un atome d'azote. Les DTDAF ont dans un premier temps surtout intéressé l'interface chimie-biologie. En effet, de nombreuses équipes cherchent à déterminer si le DTDAF est l'espèce catalytique de certaines réactions biochimiques telles que la décarboxylation de l'acide pyruvique ou la biosynthèse des α -cétols. Les DTDAF, contrairement aux TTF, n'ont été que très peu étudiés en tant que précurseurs de matériaux organiques. En effet, leur excellent caractère donneur les rend très sensibles à toute trace d'oxydant et par conséquent beaucoup plus difficiles à manipuler.

En 1986 a été présenté pour la première fois deux lames photovoltaïques organiques fabriquées en utilisant une interface donneur-Accepteur : organique-organique son rendement de conversion d'énergie était : 1%.

Ce type de cellule a été développé pour que son rendement atteigne les 8% actuellement.

1.3.2. Dosage des substances actives dans les formulations pharmaceutiques :

Les méthodes et les techniques publiées dans le formulaire national du standard pharmaceutique américain USP pour le dosage des médicaments dans l'état pur ainsi que dans les formules pharmaceutiques sont :

- Le titrage potentiométrique.
- HPTLC (High performance thin layer chromatography).
- HPLC (High performance liquid chromatography).
- Méthodes colorimétriques.
- La spectrophotométrie.

L'ensemble de ces méthodes d'une manière ou d'une autre ne sont pas assez pratiques pour assurer un contrôle de qualité de routine qui exige d'effectuer plusieurs analyses par jour et à plusieurs échantillons. Certaines de ces méthodes nécessitent le chauffage ou des traitements compliqués en conséquence prennent plus de temps d'analyse. Sans oublier le problème d'interférences entre les divers excipients présents dans la formulation pharmaceutique et la substance active.

C'est pourquoi beaucoup de chercheurs se sont penchés actuellement sur le développement d'une nouvelle méthode spectrophotométrique rapide et précise se base sur la réaction de complexation par transfert de charge. Elle est présentée autant que la méthode la plus pratique pour le dosage de différentes classes de médicaments sous la forme pure, dans les formulations pharmaceutiques, ainsi que dans des échantillons biologiques. Car cette méthode a plusieurs avantages :

- Elle permet d'éviter les problèmes d'interférence avec la substance active. cette dernière forme un complexe de transfert de charge de couleur intense qui absorbe le rayonnement dans la région visible et devient facile à détecter par l'opérateur.
- La réaction de complexation est une réaction rapide et se réalise à la température ambiante avec un seul réactif qui joue le rôle de l'accepteur dans un solvant.

En dépit de mes occupations professionnelles et de la période du stage limitée dans le temps, j'ai pu rassembler dans le tableau 2 quelques médicaments dont les principes actifs ont fait l'objet de dosage moyennant la formation des complexes de charge. A noter que je me suis limité aux seuls articles de la période 2011-2013.

Médicaments	Accepteurs	Année
<p>Risperidone : un antipsychotique atypique aussi appelé antipsychotique "de deuxième génération" et désigne une sous-classe pharmacologique des neuroleptiques utilisés dans le traitement médicamenteux de troubles psychiatriques comme la schizophrénie...</p>	<p>-Acide picrique. -DDQ. -TCNQ : tetracyanoquinodiméthane. -TCNE. -Tetrachromo-<i>p</i>-quinone. -Tetrachloro-<i>p</i>-quinone.</p>	2013
<p>Respirine : les faibles doses de ce médicament agissaient comme antidépresseur, alors que les doses élevées provoquaient l'épuisement des stocks de monoamines et la dépression.</p>	<p>-Acide picrique. -DDQ. -TCNQ</p>	2013
<p>Norfloxacin : est un antibiotique à large spectre, de type quinolone habituellement utilisé pour traiter des infections urinaires, et parfois des infections gastriques</p> <p>Ciprofloxacine : La ciprofloxacine est un antibiotique qui appartient à la classe des médicaments appelés quinolones. Elle s'utilise pour soigner les infections causées par certaines bactéries. La ciprofloxacine est le plus souvent utilisée pour soigner les infections de la peau, des sinus, des os, du poumon, de l'oreille, de l'abdomen, du rein, de la prostate et de la vessie. Elle sert aussi à soigner quelques infections transmises sexuellement, quelques formes de diarrhées d'origine infectieuse, et la fièvre typhoïde.</p>	<p>-Acide picrique. -Acide 3,5-dinitrobenzoïque</p>	2011

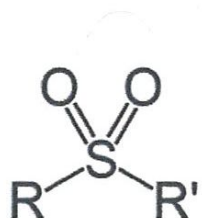
Médicaments	Accepteurs	Année
<p>Sulfadoxine : Il est indiqué pour le traitement de la malaria.</p>	<ul style="list-style-type: none"> -I₂ -Acide picrique. -DDQ. -<i>p</i>-chloranil. 	2011

Tableau.2 : Exemples de dosage de plusieurs médicaments en utilisant la réaction de TC.

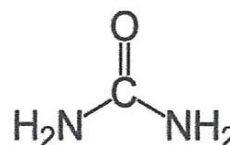
1.4. Présentation des sulfonylurées et du gliclazide:

1.4.1. Définitions :

Les sulfonylurées sont une classe de composés comportant un groupe sulfonyle lié à un groupe urée (carbamide).



sulfonyle

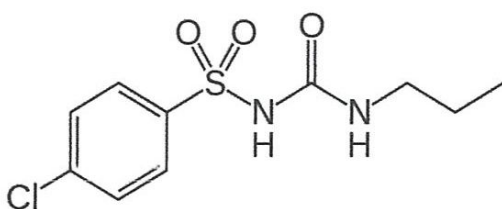


urée (carbamide)

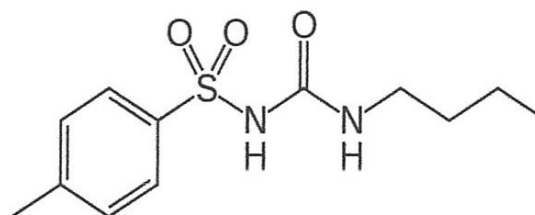
Ils sont aussi appelés sulfamides hypoglycémiants, et sont une classe d'antidiabétiques utilisés dans le suivi du diabète sucré de type 2. Ils agissent par accroissement de la libération d'insuline par les cellules bêta du pancréas.

Les sulfonylurées ont été utilisés comme agents hypoglycémiants depuis les années 1950, cette classe de médicaments a été l'une des piliers de la thérapie antidiabétique orale. Les composés de la première génération de cette classe sont: l'acétohexamide, le chlorpropamide, tolbutamide et tolazamide et qui sont encore en usage, mais sont moins puissants que les médicaments de deuxième génération, plus récemment introduits comme le gliclazide, le glimépiride, glipizide et le glibenclamide.

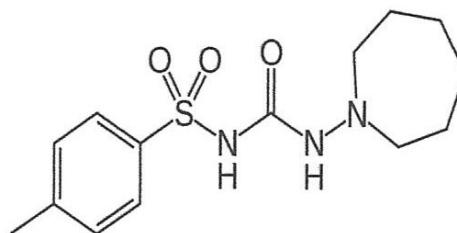
1.4.1. Exemples des sulfonylurées de la première génération :



Chlorpropamide

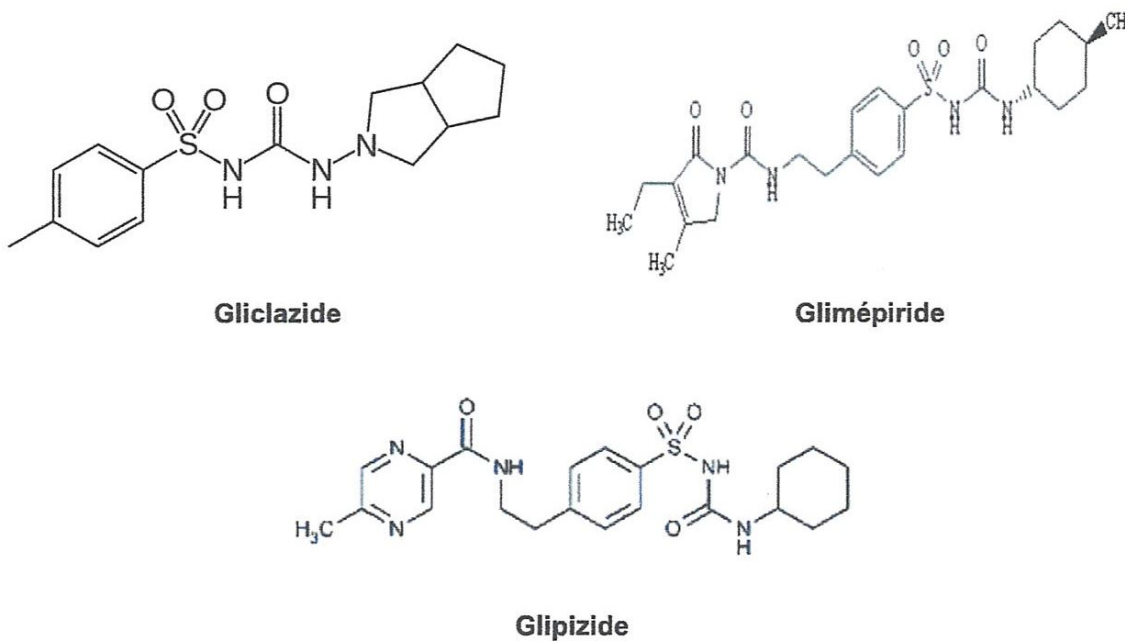


Tolbutamide



Tolazamide

1.4 .2. Exemples des sulfonylurées de deuxième génération :



La concentration des atomes donneurs (N,O,S) comme on peut le constater dans chacune des molécules présentées ci-dessus les qualités pour jouer le rôle de donneur d'électrons dans une réaction de complexation par transfert de charge.

Parmi les exemples cités, on a choisi la gliclazide, pour mener notre étude physicochimique d'une réaction de complexation par transfert de charge de cette molécule de la classe sulfonylurées avec un accepteur d'électrons π comme le DDQ.

En Algérie La gliclazide est largement prescrit pour les patients souffrant du diabète sucré de type 2, il représente le principe actif du Diamicon.

2.1. Réaction de complexation par TC de Gliclazide :

Suite à la préparation de deux solutions mères de gliclazide et de DDQ dans le chloroforme à une concentration de 10^{-3} et 10^{-4} M respectivement. On a réalisé la réaction de complexation par transfert de charge à température ambiante entre ces deux réactifs ; afin de pouvoir mener une étude physicochimique sur ce type de réaction où le gliclazide joue le rôle de donneur d'électrons et le DDQ représente un accepteur d'électrons de type π .

2.2. Caractérisation du complexe de transfert de charge formé :

La spectroscopie UV –Visible a été utilisée pour caractériser le complexe de transfert de charge formé. Les spectres d'absorption sont enregistrés dans l'intervalle : 200–700 nm en utilisant un spectrophotomètre Jasco UV- Vis.V530 équipé d'un thermostat Jaco EIIC-477S (± 0.1 °C) et d'une cellule en quartz d'un centimètre.

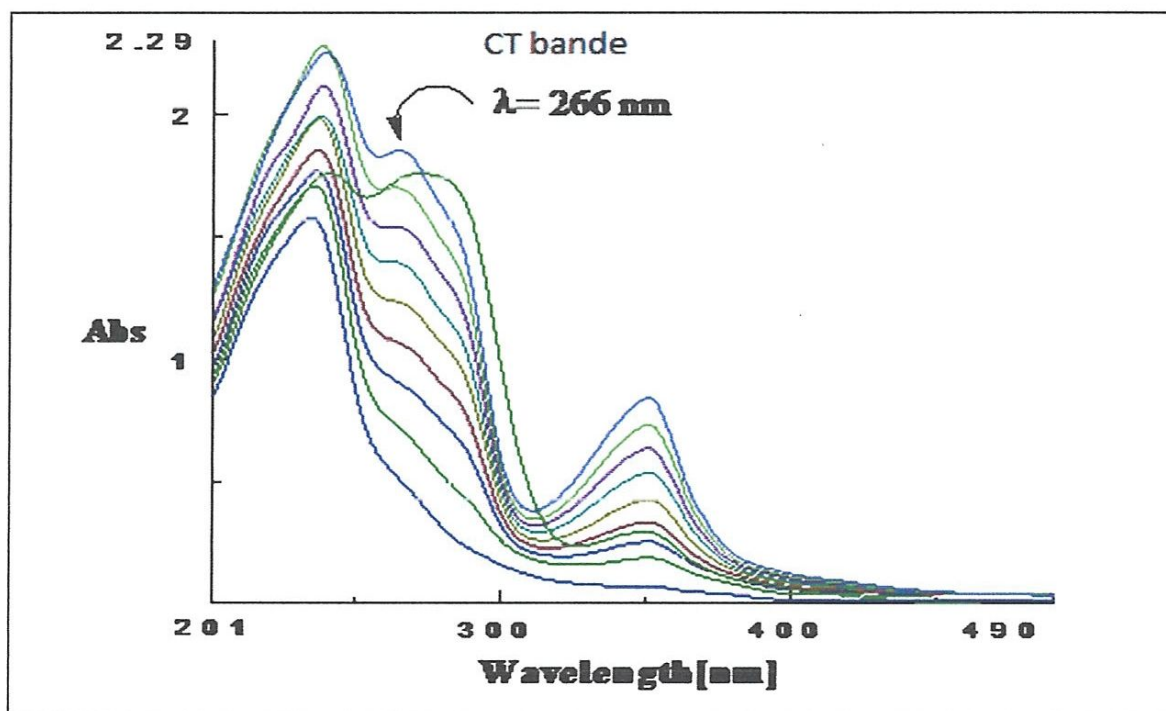


Figure 4. Les spectres d'absorption enregistrés suite à l'ajout progressif de DDQ.

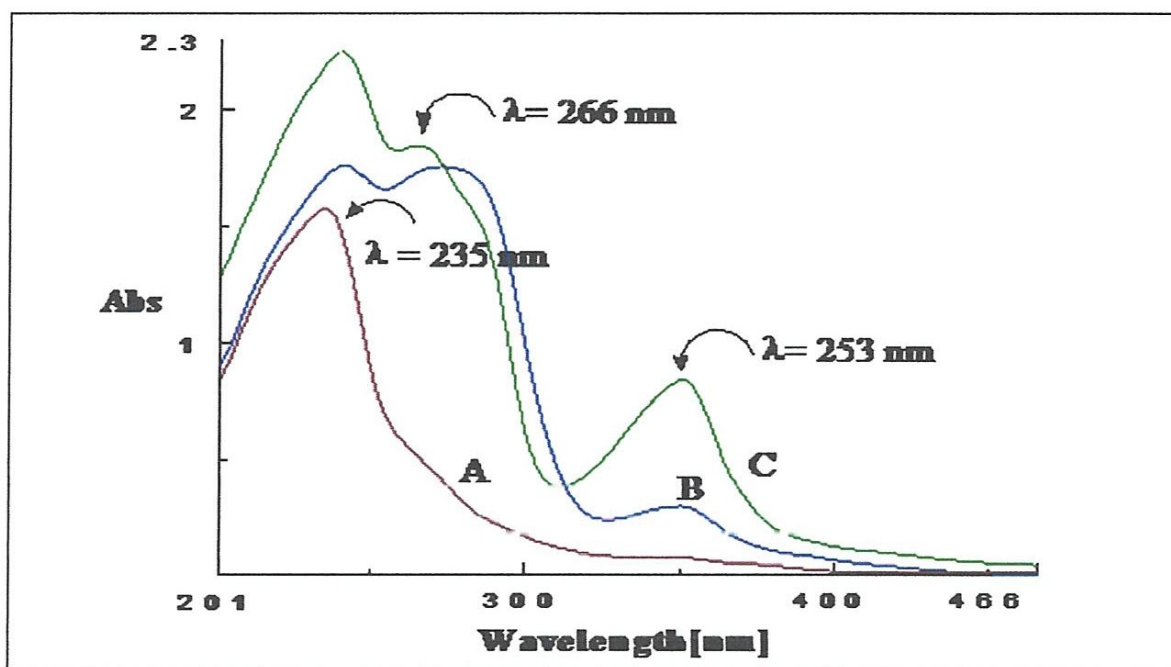


Figure.5 : Comparaison des Spectres d'absorption enregistrés.

-----A : le spectre de la solution de gliclazide pure.

-----B : le spectre de la solution de DDQ pure.

-----C : le spectre de la solution des deux réactifs qui confirme la formation de complexe de transfert de charge entre le gliclazide et le DDQ.

Interprétation des spectres :

La figure montre les spectres d'absorption enregistrés de la solution du Gliclazide dans le chloroforme contenant différentes concentrations de DDQ.

Selon les spectres A et B, ni la solution de gliclazide et ni celle de DDQ absorbent dans la région : 260-270 nm.

Au fur et à mesure de l'addition du DDQ, une nouvelle bande est apparue à 266 nm et cette dernière n'existait pas dans les deux spectres des réactifs à l'état pur (Gliclazide & DDQ). Par ailleurs, les bandes d'absorption situées à 235 et 353 nm augmentent en intensité comme le montre le spectre C.

Les résultats révèlent la formation du complexe de transfert de charge entre les deux réactifs.

Chapitre 2 :

Résultats et discussion

2.3. Caractéristiques du complexe de transfert de charges :

2.3.1. La stœchiométrie :

La méthode de variation continue -(méthode de Job)- a été appliquée pour déterminer la stœchiométrie des complexes de transfert de charge formés : entre le gliclazide qui joue le rôle de donneur et le DDQ en tant qu'accepteur d'électrons.

- Après la préparation de la première série des solutions ayant différentes fractions molaires entre le gliclazide et DDQ suivant la méthode de Job, l'absorbance "A" a été mesurée pour chaque solution afin de tracer la courbe : $A = f\left(\frac{D}{D+A}\right)$ qui est représenté dans : la figure.6

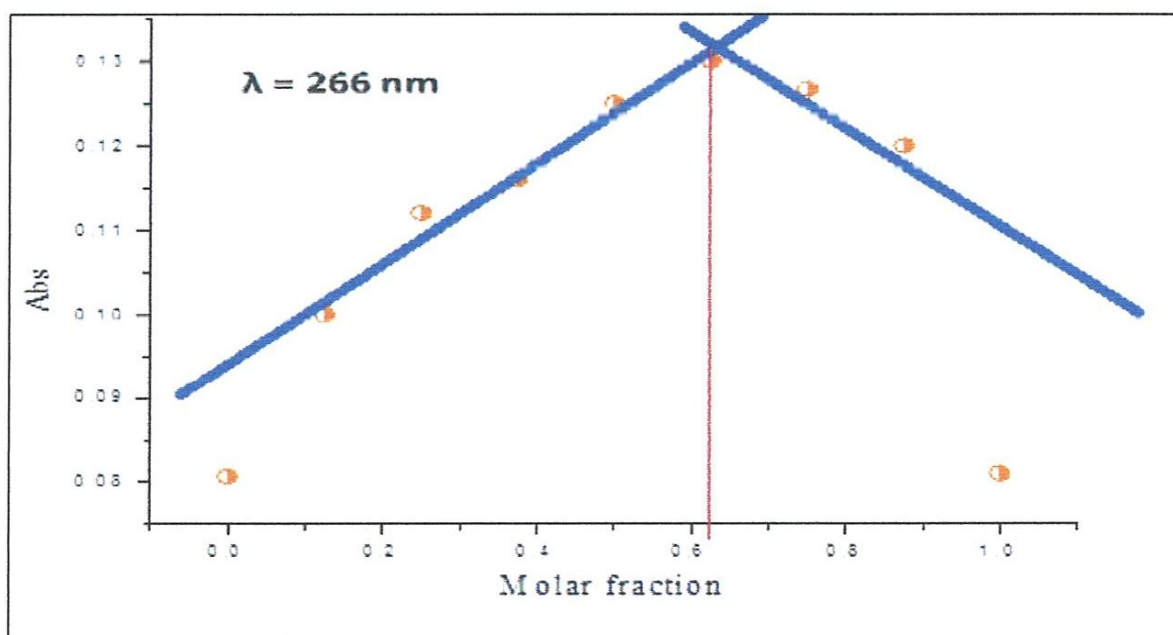


Figure.6 : Graphe de job du gliclazide avec DDQ.

- Selon le graphe obtenu on a déduit que la stœchiométrie de la réaction de transfert de charge de la gliclazide et DDQ est de rapport (Donneur : Accepteur) 1 : 1.

2.3.2. Constante de formation du complexe K_{TC} et le coefficient d'extinction molaire ϵ_{TC} :

La méthode de Benessi et Hilderbrand a été utilisée pour déterminer la constante K_{TC} et ϵ_{TC} à différentes températures à partir de l'équation :

$$\frac{[A][D]}{Abs} = \frac{1}{\epsilon} X[D] + \frac{1}{K_{TC}\epsilon} ([D] \gg [A] = Cte)$$

Où :

- $\frac{1}{\epsilon}$: représente la pente de la droite tracée.
- $\frac{1}{K_{TC}\epsilon}$: c'est l'intersection de la droite avec l'axe des Y .

Une fois les solutions préparées, leurs absorbances ont été mesurées à $\lambda_{max} = 266$ nm et à différentes températures.

A l'aide des résultats expérimentaux obtenus on a tracé la courbe : $\frac{[A][D]}{Abs} = f([D])$ pour chaque température. L'ensemble de ces courbes sont des droites qui intercepte l'axe Y l'existence d'une relation fonctionnelle linéaire entre $\frac{[A][D]}{Abs}$ et $[D]$ comme le montre la figure.7 nous a permet de déterminer les valeurs : K_{TC} et ϵ_{TC} qui figurent sui le tableau.3 .

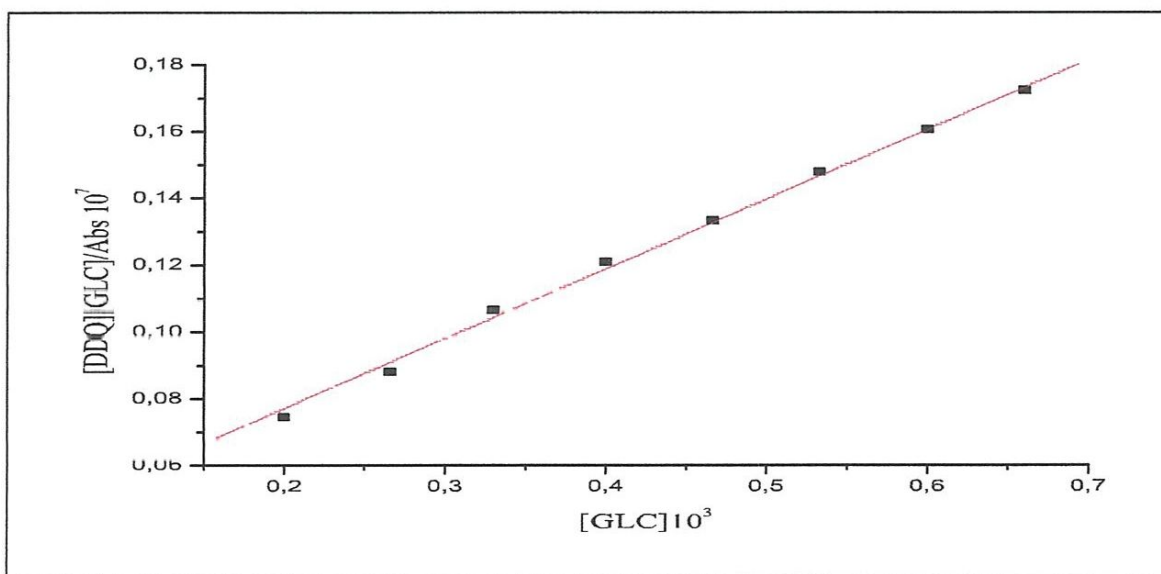


Figure.07 Graphede Benesi-Hilderbrand Du complexe TC de la Gliclazide-DDQ à T= 25° C

Température, °C	15	20	25	30
Constantes de formation du complexe $K_{TC} \times 10^{-3} (\text{l.mol}^{-1})$	6,17	6,10	5,90	5,87
Coefficients d'extinction molaire $\epsilon_{TC} \times 10^{-4} (\text{mol/l})^{-1} \text{cm}^{-1}$	4,69	4,72	4,79	4,80

Tableau.3. Les valeurs de K_{TC} et ϵ_{TC} obtenues à différentes températures

D'après les résultats mentionnés sur le tableau ci-dessus on remarque que les valeurs des constantes de stabilité K_{TC} sont assez élevées ce qui confirme que le complexe de TC formé entre le gliclazide et le DDQ est stable.

Par ailleurs on constate que la valeur de K_{TC} diminue avec l'augmentation de la température, ce qui indique que la formation de complexe TC est plus favorable dans les basses températures.

2.3.3. Détermination des grandeurs thermodynamiques des complexes de TC :

Les grandeurs thermodynamiques ΔH° , ΔG° et ΔS° liées à la formation de complexe de TC entre la gliclazide et le DDQ ont été évalués à partir du spectre mesuré aux différentes températures.

La valeur de l'enthalpie (ΔH°) et celles de l'entropie sont déterminées par l'équation de Vant'Hoff :

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T \Delta S^\circ = -RT \ln K$$

$$\ln K_{TC} = -\frac{\Delta G^\circ}{RT} = -\frac{\Delta H^\circ}{RT} + \frac{\Delta S^\circ}{R}$$

En traçant la courbe $\ln K_{TC}$ en fonction de $(\frac{1}{T})$ on détermine la pente : $\frac{\Delta H^\circ}{R}$ et l'intersection de la droite avec l'axe Y qui est : $\frac{\Delta S^\circ}{R}$, d'où on déduit les valeurs de : ΔH° , ΔS° et ΔG° .

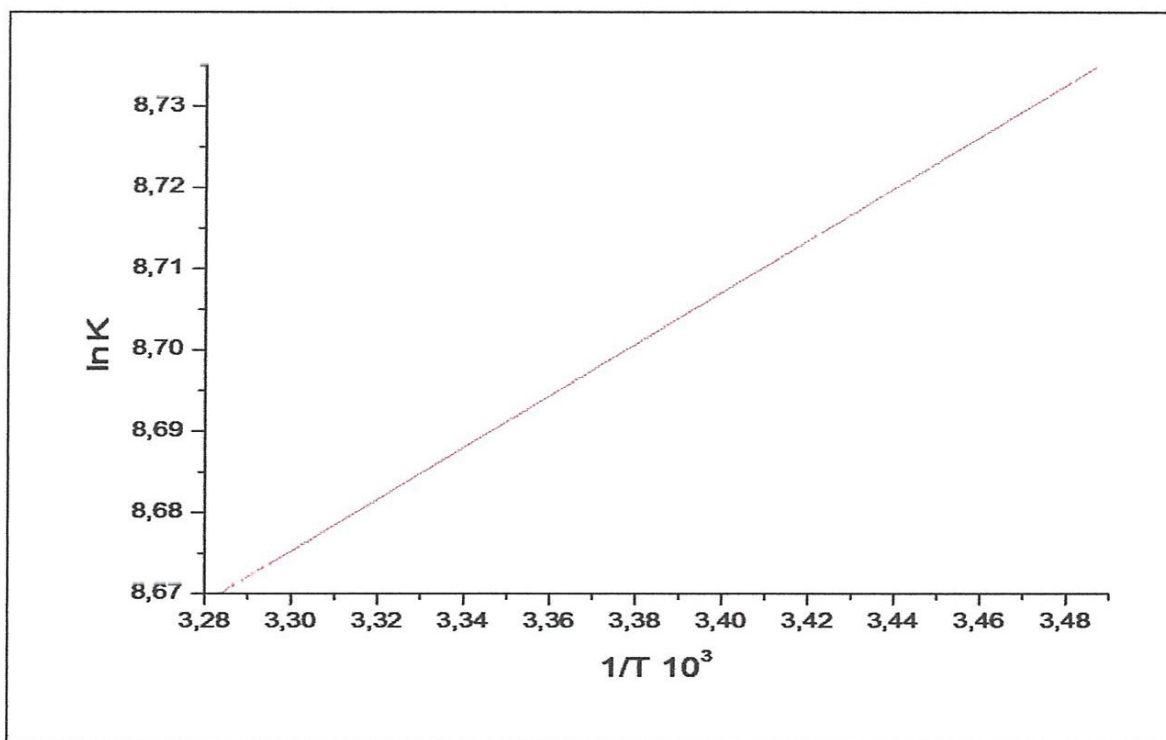


Figure.08. la courbe $\ln K_{TC}$ en fonction de $(\frac{1}{T})$

Les grandeurs thermodynamiques caractérisant la réaction de complexation du gliclazide avec DDQ sont :

$$\Delta H^{\circ} = - 2,45 \text{ kcal/mol} \quad \Delta S^{\circ} = 15,30 \text{ cal/mol.k} \quad \Delta G^{\circ} = - 5,15 \text{ kcal/mol}$$

Interprétation des Résultats :

Selon les résultats obtenus ($\Delta H^{\circ} < 0$), on déduit que la réaction de transfert de charge pour le complexe de gliclazide-DDQ est exothermique et thermodynamiquement spontanée ($\Delta G^{\circ} < 0$), qui se passe avec augmentation de l'entropie.

2.4. Validation de la méthode :

Afin de valider et évaluer la méthode de dosage d'un principe actif par la réaction de complexation par transfert de charge ; on a étudié les propriétés de cette méthode d'analyse -(telle que : la linéarité, limite de détection et la limite de dosage...)- Conformément au processus convenu lors de la CIH -(Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des Produits pharmaceutiques à usage humain)-.

2.4.1. La linéarité :

La linéarité a été évaluée par l'examen visuel de la courbe des valeurs de la concentration de la gliclazide tracée en fonction de l'absorbance (courbe d'étalonnage), puis les résultats ont été évalués au moyen de la méthode statistique, appelée régression des moindres carrés en déterminant : le coefficient de corrélation (r), le point d'interception sur l'axe des y(b) et la pente de la courbe de régression (a).

Où :

$$a = \text{tg} \alpha = \frac{n \sum x_i y_i - \sum x_i \sum y_i}{n \sum x_i^2 - (\sum x_i)^2}$$

a: représente la meilleur pente de la droite qui passe à travers un nuage de n points (xi, yi).

$$b = \frac{\sum y_i \sum x_i^2 - \sum x_i \sum x_i y_i}{n \sum x_i^2 - (\sum x_i)^2}$$

$$R = \frac{n \sum x_i y_i - \sum x_i \sum y_i}{\sqrt{(n \sum x_i^2 - (\sum x_i)^2)(n \sum y_i^2 - (\sum y_i)^2)}}$$

R : Le coefficient de corrélation est égale à 1 pour une parfaite corrélation linéaire entre x et y, et égale à 0 pour une corrélation non linéaire.

2.4.1.1. Courbe d'étalonnage :

La construction de la courbe d'étalonnage consiste à tracer la dépendance entre la concentration de la solution du gliclazide et l'absorbance à une longueur d'onde optimale.

Pour ce faire on a préparé deux solutions mères de gliclazide et de DDQ en utilisant le chloroforme comme solvant. Les concentrations sont respectivement 10^{-3} M pour la solution mère du gliclazide (Gli_Sol_M) et 10^{-4} M pour la solution mère de DDQ (DDQ_Sol_M)

Ensuite on a préparé une série de six échantillons contenant chacun 1ml de (DDQ_Sol_M) et différant volumes variant de : 0,8 à 1,8 ml de (Gli_Sol_M), le volume de chaque échantillon a été augmenté jusqu'à 3ml par l'ajout du chloroforme.

La composition de chaque échantillon ainsi que les concentrations de glyclazide obtenues figurent sur le tableau ci-dessous :

	Echantillon : n°1	Echantillon : n°2	Echantillon : n°3	Echantillon : n°4	Echantillon : n°5	Echantillon : n°6
DDQ_Sol_M (ml)	1	1	1	1	1	1
Gli_Sol_M (ml)	0,8	1	1,2	1,4	1,6	1,8
Chloroforme	1,2	1	0,8	0,6	0,4	0,2
Concentration de Gliclazide $\times 10^{-4}$	2,67	3,33	4,00	4,67	5,33	6,00

Tableau 4 : Composition des échantillons utilisés pour tracer la courbe d'étalonnage.

NB : Le CIH recommande d'utiliser au moins cinq concentrations pour la démonstration de la linéarité. C'est pourquoi on a utilisé six concentrations.

La complexation du gliclazide avec le DDQ a été confirmée dans chaque échantillon par les mesures spectrophotométriques en utilisant l'UV visible à la température $25^{\circ} \pm 0,1^{\circ}\text{C}$. Comme le montre le graphe ci-dessous, les valeurs de l'absorbances enregistrées sont mentionnées dans le tableau .05 :

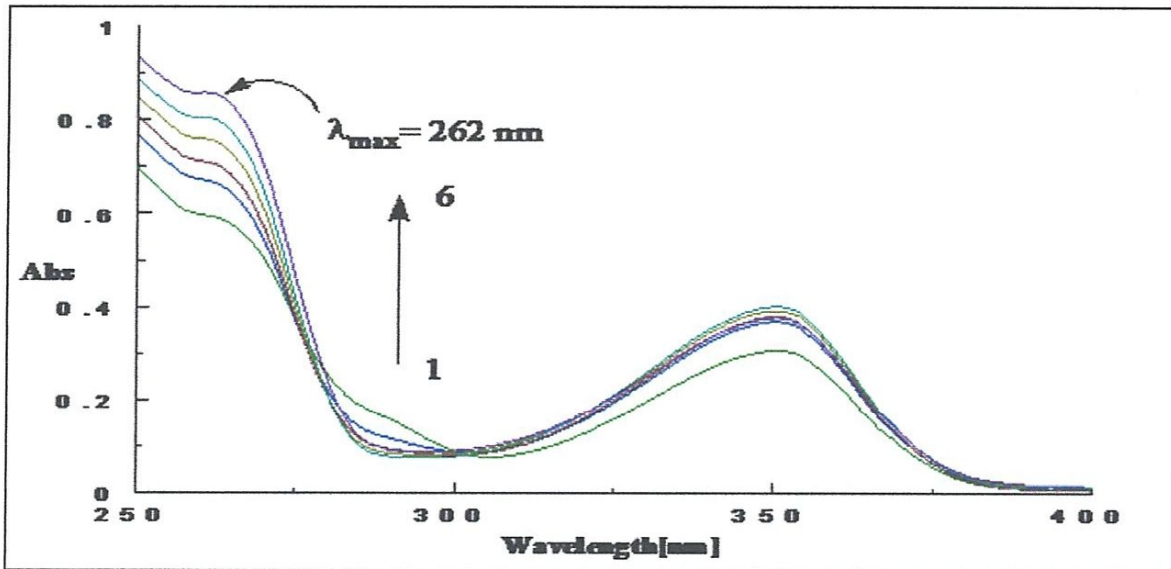


Figure 09 : Evolution du spectre en fonction de la concentration du gliclazide

	Echantillon : n°1	Echantillon : n°2	Echantillon : n°3	Echantillon : n°4	Echantillon : n°5	Echantillon : n°6
Concentration de Gliclazide $\times 10^{-4}$	2,6	3,33	4	4,6	5,3	6
Absorbance	0,5927	0,6662	0,7665	0,7547	0,8008	0,8559

Tableau 05 : l'absorbance des échantillons enregistrées au longueur d'onde $\lambda_{max} = 262nm$.

En utilisant les résultats du tableau 05, on a tracé la courbe d'étalonnage des valeurs de la concentration du gliclazide en fonction de l'absorbance :

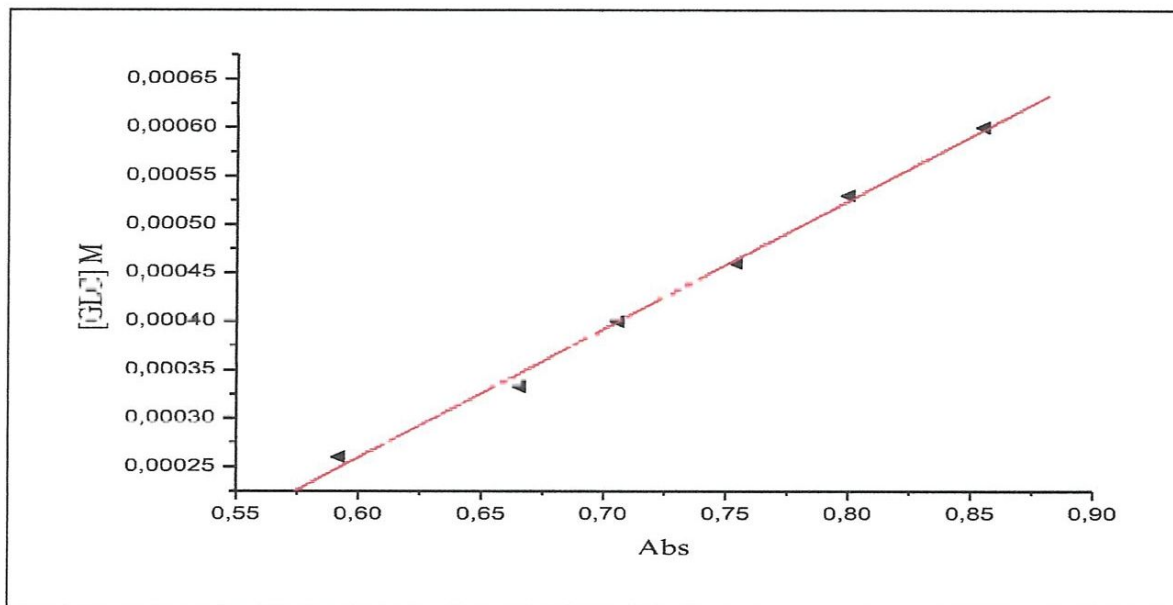


Figure 10 : Courbe d'étalonnage du gliclazide en fonction de l'absorbance à $\lambda_{max} = 262nm$

Suite à l'examen visuel de la courbe d'étalonnage qui montre l'existence d'une relation de linéarité entre la concentration et l'absorbance, on a fait appel au traitement statistique des résultats expérimentaux qui permettent d'ajuster les meilleurs paramètres : a et b de l'équation de la droite de la régression linéaire :

$$Y = ax + b$$

Où :

Y : représente la concentration du gliclazide.

X : représente l'absorbance.

à partir des données (Xi, Yi) et en utilisant les équations citées ci-dessus, on a déterminé les paramètres a et b comme suit :

i	x_i	y_i	x_i^2	y_i^2	$x_i y_i$	x_{moy}	y_{moy}	$(x_i - x_{\text{moy}})^2$	$(y_i - y_{\text{moy}})^2$
1	5,93E-01	2,60E-03	3,51E-01	6,76E-06	1,54E-03	7,29E-01	4,31E-03	1,87E-02	2,91E-06
2	6,66E-01	2,22E-03	4,41E-01	1,11E-05	2,22E-03	7,29E-01	4,31E-03	1,00E-01	9,51E-07
3	7,07E-01	4,00E-03	4,99E-01	1,60E-05	2,83E-03	7,29E-01	4,31E-04	5,27E-04	9,30E-08
4	7,55E-01	4,60E-03	5,70E-01	2,12E-05	3,47E-03	7,29E-01	4,31E-04	6,37E-04	8,70E-08
5	8,01E-01	3,30E-03	6,41E-01	2,81E-05	4,24E-03	7,29E-01	4,31E-04	5,09E-03	9,90E-07
6	8,56E-01	6,00E-03	7,33E-01	3,60E-05	5,14E-03	7,29E-01	4,31E-04	1,60E-02	2,87E-06

Tableau.05. données expérimentaux et calcul statistiques

$$a = \text{tg} \alpha = \frac{n \sum x_i y_i - \sum x_i \sum y_i}{n \sum x_i^2 - (\sum x_i)^2} = 0,001323$$

$$b = \frac{\sum y_i \sum x_i^2 - \sum x_i \sum x_i y_i}{n \sum x_i^2 - (\sum x_i)^2} = -0,000109$$

$$R = \frac{n \sum x_i y_i - \sum x_i \sum y_i}{\sqrt{(n \sum x_i^2 - (\sum x_i)^2)(n \sum y_i^2 - (\sum y_i)^2)}} = 0,9978$$

donc l'équation de la droite est : $Y = 0,00132 x - 0,000109$ et le coefficient de corrélation R qui est égale à : **0,9978** confirme l'existence d'une relation linéaire entre Y (la Concentration) et X (l'absorbance).

2.4.2. Détermination de variable de Fischer 'F':

$$F = \frac{\Sigma(\hat{y}_i - y_{moy})^2 / K}{\Sigma(\hat{y}_i - y_{moy})^2 / n - K - 1} = 4$$

la valeur de la variable de Fischer obtenue confirme que la liaison globale entre y et x est significative.

2.4.3. Détermination de la limite de détection (LOD) et la limite de dosage (LOQ) :

La limite de détection et la limite de dosage peuvent être déterminés en utilisant plusieurs approches, ces derniers sont énumérées et reconnues par le CIH, parmi lesquelles on a choisi d'utiliser l'approche de l'écart-type de la réponse et de la pente de la courbe d'étalonnage.

Ces deux limites sont présentées par les formules suivantes :

$$LOD = [3,3 \times S] / a \quad \text{et} \quad LOQ = [10 \times S] / a$$

Où :

S = écart-type de la réponse
a = pente de la courbe d'étalonnage

La pente (a) a été calculée ci-dessus et la valeur de l'écart-type étant égale à la racine de la variance:

$$s = \sqrt{\frac{\sum (y_i - y_{moy})^2}{n-1}} = 0,000125 \text{ M}$$

$$\text{LOD (limit of detection)} = \frac{3,3 \times 0,000126}{0,001323} = 0,31 \text{ } \mu\text{g/ml}$$

$$\text{LOQ (limit of quantification ou dosage)} = \frac{10 \times 0,000126}{0,001323} = 0,95 \text{ } \mu\text{g/ml}$$

Paramètres :	Gliclazide avec le DDQ :
λ max (nm) :	262
La pente de la courbe d'étalonnage "a" :	0,001323
L'interception avec l'axe des y "b" :	-0,000109
Variable de Fisher "F" :	4
LOD ($\mu\text{g/ml}$) :	0,31
LOQ ($\mu\text{g/ml}$) :	0,95

Tableau06: les résultats de validation de la réaction par transfert de charge du gliclazide avec DDQ

Conclusion :

L'étude en solution de la réaction entre le gliclazide et le DDQ par spectrophotométrie UV-Vis, a permis de mettre en évidence la formation d'un complexe de transfert de charge de stœchiométrie 1 :1, et de déterminer :

- la constante de stabilité K_{TC} égale à 5.10^3 qui signifie que les conditions choisies sont en faveur de la formation du complexe de transfert de charge.
- La réaction est exothermique et spontanée, se passe avec augmentation de l'entropie :

$$\Delta H^\circ = - 2,45 \text{ kcal/mol} \quad \Delta S^\circ = 15,30 \text{ cal/mol.k} \quad \Delta G^\circ = - 5,15 \text{ kcal/mol}$$

Le travail a été complété par une étude des propriétés statistiques de la méthode du dosage par formation du complexe de transfert de charge du gliclazide, conformément au processus convenu à la CIH. Les résultats obtenus ont révélé :

- l'existence d'une relation linéaire entre la concentration du principe actif et l'absorbance enregistrée avec une liaison globale très significative entre ces deux paramètres.

Les résultats satisfaisants de ces études physicochimique et statistique permettent d'appliquer cette nouvelle méthode de dosage du gliclazide dans les formulations pharmaceutiques moyennant la formation d'un complexe de charge entre le gliclazide et le DDQ.

• **Références:**

1. H. A. Benesi and J. H. Hildebrand, *J. Am. Chem. Soc.* 70, 2703. (1949).
2. R.S. Mulliken . *J. Am. Chem. Soc.* 72 , 600-608. (1950).
3. A.S.N. Murthy, A.P. Bhardwaj, *Spectrochim. Acta* 39A 415. (1983).
4. S.Y. AlQaradawi, E.M. Nour, *Spectrosc. Lett.* 37, 337. (2004)
5. M. Walash, M. Sharaf-EI Din, M. E.-S. Metwalli, and M. Reda Shabana.
Arch Pharm Res Vol 27, No 7, 720-726. (2004).
6. S.Y. AlQaradawi, E.M. Nour, *J. Mol. Struct.* 794,251. (2006)
7. L. Shahada, A. Mostafa, E.M. Nour, H.S. Bazzi, *J. Mol. Struct.* 933. (2009).
8. Moamen S. Refat , A. Elfuluky , Eman Elaeli. *J. Mol. Struct.* 990. 217-226(2011).
9. Moamen S. Refat *J. Mol. Struct.* 985 .380–390. (2011)
10. Abeer A. El-Habeeb , Foziah A. Al-Saif , Moamen S. Refat *J. Mol. Struct.* 1036. 464–477 (2013).
11. Hala H. Eldaroti , Suad A. Gadir , Moamen S. Refat , Abdel Majid A. Adam
Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy 115, 309–323. (2013) .
12. Anthony Stone. *The theory of molecular interaction.* Edition 2. (2013)

