

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université 8 Mai 1945 Guelma



Faculté des Mathématiques de l'Informatique et des Sciences de la Matière
Département des Sciences de la Matière

THÈSE

EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE
DOCTORAT EN SCIENCE

Filière : Chimie

Présentée par

SOLTANI Sara

Intitulée

**Étude physico chimiques des interactions non covalentes
dans les complexes d'inclusion et de transfert de charge des
arylsulfonylurées**

Soutenue le : 08/07/2019

Devant le Jury composé de :

A. SERIDI	Professeur	Univ. de Guelma	Président
M. KADRI	Professeur	Univ. de Guelma	Rapporteur
A. SID	Professeur	Univ. de Oum el Bouaghi	Examinatrice
F. ALI-RACHEDI	MCA	Univ. de Souk Ahras	Examinatrice

Année Universitaire : 2018/2019

"La valeur d'un Homme tient à sa capacité à donner et non à recevoir"

Albert Einstein

Remerciements

Louange à ALLAH le tout puissant de m'avoir accordé autant de patience, courage et force pour mener à terme ce travail qui a été réalisé au sein du Laboratoire de Chimie Physique (LCP) de l'Université 8 Mai 1945, Guelma, Laboratoire de Chimie et Physique: Approche Multi-échelles des Milieux Complexes (LCP-A2MC) de l'Université de Lorraine, Metz, France et au département de chimie théorique de l'Université Jagellonne, Cracovie, Pologne. Mes remerciements vont donc aux responsables de ces structures de m'avoir donné l'opportunité de réaliser ce travail.

Mes remerciements vont principalement à mon directeur de thèse, Monsieur *Mekki KADRI*, Professeur à l'Université de Guelma et le directeur du Laboratoire de Chimie Physique (LCP) pour m'avoir accordé l'opportunité de travailler sur ce sujet et pour m'avoir fait confiance. Je lui suis également reconnaissante pour le temps qu'il m'a accordé, ses qualités pédagogiques et scientifiques, sa disponibilité, ses conseils, et sa franchise.

J'adresse de sincères remerciements à *Dr. Pierre MAGRI* pour m'avoir accueilli chaleureusement au sein du Laboratoire de Chimie et Physique: Approche Multi-échelles des Milieux Complexes (LCP-A2MC) de l'Université de Lorraine, Metz, France et pour tout ce qu'il a fait pour moi. Il m'a toujours impressionné par son savoir et sa façon simple et claire d'expliquer les choses les plus difficiles. Je le remercie pour le temps qu'il m'a accordé, pour sa gentillesse, son aide, son soutien et ses recommandations. J'ai pris un grand plaisir à travailler avec lui.

J'avais la chance de rencontrer Monsieur le *Pr. Marek ROGALSKI* et de travailler avec lui. Le travail avec lui était une opportunité et une grande chance pour moi. Je l'assure de ma profonde gratitude et de mon grand respect pour ses grandes qualités tant humaines que professionnelles et j'aimerais également lui dire vous m'avez énormément aidé et j'apprécie de tout mon cœur votre soutien et vos recommandations. Merci.

Un grand merci à Monsieur *jacek KORCHOWIEC*, Professeur à l'Université Jagellonne, Cracovie, Pologne. J'apprécie beaucoup le travail que vous avez accompli pour m'aider, notamment les calculs DFT pour le complexe GLC- β CD.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance envers Messieurs, *Rafaa OTMANI* et *Seyed-Ali MODARRESSI*, Maîtres de conférences à l'Université de Lorraine, Metz qui n'ont cessé de m'encourager et de me soutenir pendant mes stages.

J'exprime ma profonde et respectueuse gratitude à Monsieur *Achour SERIDI*, Professeur à l'Université de Guelma, qui m'a fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

J'adresse mes vifs et sincères remerciements à Madame *Fahima ALI RACHEDI*, Maître de Conférences A à l'Université de Souk Ahras ainsi qu'à Madame *Assia SID*, professeur à l'université d'Oum El Bouaghi pour l'honneur qu'ils nous ont fait en acceptant d'examiner notre travail et de faire le déplacement à Guelma pour participer au jury.

Mes reconnaissances les plus profondes vont à mes parents, mes sœurs, et mes frères. Votre amour et sacrifice ont dépassé les frontières pour réchauffer mon cœur, et me donner la force pour surmonter les moments les plus difficiles. Maman, Papa, vous m'avez tout le temps accompagné par vos prières, je ne vous remercie jamais assez, c'est grâce à vous que je suis ici, vous m'avez soutenue dans toutes les étapes de ma vie et vous continuez à le faire, vous m'avez donné la force pour toujours aller en avant, vous m'avez appris à surmonter tous les défis, ne jamais désister ou désespérer, à croire, à rêver.

Enfin, j'adresse mes vifs remerciements à tous mes collègues du Laboratoire ainsi qu'à tous mes amis(es) et à tous ceux qui ont participé, de près ou de loin, à la réalisation de ce travail.

Résumé

Le présent manuscrit est une contribution à l'étude de l'interaction du gliclazide d'une part avec la β -cyclodextrine pour la formation des complexes d'inclusion (CI) et d'autre part avec les accepteurs classiques pour la formation des complexes de transfert de charges (CTC).

En solution aqueuse, l'étude spectrophotométrique à 298 K a permis de visualiser l'interaction entre l'hôte et la molécule invitée. La stoechiométrie et les constantes de stabilité et les grandeurs thermodynamiques (ΔH° , ΔS° et ΔG°), et le coefficient de partage $P_{\text{oct/eau}}$, ont été estimés. Les complexes à l'état solide ont été synthétisés et caractérisés par l'analyse, infra rouge à transformer de fourrier (IR-TF). Pour améliorer davantage l'hydrosolubilité l'étude a été élargie pour impliquer les complexes binaires et ternaires qui se forment entre le gliclazide, la β CD en présence de la monoéthanolamine (MEA), la diéthanolamine (DEA) ou de la triéthanolamine (TEA). Pour avoir d'amples renseignements sur l'interaction GLC- β CD, une étude théorique au niveau DFT a été menée. Les énergies d'interaction, les paramètres thermodynamiques du complexe en milieu aqueux ont été calculés et les interactions moléculaires mises en jeu suite à la formation du complexe d'inclusion ont été identifiées.

Le deuxième volet de ce travail est lié à l'étude des complexes de transfert de charge (CTC) de stoechiométrie 1:1 entre le gliclazide et trois accepteurs π (DDQ, TCNE, AP) et un accepteur σ (I_2). En phase liquide de chloroforme à 298 K, l'étude spectrophotométrique UV-vis a permis de déterminer la stoechiométrie des complexes, les constantes de stabilité (K), les coefficients d'extinction molaires (ϵ_{CT}) et les grandeurs thermodynamiques (ΔG° , ΔH° et ΔS°), ainsi que les propriétés spectroscopiques, la force de l'oscillateur (f), le moment dipolaire de transition (μ_{EN}) et le potentiel d'ionisation (I_p). Les limites de détection (LOD) et les limites de quantification (LOQ) sont également rapportées. Les complexes à l'état solide ont été synthétisés et caractérisés par des techniques spectroscopiques, IR-TF, RMN du ^1H et du ^{13}C , et par des techniques thermiques (ATG, ATD, et DSC). Les paramètres cinétiques (ΔG^* , ΔH^* et ΔS^*) ont été calculés à partir des données de décomposition thermique en utilisant la méthode de Coats-Redfern. Des calculs théoriques en utilisant les méthodes DFT, et TD-DFT ont été menés pour le complexe GLC-TCNE. Il est à noter que les résultats obtenus théoriquement sont en parfait accord avec les résultats expérimentaux.

Mots clés : *Complexe, Inclusion, Transfert de Charge, Gliclazide, Modélisation Moléculaire, DFT, TD-DFT, QTAIM.*

Abstract

The present manuscript is a contribution to the study of the interaction of gliclazide on the one hand with β -Cyclodextrin for the formation of inclusion complexes (IC) and on the other hand with conventional acceptors for the formation of charge transfer complexes (CTC).

In aqueous solution, the spectrophotometric study at 298 K allowed to visualize the interaction between the host and the guest molecule. The stoichiometry and the stability constants, the thermodynamic parameters (ΔH° , ΔS° , and ΔG°), and the n-octanol-water partition coefficient, $P_{\text{oct/water}}$ were estimated. The solid-state complexes were synthesized and characterized by Fourier-Transform Infrared Spectroscopy (FTIR). To further improve water solubility the study has been expanded to involve the binary and ternary complexes that form between gliclazide, β CD in the presence of monoethanolamine (MEA), diethanolamine (DEA) or triethanolamine (TEA). The detailed theoretical study at the DFT level concerning molecular interactions within the GLC- β CD complex was performed. Interaction energies and thermodynamic parameters of the host-guest inclusion complex in aqueous environment were calculated and the molecular interactions involved following the formation of the inclusion complex were identified.

The second part of this work is related to the study of charge transfer complexes (CTC) of 1:1 stoichiometry between gliclazide and three π acceptors (DDQ, TCNE, AP) and an acceptor σ (I_2). In a chloroform solution at 298 K, the spectrophotometric UV-vis study made it possible to determine the stoichiometry of the complexes, the stability constants (K), molar extinction coefficients (ϵ_{CT}), standard reaction quantities (ΔG° , ΔH° , and ΔS°), oscillator strength (f), transition dipole moment (μ_{EN}), and ionization potential (I_p). The limits of detection (LOD) and limits of quantification (LOQ) have also been reported. The formed solid CT complexes were also synthesized and characterized using electronic methods, FTIR, ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy, and by thermal methods (ATG, ATD, and DSC). The kinetic parameters (ΔG^* , ΔH^* , and ΔS^*) were calculated from thermal decomposition data using the Coats-Redfern method. Theoretical calculations using the DFT, and TD-DFT methods were performed for the GLC-TCNE complex. The theoretical results obtained were compared with those obtained experimentally and a good agreement was observed.

Key words: *Complex, Inclusion, Charge Transfer, Gliclazide, Molecular Modeling, DFT, TD-DFT, QTAIM.*

ملخص

تعد الأطروحة الحالية مساهمة في دراسة تفاعل الجليكلازيد (GLC) مع β -cyclodextrine (BCD) من جهة لتشكيل معقدات الإدخال (CI) و من جهة أخرى مع المستقبلات التقليدية لتشكيل معقدات نقل الشحنة (CTC).

يدرس الجزء الأول من هذا العمل معقدات الإدخال لجزيء الجليكلازيد مع β -CD. في محلول مائي ، سمحت الدراسة الطيفية في 298 كلفن لتصور التفاعل بين المضيف والجزيء الضيف. تم تقدير نسبة التكافؤ، ثوابت الاستقرار والكميات الديناميكية الحرارية (ΔH° ، ΔS° ، ΔG°) ومعامل تقسيم $P_{oct/water}$. تم تصنيع المعقدات في الحالة الصلبة وتحت تحليل الأشعة تحت الحمراء IR-TF. لمزيد من تحسين قابلية الذوبان في الماء ، تم توسيع الدراسة لتشمل المجمعات الثنائية والثلاثية التي تتشكل بين الجليكلازيد، β CD في وجود مونو إيثانولامين (MEA) ، أودي إيثانولامين (DEA) أو ثلاثي إيثانولامين (TEA). لمزيد من المعلومات حول تفاعل GLC- β CD ، أجريت دراسة نظرية DFT. تم حساب طاقات التفاعل ، وتم حساب الكميات الديناميكية الحرارية للمعقد في وسط مائي وتم تحديد التفاعلات الجزيئية التي تمت بعد تشكيل معقد الإدخال.

يرتبط الجزء الثاني من هذا العمل بدراسة مجمعات نقل الشحنة (CTC) ذات نسبة التكافؤ 1:1 بين الجليكلازيد والمستقبلات π الثلاثة (DDQ ، TCNE ، AP) والمستقبل I_2 . في الحالة السائلة من الكلوروفورم في 298 كلفن، أتاحت دراسة طيفية للأشعة فوق البنفسجية تحديد نسب التكافؤ للمعقدات ، وثوابت الاستقرار (K) ، ϵ_{CT} والكميات الديناميكية الحرارية (ΔH° ، ΔS°)، فضلاً عن الخواص الطيفية وقوة المذبذب (f) وعزم الانتقال ثنائي القطب (μ_{EN}) وإمكانية التأين (I_p). تم أيضاً حساب حدود الكشف (LOD) وحدود الكميات (LOQ). تم تركيب معقدات في الحالة الصلبة وتميزها بالتقنيات الطيفية ، IR-TF، 1H ، ^{13}C RMN، والتقنيات الحرارية (ATG) ، (DSC) و (ATD). تم حساب المعلمات الحركية (ΔG^* ، ΔH^* ، ΔS^*) من بيانات التحلل الحراري باستخدام طريقة Coats-Redfern. وأجريت الحسابات النظرية باستخدام DFT، و TD-DFT للمعقد GLC-TCNE. تجدر الإشارة إلى أن النتائج التي تم الحصول عليها نظرياً في اتفاق تام مع النتائج التجريبية.

الكلمات المفتاحية : معقد الإدخال ، معقد انتقال الشحنة ، جليكلازيد ، النمذجة الجزيئية ، DFT ، TD-DFT ، QTAIM.

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations	i
Liste des figures	iv
Liste des tableaux	vii
INTRODUCTION GENERALE.....	1

Partie I : Synthèse bibliographique

Chapitre 1 : Généralités sur le gliclazide

1.1. Introduction	8
1.2. Description	9
1.3. Mécanisme d'action	11
1.3. Interactions médicamenteuses.....	12

Chapitre 2 : Les Complexes Moléculaires

2.1. Les cyclodextrines.....	15
2.1.1. Bref historique	15
2.1.2. Structure et propriétés des cyclodextrines	15
2.1.3. Utilisation des cyclodextrines.....	18
2.2. Les Complexes d'inclusion	19
2.2.1. Définition.....	19
2.2.2. Formation des complexes d'inclusion	20
2.2.3. Forces de liaisons stabilisant les complexes.....	21
2.2.4. Etude des complexes d'inclusion	24
2.2.4.1. Stœchiométrie	24
2.2.4.2. Thermodynamique de complexes d'inclusion	26
2.2.4.3. Diagrammes de solubilité.....	28
2.3. Les complexes de transfert de charge	30
2.3.1. Modèles théoriques de complexes de transfert de charge	31
2.3.2. Classification des différents donneurs et accepteurs d'électrons.	35
2.3.3. Thermodynamique de réaction de transfert de charge.....	36
2.3.4. Cinétique de dégradation thermique.....	37
2.4. Techniques de caractérisation utilisées	39

Chapitre 3 : Méthodes et Outils Théoriques

3.1. Introduction	44
3.2. L'équation de Schrödinger	44
3.3. Approximation de Born-Oppenheimer.....	45
3.4. Approximation orbitalaire	46
3.5. Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).....	47
3.5.1. Théorèmes de Hohenberg et Kohn	47
3.5.2. Méthodologie Kohn-Sham	48
3.5.3. Différents types de fonctionnelles	49
3.6. La théorie de la fonctionnelle de la densité dépendante du temps (TD-DFT)	52
3.7. La méthode GIAO (Gauge Including Atomic Orbitals).....	53
3.8. Les modèles de solvation	55
3.9. Théorie de l'atome dans la molécule (AIM)	57
3.9.1. Introduction	57
3.9.2. Gradient de la densité et Bassin atomique :	58
3.9.3. Les points critiques	58
3.10. Logiciels utilisés.....	59

Partie II : Résultats et Discussion

Chapitre 4 : Étude des Complexes d'Inclusion

4.1. Introduction	63
4.2. Expérimental	63
4.2.1. Produits chimiques et Instruments.....	63
4.2.2. Préparation des complexes solides	64
4.2.3. Étude de solubilité	64
4.2.4. Mesure du coefficient de partage n-octanol-eau.....	64
4.2.5. Résultats et discussion	65
4.2.5.1. Spectres d'absorption UV des solutions du GLC- β CD	65
4.2.5.2. Spectres IR-TF	66
4.2.5.3. Détermination des constantes de stabilités des complexes	68
4.2.5.4. Grandeurs thermodynamiques de la formation des complexes d'inclusion	70
4.2.5.5. Calcul des concentrations des complexes C1:1 et C1:2.....	72
4.2.5.6. Coefficient de partage octanol-eau	73
4.2.5.7. Effet des aminoalcools sur la solubilité du gliclazide.....	74
4.3. Modélisation moléculaire	77

4.3.1. Méthodologie de calcul	77
4.3.2. Résultats et discussion	80
4.4. Conclusion.....	87

Chapitre 5 : Étude des Complexes de Transfert de Charge

5.1. Introduction	89
5.2. Expérimental	89
5.2.1. Produits chimiques et Instruments.....	89
5.2.2. Procédures analytiques générales	91
5.2.2.1. Titration photométrique.....	91
5.2.2.2. Réalisation des courbes d'étalonnage.....	91
5.2.3. Préparation des complexes solides	92
5.3. Analyses des complexes en milieu liquide.....	92
5.3.1. Spectrophotométrie UV-vis	92
5.3.2. Détermination des constantes de stabilité des complexes de TC	96
5.3.3. Détermination des grandeurs thermodynamiques des complexes de TC.....	97
5.3.4. La linéarité.....	100
5.3.4.1. Limite de détection (LOD) et limite de quantification (LOQ)	100
5.4. Analyses des complexes à l'état solide	101
5.4.1. Infra rouge	101
5.4.2. RMN du ^1H et du ^{13}C	109
5.4.3. Mesures DSC.....	119
5.4.4. Mesures ATG/ATD	124
5.4.5. Paramètres cinétiques	130
5.5. Modélisation moléculaire	132
5.5.1. Méthodologie de calcul	132
5.5.2. UV-vis	133
5.5.4. Vibrations IR	135
5.5.5. RMN du ^1H et du ^{13}C	140
5.6. Conclusion.....	144
CONCLUSION GENERALE.....	147

Liste des Abréviations

SUs	Sulfonylurées
ALS	Acétolactate synthase
MR	Modified-release
GLC	Gliclazide
LD₅₀	Dose létale médiane
K_{ATP}	ATP-sensitive potassium channel
SUR	Sulfonylurea receptor
CHCl₃	Chloroforme
CDCl₃	Chloroforme deutéré
CD	Cyclodextrine
βCD	B-cyclodextrine
G	Guest
H	Host
CI	Complexe d'inclusion
CTC	Complexe de transfert de charge
HOMO	Highest occupied molecular orbital
LUMO	Lowest unoccupied molecular orbital
A	Accepteur
D	Donneur
ψ_E	Fonction d'onde
E_{CT}	L'énergie de transfert de charge
E_i^D	L'énergie d'ionisation du donneur
E^A	L'affinité électronique de l'accepteur
UV-vis	Ultraviolet-visible
IR-TF	Infrarouge à transformée de Fourier
RMN	Résonance magnétique nucléaire
ATG	Analyse thermogravimétrique
ATD	Analyse thermique différentielle
DSC	Differential scanning calorimetry
QM	Quantum mechanics

MM	Molecular mechanics
DFT	Density functional theory
TD-DFT	Time-dependent density functional theory
HF	Hartree–fock
GIAO	Gauge including atomic orbitals
PCM	Polarizable continuum model
IEFPCM	Integral Equation Formalism Polarizable Continuum Model
AIM	Atoms in molécules
QTAIM	Quantum Theory of Atoms In Molecules
NCP	Nuclei critical point
BCP	Bond critical point
RCP	Ring critical point
CCP	Cage critical point
BPL	Bond path length
GBL	Geometric bond length
AA	Aminoalcool
PDB	Program database
MEA	Monoéthanolamine
DEA	Diéthanolamine
TEA	Triéthanolamine
CAS	Chemical abstracts service
P_{oct/eau}	Coefficient de partage
K	Constante de stabilité
A	Absorbance
[βCD]₀	Concentration initiale de βCD
[GLC]₀	Concentration initiale du GLC
ΔH°	La variation d'enthalpie
ΔS°	La variation d'entropie
ΔG°	La variation d'énergie libre
E_{DEF}	Energie de déformation
E_{ES}	Energie électrostatique
E_P	Energie de polarisation
E_{CT}	Energie de transfert de charge

E_{EX}	Energie d'échange
SCCCMS	Self Consistant Charge and Configuration method for subsystems
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
TCNE	Tétracyanoéthylène
AP	Acide picrique
I₂	Diode
ε_{CT}	Coefficients d'extinction molaires
<i>f</i>	Force de l'oscillateur
μ_{EN}	Moment dipolaire de transition
<i>I_p</i>	Potentiel d'ionisation
LOD	Limites de détection
LOQ	Limites de quantification
ICH	Conférence Internationale sur l'Harmonisation
S	L'écart type
Abs	Absorbance

Liste des Figures

<i>Figure</i>	<i>Titre</i>	<i>Page</i>
Figure 1.1	Formule structurale du gliclazide	9
Figure 1.2	Représentation schématique de la cellule β dans le diabète de type 2 et mécanisme d'action des sulfonylurées et des glinides	11
Figure 1.3	L'ORTEP du gliclazide montrant le schéma de numérotation atomique	12
Figure 2.1	Représentation des α -CD (n=6), β -CD (n=7) et γ -CD (n=8)	16
Figure 2.2	Propriété amphiphile des cyclodextrines	18
Figure 2.3	Schéma général de la formation d'un complexe d'inclusion entre une molécule hôte de cyclodextrine et une molécule invitée	20
Figure 2.4	Représentation des différentes stoechiométries des complexes d'inclusion	21
Figure 2.5	Types de diagrammes de solubilité selon la classification de Higuchi et Connors	29
Figure 2.6	Excitations électroniques dans les complexes de transfert de charge	31
Figure 2.7	Diagramme des niveaux d'énergie	34
Figure 3.1	Modèle simplifié de solvation par un continuum fixé par une constante diélectrique	55
Figure 3.2	Représentation de la surface de la cavité dans le modèle	57
Figure 4.1	Spectres d'absorption du GLC (10^{-4} M) contenant différentes concentrations de la β -CD; spectres de 1 à 6: 0 M, 10^{-3} M, 4×10^{-3} M, $8 \cdot 10^{-3}$ M, 10^{-2} M et $2.5 \cdot 10^{-2}$ M	65
Figure 4.2	Tracé de la méthode de job pour les complexes d'inclusion C1:1 et C1:2	66
Figure 4.3	Spectres IR-TF de (1) GLC, (2) β CD, et (3) C1:1, (4) C1:2	67
Figure 4.4	Tracé de Benesi Hildebrand pour (a) complexe GLC- β CD (b) GLC- β CD ₂ à 25°C	70
Figure 4.5	Tracé de Van't Hoff pour les complexes d'inclusion, (a) C1:1, (b) C1:2	71
Figure 4.6	Tracés de (a) [C1:1]/[C1:2] en fonction de $1/[\beta\text{CD}]$ et (b) $[\text{GLC}]_0/[\text{C1:2}]$ en fonction de $1/[\beta\text{CD}]$	73
Figure 4.7	Spectres UV-Vis des mélanges binaire du GLC avec (a) MEA, (b) DEA, (c) TEA à 25°C	75
Figure 4.8	Spectres UV-Vis pour le mélange ternaire du GLC- β CD avec (a) MEA, (b) DEA, (c) TEA à 25°C	75
Figure 4.9	Cycle thermodynamique de la formation des complexes du GLC avec β CD et AA= MEA, DEA ou TEA	76
Figure 4.10	Structures du GLC et de la β CD optimisées par la méthode PM6	78

Figure 4.11	Structures proposées du complexe GLC- β CD pour (a) l'orientation 1 et (b) l'orientation 2	78
Figure 4.12	Energies de complexation des complexes d'inclusion GLC- β CD à différentes positions X (Å) dans le vide pour les deux orientations en utilisant la méthode PM6	81
Figure 4.13	Réarrangement de la densité électronique due à la polarisation mutuelle des réactifs (a, c) et au transfert de charge entre GLC et β CD (b, d). Les panneaux a et b correspondent à CI-1 tandis que c et d à CI-2. Les isosurfaces de P-type sont tracées pour $ \Delta\rho_P(\vec{r}) = 0.002$ alors que les isosurfaces de type CT pour $ \Delta\rho_{TC}(\vec{r}) = 0.001$. Les couleurs rouge (orange) et bleue (cyan) indiquent des changements positifs et négatifs. Pour distinguer GLC de β CD à P-étape l'orange et le cyan sont introduits $[\Delta\rho_P(\vec{r}) = \Delta\rho_P^{GLC}(\vec{r}) + \Delta\rho_P^{\beta CD}(\vec{r})]$	84
Figure 4.14	Les BCPs dans, (a) le complexe CI-1 et (b) le complexe CI-2	85
Figure 5.1	Structures chimiques de (A) gliclazide, (B) DDQ, (C) TCNE, et (D) AP	91
Figure 5.2	Spectres d'absorption du GLC (10^{-4} M) dans le chloroforme avec diverses concentrations de DDQ	93
Figure 5.3	Spectres d'absorption du GLC (10^{-4} M) dans le chloroforme avec diverses concentrations du TCNE	93
Figure 5.4	Spectres d'absorption du GLC (10^{-4} M) dans le chloroforme avec diverses concentrations d'acide picrique	94
Figure 5.5	Spectres d'absorption du GLC (10^{-4} M) dans le chloroforme avec diverses concentrations d'iode	95
Figure 5.6	Courbes de titrage spectrophotométrique pour les complexes GLC-DDQ, GLC-TCNE, GLC-AP et GLC-I ₂ dans le chloroforme	96
Figure 5.7	Représentation de Benesi Hildebrand pour les complexes TC dans le chloroforme à 25°C	97
Figure 5.8	Tracé de Van't Hoff des complexes TC dans le chloroforme	98
Figure 5.9	IR-TF du donneur libre (GLC), DDQ libre, et le complexe de transfert de charge correspondant [(GLC)(DDQ)]	102
Figure 5.10	IR-TF du donneur libre (GLC), TCNE libre, et le complexe de transfert de charge correspondant [(GLCTCNE)]	104
Figure 5.11	IR-FT du donneur libre (GLC), AP libre, et le complexe de transfert de charge correspondant [(GLC) ⁺ (PA) ⁻]	106
Figure 5.12	IR-TF du donneur libre (GLC), et le complexe de transfert de charge correspondant [(GLC) ₂ I ⁺] ⁻ ·I ₃ ⁻	108
Figure 5.13	Déplacement chimiques en RMN du ¹ H pour (A) GLC, et (B) AP	110

Figure 5.14	Déplacements chimiques en RMN du ^{13}C pour (A) GLC, (B) DDQ, (C) TCNE, et (D) AP	110
Figure 5.15	Spectres et déplacements chimiques en RMN du ^1H et du ^{13}C pour le complexe [(GLC)(DDQ)]	112
Figure 5.16	Mécanisme proposé pour la réaction du GLC avec la DDQ	113
Figure 5.17	Spectres et déplacements chimiques en RMN du ^1H et du ^{13}C pour le complexe [(GLCTCNE)]	114
Figure 5.18	Mécanisme proposé pour la réaction du GLC avec le TCNE	115
Figure 5.19	Spectres et déplacements chimiques en RMN du ^1H et du ^{13}C pour le complexe [(GLC) $^+$ (PA) $^-$]	116
Figure 5.20	Mécanisme proposé pour la réaction du GLC avec l'AP	117
Figure 5.21	Spectres et déplacements chimiques en RMN du ^1H et du ^{13}C pour le complexe [(GLC) $_2\text{I}^+$] I_3^-	118
Figure 5.22	Mécanisme proposé pour la réaction de GLC avec l' I_2	119
Figure 5.23	Thermogrammes DSC de (A) GLC, (B) DDQ, (C) [(GLC)(DDQ)]	120
Figure 5.24	Thermogrammes DSC de (A) GLC, (B) TCNE, (C) [(GLCTCNE)]	121
Figure 5.25	Thermogrammes DSC de (A) GLC, (B) AP, (C) [(GLC) $^+$ (AP) $^-$]	122
Figure 5.26	Thermogrammes DSC de (A) GLC, (B) I_2 , (C) [(GLC) $_2\text{I}^+$] I_3^-	123
Figure 5.27	Thermogrammes ATG/ATD de (A) GLC, (B) DDQ, (C) [(GLC)(DDQ)]	125
Figure 5.28	Thermogrammes ATG/ATD de (A) GLC, (B) TCNE, (C) [(GLCTCNE)]	126
Figure 5.29	Thermogrammes ATG/ATD de (A) GLC, (B) AP, (C) [(GLC) $^+$ (PA) $^-$]	128
Figure 5.30	Thermogrammes ATG/ATD de (A) GLC, (B) I_2 , (D) [(GLC) $_2\text{I}^+$] I_3^-	129
Figure 5.31	Courbes de Coats et Redfern (CR) de (A) [(GLC)(DDQ)], (B) [(GLCTCNE)], (C) [(GLC) $^+$ (PA) $^-$], (D) [(GLC) $_2\text{I}^+$] I_3^-	131
Figure 5.32	Les structures proposées du complexe GLCTCNE	133
Figure 5.33	Structure géométrique du S1 optimisée par B3LYP/6-311++G	133
Figure 5.34	Spectres UV-vis Expérimental et simulé du composé S1 dans le chloroforme	134
Figure 5.35	Transitions électroniques calculées et orbitales moléculaires de frontière de la molécule S1	135
Figure 5.36	Spectre IR expérimental et simulé du complexe S1	140
Figure 5.37	Corrélation graphique des déplacements chimiques en RMN du ^1H et du ^{13}C calculées et expérimentaux du composé du titre	143

Liste des Tableaux

<i>Tableau</i>	<i>Titre</i>	<i>Page</i>
Tableau 1.1	Propriétés prédits du gliclazide	10
Tableau 2.1	Principales caractéristiques physico-chimiques des cyclodextrines	17
Tableau 2.2	Modèles d'ajustement non linéaire et linéaire pour la détermination de la stoechiométrie et de la constante d'association d'un complexe d'inclusion	28
Tableau 4.1	Puretés et numéros CAS des produits chimiques utilisés dans ce travail	64
Tableau 4.2	Nombre d'ondes infrarouges (cm^{-1}) et attributions des bandes pour GLC, βCD , C1:1 et C1:2	68
Tableau 4.3	Constantes de stabilité $K_{1:1}$ et $K_{1:2}$, pour les complexes d'inclusion C1:1 et C1:2 à 25°C	69
Tableau 4.4	Grandeurs thermodynamiques des complexes d'inclusion C1:1 et C1:2 à 25°C	71
Tableau 4.5	Valeurs des coefficients de partage du GLC et des complexes C1:1 et C1:2	74
Tableau 4.6	Constantes de stabilité (K) et la variation d'énergie libre (ΔG°) des complexes GLC-AA, GLC- βCD -AA et GLC-AA- βCD à 25°C	77
Tableau 4.7	Décomposition de l'énergie d'interaction pour les structures localisées des complexes d'inclusion au niveau B3LYP/6-31G (d) de la théorie avec correction de Grimme pour la dispersion. Les valeurs entre parenthèses sont les énergies INT calculées sans correction de dispersion. Toutes les valeurs sont en kJ/mol	82
Tableau 4.8	Changement des paramètres thermodynamiques ($T = 298^\circ\text{K}$ and $P = 1 \text{ bar}$) accompagnant l'inclusion de la molécule GLC dans la cavité βCD . ΔE_{ZVC}^0 , ΔE , ΔH , ΔG sont en kJ/mol. ΔS est en kJ/ mol·K. ΔE_{ZVC}^0 est l'énergie d'interaction corrigée par une correction de vibration nulle ($T = 0^\circ\text{K}$)	82
Tableau 4.9	Les paramètres topologiques des liaisons hydrogène analysées, telles que $\rho(\text{BCP})$, $\nabla^2\rho(\text{BCP})$, V_b , et l'ellipticité ε	86

Tableau 5.1	Puretés et numéros CAS des produits chimiques utilisés dans ce travail	90
Tableau 5.2	Les constantes de stabilité (K) des complexes TC du gliclazide à 25°C	97
Tableau 5.3	Grandeurs thermodynamiques des complexes TC du GLC à 25°C	98
Tableau 5.4	Données spectroscopiques des complexes TC du gliclazide	100
Tableau 5.5	Caractéristiques optiques et données statistiques	101
Tableau 5.6	Bandes caractéristiques dans le spectre IR-TF du GLC, DDQ et le complexe [(GLC)(DDQ)]	103
Tableau 5.7	Bandes caractéristiques dans le spectre IR-TF du GLC, TCNE, et le complexe [(GLCTCNE)]	105
Tableau 5.8	Bandes caractéristiques dans le spectre IR-TF du GLC, AP, et le complexe [(GLC) ⁺ (PA) ⁻]	107
Tableau 5.9	Bandes caractéristiques dans le spectre IR-TF du GLC, et le complexe [(GLC) ₂ I ⁺] ⁻ ·I ₃ ⁻	109
Tableau 5.10	Paramètres cinétiques des complexes TC [(GLC)(DDQ)], [GLCTCNE], [(GLC) ⁺ (AP) ⁻], et [(GLC) ₂ I ⁺] ⁻ ·I ₃ ⁻	130
Tableau 5.11	Comparaison entre les excitations électroniques expérimentales et calculées de la molécule S1: E/eV, la force de l'oscillateur (<i>f</i>), λ _{max} (nm) au niveau TD-DFT/CAM-B3LYP/6-311G++(d, p)	134
Tableau 5.12	Fréquences expérimentales et calculées (cm ⁻¹) du composé du titre S1	138
Tableau 5.13	Déplacements chimiques en RMN du ¹ H et du ¹³ C expérimentaux et calculés (toutes les valeurs en ppm par rapport au TMS) du composé du titre	142

INTRODUCTION GENERALE

La complexation moléculaire constitue la base de la vie. Ainsi les phénomènes tels que la catalyse enzymatique, la réplication des acides nucléiques, le stockage de l'information génétique, la réponse immunologique et le transport moléculaire induisent tous des mécanismes de complexation entre différentes molécules. Les complexes sont des associations intermoléculaires de molécules ou d'ions de substrat et de ligand qui sont maintenus ensemble par des liaisons covalentes coordonnées assez fortes ou par des forces non covalentes relativement faibles telles que des liaisons hydrogènes, des forces de van der Waals, des interactions électrostatiques, des forces dipolaires ou des interactions hydrophobes [1].

La chimie de synthèse basée uniquement sur la liaison covalente ne peut pas générer de grands complexes ayant la capacité de répondre à des stimuli physiques et/ou chimiques. Jusqu'à il y a quelques années, ce type de chimie se concentre sur l'étude des interactions covalentes avec l'idée d'obtenir de nouvelles molécules. La capacité des biomolécules, en tant que protéines ou acides nucléiques, à reconnaître sélectivement et à se lier à d'autres espèces pour former des complexes plus grands est un élément clé de la chimie. Par conséquent, un intérêt croissant est apparu dans les processus mimiques impliquant la reconnaissance mutuelle de deux molécules au moyen de la formation d'unions non covalentes entre elles. Dans le but de réaliser des nouveaux objectifs, une nouvelle discipline est apparue: la chimie supramoléculaire [2,3], dédiée à l'étude, la conception et la synthèse de structures moléculaires liées entre elles par des interactions non covalentes.

J.-M. Lehn a défini la chimie supramoléculaire comme suit: «chimie de l'union des molécules par les liaisons intermoléculaires» [3], «chimie au-delà des molécules» ou «chimie des liaisons non covalentes». Par conséquent, le terme supramoléculaire introduit par J.M. Lehn [4] en 1978 désigne les ensembles ordonnés de molécules qui restent liés par diverses interactions de nature non covalente.

Les interactions non covalentes jouent un rôle constitutif dans la science des relations intermoléculaires. Les processus d'assemblage chimique et biologique, orchestrés par une liaison non covalente, sont dirigés par des expressions élégantes d'un comportement collectif à l'échelle moléculaire [5]. Dans la nature, ces interactions constituent le fondement du processus de vie lui-même, l'articulation de la fonction ultime, à la fois mécanique et cognitive. En chimie de synthèse, les interactions entre sous-unités moléculaires conçues de manière rationnelle conditionnent l'assemblage d'agrégats nanoscopiques dotés de fonctions

ciblées. La recherche dans ce domaine s'inspire de tout, des mécanismes fondamentaux de la fonction aux caractéristiques structurales des systèmes biologiques [3, 6-21].

Une compréhension claire et une description précise de la totalité des interactions entre les molécules sont essentielles pour le développement de la chimie supramoléculaire, en particulier l'élucidation des mécanismes des fonctions biologiques et le développement de nouvelles applications synthétiques dans la catalyse, la science des matériaux et la médecine [22].

De nombreuses classes de molécules peuvent former des complexes par des interactions non covalentes. Ces dernières années, l'accent a été mis sur les cyclodextrines en tant qu'agents complexants (à savoir des ligands) et en tant que solubilisant dans les produits pharmaceutiques. Chaque année, les cyclodextrines font l'objet de plus de 3000 articles de recherche et de plus de 1500 brevets [23].

Aussi parmi les complexes qui reposent sur des interactions non covalentes, on trouve les complexes de transfert de charge (CTC). Cette complexation revêt une grande importance dans les réactions chimiques, y compris l'addition, la substitution, la condensation, les systèmes biochimiques et biologiques [24-26]. En outre, la complexation par transfert de charge revêt une importance non négligeable dans de nombreuses applications et de nombreux domaines, tels que dans les matériaux optiques non linéaires, les matériaux électriquement conducteurs, la chimie de surface, les photocatalyseurs, le stockage d'énergie solaire, les semi-conducteurs organiques et l'étude de processus redox [27-32].

L'objectif de notre travail a donc été d'étudier les interactions non covalentes dans les complexes d'inclusion (CI) et de transfert de charge (CTC) du gliclazide.

Cette molécule a fait l'objet d'importants travaux, telle que l'étude de ses interactions avec les macromolécules (les cyclodextrines et les polymères) [33-38], les interactions avec les protéines et les enzymes [39-43], d'autres médicaments entraînant des interactions médicamenteuses [44, 45], et sa capacité de former des complexes organométalliques [46-48]. Bien que les discussions sur les complexes organiques de transfert de charge (CTC) du gliclazide soient rares dans la littérature, il faut noter que les propriétés des complexes de transfert de charge (CT) formés dans la réaction des accepteurs d'électrons avec des donneurs contenant des atomes d'azote, de soufre et d'oxygène revêtent une importance croissante ces dernières années [49-61].

La réaction de complexation du gliclazide (GLC) avec la bêta-cyclodextrine (β CD) a été étudiée expérimentalement à l'état solide dans plusieurs travaux [33-37]. Les méthodes les plus efficaces (malaxage et co-précipitation) peuvent conduire à la complexation complète.

Les produits de la réaction sont des complexes C1:1 ou C1:2 en fonction du rapport molaire GLC/ β CD. Malgré la richesse de la littérature concernant l'élaboration et la caractérisation de ces complexes, les études thermodynamiques de la réaction de complexation du GLC avec la β CD font encore défaut.

L'un des objectifs de premier axe est d'établir les grandeurs thermodynamiques de la formation de complexes C1:1 et C1:2 dans des solutions aqueuses. Les mesures UV-vis des solutions de GLC- β CD effectuées ont permis de déterminer les constantes de stabilité.

Ensuite, l'étude théorique détaillée a été réalisée, basée sur la modélisation des interactions moléculaires au sein du complexe GLC- β CD (C1:1). La décomposition de l'énergie d'interaction, les énergies libres de liaison et les paramètres thermodynamiques du complexe d'inclusion hôte-invité en milieu aqueux ont été calculés. Les études préliminaires ont été effectuées à un niveau théorique semi-empirique, PM6 et ont été ré-optimisées à un niveau théorique supérieur, (DFT/B3LYP/6-31G*). Les interactions mises en jeu dans la complexation ont été analysées par la méthode AIM.

L'étude expérimentale a été complétée par la détermination du coefficient de partage n-octanol-eau ($P_{\text{oct/eau}}$) afin d'estimer la biodisponibilité du complexe.

La formation du complexe GLC- β CD₂ augmente la quantité de β CD₂ dans le produit. Il est possible de réduire la formation de GLC- β CD₂ en ajoutant un troisième composant à une solution binaire GLC- β CD. Il a été démontré que certaines molécules peuvent améliorer de manière significative la complexation hôte-invité impliquant des CD [62]. Les alcools et les aminoalcools ont souvent été utilisés dans cette vue [62-67]. Dans cette étude, trois aminoalcools, AA, ont été utilisés: monoéthanolamine (MEA), diéthanolamine (DEA) et triéthanolamine (TEA). Les mesures UV-vis des solutions de GLC- β CD-AA ont fourni des spectres d'absorption qui ont été utilisés pour établir les constantes de liaison des complexes binaires, GLC-AA et ternaires GLC- β CD-AA.

Le second axe concerne l'étude des interactions (TC) entre le GLC comme un donneur avec la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ), le tétracyanoéthylène (TCNE), l'acide picrique (AP) en tant qu'accepteurs π , ou l'iode I₂, accepteur σ . L'analyse des complexes dans une solution de chloroforme par spectrophotométrie a permis de déterminer la stœchiométrie, les constantes de stabilité (K), les coefficients d'extinction molaires (ϵ_{CT}) et les grandeurs thermodynamiques (ΔG° , ΔH° et ΔS°), ainsi que les propriétés spectroscopiques, la force de l'oscillateur (f), le moment dipolaire de transition (μ_{EN}) et le potentiel d'ionisation (I_p). Les limites de détection (LOD) et les limites de quantification (LOQ) ont été rapportées et sont conformes aux directives de la Conférence Internationale sur

l'Harmonisation (ICH) [68]. Les complexes à l'état solide ont été synthétisés et caractérisés par la spectroscopie IR-TF, RMN du ^1H et du ^{13}C , et par analyses thermiques TGA/DTA et DSC. En outre les résultats des calculs DFT et TD-DFT sur le complexe GLC-TCNE ont été rapportés. Les propriétés électroniques et les énergies HOMO et LUMO ont été déterminées pour le complexe optimisé. Les spectres théoriques UV-visible, IR, RMN du ^1H et du ^{13}C ont été comparés à ceux obtenus expérimentalement.

Ainsi, ce manuscrit s'articule en deux grandes parties :

La première partie « *Synthèse Bibliographique* » de ce manuscrit se décline en trois chapitres. Un bref rappel bibliographique sur le gliclazide, fait l'objet du **premier chapitre**. Des généralités sur les cyclodextrines, les complexes d'inclusion, et les complexes de transfert de charge constituent le **deuxième chapitre**. Le **troisième chapitre** est consacré pour l'essentiel, à de brefs rappels des différents concepts et outils théoriques que nous avons utilisé.

La deuxième partie intitulée « *Résultats et Discussion* » rassemble principalement les résultats et les différentes discussions. Le **quatrième chapitre** présente les différents résultats obtenus pour l'étude des complexes d'inclusion, tandis que le **cinquième chapitre** présente les différents résultats obtenus pour l'étude des complexes de transfert de charge.

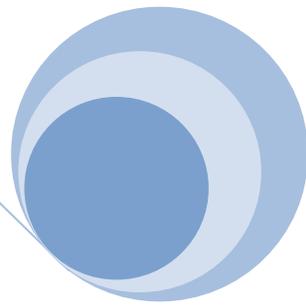
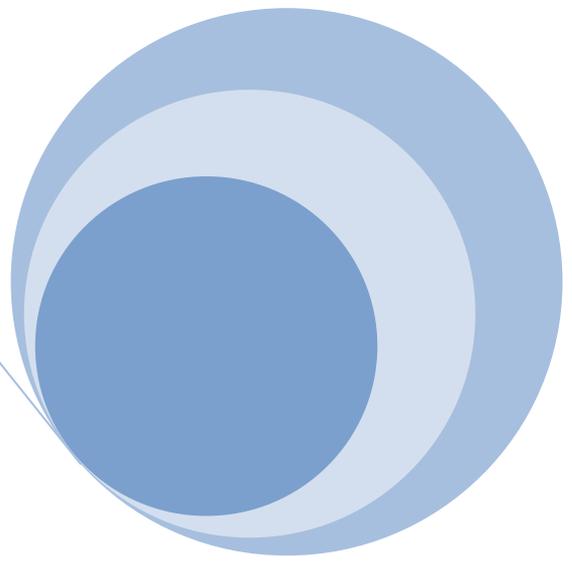
Le manuscrit se termine par une conclusion générale et une annexe qui regroupe les articles publiés.

Références

- [1] F. Charbonnier «Synthèses, Etudes Structurales et Propriétés de Complexation d'Uréido-Oligosaccharides Supramoléculaires » thèse de doctorat, Université Henri Poincaré, Nancy I, **1999**.
- [2] J. M. Lehn, *Supramolecular Chemistry. Concepts and Perspectives*, VCH: Weinheim ed., Germany, **1995**.
- [3] J. W. Steed; J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, John Wiley & Sons: West Sussex ed., UK, **2000**.
- [4] J. M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **27**, **1988**, 89–112.
- [5] H. J. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **48**, **2009**, 3924–3977.
- [6] F. Vögtle, *Supramolecular Chemistry: An Introduction*, Wiley ed., New York, **1993**.
- [7] G. V. Oshovsky, D. N. Reinhoudt, W. Verboom, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, **46**, 2366–2393.
- [8] P. D. Beer, P. A. Gale, D. K. Smith, *Supramolecular Chemistry*, Oxford University Press ed., Oxford, **1999**.
- [9] H. J. Schneider, A. Yatsimirski, *Principles and Methods in Supramolecular Chemistry*, Wiley ed., Chichester, **2000**.
- [10] Y. Inoue, G. Gokel, M. Dekker, *Cation Binding by Macrocycles* New York, **1990**.
- [11] M. Kruppa, B. König, *Chem. Rev.*, **106**, **2006**, 3520–3560.
- [12] R. Paulini, K. Müller, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**, **2005**, 1788–1805.
- [13] E. A. Meyer, R. K. Castellano, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **42**, **2003**, 1210–1250.
- [14] R. W. Saalfrank, H. Maid, A. Scheurer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**, **2008**, 8794–8824.
- [15] L. R. Nassimbeni, *Acc. Chem. Res.*, **36**, **2003**, 631–637.
- [16] C. A. Hunter, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**, **2004**, 5310–5324.
- [17] H. J. Schneider, *Chem. Soc. Rev.*, **23**, **1994**, 227–234.
- [18] H. J. Schneider, A. K. Yatsimirsky, *Chem. Soc. Rev.*, **37**, **2008**, 263–277.
- [19] H. Gohlke, G. Klebe, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **41**, **2002**, 2645–2676.
- [20] R. R. Arvizo, A. Verma, V. M. Rotello, *Supramol. Chem.*, **17**, **2005**, 155–161.
- [21] D. H. Williams, E. Stephens, D. P. O'Brien, M. Zhou, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **43**, **2004**, 6596–6616.
- [22] C. Estarellas Martín «Theoretical and Experimental Study of Cooperativity Effects in Noncovalent Interactions» thèse de doctorat, Université des îles Baléares, Espagne, **2012**.
- [23] T. Loftsson, *Int. J. Pharm.*, **531**, **2017**, 276–280.
- [24] T. Roy, K. Datta, M.K. Nayek, A.K. Mukharjee, M. Banerjee, B.K. Seal, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **2**, **1999**, 2219–2223.
- [25] D.K. Roy, A. Saha, A.K. Mukherjee, *pectrochim. Acta A.*, **61**, **2005**, 2017–2022.
- [26] A.M. Slifkin, *Charge-Transfer Interaction of Biomolecules*, Academic Press, New York, **1971**.
- [27] F. Yakuphanoglu, M. Arslan, *Solid State Commun.*, **132**, **2004**, 229–234.
- [28] F. Yakuphanoglu, M. Arslan, *Opt. Mater.*, **27**, **2004**, 29–37.

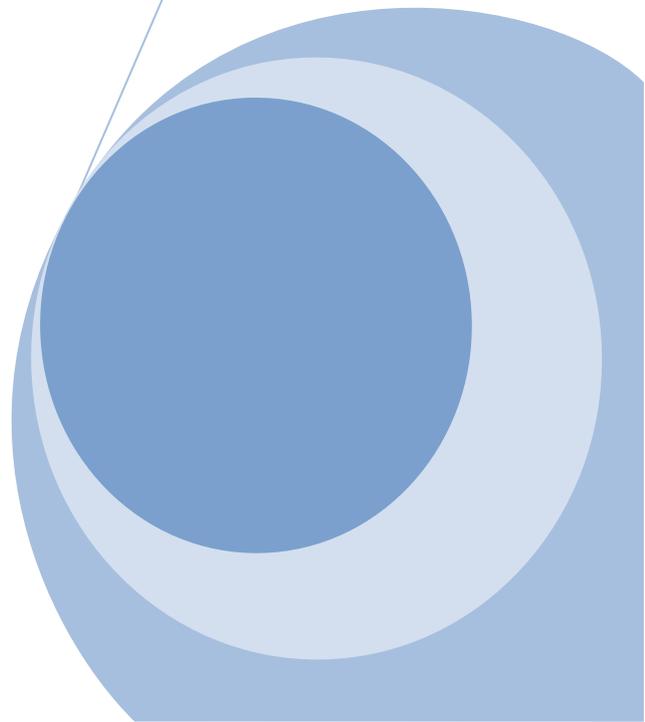
- [29] F. Yakuphanoglu, M. Arslan, M. Kucukislamoglu, M. Zengin , *Sol. Energy.*, 79, **2005**, 96–100.
- [30] S.M. Andrade, S.M.B. Costa, R.J. Pansu, *Colloid Interface Sci.*, 226, **2000**, 260–268.
- [31] R. Jakubiak, Z. Bao, L. Rothberg, *Synth. Met.*, 114, **2000**, 61–64.
- [32] A. Eychmuller, A.L. Rogach, *Pure Appl. Chem.*, 72, **2000**, 179–188.
- [33] C.S. Winters, P. York, P. Timmins, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 5, **1997**, 209–214.
- [34] J.R. Moyano, M.J. Arias-Blanco, J.M. Ginés, F. Giordano, *Int. J. Pharm.*, 148, **1997**, 211–217.
- [35] J.R. Moyano, M.J. Arias-Blanco, J.M. Ginés, F. Giordano, *Int. J. Pharm.*, 157, **1997**, 239–243.
- [36] M.J.A Arias-Blanco, J.R. Moyano, J.I.P Martinez, J.M. Gines, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 18, **1998**, 275–279.
- [37] Y. Ozkan, T. Atay, N. Dikmen, A. Isimer, H.Y. Aboul-Enein, *Pharm. acta Helv.*, 74, **2000**, 365–370.
- [38] M. Barzegar-Jalali, H. Valizadeh, M.R. Siah Shadbad, K. Adibkia, G. Mohammadi, A. Farahani, Z. Arash, A. Nokhodchi, *Powder Technol.*, 197, **2010**, 150–158.
- [39] S.B.G. Basiaga, D.S. Hage, *J. Chromatogr. B.*, 878, **2010**, 3193–3197.
- [40] R. Matsuda, J. Anguizola, K.S. Joseph, D.S. Hage, *Anal. Bioanal. Chem.*, 401, **2011**, 2811–2819.
- [41] Y. Yao, W.W. Han, Y. Zhou, Z.S Li, Q. Li, X.Y. Chen, D.F Zhong, *Eur. J. Med. Chem.*, 44, **2009**, 854–861.
- [42] S.K. Mastan, K.E. Kumar, *Int J Diabetes Mellit*, 2, **2010**, 56–60.
- [43] H. Banu, N. Renuka, G. Vasanthakumar, *Biochimie.*, 93, **2011**, 1028–1036.
- [44] C.M Sultanpur, S. Satyanarayana, N.S Reddy, K.E Kumar, S. Kumar, *J Young Pharm.*, 2, **2010**, 152–155.
- [45] H. Yao, J. Feng, Q. Zheng, Y. Wei, S. Wang, W. Feng, *Life Sci.*, 161, **2016**, 60–68.
- [46] G.G. Mohamed, S.M. Abdallah, M.M.I. Nassar, M.A. Zayed, *Arab. J. Chem.*, 2, **2009**, 109–117.
- [47] B.K. Sharma, S.A. Iqbal, O. Prakash, *Chem Materials Res.*, 3, **2013**, 18–27.
- [48] M. G. Abd El-Wahed, S. M. El-Megharbel, M. Y. El-Sayed, Y. M. Zahran, M. S. Refat, M.A. Al-Omar, A.M, Naglah, *Russ. J. Gen. Chem.*, 86, **2016**, 391–399.
- [49] M. Shukla, N. Srivastava, S. Saha, *J. Mol. Struct.* 2012, 1021, 153 M. Shukla, N. Srivastava, S. Saha, *J. Mol. Struct.*, 1021, **2012**, 153–157.
- [50] M. Ting, N.J.S. Peters, *J. Phys. Chem. A*, 113, **2009**, 11316–11317.
- [51] M.S. Refat, H.A. Saad, A.M.A. Adam, *J. Mol. Struct.*, 995, **2011**, 116–124.
- [52] E.M. Nour, S.Y. Alqaradawi, A. Mostafa, E. Shams, H.S. Bazzi, *J. Mol. Struct.*, 980, **2010**, 218–224.
- [53] L. Brault, E. Migianu, A. Néguesque, E. Battaglia, D. Bagrel, G. Kirsch , *J. Med. Chem.*, 40, **2005**, 757–763.
- [54] E.M. Nour, M.S. Refat, *J. Mol. Struct.*, 994, **2011**, 289–294.
- [55] M.S. Refat, A. Elfalaky, E. Elesh, *J. Mol. Struct.*, 990, **2011**, 217–226.

- [56] D.A. Jose, A.D. Shukla, G. Ramakrishna, D.K. Palit, H.N. Ghosh, A. Das, *J. Phys. Chem. B*, 111, **2007**, 9078–9087.
- [57] A.S. AL-Attas, M.M. Habeeb, D.S. AL-Raimi, *J. Mol. Struct.*, 928, **2009**, 158–170.
- [58] A.A. Fakhro, H.S. Bazzi, A. Mostafa, L. Shahada, *Spectrochim. Acta A*, 75, **2010**, 134–141.
- [59] S. Sadeghi, E. Karimi, *Chem. Pharm. Bull.*, 54, **2006**, 1107–1112
- [60] F.L. Zhao, B.Z. Xu, Z.Q. Zhang, S.Y. Tong, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 21, **1999**, 355–360.
- [61] A.S. Amin, A.M. El-Beshbeshy, *Microchim. Acta*, 137, **2001**, 63–69.
- [62] M.J. Mora, M.R. Longhi, G.E. Granero, *Eur. J. Med. Chem.*, 45, **2010**, 4079–4088.
- [63] J. Van Stam, S. De Feyter, F. C. De Schrywer, C.H. Evans, *J. Phys. Chem.*, 100, **1996**, 19959–19966.
- [64] X. Shen, M. Belletete, G. Dourocher, *Langmuir*, 13, **1997**, 5830–5836.
- [65] Y. Inoue, K. Yamamoto, T. Wada, S. Everitt, X. M. Gao, Z.J. Hou, S.K. Jiang, H.M. Wu, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 2, **1998**, 1807–1816.
- [66] H. Yang, C. Bohne, *J. Phys. Chem.*, 100, **1996**, 14533–14539.
- [67] G.M. Escandar, *Spectrochim. Acta A*, 55, **1999**, 1743–1752.
- [68] International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonisation Tripartite Guideline, Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology: Q2 (R1), Complementary Guideline on Methodology dated 06 November **1996**, London, incorporated in November 2005.



Partie I

Synthèse Bibliographique





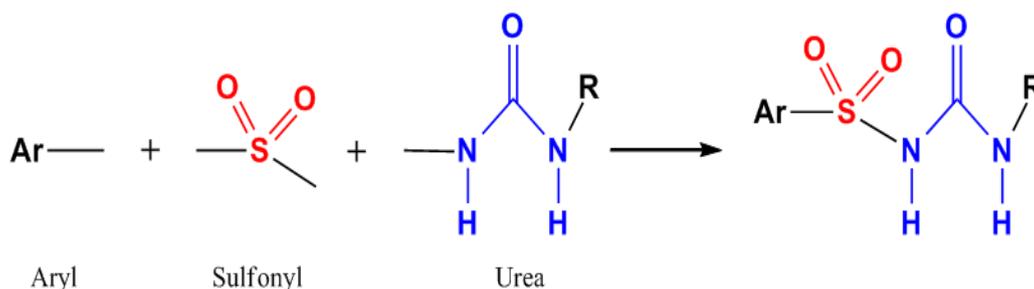
Chapitre 1

Généralités sur le Gliclazide



1.1. Introduction

Les sulfonylurées (SUs) ont été découvertes en 1942 par le chimiste Marcel Janbon et ses collaborateurs [1]. Les SUs sont une classe de composés comportant un groupe sulfonyle lié à un groupe urée (carbamide). Ils sont aussi appelés *sulfamides hypoglycémiants*, et sont une classe d'antidiabétiques utilisés dans le suivi du diabète sucré de type 2.



Les sulfonylurées peuvent également avoir une action herbicide, en inhibant l'acétolactate synthase (ALS) responsable de la croissance végétale [2].

Les SUs ont été introduites en clinique dans les années 1950 [3]. La famille des sulfonylurées comprend divers composés les molécules de première génération (chlorpropamide, tolbutamide, acéthohexamide), présentant plusieurs effets indésirables et peu souvent prescrites, et celles de deuxième génération (glyburide, glipizide, glimépiride, gliclazide) [4]. Les parties Ar et R de cette structure générale fournissent un caractère lipophile alors que le fragment -SO₂-NH-CO-NH- est hydrophile. Tous ces groupes fonctionnels sont nécessaires à l'activité, mais les groupes lipophiles Ar et R expliquent les différences de puissance (liaison au récepteur SUR), de métabolisme, de durée et de voies d'élimination [5].

Parmi les sulfamides hypoglycémiantes cités, le *Gliclazide* a été choisi pour mener notre étude.

Le gliclazide est administré par voie orale dans le traitement du diabète de type 2 et il a une durée d'action de 12 à 24 h. Parce que ses effets sont moins prolongés que ceux du chlorpropamide ou du glibenclamide, il peut être plus approprié pour les patients âgés qui sont sujets à une hypoglycémie avec des sulfonylurées à plus long terme.

La dose initiale habituelle est de 40 à 80 mg par jour, augmente progressivement, si nécessaire, jusqu'à 320 mg par jour. Les doses de plus de 160 mg par jour sont administrées en deux doses fractionnées. Un comprimé à libération modifiée (modified-release MR) est

également disponible et la dose initiale habituelle est de 30 mg une fois par jour et augmentée si nécessaire jusqu'à un maximum de 120 mg par jour [6,7].

1.2. Description

1.2.1. Noms chimiques systématiques

1-(Hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-[(4-méthylphényl) sulfonyl] urea [8].

1.2.2. Noms collectives

Diamicron; Dramion [9].

1.2.3. Noms exclusives

Gliclazide; Gliclazidum; Gliklatsidi; Gliklazid; Gliklazidas; Glyclazide [10].

1.2.4. Formules

Formule empirique, poids moléculaire, numéro CAS [8]

$C_{15}H_{21}N_3O_3S$	323.4 g/mol	21187-98-4
-----------------------	-------------	------------

La figure 1.1 présente la formule structurale du gliclazide [8]

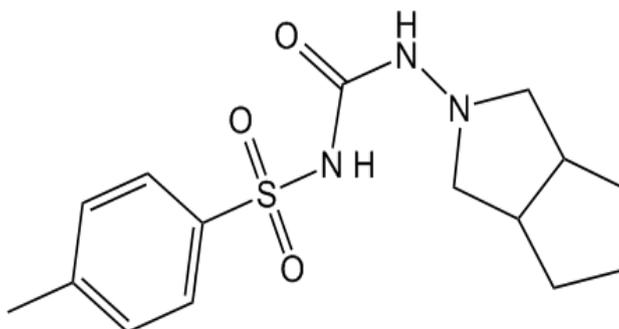


Figure 1.1 formule structurale du gliclazide.

1.2.5. Analyse élémentaire

C 55.71%, H 6.54%, N 12.99%, O 14.84%, S 9.91% [11].

1.2.6. Apparence et propriétés

Une poudre blanche. Pratiquement insoluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'alcool, peu soluble dans l'acétone et facilement soluble dans le dichlorométhane [10]. Le tableau 1.1 présente les principales propriétés du gliclazide.

Tableau 1.1 : Propriétés prédits du gliclazide (d'après [12])

Propriété	Valeur
Solubilité dans l'eau (Hydrosolubilité)	0.19 g/L
LogP	2.6
pKa	5.8
Charge physiologique	-1
Compte d'accepteur d'hydrogène	4
Nombre de donneurs d'hydrogène	2
Surface polaire	78,51 Å ²
Nombre de liaisons rotatives	2
Réfractivité	83.88 m ³ · mol ⁻¹
Polarisabilité	34,22 Å ³
Nombre de sonneries	3
Biodisponibilité	1

1.2.7. Toxicité

LD₅₀ = 3000 mg / kg (par voie orale chez la souris). Le gliclazide et ses métabolites peuvent s'accumuler chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique et/ou rénal grave. Les symptômes de l'hypoglycémie incluent: vertiges, manque d'énergie, somnolence, maux de tête et transpiration [12].

1.2.8. Caractéristiques physiques

➤ Comportement de fusion

Le gliclazide est un solide cristallin qui présente un point de fusion d'environ 163-169°C [9].

➤ Diffraction des rayons X monocristallin

Les monocristaux du gliclazide appropriés pour l'analyse aux rayons X ont été obtenus par évaporation lente de la solution méthanoïque à température ambiante. Les données de

rayons X ont été rapportées par Parvez et al. [13] Gliclazide cristallise dans le groupe $P21/n$ et appartient au système monoclinique avec les dimensions de cellules suivantes: $a = 10.8326 \text{ \AA}$, $b = 14.3281 \text{ \AA}$, $c = 10.976 \text{ \AA}$, et $\beta = 107.02$ degrés, $V = 1628.9 \text{ \AA}^3$. La densité mesurée du cristal est de $1,319 \text{ mg/m}^3$. Les données de rayons X (figure 1.2) ont également révélé une molécule discrète avec des dimensions moléculaires normales et que les deux noyaux fusionnés à cinq chaînons adoptent une conformation enveloppante. Les molécules sont liées en chaînes par des liaisons hydrogène intermoléculaires impliquant les atomes d' amino-H avec les atomes de sulfonyle et de carbonyle [11].

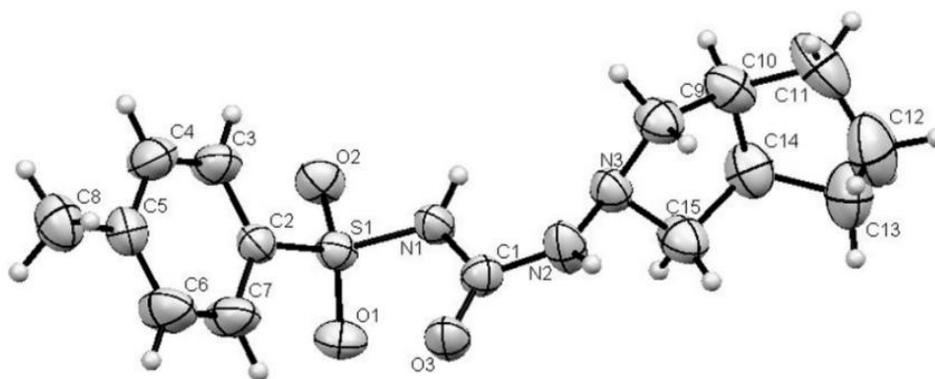


Figure 1.2 L'ORTEP du gliclazide montrant le schéma de numérotation atomique.

1.3. Mécanisme d'action

Les SUs stimulent l'insulinosécrétion en potentialisant les effets du glucose sur la cellule β [14]. En administration aiguë, les SUs stimulent l'insulinosécrétion basale et induite par le glucose chez l'animal, l'homme non diabétique et le diabétique de type 2 par voie orale et intraveineuse. Administrés au long cours, leur effet est diphasique.

Après une augmentation initiale, l'insulinémie revient après plusieurs semaines ou mois aux valeurs préthérapeutiques, alors que la glycémie s'est abaissée ou normalisée [15].

Cette évolution ne traduit pas un épuisement de l'effet stimulant, mais témoigne de la diminution de l'effet insulino-stimulant propre de l'hyperglycémie [16] et d'une possible action extrapancréatique des SUs, par amélioration de l'insulino-sensibilité hépatique et musculaire. Cet effet s'opère soit par un impact direct post-récepteur [17], soit par un effet indirect par levée du phénomène de gluco-toxicité. Les SUs stimulent l'insulino-sécrétion en se liant à un récepteur membranaire spécifique ou SUR1 (figure 1.3), exprimé sur la membrane des cellules β [18]. Ce récepteur est associé au canal potassique dépendant de l'ATP ou K_{ATP} . Les canaux K_{ATP} (KIR6.1 et KIR6.2) couplent le métabolisme cellulaire et le

potentiel membranaire. Le récepteur des SUs est une sous-unité régulatrice nécessaire à l'activation des canaux potassiques. La fixation des SUs aux récepteurs SUR ferme les canaux K_{ATP} , ce qui entraîne une dépolarisation de la membrane plasmique, l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants, l'entrée du calcium, l'exocytose des grains et la libération d'insuline (figure 1.3).

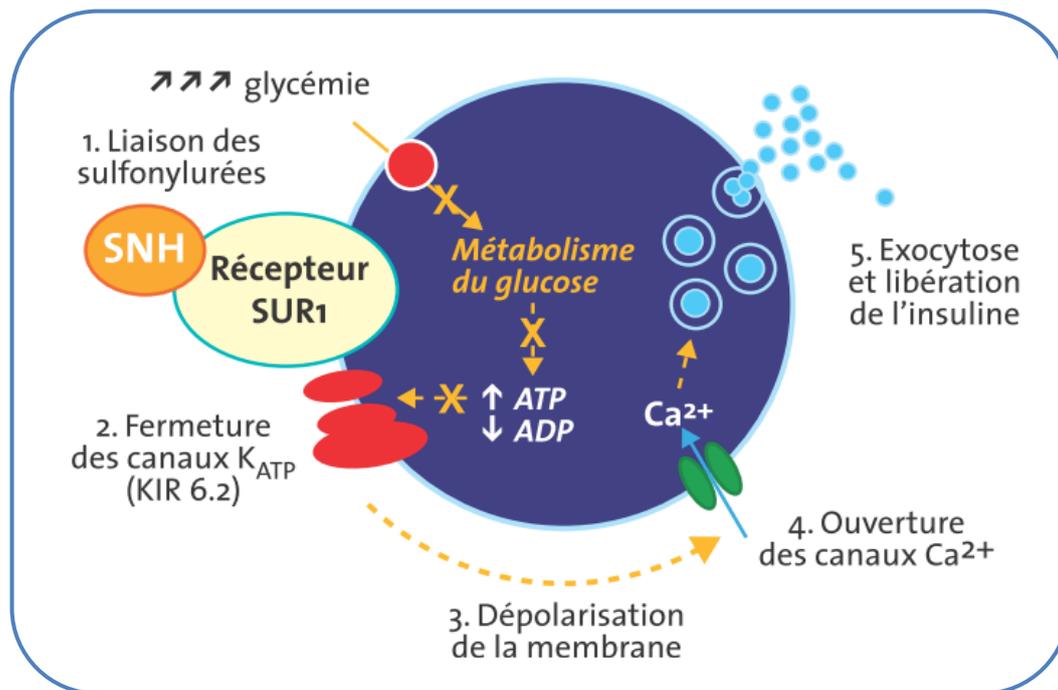


Figure 1.3 : Représentation schématique de la cellule b dans le diabète de type 2 et mécanisme d'action des sulfonyles et des glinides (d'après D. Sherifali et al. [19]).

1.4. Interactions médicamenteuses

On sait que les diurétiques thiazidiques aggravent l'état diabétique. Il faut donc faire preuve de prudence lors de l'administration de diurétiques thiazidiques chez les patients traités par le gliclazide. Le contrôle de la glycémie peut également être affecté négativement en cas d'interaction entre le gliclazide et les barbituriques, les glucocorticoïdes ou les œstrogènes.

L'effet hypoglycémiant du gliclazide peut être potentialisé par l'insuline, les biguanides, les sulfonamides, les salicylates, les dérivés de la coumarine, le chloramphénicol, les inhibiteurs de la monoamine oxydase, les β -bloquants, l'oxyphénbutazone, la phénylbutazone, le clofibrate, le clofibrate, la cimetidine et l'éthanol.

L'intoxication alcoolique aiguë potentialise l'action hypoglycémique des agents sulfonyles. Des réactions de type disulfirame avec rougeur caractéristique du visage, maux

de tête lancinants, vertiges, tachypnée, tachycardie ou angina pectoris peuvent également survenir. L'abus chronique d'alcool peut entraîner une augmentation du métabolisme des médicaments à base de sulfonylurée, ce qui raccourcit la demi-vie plasmatique et la durée d'action [11].

Il peut y avoir une interaction entre le gliclazide et l'un des traitements suivants étudiés par Kosaka [20]:

- Inhibiteurs de l'ECA (par exemple, énalapril)
- L'alcool
- Anticoagulants (par exemple, warfarine, héparine)
- Antifongiques azolés (par exemple, Miconazole, clotrimazole)
- Barbituriques (par exemple, phénobarbital, thiopental)
- β -bloqueurs (par exemple, métoprolol, propranolol)
- Chlorpromazine
- Clarithromycine
- Corticostéroïdes (par exemple, la prednisone)
- Danazol
- Disopyramide
- Diurétiques (par exemple, thiazidiques, furosémide)
- Fibrates (par exemple, le fénofibrate)
- Antagonistes des récepteurs H₂ (par exemple, la ranitidine, la famotidine, la cimétidine)
- Inhibiteurs de la monoamine oxydase (par exemple, sélégiline, phénelzine)
- L'acide nicotinique
- Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (par exemple, Ibuprofène, naproxène)
- Contraceptifs oraux
- Autres médicaments antidiabétiques (insuline, metformine, par exemple)
- Phénylbutazone
- probénécide
- Salbutamol
- Salicylates (par exemple, acide acétylsalicylique)
- Terbutaline
- Médicaments contre la tuberculose (par exemple, l'isoniazide, l'éthambutol).

Références

- [1] M. Janbon, J. Chaptal, A. Vedel, J Schaap, Montpellier Med, 441, **1942**, 21–22.
- [2] <https://fr.wikipedia.org/wiki/Sulfonylur%C3%A9e>
- [3] A. J. Garber, Metformin. Dans : Lippincott Williams & Wilkins, rédacteurs. Diabetes Mellitus. A fundamental and clinical text. Philadelphia, **2004**, p. 1123–38.
- [4] C. Sirois, Pharmactuel, 39, **2006**, 76–84.
- [5] J. Deruiter, drugs that alter insulin action: The sulfonylurea oral hypoglycemic agents; Endocrine Pharmacotherapy Module, Spring, **2003**.
- [6] J.E.F. Reynold (Ed.), Martindale: The Extra Pharmacopeia, 32nd ed., Royal Pharmaceutical Society, London, **1999**, p. 320.
- [7] European Pharmacopoeia, Monograph, seventh ed., The Council of Europe, Strasbourg, **2008**, pp. 2096–2097.
- [8] British Pharmacopoeia, Monograph: Medicinal and Pharmaceutical Substances, vols. I and II, Medicines & Health Products Regulatory Agency, UK, **2013**, pp. 1022–1023.
- [9] A.C. Moffat, D. Ossleton, B. Widdop (Eds.), Clark's Analysis of Drugs and Poison, third ed., Pharmaceutical Press, London, **2004**, p. 640.
- [10] J.E.F. Reynold (Ed.), Martindale: The Extra Pharmacopeia, 32nd ed., Royal Pharmaceutical Society, London, **1999**, p. 320.
- [11] F.A.M. Al-Omary, Gliclazide, Profiles of Drug Substances, Excipients, and Related Methodology, chapter three, Elsevier Inc, Volume 42, **2017**.
- [12] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/gliclazide#section=Substances>
- [13] M. Parvez, M.S. Arayne, M.K. Zaman, N. Sultana, Gliclazide, Acta Crystallogr. C, 55, **1999**, 74–75.
- [14] P. Feiffer, M A. Diabetes Care, 7, **1984**, 25–34.
- [15] H.J. Bodansky, S. Medback, A.G. Cudworth, L.H. Rees, R.S. de Silva, Diabetes Metab, , 8, **1982**, 319–322.
- [16] K. Kosaka, T. Kuzuya, Y. Akanuma, R. Hagura, Diabetologia, 18, **1980**, 23–28.
- [17] G. Ward, L.C. Harrison, J. Proietto, P. Aitken, A. Nankervis, Diabetes, 34, **1985**, 241–245.
- [18] F.M. Ashcroft, F.M. Gribble, Diabetologia, 42, **1999**, 903–919.
- [19] D. Sherifali, K. Nerenberg, E. Pullenayegum, J.E. Cheng, H.C. Gerstein, Diabetes Care, 33, **2010**, 1859–1864.
- [20] K. Kosaka, Y. Hirata, Y. Akanuma, J Jpn Diabetes Soc, 26, **1983**, 531–540.



Chapitre 2

Les Complexes Moléculaires



2.1. Les cyclodextrines

Une cyclodextrine (dite parfois cycloamylose) est une molécule-cage ou cage moléculaire d'origine naturelle qui permet d'encapsuler diverses molécules [1]. Les cyclodextrines se rencontrent aujourd'hui dans un grand nombre de produits agroalimentaires et pharmaceutiques et sont donc l'objet de nombreuses recherches scientifiques.

2.1.1. Bref historique

Les cyclodextrines (CD), également appelées dextrans de Schardinger ou cycloamyloses, ont été isolées la première fois par Villiers [2] en 1891. Il met en évidence deux produits ayant des propriétés physico-chimiques proches de la cellulose (l' α - et la β -cyclodextrine).

En 1903, Schardinger [3] a isolé le premier microorganisme (*Bacillus macerans*) capable de former la cyclodextrine glucosyl transférase (CGTase), l'enzyme permettant la dégradation de l'amidon en cyclodextrine. Celle-ci reste à ce jour la source d'enzyme la plus fréquemment utilisée pour produire les cyclodextrines [4].

La structure cyclique de cyclodextrines a été décrite par Freudenberg et al [5] en 1936. Ils ont publié la description et la préparation des deux oligosaccharides cycliques (α - et β -CD) ainsi que de la γ -cyclodextrine en 1948 [6]. En 1957, French [7] découvre les cyclodextrines de (9 et 10 unités de glucose) et Thomas et Stewart [8] en 1965 les cyclodextrines de (11 et 12 unités de glucose). Les études de French [9] établissent la structure chimique exacte, les dimensions, la masse moléculaire des différentes cyclodextrines et la nature des liaisons. Cramer [10] découvre que la forme toroïdale des molécules de cyclodextrine leur permet d'accueillir d'autres molécules à l'intérieur de leur cavité.

2.1.2. Structure et propriétés des cyclodextrines

2.1.2.1. Structure

Les cyclodextrines sont des oligosaccharides cycliques non réducteurs constitués généralement de 6 à 12 motifs de glucose de conformation 4C_1 reliés entre eux par des liaisons $\alpha(1\rightarrow4)$. Les trois cyclodextrines les plus rencontrées comportent 6, 7 et 8 unités glucosidiques, et sont nommées respectivement α -, β - et γ -cyclodextrine. Il existe de nombreuses nomenclatures pour ces composés : ainsi la β -cyclodextrine peut être désignée par les termes β -dextrine de Schardinger, cyclomaltoheptaose, cycloheptaglucone, cycloheptaamylose ou encore cyclo- $\alpha(1\rightarrow4)$ -glucoheptaoside.

Les cyclodextrines ont attiré l'attention des chercheurs grâce à leurs propriétés spécifiques qui sont principalement dues à leurs structures uniques. Ces molécules se présentent sous une forme conique tronquée dont les dimensions varient selon le nombre d'unités de glucose. La face la plus étroite est constituée par les groupements hydroxyles primaires (un par glucose en position C₆) alors que les groupements hydroxyles secondaires (en position C₂ et C₃) sont situés à l'opposé sur la partie large de la couronne (figure 2.1).

La proximité des deux types d'hydroxyles secondaires conduit à la formation de liaisons hydrogène intramolécule, et ce d'une unité de glucose à une autre. De telles liaisons conduisent à une stabilisation du macrocycle. Ce phénomène est particulièrement important dans le cas de la β -CD.

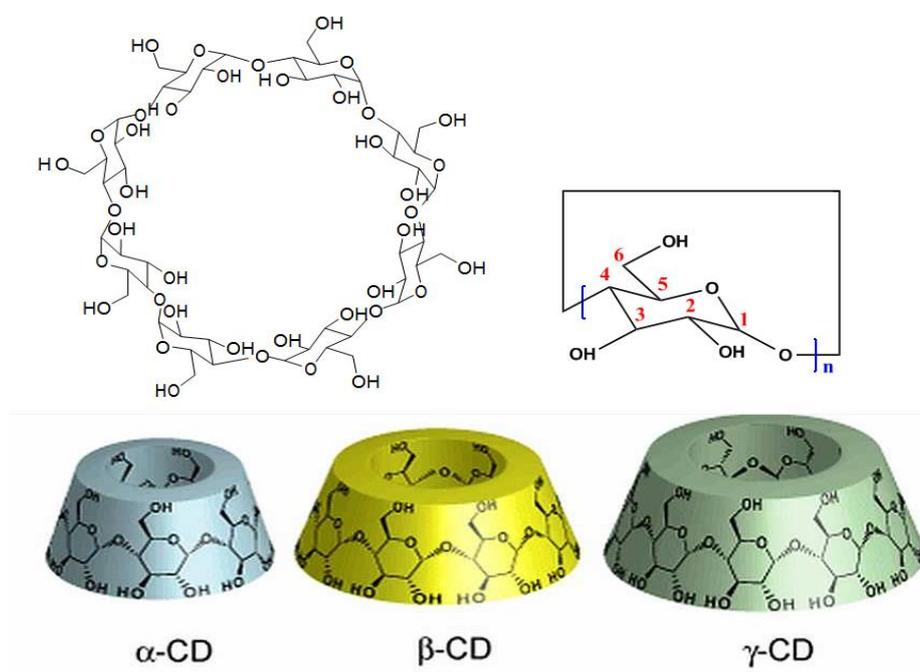


Figure 2.1 Représentation des α -CD (n=6), β -CD (n=7) et γ -CD (n=8).

Les cyclodextrines se présentent sous une forme cristalline blanche. Leurs dimensions et certaines caractéristiques physico-chimiques [11] sont présentées dans le tableau 2.1.

Tableau 2.1: Principales caractéristiques physico-chimiques des cyclodextrines.

	α -CD	β -CD	γ -CD
Nombre d'unités 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	1135	1297
Diamètre externe (nm)	1.46±0.04	1.54±0.04	1.75±0.04
Hauteur (nm)	0.79±0.01	0.79±0.01	0.79±0.01
Diamètre de la cavité (nm)	0.47–0.53	0.60–0.65	0.75–0.83
Volume de la cavité (nm ³)	0.174	0.262	0.472
Solubilité dans l'eau (g/L à 25°C)	145	18.5	232
pKa à 25°C	12.3	12.2	12.1
[α] _D à 25°C	150±0.5	162.5±.5	177.4±0.5

Pour plusieurs raisons (prix, disponibilité, approbation, diamètre de cavité...), la β -CD est la plus couramment employée et représente au moins 95% de la production de cyclodextrines.

2.1.2.2. Propriétés

Le caractère hydrophile de l'extérieur du cône (figure 2.2) est dû à la présence des groupements hydroxyles alors que l'existence des protons H₃ et H₅ et des ponts osidiques à l'intérieur du macrocycle confère à la cavité un caractère apolaire. La surface hydrophile fournit une relativement bonne solubilité dans l'eau et la cavité produit un environnement favorable pour une molécule hydrophobe.

Dès lors, la caractéristique la plus intéressante des cyclodextrines est certainement leur capacité à former des composés d'inclusion [12]. Les cyclodextrines sont en effet capables d'accueillir dans leur cavité une molécule, dite « invité » ou « substrat ». L'invité est maintenu à l'intérieur de la cavité par des forces non covalentes de type interactions hydrophobes, électrostatiques, de van der Waals, liaisons hydrogène.

D'un point de vue géométrique, l'inclusion va dépendre de la taille relative de la cavité de la cyclodextrine par rapport à la taille de la molécule invitée : si l'invité est de taille trop importante, il ne pourra pas pénétrer à l'intérieur de la cavité de la cyclodextrine, par contre, si sa taille est trop petite, il aura peu d'interactions avec la cyclodextrine. L'effet stérique joue donc un rôle important dans le phénomène de complexation. Aussi, l' α -CD complexe plus facilement des petites molécules comme des chaînes aliphatiques, la β -CD peut complexer les

composés aromatiques ou les hétérocycles et la γ -CD s'accommode de grandes molécules comme les macrocycles et les stéroïdes.

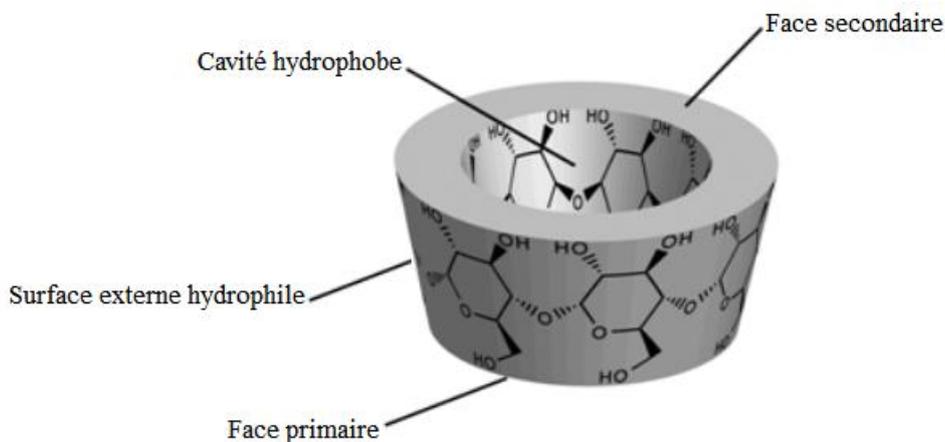


Figure 2.2 Propriété amphiphile des cyclodextrines.

2.1.3. Utilisation des cyclodextrines

De nombreuses applications, qui utilisent la capacité de complexation des CDs avec un grand nombre de molécules invitées organiques, sont décrites dans la littérature, parmi celles-ci :

2.1.3.1. Domaine pharmaceutique

Beaucoup de travaux montrent les nombreuses applications possibles des cyclodextrines comme excipient. L'utilisation des cyclodextrines a pour but d'améliorer la solubilité des molécules faiblement hydrosolubles, permettant, ainsi, une délivrance rapide et massive du principe actif ; ce qui accroît sa biodisponibilité [13,14]. En plus de la solubilité et de la disponibilité biologique, les cyclodextrines procurent une meilleure stabilité à beaucoup de molécules [15].

Les principales CDs utilisées à l'heure actuelle par l'industrie pharmaceutiques sont les β -CD natives ou modifiées. La plupart des médicaments à base de CDs sont administrés par voie orale (comprimés, sirops...) [13,16].

2.1.3.2. Cosmétique

Les principaux avantages des CDs dans ce secteur sont la stabilisation, le relargage, la protection et la distribution des arômes [17,18].

2.1.3.3. En chimie catalytique et analytique

- Catalyseurs chimiques efficaces (augmentation du taux de conversion).
- Modèles d'enzymes artificielles.
- En raison de leurs effets stériques, les CDs jouent un rôle significatif dans des processus biocatalytiques en augmentant l'énantio-sélectivité.
- En chromatographie démontrant un potentiel élevé pour la séparation chirale (HPLC, électrophorèse capillaire) [16,17].

2.1.3.4. Industrie alimentaire

Dans l'industrie alimentaire, les cyclodextrines sont utilisés comme stabilisants pour les arômes et pour améliorer le goût et masquer les odeurs désagréables, mais aussi pour enlever le cholestérol des produits d'origines animales comme les œufs et les produits laitiers [19].

2.1.3.5. Agriculture

L'inclusion des insecticides, fongicides, herbicides dans les CDs, peut protéger ces substances de la décomposition rapide par la lumière, l'oxygène, ce qui permet la prolongation des effets de ces produits et/ou leurs utilisations à plus faibles doses [20].

2.1.3.6. Textile

- Eliminer ou masquer l'odeur indésirable.
- Renforcer la prise des colorants par le tissu et par la suite réduire la quantité des colorants perdus lors du lavage [17].

2.2. Les Complexes d'inclusion

2.2.1. Définition

Un complexe d'inclusion est une espèce chimique constituée par l'association de deux ou plusieurs molécules. La molécule hôte est capable d'inclure la molécule invitée dans sa cavité, ce qui donne une encapsulation stable sans formation de liaison covalente pour le but d'améliorer la solubilité, la stabilité ou la biodisponibilité des molécules invitées [21].

2.2.2. Formation des complexes d'inclusion

La formation des complexes d'inclusion (figure 2.3) peut se produire aussi bien en solution qu'à l'état solide. Un complexe d'inclusion est la résultante d'une multitude d'interactions mettant en jeu la CD, l'invité et le solvant visant à acquérir l'état thermodynamique le plus stable [22].

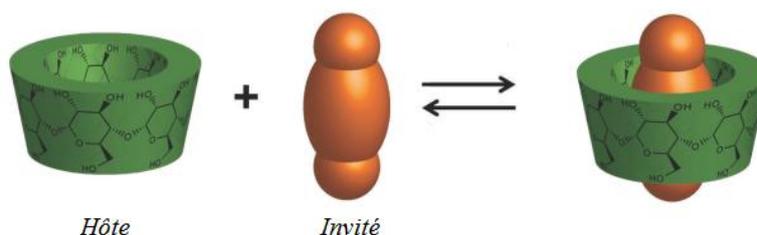


Figure 2.3 Schéma général de la formation d'un complexe d'inclusion entre une molécule hôte de cyclodextrine et une molécule invitée.

En solution, la cavité de CD est occupée par des molécules d'eau. Cela crée un état énergétique défavorable du fait des interactions polaire-apolaire. Les molécules d'eau sont donc facilement remplacées par des molécules moins polaires. De plus, l'invité hydrophobe dissout au préalable dans l'eau a une préférence la cavité des CDs. La formation d'un complexe d'inclusion CD/invité peut être décrite en 5 étapes [23].

1. Les molécules d'eau sont libérées de la cavité de la CD suite au rapprochement de l'invité de la CD. En conséquence, le degré de liberté des molécules d'eau expulsées augmente du fait de la diminution des interactions et du nombre de liaisons hydrogène avec la cavité.
2. L'invité hydrophobe se débarrasse de la couche d'hydratation qui l'enveloppe.
3. L'invité pénètre et occupe la cavité de CD formant ainsi un complexe d'inclusion stabilisé par des interactions de Van der Waals, interactions hydrophobes et/ou par des liaisons hydrogène.
4. Les molécules d'eau libres se réarrangent et forment des liaisons hydrogène entre elles.
5. La structure de l'eau est restaurée autour de l'invité non complexé.

L'exemple le plus simple et le plus fréquent est l'obtention d'un complexe hôte/invité de stoechiométrie 1:1. Des complexes de structure et stoechiométrie plus compliqués (2:1, 1:2, 2:2) peuvent également être obtenus [24] (figure 2.4).

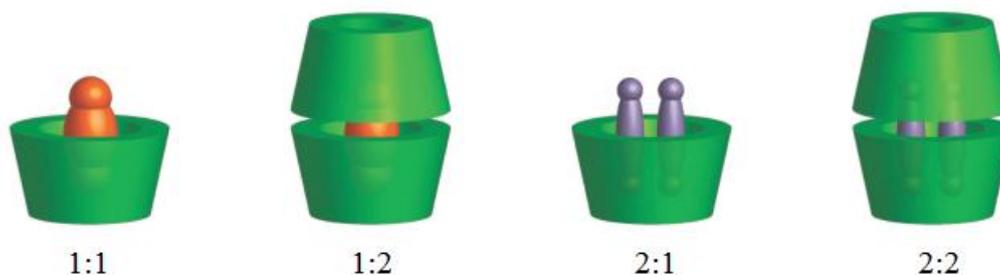


Figure 2.4 Représentation des différentes stoechiométries des complexes d'inclusion.

En 1978, Komiyama et Bender furent les premiers à observer et interpréter que l'inclusion d'un invité dans une molécule hôte s'accompagnait d'un gain d'enthalpie et d'une perte d'entropie. Plus l'invité pénètre dans la cavité de la CD, plus la stabilité du complexe est importante ainsi que la variation d'enthalpie. Ce phénomène est d'autant plus vrai que l'invité est apolaire. Le gain d'enthalpie a été expliqué comme suit [22,25] :

1. La formation de liaisons faibles de type Van der Waals entre l'hôte et l'invité.
2. La formation de liaisons hydrogène entre l'invité encapsulé et la CD.
3. La libération des molécules d'eau ayant une énergie élevée lors de la complexation.
4. La libération de l'énergie de tension du macrocycle de la CD lors de la formation du complexe.

En 1982, Szejtli [26] explique le gain d'enthalpie par l'arrivée spontanée de l'invité dans la cavité de la CD, expulsant ainsi les molécules d'eau hors de la cavité. En outre, il considère que bien que les liaisons de Van der Waals et hydrogène jouent un rôle majeur dans la complexation, ces liaisons restent faibles pour conférer à elles seules une stabilité suffisante au complexe. Il a donc rapporté la présence d'interactions stériques entre la CD et l'invité [26].

2.2.3. Forces de liaisons stabilisant les complexes.

Les calculs de mécanique quantique d'association de petites molécules suggèrent qu'il existe 5 composantes majeures de l'énergie d'interaction intermoléculaire. Il est intéressant de noter que l'interaction hydrogène n'est pas une composante énergétique séparée. Elle est reproduite dans les 5 composantes énergétiques, bien que l'énergie électrostatique soit la contribution la plus importante à cette complexation [27].

2.2.3.1. Energie électrostatique.

Le noyau et le nuage des électrons sont considérés comme une charge atomique centrée (*atomic point charge*), représentant ainsi une distribution de charges dans la molécule. L'intensité et la direction de l'interaction électrostatique entre 2 molécules A et B (ou 2 parties d'une même molécule) peuvent être représentées par le moment dipolaire M_n tel que :

$M_n = \sum_{i=1} q_i r_{i,n}$ où q_i représente les charges atomiques individuelles, r_i le vecteur de l'origine des coordonnées du système à l' $i^{\text{ème}}$ charge et n les axes x, y et z.

L'énergie électrostatique entre les molécules A et B (ou 2 parties d'une même molécule) sera calculée comme la somme des interactions entre les paires des charges atomiques centrées grâce à la loi de Coulomb :

$$E_{el} = \sum_{i=1}^{N_A} \sum_{j=1}^{N_B} \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \quad (1)$$

où q représente la charge atomique de l'atome, r la distance séparant 2 atomes et N_A et N_B le nombre de charges centrées. L'énergie d'interaction entre deux distributions de charges est une série infinie qui inclut les interactions charge-charge, charge-dipôle, dipôle-dipôle, dipôle-quadrupôle, quadrupôle-quadrupôle, etc [27].

2.2.3.2. Energie de répulsion

En mécanique moléculaire, la faible diminution d'une distance interatomique provoque une forte augmentation de l'énergie. Bien que ce terme de répulsion soit souvent reproduit sous la forme $\frac{A}{R^n}$ ($n = 9$ ou 12) où R représente la distance entre les 2 molécules et A une constante qui dépend des types d'atomes, les calculs de mécanique quantique montrent que la répulsion diminue de façon exponentielle avec la distance entre les atomes [27].

2.2.3.3. Energie de polarisation

Lorsque deux molécules se rapprochent l'une de l'autre, il existe une redistribution de charge dans chaque molécule. L'énergie d'interaction associée à cette redistribution de charge est attractive et est appelée énergie de polarisation. Par exemple, si une molécule a une polarisabilité α placée dans un champ électrique E , l'énergie de polarisation s'écrira :

La formule correspondant à l'interaction dipôle-dipôle induite entre 2 molécules polaires nous donnera :

$$E_{pol} = -\frac{1}{2} \frac{\alpha_1 \mu_2^2 + \alpha_2 \mu_1^2}{R^6} \quad (2)$$

Où μ est le moment dipolaire de la molécule, α la polarisabilité et R la distance entre les deux molécules [27].

2.2.3.4. Energie de transfert de charge

Lorsque deux molécules interagissent, une faible quantité d'électrons circulent de l'une vers l'autre. Par exemple, dans l'équilibre géométrique d'un dimère linéaire de molécules d'eau $\text{H-O-H} \cdots \text{OH}_2$, la molécule d'eau accepteuse de protons a transféré environ $0.05 e^-$ à la molécule d'eau donneuse de protons [28]. L'énergie attractive associée à ce transfert de charge est appelée énergie de transfert de charge.

2.2.3.5. Attraction-dispersion

Il existe une force attractive entre les paires d'atomes appelée dispersion-attraction [29]. Aucune des autres forces attractives (électrostatique, polarisation, transfert de charge) ne peut expliquer l'attraction atomique des gaz rares (He, Ar, Ne, Kr, Xe) (par exemple lors de la condensation à faible température). Les gaz rares sont polarisables même s'ils n'ont pas de moment dipolaire permanent. Il existe des attractions dipôle-dipôle instantanées dans lesquelles la présence de distribution de charges asymétriques d'une molécule induit une distribution de charges asymétriques sur l'autre molécule tel que: $\delta^- \text{He} \cdots \delta^+ \text{He}$. Cette attraction appelée dispersion-attraction, force de London ou attraction de van der Waals, est dépendante de la polarisabilité et du nombre d'électrons de valence des molécules interagissant. Cette énergie varie en $1/r^6$ où r est l'interaction interatomique. La différence entre cette interaction et l'énergie de polarisation, c'est que cette dernière implique uniquement des molécules déjà polaires interagissant avec une autre molécule polaire ou apolaire [27].

2.2.4. Etude des complexes d'inclusion

Les cyclodextrines sont capables de former des complexes d'inclusion avec de nombreux composés tels que des sels inorganiques, des gaz, des molécules organiques, des molécules organométalliques, des polypeptides...

Selon la nature de la cyclodextrine et de l'invité, un complexe d'inclusion possède des propriétés propres comme sa stœchiométrie, sa constante d'association et sa structure spatiale.

2.2.4.1. Stœchiométrie

La méthode des variations continues ou méthode de Job [30,31] est utilisée pour déterminer la stœchiométrie des complexes d'inclusion avec les cyclodextrines. La formation d'un complexe d'inclusion impliquant une molécule du composé à inclure (G) et n cyclodextrines (CD) sera décrite par :



La constante d'association du complexe d'inclusion sera alors décrite par :

$$K_a = \frac{[G : CD_n]}{[G][CD]^n} \quad (3)$$

Avec : $[G : CD_n]$ = concentration en complexe.

$[G]$ et $[CD]$ concentrations en G et CD libre dans le mélange.

Soient $[G]_t$ et $[CD]_t$ les concentration totales en G et CD dans l'échantillon, on peut écrire les relations suivantes :

$$[G] = [G]_t - [G : CD_n] \quad (4)$$

$$[CD] = [CD]_t - n[G : CD_n] \quad (5)$$

La méthode des variations continues, ou méthode de Job impose 2 conditions :

- Concentrations initiales des solutions mères utilisées identiques.
- mélange des deux solutions à volume constant.

Ceci se traduit par :

$$[G]_t + [CD]_t = M \quad (6)$$

Avec M = la concentration totale de mélange.

$$r = [G]_t / ([G]_t + [CD]_t) \quad (7)$$

Avec r = la proportion molaire de la molécule invitée ($0 < r < 1$)

Les concentrations en espèces libres peuvent alors être déduites des relations suivantes :

$$[G] = rM - [G : CD_n] \quad (8)$$

$$[CD] = M(1-r) - n[G : CD_n] \quad (9)$$

La concentration en complexes $[G : CD_n]$ est donc une fonction de r et elle passe par un maximum lorsque la dérivée $d[G : CD_n]/dr$ est nulle. La dérivation des équations (3), (8) et (9) par rapport à r conduit aux relations suivantes :

$$[CD] \cdot d[G]/dr + n \cdot [G] \cdot d[CD]/dr = 0 \quad (10)$$

$$d[G]/dr = M \quad (11)$$

$$d[CD] = -M \quad (12)$$

Ces trois équations peuvent être combinées en une seule :

$$[CD] = n[G] \quad (13)$$

En utilisant les équations (8),(9) et (13), on parvient à une solution unique et la concentration maximale en complexe est obtenue pour $r = 1/(1+n)$.

Cette relation ne dépend ni de la constante d'association K_a , ni de la valeur concentration M .

Pour l'étude des complexes d'inclusion, on est en échange rapide par rapport au temps d'observation. On peut écrire la relation suivante :

$$P_{(G)obs} [G]_t = P_{(G)c} [G : CD_n] + P_{(G)f} [G] \quad (14)$$

Où P_{obs} , P_f , et P_c représentent, respectivement, la valeur du paramètre observé et ses valeurs à l'état libre et dans le complexe pur. Dans toutes les études suivantes, on ne considérera que des variations de paramètres observés avec les conventions suivantes :

$$\Delta P_{obs} = P_{obs} - P_f \quad (15)$$

$$\Delta P_c = P_c - P_f \quad (16)$$

L'équation (12) devient :

$$\Delta P_{(G)c} [G : CD_n] = \Delta P_{(G)obs} [G]_t \quad (17)$$

$\Delta P_{(G)obs}$, étant proportionnel à $[G : CD_n]$, c'est donc une fonction de r . Le tracé de la fonction $f(r) = \Delta P_{(G)obs} [G]_t$ doit alors passer par un maximum pour $r = 1/(1+n)$ et permettre de

déterminer n . On peut effectuer la même démarche pour le composé $[CD]$ et confirmer ainsi la stœchiométrie.

Cette méthode est appliquée en UV, en fluorescence, en RMN, où le paramètre p est respectivement l'absorbance, l'intensité de fluorescence ou la variation de déplacement chimique. En RMN, la détermination de n se fait par l'enregistrement d'une série des spectres ^1H en 1D puis on suit les variations des déplacements chimiques des protons de CD ou de la molécule invitée qui doivent se déplacer avec le changement des concentrations de CD et de G .

Soient :

δ_1 : le déplacement chimique d'un proton de la molécule invitée (ou de CD) libre.

δ_c : le déplacement chimique de ce même proton dans le mélange $G : CD$.

$$\Delta \delta_{obs} = \delta_1 - \delta_c \quad (18)$$

Alors, en rapportant $\Delta \delta_{obs} \times [G]_0$ (ou $[CD]_0$) en fonction de r , on obtient une courbe en forme de cloche centrée sur une valeur r_{max}

Où $[G]_0$: Concentration initiale de la molécule incluse.

$[CD]_0$: Concentration initiale de la cyclodextrine.

d'après r_{max} , on peut déterminer n ,

par exemple, si $r_{max} = 0.5$

$$r_{max} = 1/(1+n) = 0.5$$

donc

$n = 1$

Donc, on peut dire qu'il ya formation d'un complexe d'inclusion de type 1:1 [32].

2.2.4.2. Thermodynamique de complexes d'inclusion

a) Détermination de la constante d'association

La détermination de la stœchiométrie dans l'interaction hôte-invité est fortement corrélée avec l'estimation de la constante d'association. À l'exception de la méthode de Job qui donne des indications uniquement sur la stœchiométrie des complexes d'inclusion, la procédure suivante est appliquée pour toutes les autres méthodes. Plusieurs stœchiométries sont supposées et les données expérimentales sont adaptées aux modèles linéaires ou non

linéaires correspondants [33]. La description de tous ces modèles et de leurs différentes applications est donnée dans des ouvrages et revues très connus [34,35]. Par conséquent, nous présenterons plus en détail dans le tableau 2.2 la formule principale utilisée dans l'analyse des données expérimentales spectrales, sans les déductions correspondantes. En partant des équations des équilibres chimiques supposés, l'idée générale est de suivre les changements d'une propriété expérimentale (P_{obs}) directement corrélée à la concentration de la première espèce ou de la nouvelle espèce formée, lors de l'addition progressive de l'hôte. La fonction $P_{obs} = f(C_i, \text{paramètres})$, où C_i représente la concentration à l'équilibre de l'espèce i , est appelée isotherme de liaison. En ce qui concerne le tracé de Job, cette propriété peut être l'absorbance (A), le rendement quantique de fluorescence ou l'émission de fluorescence (Φ ou F), l'ellipticité (θ) ou le déplacement chimique RMN ($\Delta\delta$). A partir de l'isotherme de liaison, les équations correspondant à certains linéaires largement utilisés (équations 19, 20, 23) [36,37] et non linéaires (équations 21, 22, 24–27) [38,39] les modèles sont donnés dans le tableau 2.2.

b) Les grandeurs thermodynamiques

Les grandeurs thermodynamiques; l'enthalpie (ΔH_R), l'entropie (ΔS_R) et l'enthalpie libre (ΔG_R) liée à la formation des complexes et ont été évaluées à partir de relation :

$$\ln K = -\frac{\Delta H_R}{RT} + \frac{\Delta S_R}{R} \quad (28)$$

Où :

R : Constante des gaz parfait ($R=8.413 \text{ J/mol.K}$) ;

T : Température en Kelvin ;

K : Constante de stabilité des complexes ;

Cette expression présente la variation des constantes de stabilité en fonction de l'inverse des températures « $\ln K = f\left(\frac{1}{T}\right)$ », les valeurs de ΔH_R et ΔS_R sont calculées à partir de ce graphe.

Selon la relation de *Van'tHoff* [40] on peut calculer la valeur d'enthalpie libre :

$$\Delta G_R = \Delta H_R - T \Delta S_R = -RT \cdot \ln K \quad (29)$$

R : Constante des gaz parfaits ;

T : Température en Kelvin ;

K : Constante de stabilité des complexes.

Tableau 2.2 : Modèles d'ajustement non linéaire et linéaire pour la détermination de la stoechiométrie et de la constante d'association d'un complexe d'inclusion CD.

Stœchiométrie	Equations
	$G + H \rightleftharpoons GH$
1 : 1	$\frac{1}{\Delta P_{obs}} = \frac{1}{(P_{GH} - P_{G_0})K_{11}[H]} + \frac{1}{(P_{GH} - P_{G_0})} \quad (19)$
	$\frac{[H][G]_0}{\Delta P_{obs}} = \frac{[G]_0}{P'_{GH}} + \frac{1}{K \cdot P'_{GH}} \quad (20)$
	$P_{obs} = \frac{P_{G_0} + P_{GH}K_{11}[H]}{1 + K_{11}[H]} \quad (21)$
	$\Delta P_{obs} = \frac{1}{2} \left([H] + [G] + \frac{1}{K_{11}} \right) - \sqrt{\left([H] + [G] + \frac{1}{K_{11}} \right)^2 - 4[H][G]} \quad (22)$
	$G + 2H \rightleftharpoons GH_2$
1 : 2	$\frac{1}{\Delta P_{obs}} = \frac{1}{(P_{GH} - P_{G_0})K_{12}[H]^2} + \frac{1}{(P_{GH} - P_{G_0})} \quad (23)$
	$P_{obs} = \frac{P_{G_0} + P_{GH_2}K_{12}[H]^2}{1 + K_{12}[H]^2} \quad (24)$
	$G + H \rightleftharpoons GH; \quad GH + G \rightleftharpoons G_2H$
1 : 1 + 1 : 2	$P_{obs} = \frac{P_{G_0} + P_{GH}K_{11}[H] + P_{GH_2}K_{11}K_{12}[H]^2}{1 + K_{11}[H] + K_{11}K_{12}[H]^2} \quad (25)$
	$G + H \rightleftharpoons GH; \quad GH + H \rightleftharpoons GH_2$
2 : 1	$P = P_{G_2H} \frac{1}{2} ([G]_0 - [G] - K_{11}[H][G]) \quad (26)$
	$où [G] = \frac{-(K_{11}[H] + 1) + \sqrt{(K_{11}[H] + 1)^2 + 8K_{11}K_{21}[H][G]_0}}{4K_{11}K_{21}[H]}$
	$G + H \rightleftharpoons GH; \quad GH + GH \rightleftharpoons G_2H_2$
2 : 2	$P = P_{G_2H_2} \frac{1}{2} ([G]_0 - [G] - K_{11}[H][G]) \quad (27)$
	$où [G] = \frac{-(K_{11}[H] + 1) + \sqrt{(K_{11}[H] + 1)^2 + 8K_{11}^2K_{22}[H]^2[G]_0}}{4K_{11}^2K_{22}[H]^2}$

2.2.4.3. Diagrammes de solubilité

Les diagrammes de solubilité ou isothermes de solubilité sont réalisés en plaçant un excès de substance en présence de solutions aqueuses de cyclodextrines de concentrations croissantes, à une température donnée. Après un temps d'agitation nécessaire pour atteindre

l'équilibre de la complexation (de plusieurs heures à plusieurs jours), on détermine la quantité de substance solubilisée par une méthode de dosage appropriée. Un diagramme de solubilité est alors réalisé en reportant sur un graphique la concentration molaire du soluté sur l'axe vertical et la concentration molaire en agent complexant sur l'axe horizontal. Higuchi et Connors [41] ont classé les différents types de diagrammes caractérisant les interactions substrat-ligand, auxquelles peuvent être assimilées les interactions cyclodextrine-molécule invitée (figure 2.5).

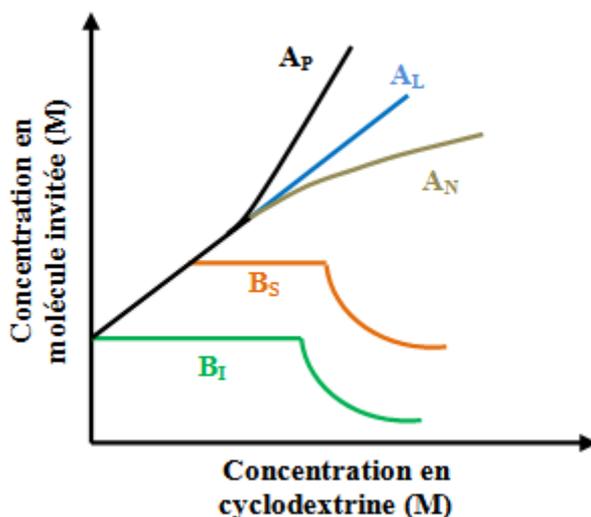


Figure 2.5 Types de diagrammes de solubilité selon la classification de Higuchi et Connors [42].

Le type A est obtenu quand la solubilité apparente de la substance augmente avec des concentrations croissantes en cyclodextrine [42]. Les profils A_L (linéaires) sont généralement attribués à la formation de complexes 1:1. Un diagramme de type A_P traduit la formation simultanée de complexes de stoechiométries différentes (1:1 à l'origine, puis 1:2 ou 1:3). Un profil A_N peut être difficile à interpréter. La chute de solubilité par rapport au profil linéaire peut être liée à des modifications de la solubilité du complexe, de la constante diélectrique du milieu ou à l'association de molécules de cyclodextrines entre elles [43].

Le type B indique la formation d'un complexe à solubilité limitée dans le milieu [42] :

- le profil B_S suit au départ le profil A_L puis à partir d'un point particulier, tout ajout de cyclodextrine entraîne une précipitation du complexe avec l'apparition d'un plateau (au fur et à mesure que le complexe précipite, le principe actif non encore dissous se solubilise sous forme libre); la courbe décroît ensuite (tout l'excès de principe actif est dissous et cette fraction libre dissoute est progressivement complexée et précipitée).

- la courbe B_1 peut être interprétée de la même manière mais dans ce cas, le complexe est tellement insoluble que l'augmentation initiale de solubilité ne peut être détectée.

2.3. Les complexes de transfert de charge

Les complexes de transfert de charge sont connus sous divers noms tels que complexes par transfert de charge, complexes à transfert de charge, et complexes donneur-accepteur d'électrons.

Mulliken [44] a défini ces complexes comme « *Un complexe moléculaire entre deux molécules est une association, un peu plus forte que l'association ordinaire de Van der Waals, de stoechiométrie définie (généralement un à un). Les partenaires de ces associations sont très souvent des structures électroniques à coque fermée ou à valence saturée. La tendance à former ces complexes se produit lorsqu'un partenaire est un donneur d'électrons (D) ou une base de Lewis et que l'autre est un accepteur d'électrons (A) ou un acide de Lewis. Dans les complexes faibles, les identités des molécules originales sont préservées dans une large mesure* ».

Roy Foster [45] a défini les complexes de transfert de charge comme « *des associations donneur-accepteur d'électrons pour lesquelles une transition intermoléculaire électronique de charge (ou transitions) est habituellement observée* ».

L'expression de transfert de charge possède réellement un sens absolu quand on l'utilise pour représenter une transition électronique qui est accompagnée par une migration de la charge d'une molécule à l'autre. Le terme n'a pas de sens, si l'état fondamental du complexe est par exemple décrit au moyen de la théorie des orbitales moléculaires ; il est cependant utilisé pour le passage d'une charge de donneur à l'accepteur

Dans les transitions intermoléculaires, il y a transfert électronique complet ou partiel de la plus haute orbitale moléculaire occupée HOMO (HOMO = highest occupied molecular orbital en Anglais) au plus basse orbitale moléculaire vide LUMO (LUMO = lowest unoccupied molecular orbital en Anglais) (figure 2.6). La théorie de *Mulliken* s'applique seulement aux cas où le donneur et l'accepteur sont des molécules neutres aux couches saturées et sont tous les deux dans des états électroniques singlets symétriques. Les forces de transfert de charge ont des propriétés directionnelles, de telle sorte que les complexes sont formés dans des rapports moléculaires simples. De plus, ces propriétés directionnelles ont été confirmées par l'étude de la structure cristalline de nombreux complexes moléculaires [46-50], qui montre que les molécules des composants sont placées

les unes au-dessus des autres, dans des plans parallèles, avec de très faibles variations de la distance entre les donneurs et les accepteurs.

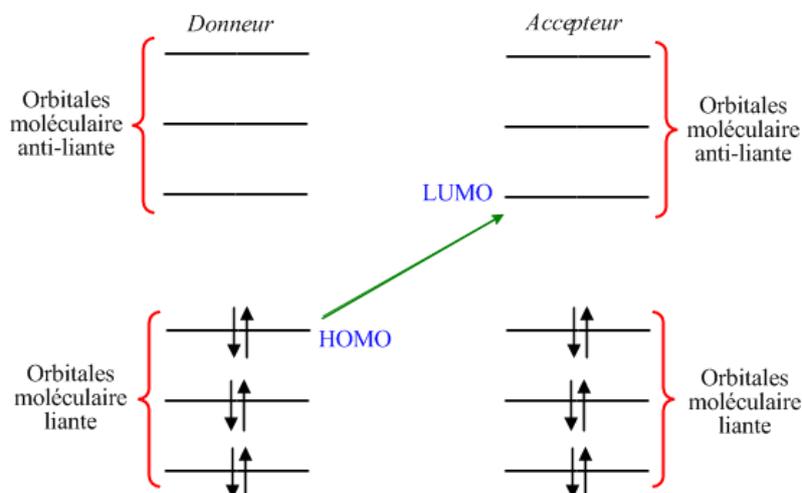


Figure 2.6 Excitations électroniques dans les complexes de transfert de charge.

2.3.1. Modèles théoriques de complexes de transfert de charge

2.3.1.1. Théorie de Mulliken

La stabilité du complexe est attribuée à la résonance entre les deux structures (D, A) et (D⁺, A⁻). Cette théorie permet d'apporter une explication appropriée à l'étude des complexes à transfert de charge en terme de transition intermoléculaire.

La faible interaction entre un électron du donneur et de l'accepteur d'un complexe de stoechiométrie 1:1 peut être définie en terme de fonction d'onde par la forme suivante :

$$\psi_N(D \cdot A) = a\psi_0(D, A) + b\psi_1(D^+ - A^-) \quad (30)$$

(composés non liés) (liaison dative)

On définit de même l'état excité du complexe ou état de transfert de charge par la fonction d'onde ψ_E

$$\psi_E(D \cdot A) = a^*\psi_1(D^+ - A^-) - b^*\psi_0(D, A) \quad (31)$$

ψ_0 correspond à la fonction d'onde caractéristique des composés non liés. Les liaisons du complexe résultent de forces "physiques" du type dipôle-dipôle, dipôle induit, forces de dispersion et liaison hydrogène.

ψ_1 représente la fonction d'onde de la liaison dative c'est-à-dire l'état du complexe où l'un des électrons a été transféré du donneur vers l'accepteur. Il faudrait ajouter à cela, la liaison

covalente entre les électrons impairs de A^- et D^+ , mais cette contribution est généralement faible car la distance entre A et D est grande.

Le système donneur-accepteur $D \cdot A$ est stabilisé par résonance entre les états ψ_0 et ψ_1 avec un maximum de stabilisation lorsque le paramètre a est égal au paramètre b.

L'énergie de l'état fondamental est obtenue en résolvant l'équation de Schrödinger :

$$(H - W)(a\psi_0 + b\psi_1) = 0 \quad (32)$$

En multipliant par $\psi_0 d\tau$ et en intégrant sur tout l'espace, on obtient la forme suivante :

$$a \int \psi_0 H \psi_0 d\tau + b \int \psi_0 H \psi_1 d\tau - a \int \psi_0 W \psi_0 d\tau - b \int \psi_0 W \psi_1 d\tau = 0 \quad (33)$$

Comme toutes les fonctions sont normalisées $\int \psi_0 \psi_0 d\tau = 1$, $\int \psi_1 \psi_1 d\tau = 1$

On définit l'expression des différentes énergies W_0, W_1, W_{01} et S_{01} par :

$$W_0 = \int \psi_0 H \psi_0 d\tau \text{ énergie de l'état } \psi_0$$

$$W_1 = \int \psi_1 H \psi_1 d\tau \text{ énergie de l'état } \psi_1$$

$$W_{01} = \int \psi_0 H \psi_1 d\tau \text{ énergie d'interaction entre } \psi_0 \text{ et } \psi_1$$

$$S_{01} = \int \psi_0 \psi_1 d\tau \text{ intégrale de recouvrement}$$

On obtient

$$a(W_0 - W) + b(W_{01} + W S_{01}) = 0 \quad (34)$$

En multipliant de même par $\psi_1 d\tau$ et en intégrant sur tout l'espace, on obtient

$$a(W_{01} + W S_{01}) + b(W_1 - W) = 0 \quad (35)$$

Il existe une solution non nulle de ce système lorsque le déterminant est égal à zéro

$$\begin{vmatrix} W_0 - W & W_{01} - S_{01}W \\ W_{01} - S_{01}W & W_1 - W \end{vmatrix} = 0 \quad (36)$$

Les solutions exactes de cette équation quadratique pour W sont de la forme :

$$W = \frac{1/2 \cdot (W_0 + W_1) - S_{01}W_{01} \pm \sqrt{(\Delta/2)^2 + B_0 B_1}}{(1 - S_{01}^2)} \quad (37)$$

$$\text{Avec } B_0 = W_{01} - W_0 S_{01}$$

$$B_1 = W_{01} - W_1 S_{01}$$

$$\Delta = W_1 - W_0$$

La solution la plus faible W_N correspond à l'énergie de l'état fondamental :

$$W_N = \frac{1/2 \cdot (W_0 + W_1) - S_{01}W_{01} - \sqrt{(\Delta/2)^2 + B_0B_1}}{(1 - S_{01}^2)} \quad (38)$$

La solution la plus élevée W_E correspond à l'énergie de l'état excité

$$W_E = \frac{1/2 \cdot (W_0 + W_1) - S_{01}W_{01} + \sqrt{(\Delta/2)^2 + B_0B_1}}{(1 - S_{01}^2)} \quad (39)$$

En utilisant la théorie des perturbations, et dans le cas des hypothèses suivantes pour des complexes de faibles liaisons : $(\Delta/2) \gg B_0B_1$ et si $S_{01}^2 \ll 1$

Les expressions des énergies peuvent se simplifier et s'écrire par

$$W_N = W_0 - X_0 \text{ et } W_E = W_1 + X_1$$

Avec

$$X_0 = \frac{B_0^2}{\Delta} + \text{termes négligeable}$$

et

$$X_1 = \frac{B_1^2}{\Delta} + \text{termes négligeable}$$

X_0 et X_1 Correspondent dans ce cas aux **énergies de résonance**

D'où l'énergie de transfert de charge ($h\nu_{CT}$) correspond à la différence d'énergie entre ces deux états :

$$h\nu_{CT} = W_E - W_N = (W_1 + X_1) - (W_0 - X_0) = \Delta + \frac{B_0^2 + B_1^2}{\Delta} \quad (40)$$

en substituant W_N dans les équations 34 et 36, on obtient pour le rapport a/b :

$$\rho = \frac{b}{a} = - \frac{(W_0 - W_N)}{(W_{01} - S_{01}W_N)} = - \frac{(W_{01} - S_{01}W_N)}{(W_0 - W_N)} \quad (41)$$

Le même développement théorique peut être défini pour l'état excité et on obtient :

$$\rho^* = \frac{b^*}{a^*} = - \frac{(W_0 - W_N)}{(W_{01} - S_{01}W_N)} = - \frac{(W_{01} - S_{01}W_N)}{(W_0 - W_N)} \quad (42)$$

Ces expressions combinées aux équations 30 et 31 permettent d'exprimer les fonctions d'ondes par

$$\psi_N = \frac{(w_0 + \rho \psi_1)}{\sqrt{1 + 2\rho S_{01} + \rho^2}} \text{ et } \psi_N = \frac{(\psi_1 + \rho^* \psi_0)}{\sqrt{1 - 2\rho^* S_{01} + \rho^{*2}}} \quad (43)$$

On peut alors représenter schématiquement le diagramme d'énergie (figure 2.7)

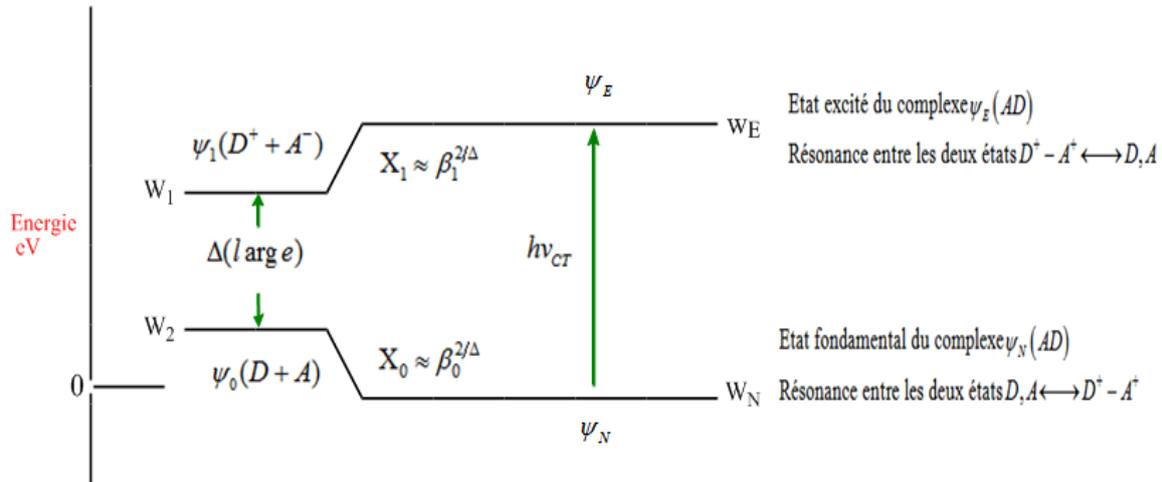


Figure 2.7 Diagramme des niveaux d'énergie [51].

2.3.1.2. Energie de transfert de charge

A partir de la description simplifiée des transitions intermoléculaires, on peut définir une relation entre l'énergie de transfert de charge E_{CT} et l'énergie d'ionisation E_i^D du donneur ainsi que l'affinité électronique E^A de l'accepteur [51].

$$h\nu_{CT} = \Delta + \frac{B_0^2 + B_1^2}{\Delta} \quad (44) \quad (\text{d'après relation 40})$$

On peut de même établir une relation entre Δ (où $\Delta = W_1 - W_0$) et l'énergie d'ionisation, l'affinité électronique et les **énergies de Coulomb** G_1 et G_0 :

$$\Delta = W_1 - W_0 = E_i^D - E^A + G_1 - G_0 \quad (45)$$

On obtient donc à partir de l'équation 44 et 45, la relation :

$$\Delta = h\nu_{CT} = E_i^D - E^A + G_1 - G_0 + \frac{B_0^2 + B_1^2}{E_i^D - E^A + G_1 - G_0} \quad (46)$$

avec ν_{CT} la fréquence caractéristique de la transition de transfert de charge intermoléculaire.

Cette expression permet alors d'établir une relation entre l'énergie d'ionisation du donneur et l'énergie de transfert E_{CT} pour un accepteur donné. En effet, si l'on suppose que les termes $(G_0 - G_1)$ et $(B_0^2 + B_1^2)$ restent constants pour un même accepteur, on obtient la relation

$$E_{CT} = h\nu_{CT} = E_i^D - C_1 + \frac{C_2}{E_i^D - C_1} \quad (47)$$

avec $C_1 = E_A - G_1 + G_0$

$$C_2 = B_0^2 + G_0$$

2.3.2. Classification des différents donneurs et accepteurs d'électrons.

La notion de complexe à transfert de charge regroupe un grand nombre de types de complexes. Mulliken a tout d'abord prédéfini une classification des donneurs et des accepteurs.

➤ Donneur d'électrons

Les donneurs sont ainsi divisés en fonction de leur structure électronique, c'est-à-dire ceux possédant un doublet libre (n), des électrons appariés (π et σ) ou des électrons célibataires (radicaux libres R) :

Les donneurs (n) tels que les amines, les cétones, les alcools forment généralement des complexes très liés contrairement aux donneurs (σ), tels que les hydrocarbures aliphatiques qui libèrent un électron de leur orbitale de liaison et forment alors de faibles complexes.

Les donneurs (π), tels que les hydrocarbures et surtout les systèmes polycycliques ont tendance à perdre facilement un électron ce qui leur permet de former des complexes stables. Les donneurs (R) forment seulement des complexes avec les accepteurs (Q) car avec les accepteurs à nombre pair d'électrons (v , n ou π), les composés sont de très faible durée de vie ou très instables. Ils donnent alors souvent lieu à des réactions intermédiaires [51].

➤ Accepteurs d'électrons

Les accepteurs ont été classés, de manière analogue, par les composés possédant des orbitales vacantes (v), des électrons appariés (π et σ) ou des électrons (radicaux libres Q).

Les accepteurs possédant des orbitales libres (v) regroupent les cations monoatomiques du type (Pd^{2+} , Ag^+ , Cu^{2+}), mais sont exclus les composés du type $\text{B}(\text{X})_3$, $\text{Al}(\text{X})_3$ qui forment des liaisons tellement fortes qu'il en résulte une liaison covalente. Les accepteurs (σ) regroupent les halogènes ($\text{X}=\text{F}$, Cl , Br ou I) ou les molécules halogénées du type I_2 , Br_2 , ICl , ICN . Les accepteurs (π) incluent tous les composés aromatiques possédant des substituants très attracteurs d'électrons tels que les cyano-, halo- ou nitro-aromatiques, ainsi que les quinones. De même que pour les donneurs (R), les accepteurs (Q) donnent lieu à des réactions intermédiaires avec les donneurs (n, σ et π) [51].

2.3.3. Thermodynamique de réaction de transfert de charge

a) Constante de formation ou d'équilibre

Pour un complexe de stoechiométrie de 1 : 1, la relation d'équilibre prend la forme :



La constante d'équilibre thermodynamique K_c^{AD} est alors définie par

$$K_c^{AD} = \frac{[AD]}{[A][D]} \quad (48)$$

avec $[AD]$ concentration à l'équilibre du complexe, $[A]$ concentration à l'équilibre de l'accepteur et $[D]$ concentration à l'équilibre du donneur.

- Méthode de Benesi-Hildebrand

On modifie l'équation précédente en introduisant les concentrations initiales connues des composés $[A]_0$ et $[D]_0$.

$$K_c^{AD} = \frac{[AD]}{([D]_0 - [AD])([A]_0 - [AD])} \quad (49)$$

En effectuant un réarrangement de l'équation, on obtient

$$\frac{[A]_0}{[AD]} = \frac{1}{K_c^{AD}} \frac{1}{[D]_0} + \frac{[A]_0}{[D]_0} + 1 - \frac{[AD]}{[D]_0} \quad (50)$$

La concentration du complexe peut alors être définie par la relation de Beer-Lambert car on effectue les mesures d'absorbance dans la zone qui est due entièrement à l'absorption du complexe, d'où l'absorbance peut s'exprimer par :

$$A = \varepsilon_\lambda^{AD} \ell [AD] \quad (51)$$

avec ε_λ^{AD} le coefficient d'extinction molaire du complexe AD à la longueur d'onde λ et ℓ la largeur de cuve qui vaut 1 cm.

La relation devient donc équivalente

$$\frac{[A]_0}{A} = \frac{1}{K_c^{AD} \varepsilon_\lambda^{AD}} \frac{1}{[D]_0} + \frac{1}{\varepsilon_\lambda^{AD}} \frac{[A]_0}{[D]_0} + \frac{1}{\varepsilon_\lambda^{AD}} - \frac{[AD]}{\varepsilon_\lambda^{AD} [D]_0} \quad (52)$$

Si l'on se place dans le cas où la concentration initiale du donneur est très grande par rapport à celle de l'accepteur $[D]_0 \gg [A]_0, [AD]$ faible et que ces deux concentrations sont suffisamment faibles, on peut alors négliger les termes

$$\frac{1}{\varepsilon_\lambda^{AD}} \frac{[A]_0}{[D]_0} \text{ et } \frac{[AD]}{\varepsilon_\lambda^{AD} [D]_0} \quad (53)$$

On obtient donc l'équation communément appelée équation de Benesi-Hildebrand [52] :

$$\frac{[A]_0}{A} = \frac{1}{K_c^{AD} \varepsilon_\lambda^{AD}} \frac{1}{[D]_0} + \frac{1}{\varepsilon_\lambda^{AD}} \quad (54)$$

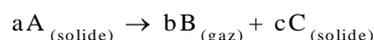
On s'aperçoit que l'on peut alors facilement déterminer les coefficients ε_λ^{AD} et K_c^{AD} en traçant les droites $[A]_0/A$ en fonction de $1/[D]_0$. L'ordonnée à l'origine nous indiquera la valeur de ε_λ^{AD} et la pente celle de la constante d'équilibre.

Les grandeurs thermodynamiques sont calculées à partir des relations (28, 29).

2.3.4. Cinétique de dégradation thermique

➤ Expression cinétique

Du point de vue cinétique, la décomposition thermique relève des réactions des systèmes solide/gaz qui obéissent au schéma réactionnel suivant :



En analyse thermogravimétrique, on a coutume de définir l'évolution de la réaction par son degré d'avancement ou degré de transformation α qui est défini comme suit :

$$\alpha = \frac{(m_0 - m_t)}{(m_0 - m_f)} \quad (55)$$

Où m_0 , m_t et m_f représentent respectivement la masse initiale, la masse à l'instant t et la masse à la fin de réaction.

Toutes les informations de la cinétique de dégradation thermique peuvent être extraites des expériences thermogravimétriques en régime dynamiques au moyen de plusieurs méthodes.

D'une manière générale, l'expression de la vitesse peut être modélisée de la façon suivante :

$$\frac{d\alpha}{dt} = k(T)f(\alpha) \quad (56)$$

Où $k(T)$ est la constante de vitesse qui ne dépend que de la température, et $f(\alpha)$ une fonction du degré d'avancement qui ne dépend ni de la température, ni du temps. Dans le cas où $k(T)$ obéit à la loi d'Arrhénius, nous avons :

$$k(T) = A \exp\left(\frac{-E_a}{RT}\right) \quad (57)$$

Avec A le facteur de fréquence dit aussi facteur pré exponentiel, T la température absolue, R la constante des gaz parfaits et E_a l'énergie d'activation de la réaction ; l'expression 54) devient alors :

$$\frac{d\alpha}{dt} = A f(\alpha) \exp\left(\frac{-E_a}{RT}\right) \quad (58)$$

Si la température du système change linéairement en fonction du temps $\beta = dT/dt$, la variation du degré de conversion peut être analysée comme une fonction de température.

$$\frac{d\alpha}{dt} = \left(\frac{d\alpha}{dT}\right) \times \left(\frac{dT}{dt}\right) = \beta \frac{d\alpha}{dT} \quad (59)$$

En substituant (59) dans (60) nous obtenons :

$$\frac{d\alpha}{dT} = \left(\frac{A}{\beta}\right) f(\alpha) \exp\left(\frac{-E_a}{RT}\right) \quad (60)$$

Par intégration de l'équation (60) entre la température initiale T_0 (correspondant au degré d'avancement α_0) et la température T_i (correspondant au degré d'avancement à l'instant t_i), on obtient l'équation (61) :

$$\int_{\alpha_0}^{\alpha_i} \frac{d\alpha}{f(\alpha)} = \frac{A}{\beta} \int_{T_0}^{T_i} \exp\left(\frac{-E_a}{RT}\right) dT \quad (61)$$

Quand T_0 est très petit, on peut alors considérer que la réaction n'a pas encore lieu entre 0°C et T_0 , et par conséquent $\alpha_0 = 0$; ce qui nous donne :

$$g(\alpha) = \int_0^{\alpha} \frac{d\alpha}{f(\alpha)} = \frac{A}{\beta} \int_0^{T_i} \exp\left(\frac{-E_a}{RT}\right) dT \quad (62)$$

Où $g(\alpha)$ est la fonction de α qui dépend du mécanisme de dégradation thermique du système étudié.

L'équation (62) représente l'expression fondamentale pour calculer les constantes cinétiques après utilisation des différentes méthodes mathématiques [53].

Deux méthodes sont fréquemment utilisées pour calculer les paramètres cinétiques des complexes de transfert de charge.

➤ Coats-Redfern equation [54]

$$\ln \left[\frac{1 - (1 - \alpha)^{1-n}}{(1-n)T^2} \right] = M/T + B \quad \text{pour } n \neq 1 \quad (63)$$

$$\ln \left[\frac{-\ln(1 - \alpha)}{T^2} \right] = M/T + B \quad \text{pour } n = 1 \quad (64)$$

$M = -E/R$ et $B = ZR / \phi E$

Où n est l'ordre de la réaction de décomposition, E , R , Z and ϕ représentent l'énergie d'activation, la constante de gaz, le facteur pré-exponentiel et la vitesse de chauffage, respectivement.

➤ **Horowitz-Metzger equation [55]**

$$\ln \left[\frac{1 - (1 - \alpha)^{1-n}}{1-n} \right] = \ln \frac{ZRT_s^2}{\phi E} - \frac{E}{RT_s} + \frac{E\theta}{RT_s^2} \quad \text{pour } n \neq 1 \quad (65)$$

$$\ln [-\ln(1 - \alpha)] = \frac{E\theta}{RT_s^2} \quad \text{pour } n = 1 \quad (66)$$

Où $\theta = T - T_s$, T_s est la température au pic DTG.

2.4. Techniques de caractérisation utilisées

2.4.1. Les méthodes spectroscopiques

➤ **Spectroscopie UV-vis**

Les spectres UV fournissent généralement peu de renseignements sur la structure moléculaire des composés comparés aux spectres IR. Néanmoins, on les utilise soit pour une confirmation soit pour une identification grâce aux règles empiriques. L'analyse quantitative par la spectrométrie UV-visible est très employée (beaucoup plus que l'analyse qualitative) grâce à l'utilisation de la loi de Beer-Lambert [56].

➤ **Spectroscopie Infrarouge (IR)**

La méthode de spectroscopie vibrationnelle d'absorption infrarouge (IR) un outil indispensable dans le milieu de la recherche. Cette technique est non seulement complémentaire à d'autres méthodes de caractérisation de la matière (comme par exemple la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire RMN), mais fournit aussi des informations, inaccessibles par d'autres techniques, sur la structure, la composition moléculaire, et les interactions au sein d'un échantillon [57]. Cette technique est de plus en plus utilisée dans le domaine de l'industrie, notamment pour l'identification et la caractérisation des molécules dans le cadre du contrôle qualité [56].

➤ **Résonance Magnétique Nucléaire**

La RMN est très vite devenue une méthode spectroscopique appliquée en routine, dès 1960. Elle est utile aussi bien en analyse quantitative qu'en analyse structurale mais c'est

surtout dans ce dernier domaine qu'elle fait preuve de toute sa puissance. C'est une méthode performante permettant d'obtenir des renseignements sur la structure d'une molécule. Elle permet de préciser la formule semi-développée et la stéréochimie des molécules organiques [58].

2.4.2. Les méthodes thermiques

➤ **Analyse thermogravimétriques, ATG**

La plupart des phénomènes physiques, chimiques ou physico-chimique se caractérisent par des variations de masse des échantillons réactifs lorsque ces échantillons sont soumis à des conditions d'environnement diverses, tel que, par exemple, un changement de la température. L'analyse thermogravimétrique est donc basée sur une pesée de la masse de l'échantillon. Dans laquelle on enregistre les variations de la masse d'un échantillon d'une substance en fonction de la température ou du temps [58].

➤ **Analyse thermique différentielle, ATD** (DTA pour differential thermal analysis)

Si un échantillon (molécule organique, matériau où alliage...) subit un changement de phase, en faisant varier sa température, ce changement se traduit généralement par une anomalie dans l'évolution de son énergie interne. Cette anomalie se manifeste par un dégagement où absorption de chaleur, et la méthode la plus simple pour détecter ces températures de transition d'échantillon est l'analyse thermique différentielle. Cette technique a été imaginée par Roberts-Austen en 1899.

➤ **Analyse calorimétrique différentielle, ACD** (DSC pour differential scanning calorimetry)

Par rapport à la méthode (ATD), la calorimétrie est la mesure des transferts thermiques que l'on réalise dans des enceintes appelées calorimètres. Elle a pour but de déterminer les quantités de chaleurs mise en jeu au cours d'une transformation où une réaction.

La méthode calorimétrie (DSC) mesure à des temps déterminés la différence de flux (puissance) thermique entre un échantillon et une référence, et que la température du four varie linéairement en fonction du temps. Cette différence est entre le flux qui traverse la cellule de mesure (qui contient l'échantillon) et ce lui du témoin (substance de référence).

Références :

- [1] S. Menuel, J.P. Joly, B. Courcot, J. Élysée, N.E. Ghermani, *Tetrahedron*, 67, **2007**, 1706–1714.
- [2] A. Villiers, *Compt. Rend. Hebd.*, 112, **1891**, 536–537.
- [3] F. Schardinger, *Wien. Klin. Wochsch.*, 17, **1904**, 207.
- [4] M. Singh, R. Sharma, U.C. Banerjee, *Biotechnology Adv*, 20, **2002**, 341–359.
- [5] K. Freudenberg, G. Blomquist, L. Ewald, K. Soff, *Ber. Dtsch. Chem. Ges*, 69, **1936**, 1258–1966.
- [6] K. Freudenberg, F.Z. Cramer, *Naturforsch*, 3, **1948**, 464–474.
- [7] D. French, *Adv. Carbohydr. Chem.*, 12, **1957**, 189–260.
- [8] J.A Thoma, L. Stewart, *Starch, Chemistry and Technology I*, Wistler R.L. and Paschall E.F. (eds), Academic Press, New York, **1965**.
- [9] D. French, M.L. Levine, J.H. Pazur, E.J. Norberg, *J. Am. Chem. Soc.*, 71, **1949**, 353–356
- [10] F. Cramer, *Einschlussverbindungen*, Springer Verlag, Berlin, **1954**.
- [11] C.J. Easton, S.F. Lincoln, *Modified Cyclodextrins*, Imperial College Press, London, **2000**.
- [12] E.M.M. Del Valle, *Process Biochem*, 39, **2004**, 1033–1046.
- [13] K. Hanna « Etude de faisabilité de l'utilisation de molécules cage dans la dépollution des sols. Solubilité et extraction de polluants organique par les cyclodextrines », Thèse de doctorat, Institut National des Sciences Appliquées de Lyon, **2004**.
- [14] S. Gould, C. Scott, *Food and Chemical Toxicology* 43, **2005**, 1451–1459.
- [15] A.K. Upadhyay, S. Singh, R.R. Chhipa, M.V. Vijayakumar, A.K. Ajay, M.K. Bhat, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2, **2006**, 177–185.
- [16] S. Moutard « relation entre la structure et les propriétés d'organisation de nouvelle cyclodextrine amphiphile », Thèse de doctorat, Université de Picardie, France, **2000**.
- [17] Y. Bakkour « Etude par RMN des complexes d'inclusion avec des cyclodextrines natives et polymérisées », Thèse de doctorat, Université des Sciences et Technologies de Lille1 **2005**.
- [18] M. Tharin « Synthèse de polyéthers linéaires et cycliques substitués par des cyclodextrines. Application en chromatographie gazeuse et électrophorèse capillaire », Thèse de doctorat, Université de Neuchâtel, France **2002**.
- [19] H. Jeulin « Impact virologique et pharmacologique de la complexation de la ribavirine aux cyclodextrines sur un modèle animal d'encéphalite rougeoleuse », Thèse de Doctorat. Université Henri Poincare **2008**.
- [20] D. Ghadiali « Arinolytic of the 4-acetoxybenzoate anion catalysed by cyclodextrins. », Thèse de Doctorat, Université Montréal Québec Canada, Aout **2000**.
- [21] W.L. Hinze, *Separ. Purif. Methods*, 10, **1981**, 159–237.
- [22] L. Liu, Q.X Guo, *J Incl Phenom Macrocycl Chem*, 42, **2002**, 1–14.
- [23] H.M.C. Marques, *Flavour Frag. J.*, 25, **2010**, 313–326.

- [24] D.Landy, F. Tetart, E.Truant, P.Blach, S. Fourmentin, G. Surpateanu, *J Incl Phenom Macrocycl Chem*, **57**, **2007**, 409–413.
- [25] M. Komiyama, M.L.Bender, *J. Am. Chem. Soc.*, **14**, **1978**, 4576–4579.
- [26] J. Szejtli, E. Bolla Pusztai, M. Kajtar, *Pharmazie*, **10**, **1982**, 725–728.
- [27] P. Bonnet « Etude par modélisation moléculaire de dimères de cyclodextrines et de leurs complexes d'inclusion. », Thèse de doctorat, Université d'orleans, **2001**.
- [28] H. Umeyama, K.J Morokuma, *J.Am. Chem. Soc.*, **98**, **1976**, 4400–4404.
- [29] M. Karplus; R Porter. *Atoms and Molecules*, Benjamin Cumming, Menlo Park, Calif, **1971**.
- [30] P. Job, *Ann. Chim.*, **9**, **1928**, 113–203.
- [31] I. Bratu, H. V. Gavira, A. Hernanz, M. Bogdan, Gh. Bora, *Biopolymers*, **73**, **2004**, 451–456.
- [32] Y. Bakkour, « Etude par RMN des complexes d'inclusion avec des cyclodextrines natives et polymérisées. », Thèse de doctorat, Université des Sciences et Technologies de Lille 1, **2005**.
- [33] Cristina Tablet, Iulia Matei and Mihaela Hillebrand, «The Determination of the Stoichiometry of Cyclodextrin Inclusion Complexes by Spectral Methods: Possibilities and Limitations» published by InTech, ISBN 978-953-51-0198-7, pp3-76. *Stoichiometry and Research. The Importance of Quantity in Biomedicine*, **2012**.
- [34] K.A. Connors, *Binding Constants*, John Wiley & Sons, ISBN 0471830836, New York, **1987**.
- [35] R. Singh, N. Bharti, J. Madan, S.N. Hiremath, *2, JPST*, 2010, 171–183.
- [36] A.H. Benesi, J.H. Hildebrand, *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, 2703–2707.
- [37] R.L. Scott, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **75**, **1956**, 787–789.
- [38] Y. Liu, B. Li, T. Wada, Y. Inoue, *Tetrahedron*, **57**, **2001**, 7153–7161.
- [39] J.W. Park, H.E. Song, S.Y Lee, *J. Phys. Chem. B*, **106**, **2002**, 7186–7192.
- [40] H. M. A. Salman, M. M. Abu-Krishna, H. S. El-sheshtawy, *Can. J. Anal. Sci. Spectrosc.*, **49**, **2004**, 283–289.
- [41] T. Higuchi, K.A. Connors, *Phase Solubility Techniques*, **4**, **1965**, 117–212.
- [42] M.E. Brewster, T. Loftsson, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **59**, **2007**, 645–666.
- [43] T. Loftsson, P. Jarho, M. Másson, T. Järvinen, *Expert Opin Drug Deliv.*, **2**, **2005**, 335–351.
- [44] R. S. Mulliken and W. B. Person, “*Molecular Complexes*”, John Wiley and Sons, New York, **1969**.
- [45] R. Foster, “*Organic Charge-Transfer Complexes*”, Academic Press, London, **1969**.
- [46] J. S. Anderson, *Nature*, **140**, **1937**, 583–584.
- [47] H. M. Powell, *J. Chem. Soc.* **1935**, 580–584.
- [48] S. C. Wallwork, T. T. Harding, *Nature*, **171**, **1953**, 40–41.
- [49] K. Nakamoto, *J. Amer. Chem. Soc.*, **74**, **1952**, 1739–1742.
- [50] G. Huse, *J. Chem. Soc.*, **1943**, 435–437.
- [51] Céline SCHMITT « Etude de l'ablation/ionisation laser de complexes donneur-accepteur d'électrons coupée à un spectrométrie de masse. Application à l'analyse des HAP et de leurs

isologues soufrés », Université de Metz, **1999**.

[52] H.A. Benesi, J.H. Hildebrand, *J. Am. Chem. Soc.*, 71, **1949**, 2703–2707.

[53] A. Elabed « Réactivité thermique et cinétique de dégradation du bois d'arganier, application à l'élaboration de charbon actif par activation chimique à l'acide phosphorique », thèse de doctorat, Université Mohammed V-Agdal, Rabat, **2007**.

[54] A. W. Coats, J. P. Redfern, *Nature*, 201, **1963**, 68–69.

[55] H. H. Horowitz, G. Metzger, *Anal. Chem.*, 35, **1963**, 1464–1468

[56] T.E.A. Ardjani « Etudes Théorique Structurale et Spectroscopique de Système d'Intérêt Thérapeutique » Thèse de doctorat, Université Abou-Bekr Belkaid, Tlemcen, **2017**.

[57] P. Atkins, *Physical Chemistry*, 8^e Edition, Oxford University Press, **2006**.

[58] H. Gunther, *NMR Spectroscopy: Basic Principles, Concepts and Applications in Chemistry*, 3^e Edition, Masson **2013**.

[59] J. Mendham, Ronald C. Denney, J. Barnes, Mike Thomas, Collectif « Analyse chimique quantitative de Vogel » **2005**.



Chapitre 3

Méthodes et Outils Théoriques



3.1. Introduction

Dans ces dernières années, la théorie de la fonctionnelle de la densité DFT de son acronyme anglais «*Density Functional Theory*», est devenue l'une des méthodes les plus utilisées, pour le calcul de la structure électronique et la prédiction des propriétés physico-chimiques des atomes, des molécules et même des solides [1,2].

La DFT n'est pas seulement une méthode de résolution de l'équation de Schrödinger, elle est complètement différente [3,4], elle est devenue assez rapidement très compétitive comparée aux méthodes ab-initio plus traditionnelles de type Hartree-Fock et post-Hartree-Fock [1].

Ces méthodes HF malgré une précision quantitative meilleure, elles sont connues d'être très coûteuses en temps de calculs CPU et en mémoire. De plus, elles ne sont applicables que sur des systèmes petits. Contrairement aux méthodes HF, les méthodes DFT permettent de traiter des systèmes de taille importante (plusieurs dizaines d'atomes). Grâce à son utilisation dans l'étude théorique de gros complexes inorganique et organométallique, elle devenue l'outil principal des quanto-chimistes et des théoriciens en général [5,6].

Dans ce chapitre, on se propose de donner les bases pour comprendre les concepts clés des méthodes et outils théoriques qui ont été utilisés pendant cette thèse.

3.2. L'équation de Schrödinger

Les fondements de la chimie quantique peuvent être datés à 1926 lorsque le physicien Erwin Schrödinger [7] proposa dans le cadre de la théorie quantique une équation différentielle connue aujourd'hui sous le nom d'équation de Schrödinger et dont la résolution permet en principe de décrire toutes les propriétés de la matière à l'échelle atomique. Dans sa forme la plus courante (indépendante du temps), l'équation de Schrödinger pour s'écrit :

$$\hat{H} \psi (r, R) = E_{\text{sys}} \psi (r, R) \quad (1)$$

où E_{sys} est l'énergie du système, r est le vecteur position pour les électrons et R est celui des noyaux. L'opérateur hamiltonien du système \hat{H} , pour un système de N noyaux et de n électrons, s'écrit comme la somme des énergies cinétiques (\hat{T}) et potentielles (\hat{V}) des électrons e et l'énergie d'interaction électrostatique noyaux-électrons : soit en unité atomique,

$$\hat{H} = \hat{T}_N + \hat{V}_{NN} + \hat{T}_e + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{Ne} \quad (2)$$

développé en unité atomique :

$$\hat{H} = - \sum_{A=1}^N \frac{\nabla_A^2}{2M_A} + \sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^N \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} - \sum_{i=1}^n \frac{\nabla_i^2}{2} + \sum_{i=1}^n \sum_{j>i}^n \frac{1}{r_{ij}} - \sum_{A=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_A}{r_{iA}} \quad (3)$$

où ∇^2 représente l'opérateur laplacien, il est décrit dans l'espace cartésien par la relation suivante :

$$\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \quad (4)$$

Les indices A et B portent sur les N noyaux de masse M_A , et les indices i et j sur les n électrons.

L'équation de Schrödinger ne peut être résolue exactement que dans le cas restreint de système à un électron tels que l'atome d'hydrogène ou les atomes hydrogénéoïdes. Dans tous les autres cas il sera nécessaire d'effectuer un certain nombre d'approximations afin de réduire la complexité du problème mathématique.

3.3. Approximation de Born-Oppenheimer

La première approximation utilisée dans la chimie quantique est celle de Born-Oppenheimer [8]. Cette approximation se base sur le fait que les noyaux sont très lourds par rapport aux électrons. En effet, la masse du proton est 1835 fois plus élevée que celle des électrons, et donc on suppose que la fonction d'onde est susceptible de s'adapter quasi-instantanément aux changements de position des noyaux. L'approximation B-O consiste à négliger l'énergie cinétique \hat{T}_N des noyaux, Ainsi les coordonnées des noyaux deviennent des paramètres de l'équation de Schrödinger. Le terme d'interaction des noyaux \hat{V}_{NN} devient constant. On pourra alors séparer dans l'hamiltonien le mouvement des électrons et celui des noyaux.

$$\hat{H} = \hat{H}_{el} + \hat{V}_{NN} \quad (5)$$

$$\hat{H}_{el} = \hat{T}_e + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{Ne} \quad (6)$$

Dans cette équation, \hat{V}_{Ne} perd son caractère corrélé, les fonctions électroniques et nucléaires sont découplées. \hat{H}_{el} est appelé "Hamiltonien électronique". Dans cette approximation, nous devons résoudre l'équation de Schrödinger pour déterminer les "fonctions d'ondes électroniques" $\psi(r)$ qui ne dépendent que des électrons. Ils seront

solutions de cette équation qui nous donne une description du mouvement des électrons dans un champ fixe de noyaux :

$$\hat{H}_{el}\phi(r) = E_{el}\phi(r) \quad (7)$$

L'énergie totale du système E_{sysf} sera la somme de l'énergie électronique E_{el} et de la valeur propre du potentiel d'énergie électrostatique d'interaction des noyaux \hat{V}_{NN} . Par la suite, nous nous placerons dans cette approximation et nous utiliserons implicitement l'hamiltonien \hat{H} comme étant l'hamiltonien électronique \hat{H}_{el} .

3.4. Approximation orbitalaire

Puisque on ne sait pas résoudre l'équation de schrodinger pour un système à n électrons en interaction, une possibilité est de considérer une approximation avec un modèle de particules indépendantes. Pour ce faire nous allons transformer l'équation de Schrödinger électronique en un système d'équations monoélectroniques en considérant un modèle de particules indépendantes. Pour cela, l'électron est caractérisé par une fonction d'onde "spin-orbitale" $\chi_i(\vec{r}_i, \vec{w}_i)$, avec \vec{r} la position de l'électron i , et w_i une variable de spin. La fonction d'onde électronique Φ devient le produit de Hartree [9] :

$$\Phi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_n) = \chi_1(\vec{r}_1, \vec{w}_1) \cdot \chi_2(\vec{r}_2, \vec{w}_2) \cdot \dots \cdot \chi_n(\vec{r}_n, \vec{w}_n) \quad (8)$$

Mais pour que cette fonction soit acceptable physiquement il faut qu'elle respecte le principe d'antisymétrie de Pauli [10] selon lequel la fonction d'onde doit-être antisymétrique par rapport à l'échange de deux électrons :

$$\Phi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_n) = -\Phi(\vec{r}_2, \vec{r}_1, \dots, \vec{r}_n) \quad (9)$$

Ainsi Slater propose d'écrire la fonction d'onde comme un déterminant des n spin-orbitales :

$$\Phi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_n) = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} \chi_1(\vec{r}_1, \vec{w}_1) & \chi_2(\vec{r}_1, \vec{w}_2) & \dots & \chi_n(\vec{r}_1, \vec{w}_n) \\ \chi_1(\vec{r}_2, \vec{w}_1) & \chi_2(\vec{r}_2, \vec{w}_2) & \dots & \chi_n(\vec{r}_2, \vec{w}_n) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \chi_1(\vec{r}_n, \vec{w}_1) & \chi_2(\vec{r}_n, \vec{w}_2) & \dots & \chi_n(\vec{r}_n, \vec{w}_n) \end{vmatrix} \quad (10)$$

ce déterminant est le déterminant de Slater [11]. Où $\frac{1}{\sqrt{n!}}$ est un facteur de normalisation

valable si les spin-orbitales sont elles mêmes normées. Le déterminant de slater satisfait bien le principe d'antisymétrie, puisqu'il change de signe lorsque l'on permute deux lignes ou deux colonnes. Il faut savoir que le principe d'antisymétrie a permis de dépasser le simple modèle

de particules indépendantes. En effet, les électrons de même spin ne peuvent pas occuper le même espace physique, ce qui produit une interaction entre eux.

3.5. Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

La théorie de la fonctionnelle de la densité est basée sur le postulat proposé en 1927 par Llewellyn Thomas [12] et Enrico Fermi [13]. Ce théorème stipule que toutes les propriétés électroniques d'une molécule peuvent être déterminées à partir de sa densité électronique. Les méthodes utilisant la DFT sont les plus répandues actuellement. Les raisons de ce succès sont une bonne précision, la possibilité de traiter de nombreux atomes, un effort calculatoire modéré.

3.5.1. Théorèmes de Hohenberg et Kohn

L'utilisation de la DFT en chimie est basé sur deux théorèmes, ils ont été introduit en 1964 par Hohenberg et Kohn [14].

Premier théorème : « toute propriété physique d'un système à N électrons soumis à l'effet d'un potentiel extérieur (V_{ext}) statique peut s'écrire, dans son état fondamental, comme une fonctionnelle de la densité électronique $\rho(r)$ »

En se basant sur la théorie de Thomas-Fermi, Hohenberg et Kohn ont montré qu'il existe une correspondance biunivoque entre l'énergie d'un système E et sa densité électronique $\rho(\vec{r})$. C'est-à-dire qu'à une densité électronique $\rho(\vec{r})$ est associée un unique potentiel \hat{V}_{NE} . Or \hat{V}_{NE} détermine \hat{H} , ainsi si on connaît $\rho(\vec{r})$ on connaît \hat{H} et donc l'état fondamental du système et toutes ses propriétés. L'énergie peut donc être calculée comme une fonctionnelle de la densité : $E = F[\rho(\vec{r})]$.

Deuxième théorème : « Il existe une fonctionnelle universelle exprimant l'énergie en fonction de la densité électronique, valide pour tout potentiel externe. Pour chaque potentiel externe particulier, l'énergie de l'état fondamental du système est la valeur qui minimise cette fonctionnelle, la densité qui lui est associée correspond à la densité exacte de l'état fondamental »

Dans ce second théorème, Hohenberg et Kohn ont établi le principe variationnel pour l'énergie, en montrant que la densité électronique du système à l'état fondamental ρ_0 est celle qui minimise l'énergie calculée grâce à cette même fonctionnelle, c'est-à-dire que

$\left(\frac{\delta F}{\delta \rho} \right)_{\rho=\rho_0} = 0$. Ainsi nous avons $E_0 \leq E(\rho(\vec{r}))$ quelque soit ρ . L'énergie peut s'écrire :

$$E_0 = \min_{\Psi} \langle \Psi | \hat{T} + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{ext} | \Psi \rangle \quad (11)$$

d'où :

$$E_0 = \min_{\Psi} \min_{\Psi \rightarrow \rho} \langle \Psi | \hat{T} + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{ext} | \Psi \rangle = \min_{\rho} \left[\min_{\Psi \rightarrow \rho} \langle \Psi | \hat{T} + \hat{V}_{ee} | \Psi \rangle + \int v_{ext}(\vec{r}) \rho(\vec{r}) d\vec{r} \right]$$

Ainsi l'énergie E s'exprime par rapport au potentiel externe et à une fonctionnelle de la densité $F[\rho]$ telle que :

$$F[\rho] = \min_{\Psi \rightarrow \rho} \langle \Psi | \hat{T} + \hat{V}_{ee} | \Psi \rangle \quad (12)$$

Toutefois pour obtenir E , cette équation impose le calcul de Ψ . De plus le calcul de l'énergie cinétique \hat{T} pour un système de N électrons en interaction n'est pas possible de façon analytique. Walter Kohn et Lu Sham ont alors proposé une méthode pour résoudre le problème.

3.5.2. Méthodologie Kohn-Sham

La méthodologie de Walter Kohn et Lu Sham [15] permet de se ramener à un système d'équations monoélectroniques que l'on peut ensuite résoudre de la même manière que la méthode Hartree-Fock, elle consiste à imaginer un système d'électrons sans interactions, qui aurait la même densité électronique $\rho(\vec{r})$ que le système réel. La fonction d'onde du système peut alors être construite comme un déterminant de Slater Φ_{KS} de n orbitales monoélectroniques φ_i . La densité s'exprime alors :

$$\rho(\vec{r}) = \sum_i^n |\varphi_i(\vec{r})|^2 \quad (13)$$

Son énergie cinétique vaut alors :

$$T_s = -\frac{1}{2} \sum_i^n \langle \varphi_i | \nabla^2 | \varphi_i \rangle \quad (14)$$

avec $\tilde{E}_{XC}[\rho] = E_{XC}[\rho] + T[\rho] - T_s[\rho]$, l'énergie du système réel peut s'exprimer dans tout l'espace :

$$E = T_s[\rho] + \int v_{Ne}(\vec{r}) \rho(\vec{r}) d\vec{r} + J[\rho] + \tilde{E}_{XC}[\rho] \quad (15)$$

Souvent $T[\rho] - T_s[\rho]$ est négligeable et $\tilde{E}_{XC}[\rho]$ est assimilée à l'énergie d'échange et de corrélation $E_{XC}[\rho]$. Cette équation peut alors être transformée en un système d'équation sur les orbitales monoélectroniques φ_i :

$$f^{KS}[\rho]\varphi_i(\vec{r}) = \varepsilon_i\varphi_i(\vec{r}) \quad (16)$$

L'opérateur f^{KS} s'exprime en fonction de la densité électronique ρ (calculée à partir des orbitales φ_i). Comme pour Hartree-Fock, on réalise un processus itératif : -à partir d'un jeu d'orbitales initial φ_i , f^{KS} est construit. Avec les fonctions propres obtenues de l'opérateur, un nouveau f^{KS} est construit. Ce processus est réitéré jusqu'au critère de convergence choisi. Les orbitales obtenues sont dites "orbitales de Kohn-Sham". Il ne faut pas oublier que ce sont des orbitales d'un système fictif. Cependant, elles sont souvent très proches des orbitales Hartree-Fock et donc peuvent parfois être utilisées pour des études quantitatives.

3.5.3. Différents types de fonctionnelles

La principale difficulté de la DFT est de trouver une expression satisfaisante pour l'énergie d'échange corrélation $E_{XC}[\rho]$. Pour cela, trois classes de fonctionnelles sont disponibles.

a) Approximation locale de la densité (LDA)

C'est le modèle le plus simple. Le système est assimilé à un nuage d'électrons de densité constante. L'énergie d'échange s'exprime selon l'équation :

$$E_{XC}^{LDA}[\rho] = \int \rho(\vec{r})\varepsilon_{XC}[\rho(\vec{r})]d\vec{r} \quad (17)$$

avec le terme $\varepsilon_{XC}[\rho(\vec{r})]$ est considéré comme la somme d'une contribution d'échange $E_X[\rho(\vec{r})]$ et de corrélation $E_C[\rho(\vec{r})]$. L'énergie d'échange est comme de manière exacte et dérivé du modèle de Tomas Fermi [16]. L'expression de cette contribution de corrélation est donnée par la formule de Dirac :

$$E_X^{LDA}[\rho(\vec{r})] = -\frac{3}{4}\sqrt{\frac{3\rho(\vec{r})}{\pi}} \quad (18)$$

Ces fonctionnelles fonctionnent bien dans les solides comme pour le sodium. Dans les systèmes inhomogènes, comme dans les systèmes moléculaires, ce modèle est insuffisant.

b) Approximation du gradient généralisé (GGA)

Pour améliorer le modèle LDA, un gradient de la densité électronique $\nabla\rho$ est pris en compte dans l'énergie d'échange qui s'exprime alors :

$$E_X^{GGA}[\rho] = E_X^{LDA}[\rho] - \int F^{GGA}[\rho(\vec{r}), \nabla\rho(\vec{r})]d\vec{r} \quad (19)$$

F^{GGA} contient des paramètres ajustés de façon empirique, notamment sur des résultats expérimentaux sur la série des gaz nobles. Deux fonctionnelles GGA largement utilisées sont celles développées par Becke [17] en 1988 (B88) et celle de Perdew et Wang de 1991 (PW91).

Des fonctionnelles d'échange et des fonctionnelles de corrélation peuvent être associées, par exemple BP86[17, 18] avec la partie échange de Becke dans sa forme de 1988 et la corrélation de Perdew dans sa forme de 1986 ou BLYP[17, 19] avec la partie échange de Becke de 1988 et la corrélation de Lee-Yang-Parr.

c) fonctionnelles hybrides

Afin d'améliorer encore les performances de la DFT, une troisième génération de fonctionnelles a été définie. Ces fonctionnelles comportent un certain pourcentage de l'échange non local Hartree-Fock. Par exemple pour les fonctionnelles *B3LYP* et *B3PW91*, l'énergie d'échange et de corrélation s'écrit :

$$E_{XC}^{hybride} = aE_x^{HF} + (1-a)E_x^{LDA} + bE_x^{GGA} + E_c^{LDA} + cE_c^{GGA} \quad (20)$$

Nous pouvons voir le terme d'échange Hartree-Fock, E_x^{HF} . Ces fonctionnelles sont appelées fonctionnelles hybrides. Elles donnent d'excellents résultats, notamment dans l'étude des complexes organométalliques de métaux de transition [20].

d) Correction de Grimme

Les interactions non-covalentes (de longue portée) de type van der Waals, concernant particulièrement les effets de dispersion (forces de London), sont souvent mal décrites par les fonctionnelles les plus courantes (telles que B3LYP ou PBE). En effet, ceci provient principalement de leur caractère local ou semi-local. Pour parer ce problème, Grimme [21-23] a développé des méthodes de correction de la dispersion (appelées «DFT-D», D pour dispersion) applicables aux différentes fonctionnelles. Ces méthodes vont ajouter à l'énergie de base, comme décrit dans l'équation de l'énergie totale ci-dessous, un terme supplémentaire relativement simple qui comprend des paramètres ajustables adaptés aux séries d'énergie de dispersion bien connues.

$$E_{DFT-D} = E_{KS-DFT} + E_{disp} \quad (21)$$

avec : E_{KS-DFT} l'énergie de KS, qui dépend de la fonctionnelle choisie; E_{disp} l'énergie associée à la correction de la dispersion.

Dans la méthode de correction DFT-D2 [22] qui est une variante des méthodes de Grimme, E_{disp} s'écrit :

$$E_{disp}^{D2} = -s_6 \sum_{i,j}^{N_{at}} \frac{C_6^{ij}}{R_{ij}^6} f_{damp}(R_{ij}) \quad (22)$$

où: C_6^{ij} est le coefficient de dispersion pour la paire d'atomes ij; R_{ij} est la distance interatomique; s_6 est un facteur d'échelle (dépendant de la fonctionnelle d'échange corrélation E_{xc}); f_{damp} est une fonction d'amortissement.

C_6^{ij} combinent les coefficients C_6 individuels des atomes du système tel que $C_6^{ij} = \sqrt{C_6^i C_6^j}$. Les C_6 sont des termes empiriques.

La fonction d'amortissement f_{damp} est de la forme suivante :

$$f_{damp}(R_{ij}) = \frac{1}{1 + e^{-\alpha_6(R_{ij}/R_{vdw}-1)}} \quad (23)$$

où : R_{vdw} est la somme des rayons de van der Waals des atomes i et j, et $\alpha_6 = 20$.

Cette fonction initie progressivement la correction de la dispersion (par un taux défini par α_6) sur une distance déterminée par la somme des deux rayons atomiques de van der Waals.

La version la plus récente proposée par Grimme est la correction DFT-D3 [23] où le terme C_6^{ij} a été remplacé par C_n^{ij} , qui est un coefficient de dispersion d'ordre n :

$$E_{disp}^{D3ZERO} = - \sum_{n=6,8} s_n \sum_{i,j}^{N_{at}} \frac{C_n^{ij}}{R_{ij}^n} f_{damp}(R_{ij}) \quad (24)$$

Contrairement à la méthode DFT-D2, les coefficients de dispersion C_n^{ij} dépendent de la géométrie, et ils sont ajustés à partir de plusieurs valeurs de référence basées sur la géométrie locale autour des atomes i et j, ce qui apporte une sensibilité complémentaire à l'environnement chimique. Dans la méthode d'amortissement zéro D3 (D3zéro), le terme d'amortissement s'exprime :

$$f_{damp}(R_{ij}) = \frac{1}{1 + 6(R_{ij}/(s_{r,n} R_0^{ij}))^{-\alpha_n}} \quad (25)$$

où $R_0^{ij} = \sqrt{\frac{C_8^{ij}}{C_6^{ij}}}$ est le rayon de coupure ; $\alpha_6=14$, $\alpha_8=16$ sont les paramètres de pente ;

$s_{r,8}=1$ est le facteur d'échelle lié au rayon de coupure ; s_6 , s_8 , $s_{r,6}$ représentent des paramètres ajustables dont les valeurs dépendent du choix de la fonctionnelle.

Il existe aussi une version modifiée de la correction DFT-D3 toujours proposée par Grimme [24], qui fait appel à la forme rationnelle d'amortissement de Becke et Johnson :

$$E_{disp}^{D3BJ} = - \sum_{n=6,8} s_n \sum_{i,j}^{N_{at}} \frac{C_n^{ij}}{R_{ij}^n + f_{damp}^n} \quad (26)$$

avec

$$f_{damp}(R_0^{ij}) = \alpha_1 \sqrt{\frac{C_8^{ij}}{C_6^{ij}}} + \alpha_2 \quad (27)$$

où : s_6, s_8, α_1 et α_2 sont les paramètres appliqués aux différentes fonctionnelles.

3.6. La théorie de la fonctionnelle de la densité dépendante du temps (TD-DFT)

La théorie de la fonctionnelle de la densité dépendante du temps (TD-DFT) est une approche qui décrit les excitations électroniques. Similairement au premier théorème de Hohenberg et Kohn de la DFT, le théorème de Runge-Gross [25] établit une relation directe entre la densité électronique dépendante du temps et le potentiel dépendant du temps $v[\rho(r, t)]$; dès lors le potentiel et la fonction d'onde seront dépendantes de la densité.

Récemment van Leeuwen a généralisé le théorème de Runge-Gross aux systèmes moléculaires [26]. De la même manière, les équations de Kohn-Sham dépendantes du temps devront être dérivées. En supposant qu'il existe un système de référence dépendant du temps sans interaction avec un potentiel extérieur $v_s(r, t)$ dont la densité électronique $\rho_s(r, t)$ est égale à la densité exacte du système réel avec interaction $\rho(r, t)$.

$$\rho(r, t) = \rho_s(r, t) = \sum_i^N |\Phi(r, t)|^2 \quad (28)$$

Si le potentiel extérieur existe, on peut déduire les équations de Kohn et Sham dépendantes du temps :

$$E[\rho(r), t] = T_s[\rho(r)] + \int v_{eff}[\rho(r, t)] \rho(r, t) dr \quad (29)$$

$$v_{eff}[\rho(r, t)] = V_{ne}(r, t) + \int \frac{\rho(r', t)}{r - r'} dr' + \frac{\partial E_{xc}[\rho]}{\partial \rho(r, t)} \quad (30)$$

Il suffit ensuite de résoudre l'équation de Schrödinger dépendante du temps :

$$\left[T_s + v_{eff} \right] \psi_i(r, t) = i \frac{\partial \psi_i(r, t)}{\partial t} \quad (31)$$

Le calcul des états excités avec la TD-DFT est plus rapide que les méthodes *ab initio*. La théorie de la réponse linéaire est appliquée à la densité charge d'une molécule soumise à

partir de la réponse du moment dipolaire, et les énergies d'excitations sont alors calculées comme les pôles et les forces d'oscillateurs comme les résidus de cette réponse, développés dans la base des états propres de l'opérateur hamiltonien DFT. Des fonctions d'onde sont déterminées à posteriori pour les états excités, sous la forme de combinaisons linéaires de simples excitations à partir du déterminant Kohn-Sham. Cette méthode n'est vraie que dans la limite d'une fonctionnelle de la densité exacte. En pratique, elle est très sensible au mauvais comportement du potentiel d'échange-corrélation à longue portée, là où la densité est la plus polarisable. En conséquence les énergies calculées pour les états excités à transfert de charge peuvent s'en trouver gravement affectées [27,28]. Cette méthode, adaptée aux systèmes de grande taille du fait de son coût modique, n'est donc pas encore fiable dans tous les cas, et doit être utilisée avec précaution.

3.7. La méthode GIAO (Gauge Including Atomic Orbitals)

- *Le problème de l'invariance de jauge*

L'invariance de jauge, faisant apparaître un champ du potentiel-vecteur \vec{A} pour un champ magnétique \vec{B} , est indispensable pour expliquer plusieurs phénomènes à l'échelle quantique comme exprimé par l'équation de Pauli.

$$\vec{A} = \frac{1}{2} \vec{B} \wedge (\vec{r} - \vec{R}_0) \quad (32)$$

\vec{R}_0 : origine de jauge.

L'origine naturelle pour les atomes n'existe pas et le choix de l'origine de jauge se fait arbitrairement. L'invariance de jauge est limitée aux systèmes observables et non aux systèmes non observables, ce qui pose un problème dans la chimie quantique à la résolution de l'équation de Schrödinger. On peut noter également que les méthodes classiques quantiques ne fournissent aucun résultat d'invariances de jauge pour les propriétés magnétiques [29]. Plusieurs méthodes de calculs ont été développées sur le principe de l'invariance de jauge; parmi ces méthodes, la méthode GIAO [30-33].

- *La méthode GIAO (ou OAIJ en français)*

En 1937, London [30] publie une méthode qui évite le problème de dépendance d'origine de jauge dans les calculs d'énergie des électrons dans un champ magnétique.

Cette méthode consiste à choisir des origines en incluant l'origine de jauge :

$$\vec{A}_i(\vec{r}) = \frac{ie}{2\hbar c} \left[(\vec{R}_i - \vec{R}_0) \wedge \vec{B} \right] \vec{r} \quad (33)$$

où \vec{R}_0 est l'origine de jauge et \vec{R}_i est le centre de la fonction de base φ_i

La transformation de jauge implique que la fonction d'onde électronique ou l'hamiltonien monoélectronique soient modifiés. Deux possibilités donc pour interpréter cette méthode: la fonction d'onde reste inchangée ou l'hamiltonien est inchangé, mais introduit des facteurs de phase additionnels aux diverses fonctions d'onde. Dans la deuxième possibilité plus pratique, le facteur de jauge est introduit dans la description des fonctions de base $\{\chi_\mu\}$:

$$\chi_\mu(\vec{B}) = \exp \left\{ -\frac{ie}{2\hbar c} \left[\vec{B} \wedge (\vec{R}_\mu - \vec{R}_0) \vec{r} \right] \right\} \chi_\mu(0) \quad (34)$$

La méthode GIAO donne la solution la plus efficace pour résoudre le problème d'invariance de jauge en fixant la jauge de façon idéale; cette option assure à la base utilisée une convergence rapide.

Depuis, GIAO est une méthode très largement utilisée dans les équations de déplacement chimique en fonction des dérivées de la matrice de densité (D) et de l'hamiltonien monoélectronique (\hat{h}):

$$\sigma_{ij}^k = \left[\frac{\partial^2 E}{\partial B_{0i} \partial \mu_{kj}} \right] = \sum_{\mu\nu} D_{\mu\nu} \frac{\partial^2 \hat{h}_{\mu\nu}}{\partial B_{0i} \partial \mu_{kj}} + \sum_{\mu\nu} \frac{\partial D_{\mu\nu}}{\partial B_{0i}} \frac{\partial \hat{h}_{\mu\nu}}{\partial \mu_{kj}} \quad (35)$$

Les fonctions de base dépendent du champ magnétique \vec{B} et les dérivées des intégrales mettent en jeu l'hamiltonien monoélectronique dans l'équation (35) incluant les dérivées de \hat{h}

$$\frac{\partial \langle \mu | h | \nu \rangle}{\partial B_{0i}} = \left\langle \frac{\partial \chi_\mu}{\partial B_{0i}} | h | \nu \right\rangle + \left\langle \mu | \frac{\partial h}{\partial B_{0i}} | \nu \right\rangle + \left\langle \nu | h | \frac{\partial \chi_\nu}{\partial B_{0i}} \right\rangle \quad (36)$$

London a utilisé la méthode GIAO pour la première fois pour introduire l'étude du diamagnétisme moléculaire [30]. A la fin des années cinquante, cette méthode a été développée par Hameka [31] dans les calculs SCF des déplacements chimiques pour les molécules diatomiques. Ditchfield [32] n'a cependant pas abouti car ses travaux ont été limités par le problème rencontré dans le traitement des intégrales de dérivations. L'utilisation de la méthode GIAO mise en œuvre dans les années 90 grâce aux travaux de Pulay [34] qui donnent une solution plus efficace au problème de Jauge et son formalisme est alors introduit dans plusieurs codes de chimie quantique, comme l'ADF et Gaussian.

3.8. Les modèles de solvation

La majorité des réactions chimiques et biologiques ont lieu en solution, et les effets dus au solvant peuvent être très importants.

On peut les prendre en compte :

- Soit de manière explicite.
- Soit de manière implicite.

3.8.1. Les solvants explicites

Dans ce cas on génère une cage de solvation autour de la molécule. C'est-à-dire que l'on ajoute « tout simplement » et de manière aléatoire un nombre de molécules de solvant correspondant à la densité du solvant.

On (le logiciel) crée une boîte ou une sphère d'une dimension définie autour de la molécule que l'on remplit de molécules d'eau, par exemple.

De nombreux logiciels permettent de réaliser automatiquement cette opération de solvation (VEGA...). A partir de là, des calculs d'optimisation de géométrie peuvent être effectués en mécanique moléculaire (MM) ou en chimie quantique (QM).

3.8.2. Les solvants implicites

Les calculs effectués avec un solvant explicite sont longs, particulièrement dans le cas des calculs QM.

Une alternative consiste à prendre les effets du solvant sur la molécule comme une perturbation.

Le solvant est un ensemble de molécules plus ou moins polaires, c'est un diélectrique.

Un tel milieu est caractérisé par sa permittivité ou constante diélectrique ϵ .

ϵ est caractéristique de la réponse du milieu à un champ électrique. Plus le milieu est polaire, plus la permittivité est grande (par exemple $\epsilon_{\text{eau}} = 78.39$, $\epsilon_{\text{éthanol}} = 24.55$, $\epsilon_{\text{benzène}} = 2.25$).

Dans cette approche, le soluté, traité de manière quantique, est placé dans une cavité entourée de molécules de solvant considérées comme un continuum diélectrique (figure 3.1).

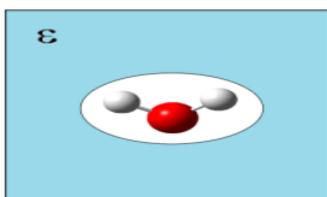


Figure 3.1 Modèle simplifié de solvation par un continuum fixé par une constante diélectrique.

L'expression de l'énergie libre dite de solvation ΔG_{sol} , prenant en compte la variation de l'énergie libre pour modéliser une molécule passant du vide au solvant, s'écrit de la façon suivante :

$$\Delta G_{sol} = \Delta G_{elec} + \Delta G_{vdw} + \Delta G_{cav} \quad (37)$$

avec :

ΔG_{elec} : interaction électrostatique entre soluté et solvant.

ΔG_{vdw} : interaction de van der waals.

ΔG_{cav} : énergie nécessaire pour créer la cavité dans le solvant.

La partie « Electrostatique » vient du fait que le solvant (un milieu continu caractérisé par sa constante diélectrique) interagit avec la molécule (dipole).

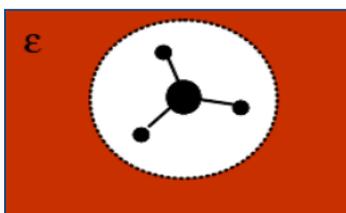
Le moment dipolaire du soluté induit un moment dipolaire du solvant.

En retour, la polarisation du milieu induit une polarisation du soluté (i.e., influe sur les Orbitales Moléculaires).

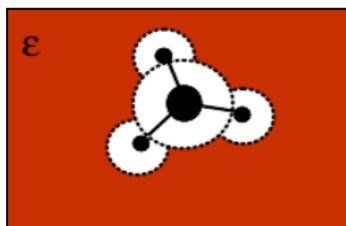
On parle de méthodes **PCM** pour **Polarizable Continuum Model** [35-39].

Les méthodes diffèrent notamment par la manière de définir les cavités.

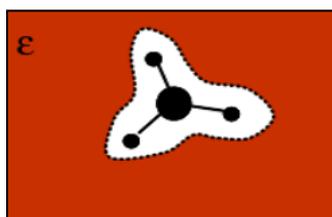
- La plus simple consiste à placer la molécule dans une sphère.



Les modèles PCM décrivent la cavité par un ensemble de sphères atomiques imbriquées les unes dans les autres.



Les modèles IPCM et SCIPCM consistent à prendre une cavité qui a la forme de la densité électronique.



La surface de la cavité est divisée en petits éléments = mosaïque de polygones (tessera=tuile). L'énergie de solvatation (interaction soluté-solvant) est calculée en plaçant des charges ponctuelles polarisables au centre de chaque tessera (figure 3.2).

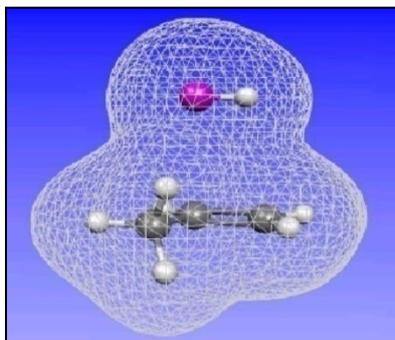


Figure 3.2 Représentation de la surface de la cavité dans le modèle.

3.9. Théorie de l'atome dans la molécule (AIM)

3.9.1. Introduction

L'approche Atoms in Molecules (AIM) ou la théorie QTAIM (Quantum Theory of Atoms In Molecules) est développée par le professeur Richard Bader dès le début des années 1960, Elle permet de donner une description topologique d'une molécule et plus particulièrement de ses liaisons chimiques [40-41]. Cette approche est un modèle de chimie quantique caractérisant la liaison chimique d'un système en se basant sur une approche topologique de la densité électronique ρ , où on peut diviser l'espace moléculaire en introduisant la théorie mathématique de systèmes gradients dynamiques. Ainsi dans ce type de division les volumes atomiques contenant chacun un noyau, ces divisions sont appelées bassins, sont localisés autour des maxima (appelés attracteurs) d'un champ vectoriel d'une fonction scalaire $V(r)$, ici chaque atome agit comme un attracteur local de la densité électronique. En QTAIM, un atome est défini comme un système propre ouvert, c'est-à-dire un système pouvant transporter de l'énergie et de la densité électronique, qui est localisé dans l'espace tridimensionnel. Dans la théorie QTAIM (Quantum Theory of Atoms In Molecules) de Bader, la fonction scalaire est la densité électronique et les bassins sont affectés aux centres atomiques de la molécule [42].

Quatre particularités topologiques sont identifiées et correspondent à un point critique:

- *NCP (nuclei critical point) : point critique de noyau.*
- *BCP (bond critical point) : point critique de liaison.*
- *RCP (ring critical point) : point critique de cycle.*
- *CCP (cage critical point) : point critique de cage.*

Pour accéder à ces points critiques, il faut parcourir la densité afin de découper la densité en bassins atomiques.

3.9.2. Gradient de la densité et Bassin atomique :

Pour parcourir la densité électronique, il faut déterminer la carte du gradient de la densité électronique. Pour cela partons d'un point de l'espace. En ce point le gradient est calculé et un "pas" selon la trajectoire vers la densité croissante est suivi par un processus itératif. A chaque "pas" le calcul du gradient est réalisé. En recommençant ce processus avec un choix judicieux de différents points de l'espace, nous pouvons tracer les trajectoires du gradient vers tous les points critiques. Tous les noyaux sont des attracteurs du gradient, ils sont donc tous des maximums locaux de la densité. A ce stade tous les noyaux sont localisés, et nous pouvons noter que la position des atomes n'a été déterminée que grâce à la densité électronique (AIM n'utilise pas les coordonnées de la molécule). Toutes les trajectoires du gradient convergent vers les noyaux, ainsi des bassins atomiques apparaissent dans le dessin du gradient, délimités par un flux de gradient nul. L'atome dans la molécule est représenté par la surface délimitée par le bassin atomique. Le gradient de la densité est alors nul dans le bassin atomique, aucune trajectoire ne sort du bassin. Un certain nombre de propriétés de l'atome peut-être extrait par l'intégration de la fonction d'ondes dans l'espace définie par le bassin atomique (charge, ordre de liaison) [42].

3.9.3. Les points critiques

Tous les points critiques possèdent un gradient de la densité électronique nul, $\nabla\rho = 0$. Pour déterminer la nature du point critique, le laplacien ($\nabla^2\rho$) est calculé. Lorsque $\nabla^2\rho$ est négatif selon les trois directions de l'espace, nous avons un NCP qui correspond aux noyaux. Un BCP possède une composante de $\nabla^2\rho$ positive dans une direction de l'espace, et deux négatives. Un RCP à $\nabla^2\rho$ négatif dans une direction et positif dans deux directions, et un CCP possède $\nabla^2\rho$ positif dans les trois directions de l'espace. Ces points critiques possèdent une notation de type (x, y) , où x indique le nombre de directions pour lesquelles $\nabla\rho$ est nul ($x = 3$ pour les points critiques), et y est la somme des signes du laplacien dans les trois directions de l'espace. Ainsi les points critiques sont notés :

$$NCP \quad (3, -3)$$

$$BCP \quad (3, -1)$$

$$RCP \quad (3, +1)$$

$$CCP \quad (3, +3)$$

La localisation des points critiques est facile pour les NCP car toutes les trajectoires de gradient convergent vers les noyaux. Pour localiser les BCP, les algorithmes supposent que le point critique se situe proche du point médian des deux atomes. Pour les RCP et CCP, la localisation est plus difficile. Enfin pour vérifier que nous avons localisé tous les points critiques, il faut que les nombres N de chaque type de point critique vérifient la relation de Poincaré-Hopf :

$$N_{NCP} - N_{BCP} + N_{RCP} - N_{CCP} = 1$$

Enfin, la valeur du laplacien aux points critiques de liaison permet de déterminer la nature de la liaison chimique. Un laplacien positif avec une faible densité de charge caractérise une liaison ionique ou hydrogène ou de van der Waals, un laplacien négatif plus une grande densité de charge caractérise une liaison covalente et un laplacien positif mais avec une densité de charge relativement faible définit une liaison métallique [42].

3.10. Logiciels utilisés

3.10.1. Gaussian09

Gaussian09 (version 2009) [43] est le avant dernier programme de structures électroniques de la série Gaussian. Cette dernière est un logiciel de chimie numérique, créé en 1970 par John Pople et collaborateurs [44], Il peut être utilisé par les chimistes, les ingénieurs chimistes, les biochimistes, les physiciens et autres pour étudier les molécules et les réactions dans le cadre d'une large gamme de conditions, y compris les espèces et les composés qui sont difficiles ou impossibles à observer expérimentalement comme la courte durée de vie des structures intermédiaires et de transition. A partir des lois fondamentales de la mécanique quantique, Gaussian prédit les énergies, les structures moléculaires, et les fréquences de vibration des systèmes moléculaires, ainsi que de nombreuses propriétés moléculaires issus de ces types de base de calcul.

3.10.2. GaussView

GaussView [45] est une interface graphique complète pour rendre l'utilisation de Gaussian plus intuitive et visualiser les résultats. Avec GaussView on peut construire les systèmes moléculaires qui nous concernent rapidement et efficacement, en utilisant la fonction de construction des molécules. On peut également l'utiliser pour mettre en place et lancer vos calculs Gaussian, et pour visualiser vos divers résultats.

GaussView comprend un excellent constructeur de molécules, permettant une construction rapide, même pour des grosses molécules :

- Construction de molécules par atomes, cycle, groupe et acide aminé.
- Importation de molécules d'autres sources, en les ouvrants tout simplement.
- Vous pouvez également ajouter automatiquement des hydrogènes aux structures provenant de fichiers PDB, avec une excellente fiabilité.
- Rotation en 3 dimensions même pour de très grosses molécules.

3.10.3. AIMAll

AIMAll [46] est un progiciel permettant d'effectuer des analyses quantitatives et visuelles des systèmes moléculaires par la méthode QTAIM (théorie quantique des atomes dans les molécules), à partir de données de fonction d'onde moléculaire. Deux des composants d'AIMAll (AIMExt et AIMInt) sont des dérivés très fortement modifiés et étendus de deux programmes (Extreme et ProaimV) du progiciel AIMPAC développé et mis à jour par des membres du groupe de recherche de Richard F.W. Bader

L'intérêt soutenu pour QTAIM et sa mise en œuvre pratique ont finalement abouti au développement de AIMAll, qui représente un effort de temps perdu depuis plusieurs années.

3.10.4. Hyperchem 7.0

Hyperchem 7.0 est un logiciel de modélisation moléculaire développé par Autodesk, INC, et distribué par hypercube, INC (Ontario, Canada) [47]. Hyperchem peut faire des calculs de la mécanique moléculaire et de la dynamique moléculaire, il offre aussi la possibilité de faire des calculs semi-empiriques et même quantique simple.

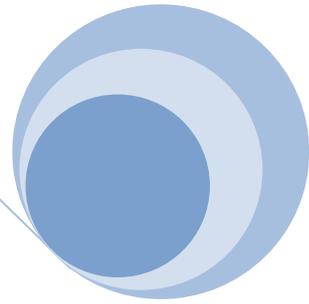
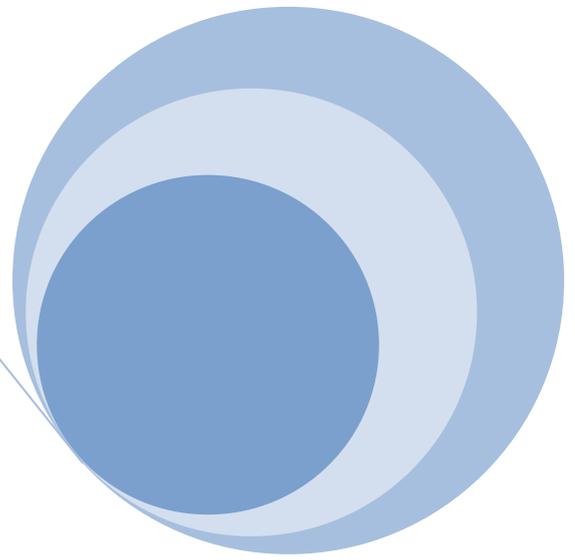
3.10.5. Logiciel ChemDraw Ultra 8.0

ChemDraw Ultra version 8.0.3 est un logiciel développé en 2003 par Cambridge Soft. Ce logiciel permet à l'utilisateur de créer des modèles 3D, de visualiser, d'analyser et déterminer les propriétés des molécules. C'est un logiciel exhaustif qui offre à l'utilisateur un outil exceptionnel de modélisation et une interface intuitive et facile à utiliser [48].

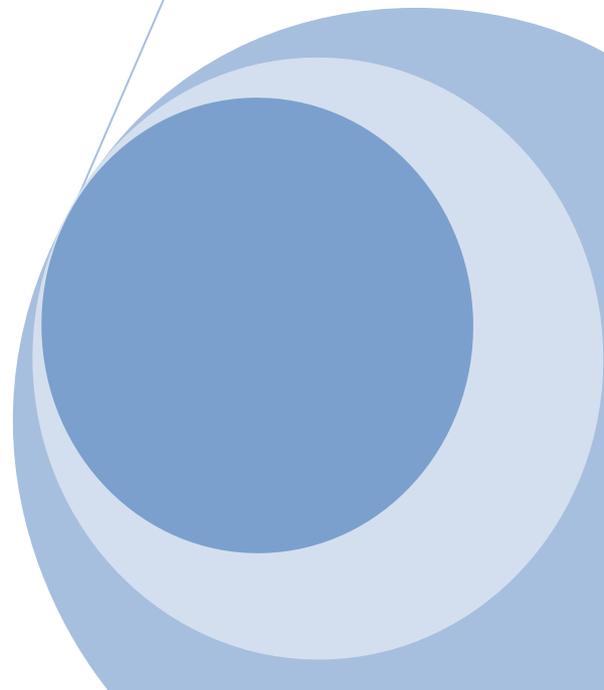
Références :

- [1] C. Corminboeuf, F. Tran, J. Weber, *J. Mol. Struct. THEOCHEM*, 762, **2006**, 1–7.
- [2] Chris-Kriton Skylaris, « The Computing Modelling of Heavy Atom Chemistry », Thèse de doctorat, université de Cambridge, **1999**.
- [3] The ABC of DFT, Kieron Burke and friends, **2003**.
- [4] A. Nagy, *Chem. Phys. Lett.*, 411, **2005**, 492–495.
- [5] H. Chermette, *Coord. Chem. Rev.*, 699, **1998**, 178–180.
- [6] M. Roger, L. Belkhir, P. Thuéry, T. Arliguie, M. Fourmigué, A. Boucekkine, M. Ephritikhine, *Organometallics*, 24, **2005**, 4940–4952.
- [7] E. Schrödinger. *Ann. Physik*, 384, **1926**, 361–378.
- [8] M. Born, R. Oppenheimer. *Ann. Physik*, 389, **1927**, 457–484.
- [9] D. R. Hartree. *Proc. Cambridge Phil. Soc.*, 24, **1928**, 89–110.
- [10] W. Pauli. *Phys. Rev.*, 58, **1940**, 716–722.
- [11] J. C. Slater. *Phys. Rev.*, 35, **1930**, 210–211.
- [12] L. H. Thomas. *Proc. Cambridge Phil. Soc.*, 23, **1927**, 713–716.
- [13] E. Fermi. *Z. Phys., D At. Mol. Clust.*, 48, **1928**, 73–79.
- [14] P. Hohenberg, W. Kohn. *Phys. Rev.*, 136, **1964**, B864–B871.
- [15] W. Kohn, L. J. Sham. *Phys. Rev.*, 140, **1965**, A1133–A1138.
- [16] I.D. Rosal « Modélisation de nanoparticules produites par voie organométallique et de catalyseurs greffés : structure, spectroscopie, réactivité », Thèse de doctorat, Université de Toulouse, **2009**.
- [17] A. D. Becke. *Phys. Rev. A*, 38, **1988**, 3098–3100.
- [18] J. P. Perdew. *Phys. Rev. B*, 33, **1986**, 8822–8824.
- [19] C. Lee, W. Yang, et R. G. Parr. *Phys. Rev. B*, 37, **1988**, 785–789.
- [20] C. Adamo, V. Barone, *J. Chem. Phys.*, 110, **1999**, 6158–6170.
- [21] S. Grimme *J. Comput. Chem*, 25, **2004**, 1463–1473.
- [22] S. Grimme *J. Comput. Chem*, 27, **2006**, 1787–1799.
- [23] S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich *J. Chem. Phys.*, 132, **2010**, 154–104.
- [24] Grimme, S. Ehrlich, L. Goerigk *J. Comput. Chem*, 32, **2011**, 1456–1465.
- [25] E. Runge et E.K.U Gross, *Phys. Rev. Lett.*, 52, **1984**, 997–1000.
- [26] R. van Leeuwen, *Int. J. Mod. Phys. B* 15, **2001**, 1969–2023.
- [27] I. R. Iaskar, T.M Chen, *Chem. Mater.*, 16, **2004**, 111–117.
- [28] M. G. Colombo, H.U. Gudel, *Inorg. Chem.*, 32, **1993**, 3081–3087.
- [29] B. ANAK « Etude des propriétés magnétiques des agrégats de platine et d'argent », Thèse de doctorat, Université Constantine 1, **2013**.
- [30] F. London, *J. Phys. Radium*, 8, **1937**, 397–409.
- [31] H.F. Hamerka, *Mol. Phys.*, 1, **1958**, 203–215.

- [32] R. Ditchfield, *Mol. Phys.*, 27, **1974**, 789–807.
- [33] K. Wolinsky, J. F. Hinton, P. Pulay, *J. Am. Chem. Soc.*, 112, **1990**, 8251–8260.
- [34] P. Pulay, *Mol. Phys.*, 17, **1969**, 197–204.
- [35] S. Miertus, E. Scrocco, J. Tomasi *Chem. Phys.*, 55, **1981**, 117–129.
- [36] S. Miertus, J. Tomasi *Chem. Phys.*, **1982**, 65, 239 – 245.
- [37] J. L. Pascual-Ahuir, E. Silla, I. Tuñón *J. Comp. Chem.*, 15, **1994**, 1127–1138.
- [38] M. Cossi, V. Barone, R. Cammi, J. Tomasi *Chem. Phys. Lett.*, 255, **1996**, 327–335.
- [39] E. Cancès, B. Mennucci, J. Tomasi *J. Chem. Phys.*, 107, **1997**, 3032–3041.
- [40] R.F.W. Bader. *Chem. Rev.*, 91, **1991**, 893–928.
- [41] R.F.W. Bader. *Atoms in Molecules: A quantum theory*. Oxford University Press, **1990**.
- [42] M. Mercy « Coordination et Réactivité des ligands Bifonctionnels, une étude théorique », Thèse de doctorat, Université de Toulouse, **2010**.
- [43] Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.
- [44] W. J. Hehre, W. A. Lathan, R. Ditchfield, M. D. Newton, J. A. Pople, *Quantum Chemistry Program Exchange*, Program No. 236, **1970**.
- [45] R. Dennington, T. Keith, J. Millam, *Gaussview Version5*, Semichem. Inc., Shawnee Missions KS, **2009**.
- [46] AIMAllsoftware (Version 13.11.04, <http://aim.tkgristmill.com>).
- [47] Hyperchem, Inc, **2000**.
- [48] ChemDraw Ultra ver. 8.0.3, September 24, by CambridgeSoft.Com, Cambridge, MA, USA. **2003**.



Partie II
Résultats et Discussion





Chapitre 4

Étude des Complexes d'Inclusion



4.1. Introduction

Dans ce chapitre, nous allons étudier les complexes d'inclusion (CI) du gliclazide, (GLC), avec la β -cyclodextrine (β CD), en utilisant les techniques spectroscopiques UV-vis et IR-TF. Il a été confirmé que des complexes binaires, GLC- β CD (C1:1) et ternaires, GLC- β CD₂ (C1:2), se forment dans des solutions aqueuses. Les spectres UV-vis obtenus à plusieurs températures ont été utilisés pour établir les constantes de stabilité des réactions de complexation ainsi que les grandeurs thermodynamiques correspondantes. L'étude expérimentale a été complétée par la détermination du coefficient de partage n-octanol-eau ($P_{\text{oct/eau}}$), qui permet d'estimer la biodisponibilité des complexes. Ensuite, des mesures UV-vis des solutions ternaires contenant GLC, β CD et un aminoalcool, (AA), (la monoéthanolamine (MEA), la diéthanolamine (DEA) ou la triéthanolamine (TEA)) ont été réalisées en vue d'établir des constantes de stabilité du complexe binaire, GLC-AA et ternaires GLC- β CD-AA. Une étude théorique détaillée concernant les interactions moléculaires au sein du complexe GLC- β CD a été réalisée. La décomposition d'énergie d'interaction, les énergies libres des liaisons et les grandeurs thermodynamiques du complexe d'inclusion hôte-invité dans un environnement aqueux ont été calculées par la méthode (B3LYP/6-31G*). Les interactions mises en jeu dans la complexation ont été analysées par la méthode QTAIM.

4.2. Expérimental

4.2.1. Produits chimiques et Instruments

Tous les produits chimiques ont été achetés auprès de Sigma-Aldrich; leurs puretés et leurs numéros CAS sont répertoriés dans le tableau 4.1. La pureté des aminoalcools a été vérifiée par chromatographie en phase gazeuse et correspond bien à celle donnée par le fabricant. La pureté du gliclazide a été contrôlée par chromatographie en phase liquide. Enfin, tous les produits ont été utilisés sans purification supplémentaire. L'eau a été distillée deux fois et déionisée avec une conductivité de 5 μ S/cm à 25°C.

Les spectres d'absorption ont été enregistrés dans la gamme 400-200 nm en utilisant un spectrophotomètre Jasco UV-Vis.V530 équipé du thermostat de Jasco Ehc-477s ($\pm 0,1^\circ\text{C}$) et cellules de quartz assorties 1.0 par centimètre.

Les IR-TF des réactifs et des complexes formés sous forme de pastilles de KBr sont enregistrés en mode transmission dans le domaine des nombres d'onde de 400 à 4000 cm^{-1} en utilisant un spectromètre Perkin Elmer FT-IR.

Tableau 4.1 : Puretés et numéros CAS des produits chimiques utilisés dans ce travail.

produits chimiques	CAS	Pureté
Gliclazide	21187-98-4	>98.5%
β -cyclodextrine	7585-39-9	>97%
Éthanolamine	141-43-5	>99.5%
Diéthanolamine	111-42-2	>99.5%
Triéthanolamine	102-71-6	>99.5%

4.2.2. Préparation des complexes solides

Les complexes solides C1:1 et C1:2 du GLC avec β CD ont été préparés respectivement à des rapports molaires de 1:1 et 1:2. Deux séries séparées du GLC (0,323 g) ont été dissoutes dans des solutions de méthanol/eau (10:90, v/v) et ont été ajoutées goutte à goutte à des solutions de β CD (0,1135 g pour C1:1 et 0,2270 g pour C1:2). Les mélanges ont été agités vigoureusement pendant 24 heures à température ambiante. Puis, les solutions troubles obtenues ont été refroidies jusqu'à 5°C afin de faire précipiter les complexes formés. Les complexes solides ont alors été séparés et séchés sous vide.

4.2.3. Étude de solubilité

La mesure de la solubilité a été réalisée à $25 \pm 0,5^\circ\text{C}$ selon la méthode de Higuchi et Connors [1,2], pour les systèmes binaires (GLC-AA) et ternaires (GLC- β CD-AA). Les AA utilisés étaient la monoéthanolamine (MEA), la diéthanolamine (DEA) et la triéthanolamine (TEA). Des quantités excessives du GLC ont été ajoutées à des solutions contenant AA à différentes concentrations molaires et agitées pendant quatre jours à température constante. Les expériences ont été effectuées pour chaque AA (MEA, DEA et TEA). Les solutions filtrées ont été analysées sur un spectrophotomètre UV-Vis. La même procédure expérimentale a été utilisée avec (GLC- β CD) pour obtenir un complexe ternaire (GLC- β CD-AA).

4.2.4. Mesure du coefficient de partage n-octanol-eau

Les coefficients de partage n-octanol-eau, $P_{\text{oct/eau}}$, du GLC et de ses complexes ont été déterminés en utilisant la méthode dite par agitation en flacon. Des solutions aqueuses d'un volume de 2,5 ml, et de concentration 10^{-4} mol/l du GLC, GLC- β CD et GLC- β CD₂ ont été mélangées avec un même volume chacune de n-octanol à température ambiante. Les solutions

ont été vigoureusement secouées et soumises aux ultra-sons pendant 24h. Après sonication, elles ont été centrifugées et les phases alcooliques et aqueuses ont été séparées et analysées.

4.2.5. Résultats et discussion

4.2.5.1. Spectres d'absorption UV des solutions du GLC- β CD

Les spectres d'absorption UV-Vis de la solution du GLC (10^{-4} M) contenant différentes concentrations de β -CD sont présentés sur la figure 4.1. Le pic d'absorption du GLC pure est apparu à 228 nm. En augmentant la concentration de β CD, le pic diminue en raison de la formation du complexe GLC- β CD. Un point isobétique a été observé à 242 nm.

L'apparition d'un point isobétique propre peut être considérée soit comme une preuve de la conversion quantitative du GLC en GLC- β CD, soit pour la conversion du GLC en complexes C1:1 et C1:2. Ce dernier se produit si le précurseur est converti en plusieurs produits à une conversion fractionnelle constante [3]. Dans la présente expérience, l'occurrence du point isobétique indique que des complexes C1:1 et C1:2 du GLC avec la β CD se sont formés.

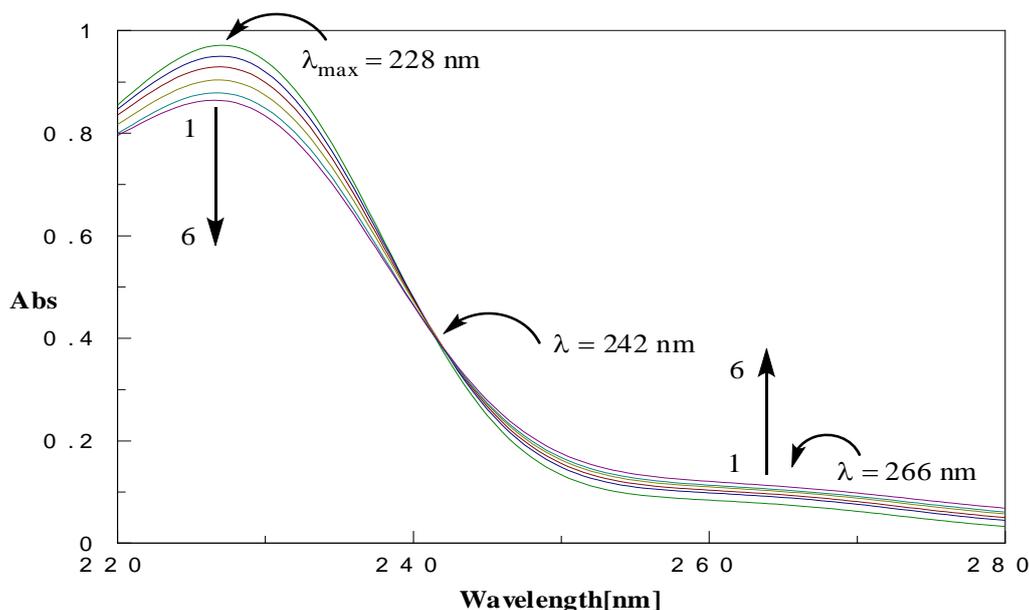


Figure 4.1 Spectres d'absorption du GLC (10^{-4} M) contenant différentes concentrations de la β -CD; spectres de 1 à 6: 0 M, 10^{-3} M, 4×10^{-3} M, $8 \cdot 10^{-3}$ M, 10^{-2} M et $2.5 \cdot 10^{-2}$ M.

Pour confirmer cette constatation, la méthode de variation continue appelée méthode de Job a été utilisée. Dans cette méthode, les concentrations molaires totales de deux espèces liantes sont maintenues constantes, mais leurs fractions molaires sont variées [4]. Lorsque le signal d'absorption UV est tracé en fonction des fractions molaires de l'un des composants, le

maximum sur la courbe correspond à la stœchiométrie du complexe. Les courbes de Job obtenues avec des données d'absorption UV à 228 nm sont données à la figure 4.2. Les maxima des courbes apparaissant à la fraction molaire du GLC étant de 0,5 et 0,34 confirment la formation de complexes GLC- β CD et GLC- β CD₂.

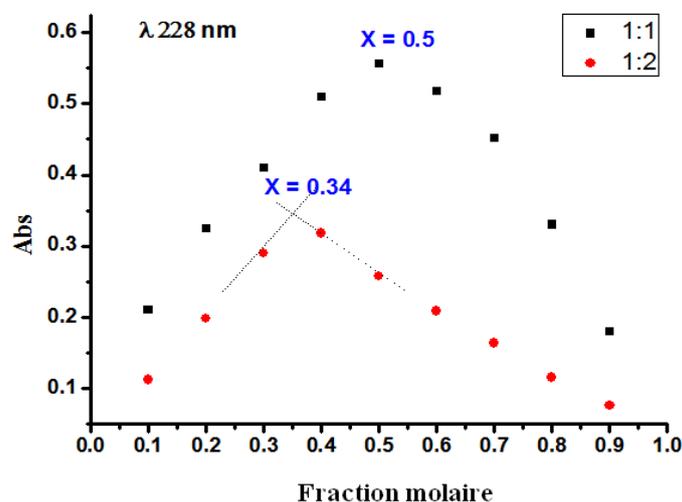


Figure 4.2 Tracé de la méthode de job pour les complexes d'inclusion C1:1 et C1:2.

4.2.5.2. Spectres IR-TF

La spectroscopie IR-TF a été utilisée afin de caractériser les différentes interactions existantes entre les molécules du GLC et de β CD à l'état solide. Les variations de la forme, du décalage de longueur d'onde et de l'intensité des pics d'absorption de l'hôte ou de l'invité fournissent suffisamment d'informations sur l'apparition et l'existence d'inclusion [5]. La figure 4.3 montre les spectres infrarouges obtenus respectivement pour les molécules de β CD, GLC, complexes C1:1 et C1:2. Les spectres IR-TF des complexes ont été comparés au spectre IR-TF standard du GLC.

Ainsi le spectre infrarouge du GLC se définit par des bandes principales situées à 1164 cm^{-1} (bande de vibration asymétrique S=O), 1352 cm^{-1} (bande de vibration symétrique S=O), 1596 cm^{-1} (bande de déformation NH), 3273 cm^{-1} (Bande d'élongation NH), 1711 cm^{-1} (bande de déformation C=O), 2950 cm^{-1} (bande de vibration asymétrique CH), 2876 cm^{-1} (bande de vibration symétrique CH) du groupe $-\text{CH}_3$, 1436 cm^{-1} (Bande d'élongation asymétrique CN), 1288 cm^{-1} (bande d'élongation symétrique CN).

En ce qui concerne le spectre IR-TF du complexe GLC- β CD (C1:1), on peut observer que les pics de liaisons CH (du groupe méthyle) et NH ont disparu, et que les pics correspondant aux groupes sulfonyle et carbonyle confirment bien l'inclusion du GLC dans la

β CD car les longueurs d'ondes sont plus faibles. De plus, ces bandes sont presque complètement masquées par des bandes très intenses et larges de β CD. Ce résultat est en parfait accord avec les résultats théoriques et confirme bien que la structure la plus stable du complexe correspond à celle où l'on observe l'inclusion complète du groupe tolyle et du groupe sulfonyle dans la cavité de la β CD.

Le spectre infrarouge du GLC- β CD₂ (C1:2) montre la disparition de tous les pics qui caractérisent le GLC pur. Ces résultats indiquent que la molécule entière du GLC est complètement incluse dans les cavités de deux molécules de β CD. Ceci démontre qu'il se forme alors une encapsulation totale de la molécule du GLC (les groupes azabicyclooctyle, sulfonyle et tolyle) dans les cavités de deux β CD. Les différentes bandes des composés purs et des complexes sont résumées dans le tableau 4.2.

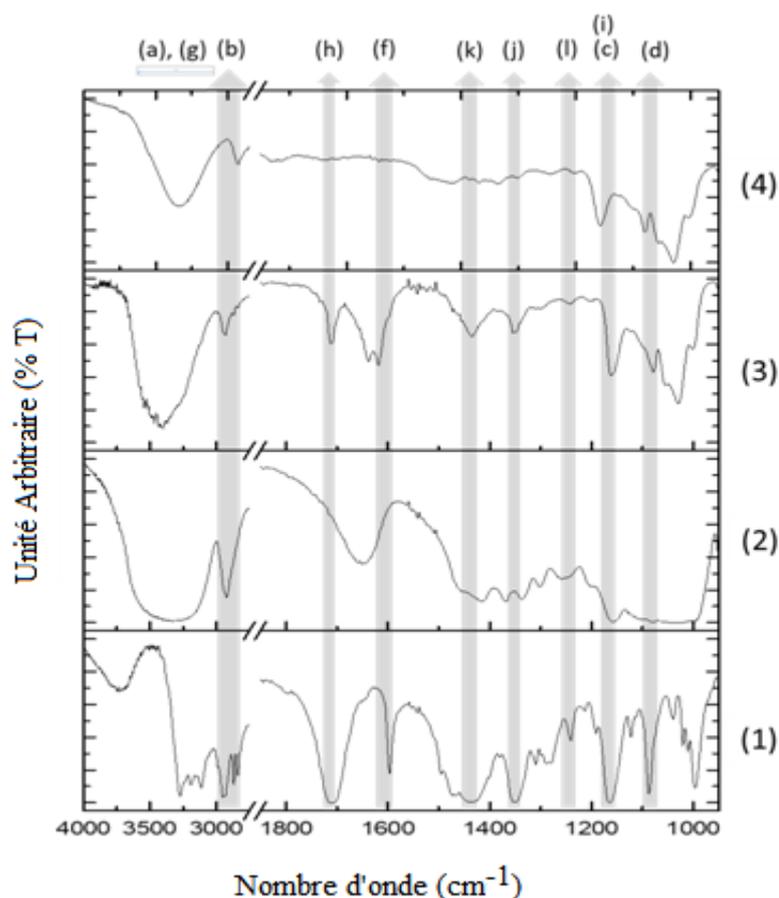


Figure 4.3 Spectres IR-TF de (1) GLC, (2) β CD, et (3) C1:1, (4) C1:2.

Tableau 4.2 : Nombre d'ondes infrarouges (cm⁻¹) et attributions des bandes pour GLC, βCD, C1:1 et C1:2.

GLC	βCD	GLC-βCD	GLC-βCD ₂	Attributions
–	3338.68 L, F	3399.69 L, F	3338.13 L, F	(a) ν(OH) symétrique et antisymétrique
2950.04 F	2922.49 F	2932.50 F	2928.11 F	(b) ν(CH) du groupe –CH ₂ ; bande de vibration symétrique du groupe –CH ₃
1288.73 f		1241.68 f	1242.83 f	(l) bande de vibration asymétrique de ν(C–H)
–	1158.66 F	1161.88 F	1157.04 F	(c) ν(C–C)
–	1079.51 f	1078.84 f	1079.10 f	(d) ν(O–H) déformation
				ν(N–H)
1596.43 F	–	1618.27 f	1637.02 f	(f) déformation
3273.47 F	–	3466.26 f	–	(g) élongation
1711.27 F	–	1710.58 m	1731.66 f	(h) ν(C=O) déformation
1164.25 F	–	–	–	(i) ν(S=O) bande de vibration symétrique
				ν(C–N)
1352.95 F	–	1353.76 m	1336.21 f	(j) élongation asymétrique
1436.05 L, F	–	1434.88 L, m	1416.12 L, f	(k) élongation symétrique

F, fort; f, faible; m, moyen; L, large.

4.2.5.3. Détermination des constantes de stabilités des complexes

Les constantes de stabilité, $K_{1:1}$ et $K_{1:2}$, sont déterminées à l'aide de la méthode Benesi-Hildebrand. Cette méthode a été utilisée pour les complexes C1:1 et C1:2. Les expressions correspondantes à la formation d'un complexe binaire, équation 1, et ternaire, équation 2, sont les suivantes:

Équations de Benesi-Hildebrand pour le complexe C1:1

$$\frac{1}{(A - A_0)} = \frac{1}{(A' - A_0)} + \frac{1}{K_{1:1}(A' - A_0)[\beta CD]_0} \quad (1)$$

et pour le complexe C1:2

$$\frac{1}{(A - A_0)} = \frac{1}{(A' - A_0)} + \frac{1}{K_{1:2}(A' - A_0)[\beta CD]_0^2} \quad (2)$$

A_0 et A correspondent respectivement à l'absorbance des solutions du GLC sans βCD et avec βCD, tandis que A' désigne l'absorbance de la solution du GLC avec la plus forte concentration en βCD. $[\beta CD]_0$ est la concentration initiale de βCD, $K_{1:1}$ et $K_{1:2}$ sont les

constantes de stabilité des complexes C1:1 et C1:2 respectivement. Les équations (1) et (2) sont valables lorsque la concentration initiale du GLC est beaucoup plus basse de β CD, $[\beta\text{CD}]_0 \gg [\text{GLC}]_0$. L'absorbance utilisée a été mesurée à $\lambda_{\text{max}} = 228 \text{ nm}$.

Les représentations graphiques de $1/(A-A_0)$ en fonction de $1/[\beta\text{CD}]$ ou $1/[\beta\text{CD}]^2$, (figure 4.4), permettent de déterminer les constantes de stabilité pour la formation des complexes C1:1 et C1:2.

L'ajustement linéaire de l'éq. 2 a été observée à une concentration élevée de β CD, indiquant que le complexe C1:2 était principalement formé. L'ajustement linéaire à des concentrations inférieures de β CD correspond au C1:1. Par conséquent, dans le cas des solutions $\{\text{GLC} + \beta\text{CD}\}$, la méthode Benesi-Hildebrand permet de calculer les constantes de stabilité des complexes C1:1 et C1:2. Les valeurs des constantes de stabilité $K_{1:1}$ et $K_{1:2}$ sont rapportées dans le tableau 4.3 avec des coefficients de régression linéaire supportant l'accord des données expérimentales avec le modèle utilisé.

Le calcul d'erreur des constantes $K_{1:1}$ et $K_{1:2}$ est un problème complexe qui a récemment été abordé par WANG et YU [6]. Selon les calculs présentés par WANG et YU, la précision de $K_{1:1}$ est inférieure à 1% si $C_{\text{GLC}}/C_{\beta\text{CD}}$ est faible; c'était le cas dans la présente étude. L'estimation de la précision $K_{1:2}$ est très difficile mais cette valeur est chargée avec une erreur plus élevée.

Tableau 4.3 : Constantes de stabilité $K_{1:1}$ et $K_{1:2}$, pour les complexes d'inclusion C1:1 et C1:2 à 25°C.

Température (°C)	Constantes de stabilité	
	$K_{1:1}$	$K_{1:2}$
25	87.79	17.17×10^3

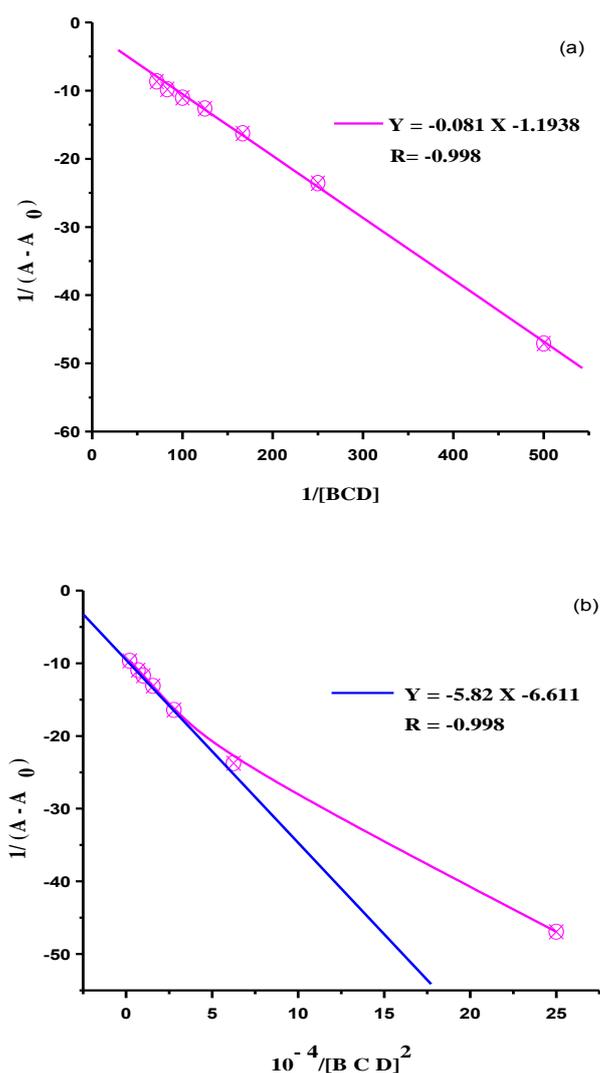


Figure 4.4 Tracé de Benesi Hildebrand pour (a) complexe GLC-βCD (b) GLC-βCD₂ à 25°C.

4.2.5.4. Grandeurs thermodynamiques de la formation des complexes d'inclusion

Les grandeurs thermodynamiques de la réaction de complexation ont été déterminés à partir du tracé de van't Hoff (figure 4.5) en déterminant les constantes de stabilité dans l'intervalle de température [15-35°C] :

$$\ln K = -\frac{\Delta H^\circ}{RT} + \frac{\Delta S^\circ}{R} \quad (3)$$

Les pentes et l'ordonnées à l'origine des droites, Eq.3, donnent les variations d'enthalpie des réactions de complexation, ΔH° , et les la variation d'entropie, ΔS° . Les valeurs des variations de l'énergie libre ΔG° ont été, quant à elles, calculées selon l'équation :

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T \Delta S^\circ \quad (4)$$

Les paramètres thermodynamiques des deux réactions de complexation sont donnés dans le tableau 4.4.

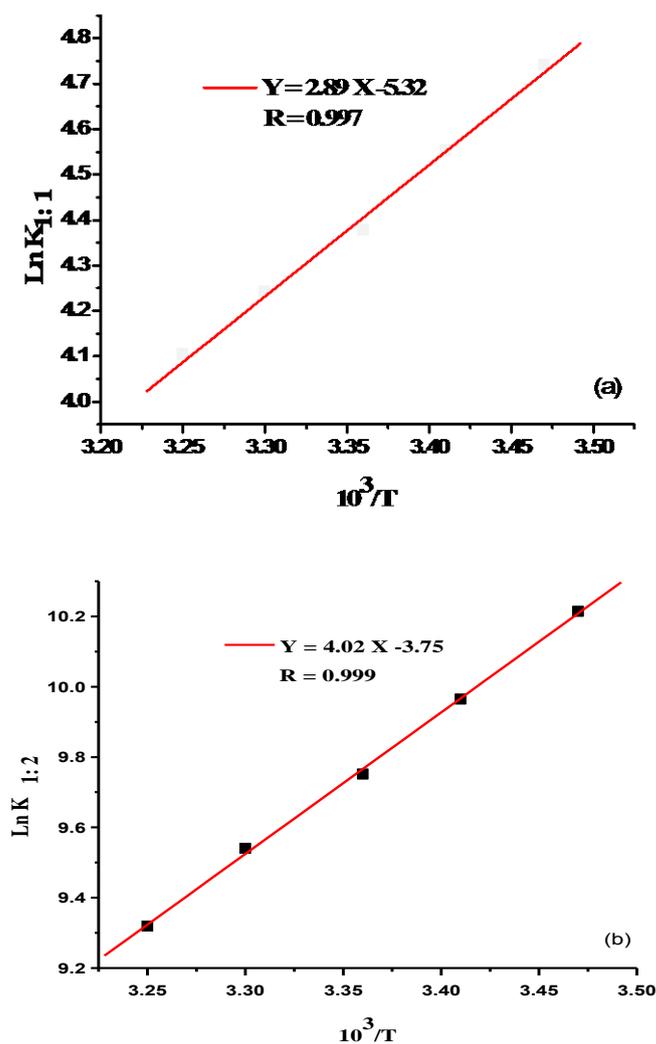


Figure 4.5 Tracé de Van't Hoff pour les complexes d'inclusion, (a) C1:1, (b) C1:2.

Tableau 4.4 : Grandeurs thermodynamiques des complexes d'inclusion C1:1 et C1:2 à 25°C.

Grandeurs thermodynamiques	GLC- β CD	GLC- β CD ₂
ΔH° (kJ. mol ⁻¹)	-24.53	-33.43
ΔS° (J mol ⁻¹ K ⁻¹)	-42.44	-31.16
ΔG° (kJ. mol ⁻¹)	-10.89	-24.14

Il a été généralement admis que les principales forces mises en jeu lors de la complexation sont les interactions hydrophobes, les interactions de Van der Waals, l'énergie

due au dégagement des molécules d'eau de la cavité de β -CD et les liaisons d'hydrogène [7]. L'interaction hydrophobe implique essentiellement une entropie positive avec un changement d'enthalpie légèrement positif, tandis que les autres forces impliquent des variations d'enthalpie et d'entropie ΔH° et ΔS° négatives.

Comme on peut le voir d'après le tableau 4.4, les valeurs ΔH° et ΔG° des réactions de formation des complexes C1:1 et C1:2 sont négatives. L'inclusion est donc un processus exothermique et thermodynamiquement spontané. Le changement d'enthalpie ΔH° négatif provient de l'interaction de van der Waals et de la formation des liaisons hydrogène entre l'hôte et l'invité [8]. La valeur ΔH° de la réaction C1:2 est supérieure de 36% à celle de la réaction C1:1, due probablement à une interaction de Van der Waals plus intense.

La variation d'entropie ΔS° négative peut se traduire par la perte de la liberté, de déplacement et de rotation de la molécule invitée dans la cavité β CD. Cet effet est partiellement compensé par la libération de molécules d'eau de la cavité β CD et par la rupture du microenvironnement aqueux hautement ordonné entourant la partie hydrophobe des molécules invitées lors de la liaison de la CD [9]. Ce dernier effet est plus prononcé avec des complexes 1:2 qui aboutissent à une plus petite valeur de ΔS° dans ce cas. Une plus petite ΔS° et une plus haute ΔH° font que ΔG° correspondant à la formation du C1:2 est plus de deux fois plus grande que C1:1. Cette constatation suggère une plus grande stabilité de C1:2.

4.2.5.5. Calcul des concentrations des complexes C1:1 et C1:2

Les constantes de stabilité $K_{1:1}$ et $K_{1:2}$ peuvent être écrites comme suit:

$$K_{1:1} = \frac{[C_{1:1}]}{[\beta CD]([GLC]_0 - [C_{1:1}] - \frac{1}{2}[C_{1:2}])} \quad (5)$$

$$K_{1:2} = \frac{[C_{1:2}]}{[\beta CD]^2([GLC]_0 - [C_{1:1}] - \frac{1}{2}[C_{1:2}])} \quad (6)$$

Les valeurs des constantes de stabilité $K_{1:1}$ et $K_{1:2}$ à 25°C rapportées dans le tableau 4.3 ont été utilisées pour calculer les concentrations de C1:1 et de C1:2 dans des solutions aqueuses de β CD.

La courbe $[C_{1:1}]/[C_{1:2}]$ en fonction de $1/[\beta CD]$ a été représentée sur la figure 4.6a. La courbe de $[C_{1:1}]$ en fonction de $1/[\beta CD]$ est donnée sur la figure 4.6b. Les calculs ont été effectués avec $[GLC]_0 = 0,0001$ M et $[\beta CD]$ allant de 0,002M à 0,14M. La relation linéaire de $[C_{1:1}]/[C_{1:2}]$ en fonction de $1/[\beta CD]$ a été observée. À $[\beta CD]/[GLC]_0$ de 50 et 100, le rapport molaire de $[C_{1:1}]/[C_{1:2}]$ était respectivement de 1 et 0,5. Par conséquent, C1:2 est

prédominant en solution si l'excès de β CD par rapport à GLC est supérieur à 50. La concentration du C1:1 augmentait avec l'augmentation de $[\beta\text{CD}]$ jusqu'à $[\beta\text{CD}]/[\text{GLC}]$ égale 60 et était presque constante avec une valeur plus élevée de $[\beta\text{CD}]$. Ces résultats peuvent être intéressants pour améliorer les méthodes d'élaboration de C1:1 et C1:2.

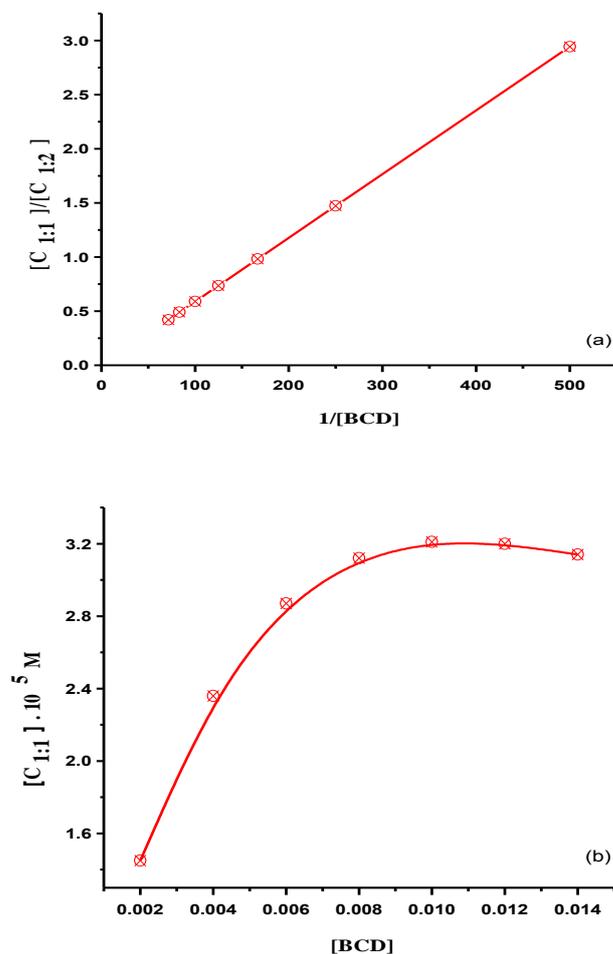


Figure 4.6 Tracés de (a) $[\text{C}_{1:1}]/[\text{C}_{1:2}]$ en fonction de $1/[\beta\text{CD}]$ et (b) $[\text{GLC}]_0/[\text{C}_{1:2}]$ en fonction de $1/[\beta\text{CD}]$.

4.2.5.6. Coefficient de partage octanol-eau

Les coefficients de partage, $P_{\text{oct/eau}}$, du GLC, GLC- β CD et GLC- β CD₂ ont été déterminés en vue de déterminer la lipophilie des composés considérés. En effet, $P_{\text{oct/eau}}$ est un descripteur physicochimique pour modéliser le transport dans les membranes biologiques, et la toxicité des composés organiques. Les résultats expérimentaux obtenus en utilisant la méthode du flacon sont donnés dans le tableau 4.5.

Tableau 4.5 : Valeurs des coefficients de partage du GLC et des complexes C1:1 et C1:2.

	Log P	Δ Log P
GLC	1.97	
C1:1	-0.40	2.37
C1:2	-1.04	3.01

Ils indiquent que l'hydrophilicité du GLC relativement faible est significativement améliorée dans les complexes d'inclusion avec la β CD. Comme attendu, cette propriété a été significativement modifiée avec l'association de β CD à des rapports molaires 1:1 et 1:2 où l'hydrophilie était améliorée d'environ 5 fois pour GLC- β CD et de 20 fois pour GLC- β CD₂. Par conséquent, le transport du GLC- β CD et du GLC- β CD₂ serait plus facile dans l'environnement biologique que le transport du GLC pur.

4.2.5.7. Effet des aminoalcools sur la solubilité du gliclazide

Il a été démontré que certains composés organiques peuvent influencer la formation de complexes d'inclusion conduisant soit à une diminution [10,11] soit à une augmentation [12,13] des constantes de stabilité CD-invité. En particulier, il a été démontré que la formation des complexes ternaires β CD-AA-invité organique (avec AA= MEA, DEA ou TEA) augmente la constante de stabilité et améliore la solubilité de la molécule invitée en raison des molécules d'eau remplacées dans l'espace vide de la cavité β CD [14]. L'effet inverse a été observé lorsque la molécule invitée a été déplacée dans la cavité β CD par un agent organique. Dans ce cas, la constante de stabilité était inférieure ainsi que la solubilité de l'invité [15].

Les alcools et les aminoalcools (AA) peuvent former des complexes ternaires avec la β CD et de nombreux composés organiques tels que le flurbiprofène, le diclofénac, etc., améliorant leur solubilité. Dans cette étude, trois AA ont été utilisés: la monoéthanolamine (MEA), la diéthanolamine (DEA) et la triéthanolamine (TEA) dans le but d'améliorer la solubilité du GLC dans les solutions aqueuses et d'abaisser la teneur globale en β CD.

Les spectres UV-vis des mélanges du GLC avec trois AA à différentes concentrations sont donnés sur les figures 4.7a, b et c. Ces spectres correspondent aux solutions GLC-AA. Par conséquent, une intensité accrue de la réponse GLC était due à la formation d'un complexe GLC-AA qui augmentait la solubilité totale du GLC. Ces spectres confirment la formation d'un complexe GLC-AA avec des pics se produisant à 215, 220 et 230 nm

respectivement pour MEA, DEA et TEA. L'augmentation de la solubilité du GLC augmente avec le nombre de groupes hydroxyles. L'effet le plus élevé a été observé avec la TEA.

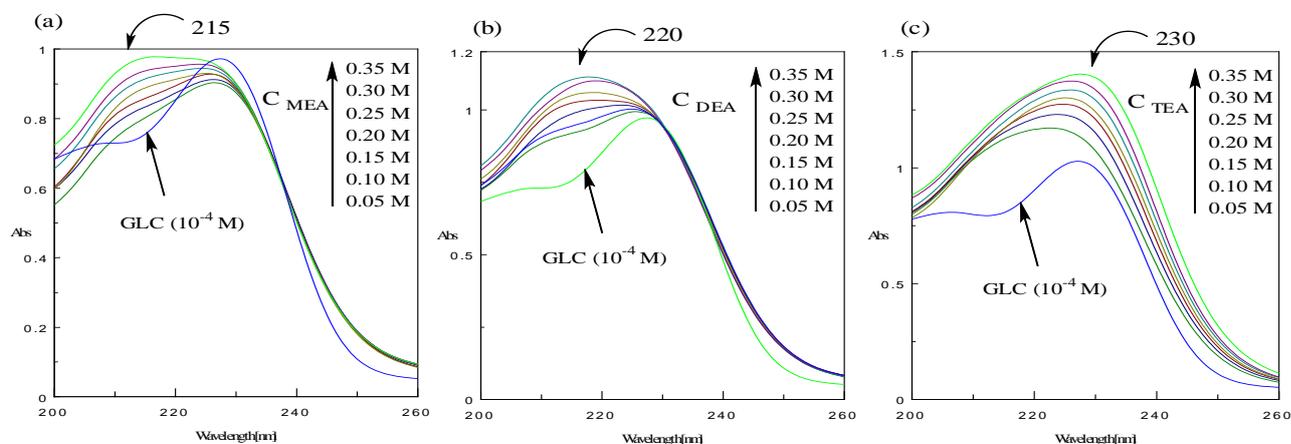


Figure 4.7 Spectres UV-Vis des mélanges binaire du GLC avec (a) MEA, (b) DEA, (c) TEA à 25°C.

La figure 4.8 montre les spectres UV des systèmes ternaires GLC- β CD-AA obtenus avec des solutions contenant la forme solide du GLC- β CD et AA avec des concentrations croissantes. Dans ce cas, la présence de l'aminoalcool en solution a entraîné une solubilité accrue du complexe GLC- β CD avec la formation probable d'un complexe ternaire GLC- β CD-AA, avec des pics à 212, 215 et 230 nm pour MEA, DEA et TEA respectivement. Comme précédemment, l'absorption la plus élevée du GLC a été observée avec la TEA.

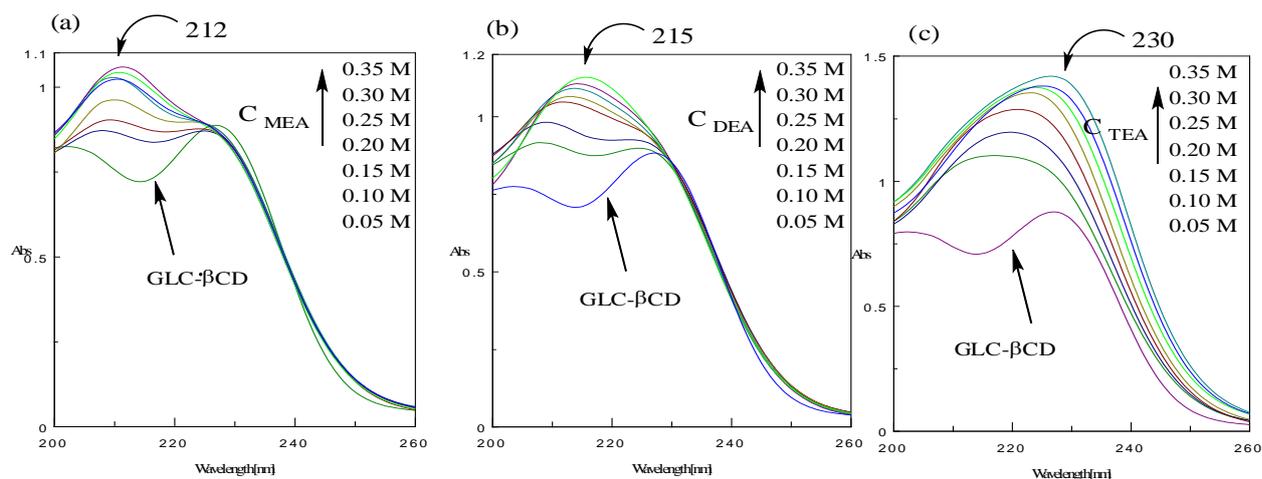


Figure 4.8 Spectres UV-Vis pour le mélange ternaire du GLC- β CD avec (a) MEA, (b) DEA, (c) TEA à 25°C.

Ces résultats spectraux ont été utilisés pour calculer les constantes de stabilité des complexes GLC-AA et GLC- β CD-AA selon la méthode de Benesi-Hildebrand. Les résultats sont donnés dans le tableau 4.6 conjointement avec les constantes précédemment obtenues des complexes GLC- β CD et GLC- β CD₂. On a obtenu ΔG_4 dans le cycle thermodynamique présenté sur la figure 4.9.

On peut conclure que la présence de l'aminoalcool en solution conduit à la formation de complexes ternaires GLC- β CD-AA qui peuvent être facilement décomposés (faible valeur de la constante de stabilité). La formation des complexes GLC- β CD-AA permet de réduire la formation de complexes très stables (GLC- β CD₂) et de réduire la quantité globale de β CD. Ces résultats indiquent que la molécule du GLC peut être *libérée plus facilement* dans le cas d'un complexe GLC- β CD-AA que dans le cas d'un complexe GLC- β CD₂.

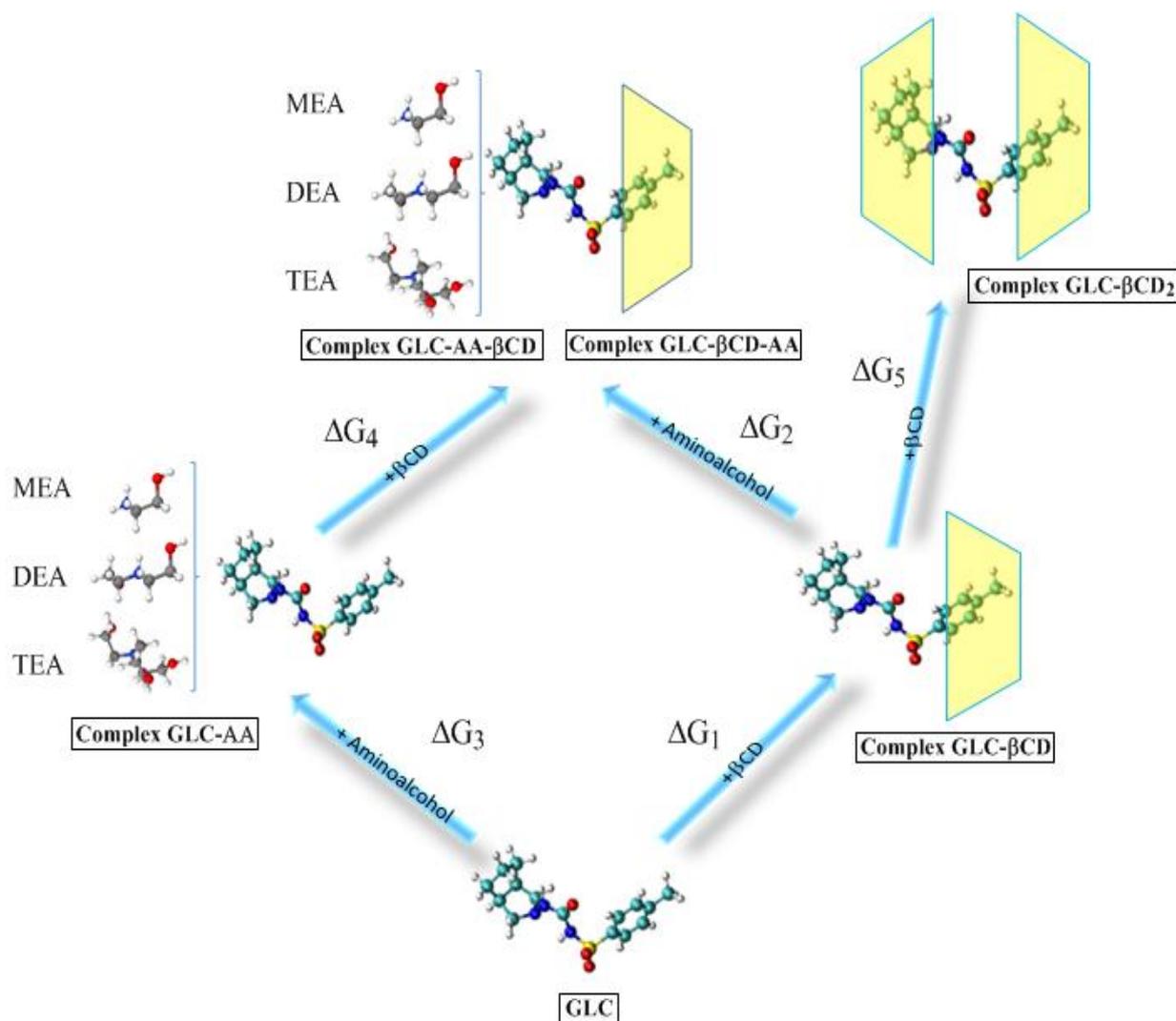


Figure 4.9 Cycle thermodynamique de la formation des complexes du GLC avec β CD et AA= MEA, DEA ou TEA.

Tableau 4.6 : Constantes de stabilité (K) et la variation d'énergie libre (ΔG°) des complexes GLC-AA, GLC- β CD-AA et GLC-AA- β CD à 25°C.

Complexes	K	ΔG° (kJ/mol)
GLC- β CD	87.79 (K _{1:1})	-10.89
GLC-MEA	74.5	-10.70
GLC-DEA	70.3	-10.53
GLC-TEA	67.6	-10.43
GLC- β CD-MEA	32.6	-8.62
GLC- β CD-DEA	28.8	-8.31
GLC- β CD-TEA	27.3	-8.18
GLC-MEA- β CD	35.08	-8.81
GLC-DEA- β CD	33.15	-8.67
GLC-TEA- β CD	32.75	-8.64
β CD-GLC- β CD	17.17×10^3 (K _{1:2})	-24.14

4.3. Modélisation moléculaire

La modélisation moléculaire a été réalisée en vue de révéler des informations sur les structures les plus stables du complexe GLC- β CD, notamment l'orientation du gliclazide par rapport à la molécule hôte, les paramètres thermodynamiques dans l'environnement aqueux, la décomposition de l'énergie d'interaction entre la molécule hôte et celle invitée, et la nature des interactions hôte-invité.

Les calculs des structures GLC- β CD₂ ne peuvent pas être effectués avec le Gaussian09 en raison du nombre élevé d'atomes impliqués.

Les calculs ont été faits au département de chimie théorique, Faculté de chimie, Université Jagellonne, Cracovie, Pologne.

4.3.1. Méthodologie de calcul

Les calculs théoriques ont été réalisés à l'aide du programme Gaussian09. La structure du gliclazide (GLC) a été construite à l'aide du logiciel de modélisation moléculaire Hyperchem 7.5. La structure initiale de la β CD a été tirée de nos études précédentes [16]. La structure ouverte qui permet à la molécule du GLC d'entrer dans la cavité des deux côtés (deux faces) a été choisie. Les études préliminaires ont été réalisées au niveau de la théorie semi-empirique, niveau PM6 de la théorie. Les structures moléculaires optimisées des molécules isolées sont représentées sur la figure 4.10. Ces géométries ont été utilisées pour préparer les structures initiales des complexes hôte-invité.

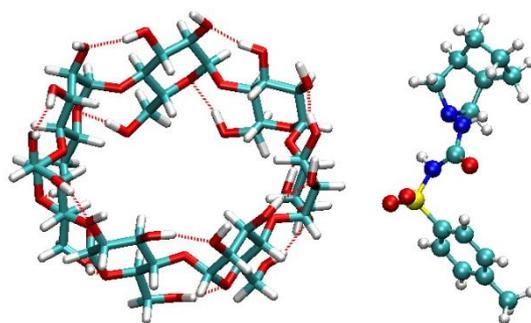


Figure 4.10 Structures du GLC et de la β CD optimisées par la méthode PM6.

Afin de simuler le processus d'inclusion, les atomes d'oxygène glycosidiques de la β CD ont été placés sur le plan XY et leur centre a été défini comme l'origine du système de coordination. La structure géométrique de la molécule hôte (β CD) a été préservée tandis que la molécule invitée était entraînée le long de l'axe Z à travers la cavité de β CD. La coordonnée d'inclusion a été définie comme une distance entre l'atome distingué (C=O) du GLC et l'origine supposée du système de coordination. La coordonnée d'inclusion a été modifiée de -11 à +11 Å en utilisant un pas de 1 Å. Deux orientations possibles ont été considérées (figure 4.11). À savoir, la partie (3,3a,4,5,6,6a-hexahydro-1H-cyklopenta[c]pyrrol-2-yl) du GLC est entrée dans la cavité β CD à partir du côté supérieure (face secondaire) (orientation 1) et inférieure (face primaire)(orientation 2), respectivement. L'optimisation de la géométrie partielle a été effectuée pour chaque point de la coordonnée d'inclusion au niveau de la théorie PM6. De plus, nous avons introduit la rotation de la molécule invitée autour de l'axe Z. La rotation complète de 0° à 360° avec un pas de 20° a été prise en compte.

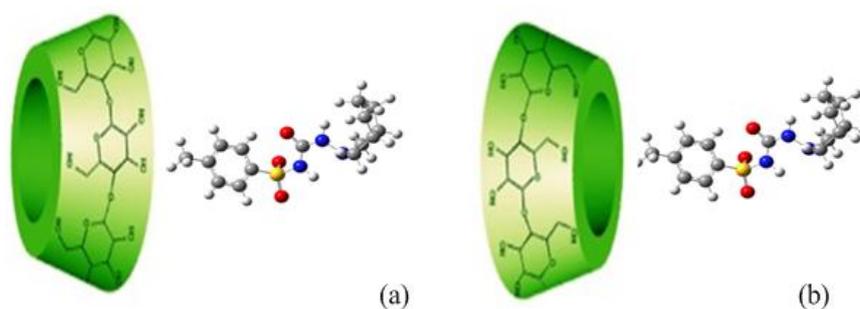


Figure 4.11 Structures proposées du complexe GLC- β CD pour (a) l'orientation 1 et (b) l'orientation 2.

Les complexes les plus stables trouvés par les calculs PM6 ont été réoptimisés à un niveau plus élevé. Des calculs DFT avec la fonctionnelle B3LYP et l'ensemble de base 6-31G* ont été employés. La correction de Grimme pour la dispersion a été incluse. Les minima localisés sur la surface hyperénergétique ont été vérifiés par des valeurs propres de

Hesse. Les paramètres thermodynamiques ont été calculés au même niveau de la théorie. Les conditions standards, à savoir une pression égale à 1 bar et une température égale à 298,15 K ont été supposées. L'effet du solvant a été considéré en utilisant le modèle PCM (eau, $\epsilon = 78,39$).

L'énergie de l'interaction (INT) a été calculée par une approche supermoléculaire:

$$E_{\text{INT}} = \Delta E^0 = E_{\text{complex}}^0 - (E_{\text{guest}}^0 + E_{\text{host}}^0) \quad (7)$$

Où E_{complex}^0 , E_{guest}^0 et E_{host}^0 sont des énergies de structure énergétique minimale localisée du complexe d'inclusion, des molécules invité et hôte, respectivement. L'énergie d'interaction a été décomposée en utilisant la Méthode de Charge et de Configuration auto-Cohérente pour les Sous-systèmes (*Self Consistent Charge and Configuration Method for Subsystems*) (SCCCMS) [17,18]. Le schéma SCCCMS construit l'hypersurface énergétique dans l'espace de population et divise l'énergie INT en contributions suivantes:

$$E_{\text{INT}} = E_{\text{DEF}} + E_{\text{ES}} + E_{\text{P}} + E_{\text{TC}} + E_{\text{EX}} \quad (8)$$

Ici, E_{DEF} , E_{ES} , E_{P} , E_{TC} et E_{EX} correspondent aux énergies de déformation (DEF), électrostatique (ES), de polarisation (P), de transfert de charge (TC) et l'énergie de répulsion d'échange (EX), respectivement. Par définition, les énergies TC et P sont toujours stabilisantes (négatives) tandis que l'énergie DEF est toujours une contribution déstabilisante (positive) à l'énergie INT. Le terme ES peut être positif ou négatif. Le dernier terme, l'énergie de répulsion d'échange, est calculée à partir de l'équation du bilan énergétique et comprend une erreur de superposition de l'ensemble de base. La méthode de calcul utilisée dans cette étude prend en compte la dispersion (DISP) qui domine. Par conséquent, nous changeons le nom de cette contribution énergétique en E_{DISP} . L'énergie TC est calculée en recherchant un minimum sur la coupe isoélectronique de la surface d'énergie.

$$E_{\text{TC}} = \mu_{\text{TC}} N_{\text{TC}} + \eta_{\text{TC}} N_{\text{TC}}^2 / 2 \quad (9)$$

(Expansion de Taylor du second ordre de l'énergie du système par rapport à la quantité de transfert de charge N_{TC} entre une base et un acide) et est donnée par la formule suivante :

$$E_{\text{TC}} = -\mu_{\text{TC}}^2 / 2\eta_{\text{TC}} \quad (10)$$

Où μ_{TC} et η_{TC} sont, potentiel chimique et dureté du TC. La SCCCMS distingue les étapes suivantes dans la réorganisation de charge: réactifs d'interaction rigide, les réactifs polarisés et les réactifs ouverts dans supermolécule. Par conséquent, peut facilement surveiller

les changements de densité électronique due aux contributions P et TC. Le dernier terme peut être lié aux fonctions TC de Fukui [19].

Enfin, les liaisons entre les molécules hôte-invité ont été caractérisées par un point critique de liaison (BCP) (*Bond Critical Point*) et un chemin de liaison entre les atomes de différents réactifs. La classification du BCP a été effectuée en analysant la valeur de la densité électronique au BCP noté ρ_{BCP} . L'analyse BCP a été réalisée à l'aide du progiciel AIMAll.

4.3.2. Résultats et discussion

Le changement d'énergie INT (niveau PM6) enregistrée le long de la coordonnée d'inclusion (figure 4.12) permet de trouver les structures les plus stables du complexe d'inclusion. Les valeurs négatives les plus basses correspondent aux complexes les plus stables formés dans le vide. Comme indiqué dans les détails computationnels, deux orientations ont été considérées. Ils ont différé dans l'orientation mutuelle du GLC par rapport à la cavité βCD . Les structures correspondant à chaque minimum ont encore été optimisées (optimisation sans contrainte). Après la comparaison, nous avons décidé d'utiliser deux structures. Ils correspondent à l'orientation 1. La structure du complexe GLC- βCD est située à $z = -2 \text{ \AA}$ et $\theta = 260^\circ$ et est appelée complexe d'inclusion 1 (CI-1). Son énergie de complexation (énergie d'interaction) est égale à $-91,63 \text{ kJ/mol}$. La seconde structure correspond à $z = 2 \text{ \AA}$ et $\theta = 100^\circ$ et a la même valeur d'énergie INT égale à $-91,63 \text{ kJ/mol}$. La stabilisation des complexes GLC- βCD est plus faible après prise en compte de l'effet du solvant (modèle PCM). Les énergies d'interaction sont égales à $-24,68 \text{ kJ/mol}$ et à $-21,75 \text{ kJ/mol}$ pour (CI-1) et (CI-2), respectivement.

Le tableau 4.7 montre les résultats du partitionnement énergétique (voir l'équation 8) pour les complexes CI-1 et CI-2. Les signes des termes énergétiques indiquent des contributions stabilisantes (signes négatifs) ou déstabilisantes (signes positifs). La contribution de la DEF est positive, tandis que les contributions P et TC sont négatives en fonction des besoins énergétiques. Pour les deux complexes, le composant ES est négatif.

Le terme stabilisateur le plus important de l'énergie d'interaction est la contribution DISP. Cette contribution énergétique a été calculée par équation d'équilibre et est dominée par la dispersion puisque la correction empirique de Grimme a été prise en compte. En négligeant la dispersion, ce terme sera positif (voir les énergies d'interaction données entre parenthèses) et la répulsion d'échange dominera cette contribution. Remarquez que dans la formulation SCCCMS originale, ce terme a été appelé répulsion d'échange. La contribution DEF à E_{INT} est la plus déstabilisante. C'est le seul terme qui peut être séparé en contributions de réactifs. La

majorité de la déstabilisation peut être attribuée à la molécule β CD. L'énergie DEF pour la molécule GLC ne dépasse pas 6,27 kJ/mol. L'énorme déstabilisation de β CD est liée aux liaisons hydrogène. L'insertion de la molécule GLC dans la cavité détruit quelques liaisons hydrogène. La deuxième contribution stabilisatrice la plus importante est l'énergie ES. Elle favorise CI-1 par rapport à CI-2. Les deux composantes restantes, à savoir les énergies TC et P, sont liées à la réorganisation de charge forcée par le processus d'inclusion. Dans les deux cas, l'abaissement d'énergie dû à la polarisation est plus important que celui dû au transfert de charge. Néanmoins, les énergies P et TC sont beaucoup plus petites que les énergies DEF, ES et DISP. Les données rassemblées dans le tableau 4.7 démontrent clairement que l'énergie DISP est responsable des préférences observées dans les énergies INT globales.

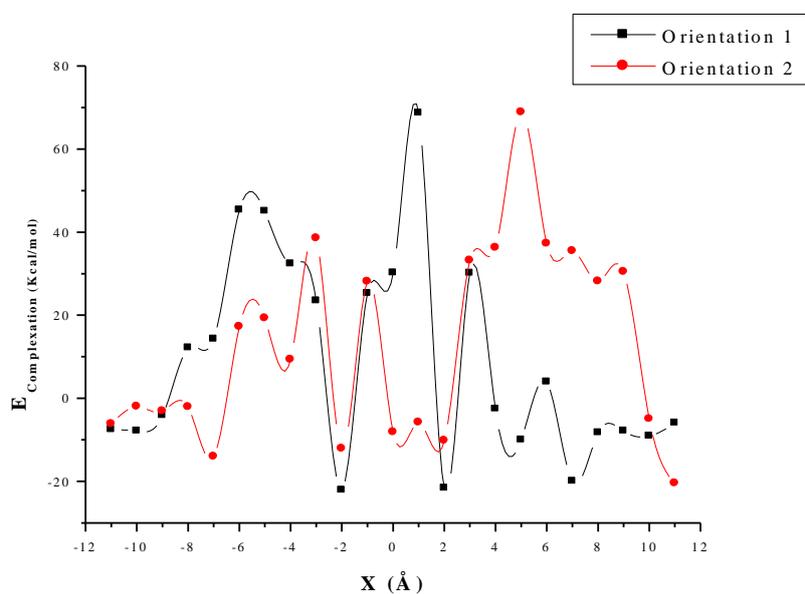


Figure 4.12 Energies de complexation des complexes d'inclusion GLC- β CD à différentes positions X (Å) dans le vide pour les deux orientations en utilisant la méthode PM6.

Tableau 4.7 : Décomposition de l'énergie d'interaction pour les structures localisées des complexes d'inclusion au niveau B3LYP/6-31G (d) de la théorie avec correction de Grimme pour la dispersion. Les valeurs entre parenthèses sont les énergies INT calculées sans correction de dispersion. Toutes les valeurs sont en kJ/mol.

	E_{DEF}	E_{ES}	E_P	E_{CT}	E_{DISP}	E_{INT}	$E_{INT}^{H_2O}$
CI-1	106.76	-57.35	-18.00	-2.09	-197.61	-168.31 (-2.09)	-133.14
CI-2	105.08	-38.93	-12.56	-3.76	-224.83	-175.00 (8.36)	-149.88

Les valeurs des grandeurs thermodynamiques calculées à $T = 298\text{ K}$ et $P = 1\text{ bar}$ sont rassemblées dans le tableau 4.8. Le tableau comprend également l'énergie d'interaction complétée par une correction vibratoire nulle (ΔE_{ZVC}^0). Toutes les valeurs propres de Hesse étaient positives. Ces résultats confirment que CI-1 et CI-2 sont les minima sur l'hypersurface énergétique. L'énergie et l'enthalpie favorisent CI-2 tandis que l'énergie libre de Gibbs change cette préférence en raison d'une contribution entropique défavorable.

Tableau 4.8 : Changement des paramètres thermodynamiques ($T = 298^\circ\text{K}$ and $P = 1\text{ bar}$) accompagnant l'inclusion de la molécule GLC dans la cavité βCD . ΔE_{ZVC}^0 , ΔE , ΔH , ΔG sont en kJ/mol. ΔS est en kJ/ mol·K. ΔE_{ZVC}^0 est l'énergie d'interaction corrigée par une correction de vibration nulle ($T = 0^\circ\text{K}$).

	ΔE_{ZVC}^0	ΔE	ΔH	ΔG	ΔS
CI-1	-143.19	-138.58	-140.67	-72.43	-0.230
CI-2	-147.79	-143.19	-145.70	-70.75	-0.251

Le réarrangement de la charge accompagnant la formation du complexe d'inclusion est représenté sur la figure 4.13. La première colonne correspond à la polarisation mutuelle des réactifs tandis que la seconde colonne illustre les changements dans les densités électroniques dus au transfert de charge entre les réactifs. La première et la deuxième rangée correspondent à CI-1 et CI-2, respectivement. Le schéma SCCCMS présente un bon accord avec les calculs supermoléculaires. Il y a un flux de charge net de la molécule GLC vers la molécule hôte βCD . En d'autres termes, GLC agit comme une base tandis que la βCD agit comme un acide.

Le flux de charge est extrêmement petit. Le SCCCMS prédit que 0,1 électron est déplacé de l'invité vers la molécule hôte alors que les valeurs supermolécule sont deux fois plus petites. On peut observer une origine différente de la stabilisation de l'invité dans la

cavité. Pour CI-1, le plus important est la liaison hydrogène entre l'uracyle NH liée à la partie (3,3a,4,5,6,6a-hexahydro-1H-cyclopenta[c]pyrrol-2-yl) du GLC et l'oxygène hydroxyle primaire (O-6) à partir du bord inférieur de β CD. Dans le deuxième mode de coordination, la liaison hydrogène entre l'oxygène sulfonyle et l'hydroxyle secondaire de β CD lié à l'atome C-2 du résidu glucopiranoze. On peut observer à partir de la figure que soit $\Delta\rho_P(\vec{r})$ ou $\Delta\rho_{TC}(\vec{r})$ sont des caractères locaux. Les changements les plus prononcés sont proches de la zone de contact entre les réactifs. Le réarrangement de charge dû à TC est moins important que P une. La valeur de l'isosurface a été abaissée afin d'illustrer les changements causés par TC. Cette information est en accord qualitatif avec les données du tableau 4.7. La contribution de polarisation est 3 fois plus grande en valeur absolue que la contribution TC. On peut observer que l'atome H impliqué dans la liaison hydrogène perd des électrons et se comporte comme un proton (charge positive plus élevée). Il ressort clairement de la figure 4.13 que la partie sulfonyle du GLC présente, dans mode de coordination CI-2, une orientation parallèle au grand bord de β CD. En d'autres termes, il correspond parfaitement à l'espace du grand bord. En mode CI-1, il a une orientation verticale.

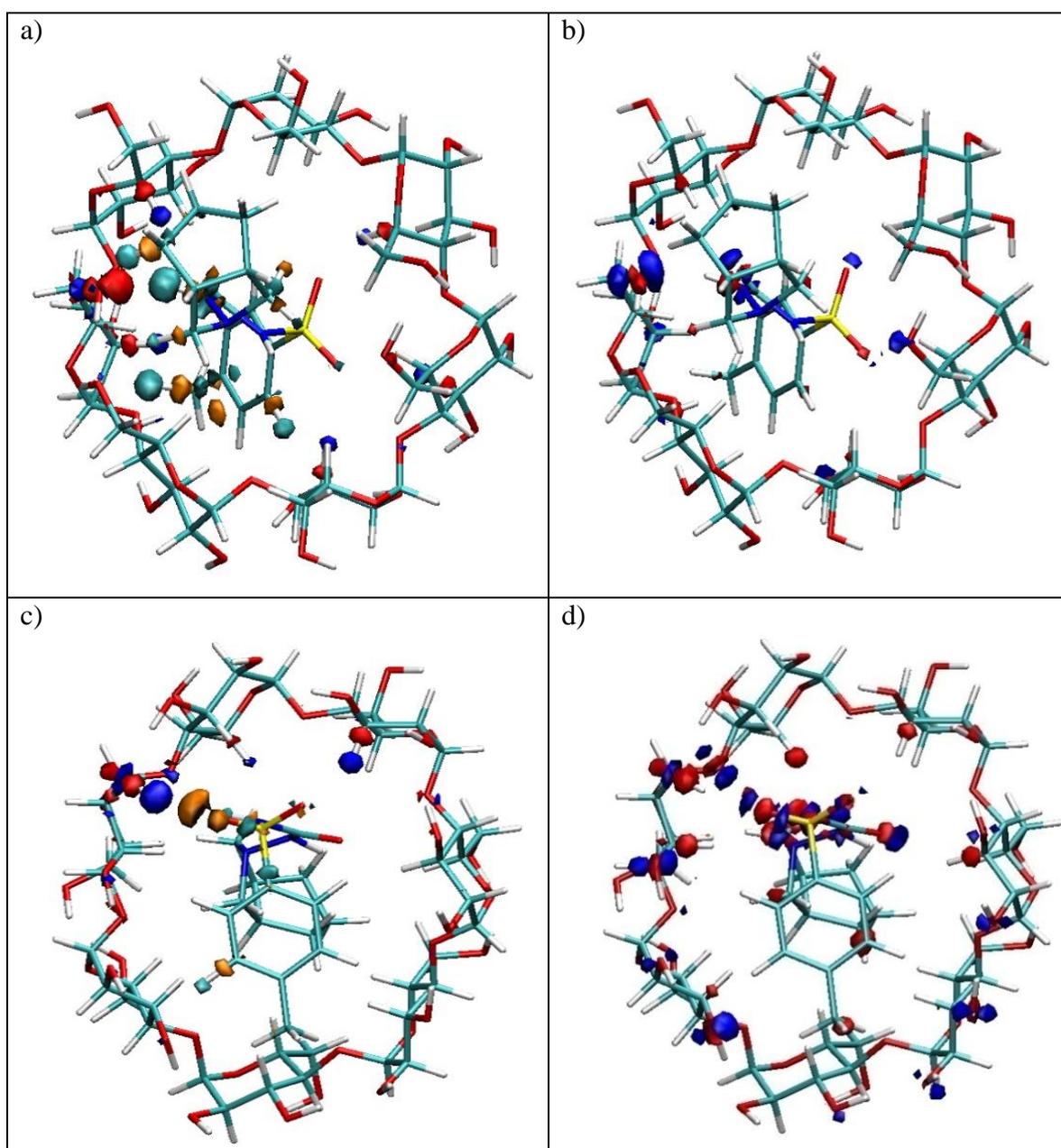


Figure 4.13 Réarrangement de la densité électronique due à la polarisation mutuelle des réactifs (a, c) et au transfert de charge entre GLC et β CD (b, d). Les panneaux a et b correspondent à CI-1 tandis que c et d à CI-2. Les isosurfaces de P-type sont tracées pour $|\Delta\rho_P(\vec{r})| = 0.002$ alors que les isosurfaces de type CT pour $|\Delta\rho_{TC}(\vec{r})| = 0.001$. Les couleurs rouge (orange) et bleue (cyan) indiquent des changements positifs et négatifs. Pour distinguer GLC de β CD à P-étape l'orange et le cyan sont introduits

$$[\Delta\rho_P(\vec{r}) = \Delta\rho_P^{\text{GLC}}(\vec{r}) + \Delta\rho_P^{\beta\text{CD}}(\vec{r})].$$

Il a été démontré qu'un certain nombre de propriétés topologiques sont en corrélation avec la force de l'interaction intermoléculaire. L'existence des BCPs et des chemins de liaison est une manifestation de contacts par liaison entre les réactifs (figure 4.14). Il y a 27 BCPs entre les molécules GLC et β CD en mode de liaison dans CI-1, le nombre de BCP passe à 33 en mode de liaison pour CI-2 en raison de l'alignement horizontal de la partie sulfonyle du GLC dans le bord supérieur de la molécule hôte β CD (Tableau 4.9). Une classification supplémentaire des BCPs peut être effectuée en analysant la valeur de la densité électronique, ρ_{BCP} , au niveau du BCP. La valeur de la densité électronique à BCP de N-H---O(6) du CI-1 est égale à $0,018 \text{ e}/\text{\AA}^3$. Pour les BCPs restants, ρ_{BCP} est au moins deux fois plus petit. On peut distinguer deux C=O---HC, un NH---C, un C=O---O, un S=O---O, un OH---C, trois OH---C, quatre CH---O, six S=O---HC, sept contacts de dihydrogène (H---H), respectivement.

Dans tous les contacts distingués, la première entrée provient du GLC tandis que la seconde entrée provient de la molécule hôte β CD. Dans le cas du CI-2, ρ_{BCP} dans S=O---H-O est égal à $0,021 \text{ e}/\text{\AA}^3$. Encore, la valeur de la densité électronique est au moins deux fois plus faible dans les BCPs restants. Maintenant, l'ensemble du BCP comprend: huit CH---O, un N---HC, deux C---HC, deux NH---C, deux S=O---HC, sept O---HC, onze contacts H---H, respectivement.

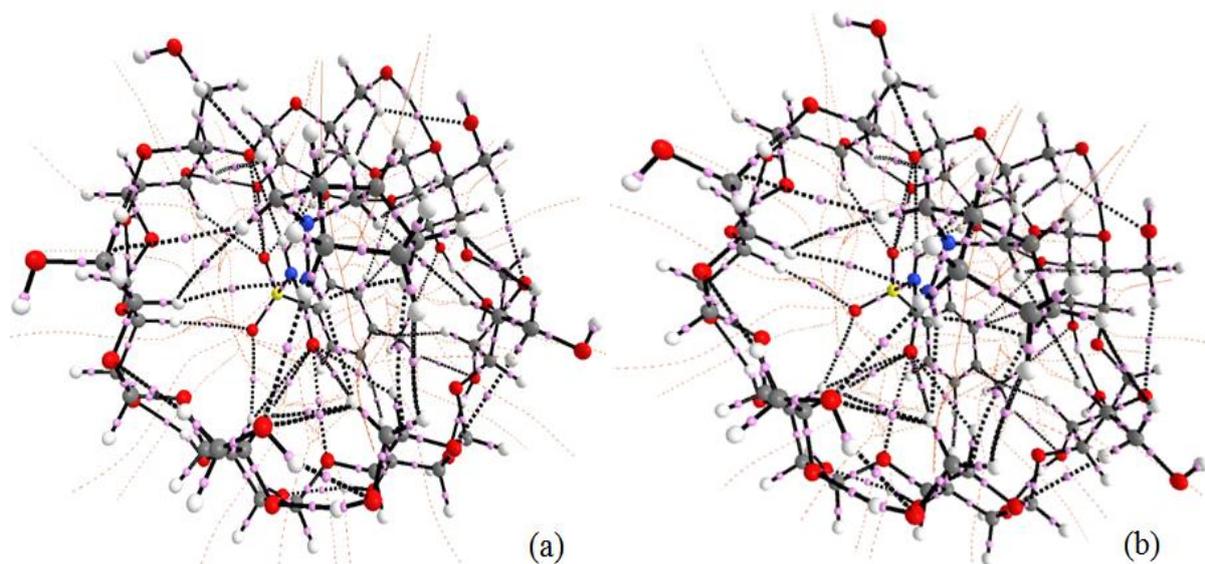


Figure 4.14 Les BCPs dans, (a) le complexe CI-1 et (b) le complexe CI-2.

Tableau 4.9 : Les paramètres topologiques des liaisons hydrogène analysées, telles que $\rho(\text{BCP})$, $\nabla^2\rho(\text{BCP})$, V_b , et l'ellipticité ε des liaisons.

BCP	Atomes	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	ε	$V_b(r)$
Orientation 1					
BCP118	H114 - O153	0,000657	0,003358	0,655719	-0,00027
BCP9	H90 - N151	0,001167	0,004265	0,013237	-0,00030
BCP144	H93 - O154	0,002359	0,009543	0,175383	-0,00064
BCP183	H107 - O153	0,00285	0,011569	0,593392	-0,00071
BCP97	H102 - O154	0,003961	0,015433	0,147951	-0,00086
BCP216	O63 - H179	0,007067	0,024164	0,079881	-0,00083
BCP202	O44 - H177	0,007092	0,025376	0,056335	-0,00090
BCP172	O53 - H184	0,00762	0,026916	0,122597	-0,00083
BCP149	H100 - O154	0,007776	0,027695	0,057669	-0,00084
BCP31	H109 - O153	0,008006	0,027834	0,032152	-0,00079
BCP134	H123 - O150	0,009011	0,0299	0,008769	-0,00069
BCP193	O47 - H185	0,009225	0,032028	0,084967	-0,00078
BCP6	H83 - O150	0,00937	0,032276	0,041722	-0,00083
BCP191	O47 - H170	0,018319	0,054948	0,091096	0,000657
Orientation 2					
BCP193	H123 - N148	0,001379	0,00495	4,473019	-0,00034
BCP150	O71 - H171	0,001837	0,009655	0,210685	-0,00079
BCP212	O59 - H174	0,002123	0,008845	0,180295	-0,00063
BCP2	H81 - O150	0,003006	0,012576	0,468493	-0,00079
BCP79	H52 - O150	0,003374	0,013143	0,305463	-0,00082
BCP132	H81 - O153	0,003436	0,013784	0,042023	-0,00078
BCP210	O60 - H178	0,003707	0,0142	0,159725	-0,00082
BCP13	H90 - O150	0,005116	0,019246	0,098723	-0,00093
BCP195	O47 - H190	0,005662	0,020207	0,08575	-0,00088
BCP191	H121 - O153	0,005762	0,02031	0,004222	-0,00083
BCP185	H114 - O154	0,006202	0,022097	0,04789	-0,00086
BCP205	O55 - H177	0,007088	0,023993	0,013229	-0,00083
BCP153	H107 - O154	0,008176	0,027889	0,118256	-0,00082
BCP5	H83 - O150	0,008846	0,02979	0,041912	-0,00074
BCP203	O65 - H175	0,009477	0,031473	0,069536	-0,00062
BCP183	H138 - O154	0,021304	0,079589	0,005893	-0,00087

4.4. Conclusion

Les valeurs calculées de potentielles thermodynamiques ont confirmé que les structures les plus stables avec le minimum d'énergie étaient CI-1 et CI-2.

Des calculs ont démontré que la structure la plus stable du complexe GLC- β CD est apparue lorsque le fragment (3,3a,4,5,6,6a-hexahydro-1H-cyklopenta[c]pyrrol-2-yl) du GLC a été introduit dans la cavité β CD à travers le bord supérieur créant une forte interaction entre CH---O (ester) et S=O---OH. Les paramètres thermodynamiques des réactions d'inclusion, Tableau 4.8, étaient en accord qualitatif avec les résultats obtenus avec les données expérimentales. L'accord qualitatif ne peut être attendu car la modélisation moléculaire ne prend pas en compte les effets enthalpiques et entropiques correspondant au déplacement des molécules d'eau de la cavité β CD. Par conséquent, les valeurs de ΔH° et ΔS° résultant de la modélisation moléculaire sont beaucoup plus négatives. En calculant la différence entre la variation d'enthalpie standard obtenue par les données expérimentales et la modélisation moléculaire, $(\Delta H^\circ)_{\text{exp}} - (\Delta H^\circ)_{\text{modeling}}$, on obtient 116,14 kJ/mol. Selon Bilal et al. [20], l'enthalpie de déshydratation de β CD correspondant à une molécule d'eau est de 10,5 kJ/mol. Par conséquent, la différence d'enthalpie calculée indique que l'inclusion d'une molécule GLC dans la cavité β CD entraîne le déplacement de 11 molécules d'eau. Selon les nombreuses études [20,21] le nombre de molécules d'eau hydratant β CD est de 11-12. Le résultat obtenu indiquerait que toutes les molécules d'eau quittent la cavité β CD. Le nombre estimé de molécules d'eau déplacées permet de calculer le gain d'entropie dû au déplacement d'une molécule d'eau: $[(\Delta S^\circ)_{\text{exp}} - (\Delta S^\circ)_{\text{modeling}}]/11=17.0 \text{ J}\cdot\text{mol}\cdot\text{K}^{-1}$. En conséquence, le changement d'énergie de Gibbs, (ΔG°) , correspondant au déplacement d'une molécule d'eau de la cavité β CD est de 5,4 kJ \cdot mol $^{-1}$. ΔG° est positif et petit indiquant que le déplacement d'eau au cours de la réaction d'inclusion peut être fait facilement. Ce calcul était basé sur les données calorimétriques de Bilal et al. [20] et conduit à une estimation raisonnable du nombre de molécules d'eau libérées. Les résultats obtenus pour ΔG° et ΔS° semblent raisonnables, mais sont moins fiables.

Références :

- [1] M.J. Mora, M.R. Longhi, G.E. Granero, *Eur. J. Med. Chem.* 45, **2010**, 4079–4088.
- [2] T. Higuchi, K.A. Connors, *Phase solubility techniques*, *Adv.Anal.Chem.Instrum.*, 4, **1965**, 117–122.
- [3] B.S. Berlett, R.L. Levine, E.R. Stadtman, *Anal. Biochem.*, 287, **2000**, 329–333.
- [4] C. Tablet, I. Matei, M. Hillebrand, *The determination of the stoichiometry of cyclodextrin inclusion complexes by spectral methods: possibilities and limitations, stoichiometry and research - the importance of quantity in biomedicine*, DrAlessioInnocenti (Ed.), ISBN: 978-953-51-0198-7; InTech, March, **2012**.
- [5] R. Chadha, S. Gupta, G. Shukla, D.V.S. Jain, S. Singh, *J. Incl.Phenom.Macrocycl. Chem.*, 71, **2011**, 149–159.
- [6] R. Wang, Z.W. Yu, *Acta Phys.-Chim. Sin.*, 23, **2007**, 1353–1359.
- [7] J. Szejtli, T. Osa, *Comprehensive supramolecular chemistry, cyclodextrins*, Pergamon: Oxford, **1996**.
- [8] S. Seridi, A. Seridi, M. Berredjem, M. Kadri, *J.Mol.Struct.*, 1052, **2013**, 8–16.
- [9] M.I. Sancho, E. Gasull, S.E. Blanco, E.A. Castro, *Carbohydr. Res.*, 346, **2011**, 1978–1984.
- [10] F.B. De Sousa, A.M. L. Denadai, I.S. Lula, D. Ianzer, E.R. Malaspina, A.C.M. Camargo, R. Dos Santos, R.A.S. Sinisterra, *J Incl Phenom Macrocycl Chem.*, 67, **2010**, 407–422.
- [11] K. Uekama, F. Hirayama, T. Irie, *Chem. Rev.*, 98, **1998**, 2045–2076.
- [12] T. Loftsson, D. Duchene, *Int. J. Pharm.*, 329, **2007**, 1–11.
- [13] J. Szejtli, *Chem. Rev.*, 98, **1998**, 1743–1753.
- [14] Y. Inoue, T. Hakushi, Y. Liu, L.H. Tong, B.J. Shen, D.S. Jin, *J. Am. Chem. Soc.*, 115, **1993**, 475–481.
- [15] P. Mura, M.T. Faucci, G.P. Bettinetti, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 13, **2001**, 187–194.
- [16] A. Stachowicz, A. Styrz, J. Korchowiec, A. Modaressi, M. Rogalski, *Theor. Chem. Acc.*, 130, **2011**, 939–953.
- [17] J. Korchowiec, T. Uchamaru, *J. Phys. Chem. A*, 102, **1998**, 6682–6689.
- [18] J. Korchowiec, T. Uchamaru, *J. Chem. Phys.*, 112, **2000**, 1623–1633.
- [19] J. Korchowiec, T. Uchamaru, *J. Phys. Chem. A*, 102, **1998**, 10167–10172.
- [20] M. Bilal, C. de Brauer, P. Claudy, P. Germain, J.M. Lktoffk, β -Cyclodextrin hydration: a calorimetric and gravimetric study, *Thermochim. Acta*, 249, **1995**, 63-73.
- [21] A. Marini, V. Berbenni, G. Bruni, F.Giordano, M. Villa, *Thermochim. Acta*, 279, **1996**, 27-33.



Chapitre 5

Étude des Complexes de Transfert de

Charge



5.1. Introduction

Dans la première partie de ce chapitre nous allons étudier les interactions de transfert de charge (TC) entre le gliclazide (GLC) comme un donneur d'électrons et la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ), le tétracyanoéthylène (TCNE), et l'acide picrique (AP), comme accepteurs π ou le diiode (I_2) un accepteur σ (figure 5.1). Ces quatre complexes ont été étudiés en solution de chloroforme et à l'état solide. La spectrophométrie UV-Vis nous a permis de mettre en évidence la formation des complexes, de déterminer la stœchiométrie, les constantes de stabilité (K), les grandeurs thermodynamiques (ΔG° , ΔH , ΔS) et les propriétés spectroscopiques telles que les coefficients d'extinction molaires (ϵ_{CT}), les forces de l'oscillateur (f), les moments dipolaires de transition (μ_{EN}) et les potentiels d'ionisation (I_p). Les limites de détection (LOD) et les limites de quantification (LOQ) ont également été rapportées. Les complexes de transfert de charge de stœchiométrie 1:1 ont été synthétisés et caractérisés par les techniques spectroscopiques usuelles telles que IR-TF, et la RMN du 1H et du ^{13}C . Les techniques d'analyse thermogravimétrique (ATG/ATD) et de calorimétrie par balayage différentiel (DSC) ont été réalisées pour donner une information sur le comportement à la stabilité thermique des complexes de transfert de charge synthétisés. Les paramètres cinétiques (ΔG^* , ΔH^* , ΔS^*) ont été calculés à partir des données de décomposition thermique par la méthode de Coats-Redfern.

Dans la deuxième partie de ce chapitre nous allons discuter l'étude de la théorie fonctionnelle de la densité (DFT) pour le complexe du GLC avec le TCNE, en utilisant la fonctionnelle B3LYP avec l'ensemble de base 6-311++G. Les propriétés électroniques et les énergies HOMO et LUMO ont été déterminées pour le complexe optimisé. Les résultats théoriques UV-vis, IR, RMN du 1H et du ^{13}C ont été comparés à ceux obtenus expérimentalement.

5.2. Expérimental

5.2.1. Produits chimiques et Instruments

Tous les produits chimiques ont été achetés auprès de Sigma-Aldrich; leurs puretés et leurs numéros CAS sont répertoriés dans le tableau 5.1. Les solvants (méthanol et chloroforme) ont été fournis par Fluka et Prolabo.

Tableau 5.1 : Puretés et numéros CAS des produits chimiques utilisés dans ce travail.

produits chimiques	CAS	Pureté
Gliclazide	21187-98-4	>98.5%
DDQ	84-58-2	>97%
TCNE	670-54-2	>98%
AP	88-89-1	>98%
I ₂	7553-56-2	>99.99%
Méthanol	67-56-1	≥99.9%
Chloroforme	67-66-3	≥99.8%

Les spectres d'absorption électroniques ont été enregistrés entre 600 et 200 nm à l'aide d'un spectrophotomètre Jasco UV-530 équipé d'un thermostat Jasco EHC-477S ($\pm 0,1^{\circ}\text{C}$) avec des cellules de quartz assorties de 1,0 cm.

Les spectres IR-TF des réactifs et des complexes formés ont été enregistrés en mode transmission dans le domaine des nombres d'onde de 400 à 4000 cm^{-1} en utilisant un spectrophotomètre (Spectrum One FT-IR spectrometer of Perkin Elmer).

Les spectres RMN du ^1H et du ^{13}C ont été recueillis sur un spectromètre Bruker DRX-250 à 400 MHz. Les mesures ont été effectuées à température ambiante en utilisant le DMSO- d_6 (diméthylsulfoxyde, d_6) comme solvant et la TMS (tétraméthylsilane) comme référence interne.

La calorimétrie différentielle à balayage (DSC) a été effectuée sur un instrument DSC Q2000 V24.10 Build 122 de chez Thermal Analysis-Waters, sur une plage de température allant de 25 à 275 $^{\circ}\text{C}$ avec une vitesse de chauffage de 10 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$.

Les thermogrammes ATG/ATD ont été effectués sur un instrument TGA Q500 V20.13 Build 39 de chez Thermal Analysis-Waters, sur une plage de température de 0 à 600 $^{\circ}\text{C}$ avec une vitesse de chauffage de 10 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$.

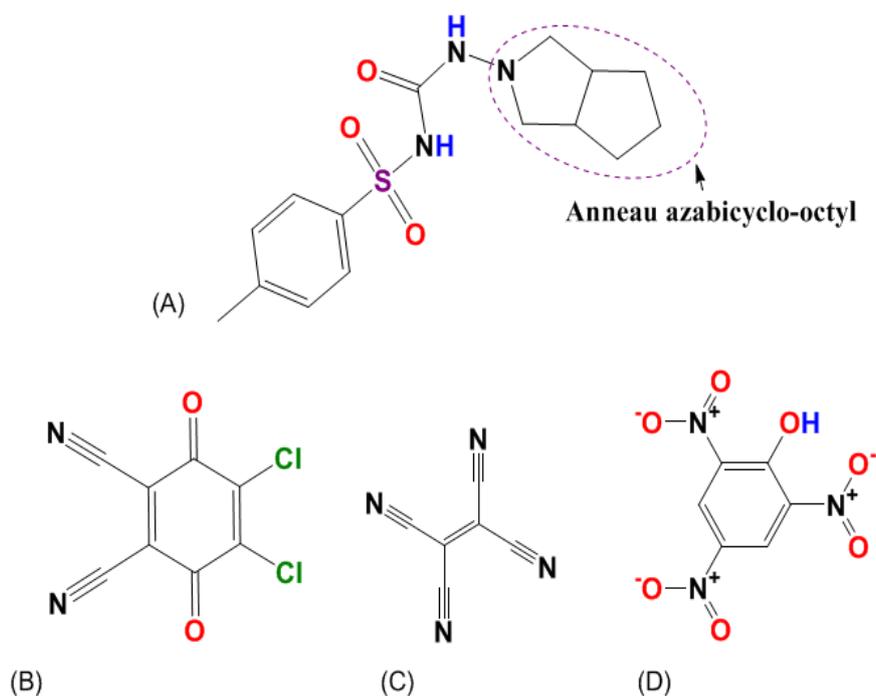


Figure 5.1 Structures chimiques de (A) glioclazide, (B) DDQ, (C) TCNE, et (D) AP.

5.2.2. Procédures analytiques générales

5.2.2.1. Titrage photométrique

Afin de déterminer les stœchiométries des complexes étudiés, des mesures de titrage photométrique ont été effectuées pour les réactions entre le donneur GLC et chacun des accepteurs DDQ, TCNE, AP, et I_2 à 25°C selon la méthode décrite dans la littérature [1,2].

Les mesures ont été effectuées en gardant constante la concentration du donneur GLC et en modifiant celle des accepteurs DDQ, TCNE, AP, ou I_2 dans une large gamme où le rapport molaire du donneur: accepteur varie de 1:0,25 à 1:4. Les absorbances maximales des complexes TC formés ont été mesurées à 266 nm, 259 nm, 281 nm, et 293 nm respectivement pour le GLC-DDQ, GLC-TCNE, GLC-PA et le GLC- I_2 . La stœchiométrie a été déterminée graphiquement en traçant l'absorbance en fonction des rapports molaires.

5.2.2.2. Réalisation des courbes d'étalonnage

Des aliquotes équivalentes du GLC standard ($4\text{--}48 \mu\text{g mL}^{-1}$ pour GLC-DDQ (méthode A), $2\text{--}36 \mu\text{g mL}^{-1}$ pour GLC-TCNE (méthode B), $2\text{--}8 \mu\text{g mL}^{-1}$ pour GLC-PA (méthode C), $4\text{--}12 \mu\text{g mL}^{-1}$ pour GLC- I_2 (méthode D)) ont été transférées dans quatre séries séparées de flacons étalonnés de 3mL. Pour chaque série, 1 ml de 0,1 % de DDQ, TCNE, AP ou d' I_2 a été ajoutés à des flacons séparés. Les tubes à essai ont été agités pendant 5 minutes et les

solutions ont été ajustées avec du chloroforme. L'absorbance a été mesurée à 266 nm, 259 nm, 281 nm, et 293 nm respectivement pour les complexes GLC-DDQ, GLC-TCNE, GLC-PA et le GLC-I₂.

5.2.3. Préparation des complexes solides

Les complexes de transfert de charges solides ont été synthétisés en prenant des quantités équimolaires du donneur et de l'accepteur en milieu de chloroforme. La solution résultante a été agitée pendant 24 heures à température ambiante. Après évaporation à température ambiante, des précipités colorés apparus ont été lavés et séchés sous vide en présence du chlorure de calcium anhydre.

5.3. Analyses des complexes en milieu liquide

5.3.1. Spectrophotométrie UV-vis

La réponse spectrophotométrique de l'interaction du GLC avec chaque accepteur a été étudiée en solution de chloroforme à 25°C dans l'intervalle 220-600 nm. L'addition progressive de l'accepteur sur la solution du donneur entraîne une modification des spectres et on constate des phénomènes caractéristiques la formation des complexes de transfert de charge: déplacements batho ou hypsochromiques, augmentation de l'intensité de la bande d'absorption ou apparition d'une nouvelle bande dans la région où ni l'accepteur ni le donneur n'y absorbent.

5.3.1.1. Réaction du GLC avec la DDQ

Les spectres d'absorption électronique du GLC en présence d'un important excès de DDQ dans le chloroforme sont présentés sur la figure 5.2. À mesure que la concentration de DDQ augmente, une nouvelle bande d'absorption, qui n'existe pas dans les spectres des réactifs purs, apparaît à une longueur d'onde de 266 nm. L'apparition de cette nouvelle bande est associée à la formation de complexes moléculaires donneur-accepteur entre le GLC et la DDQ dans une solution de chloroforme.

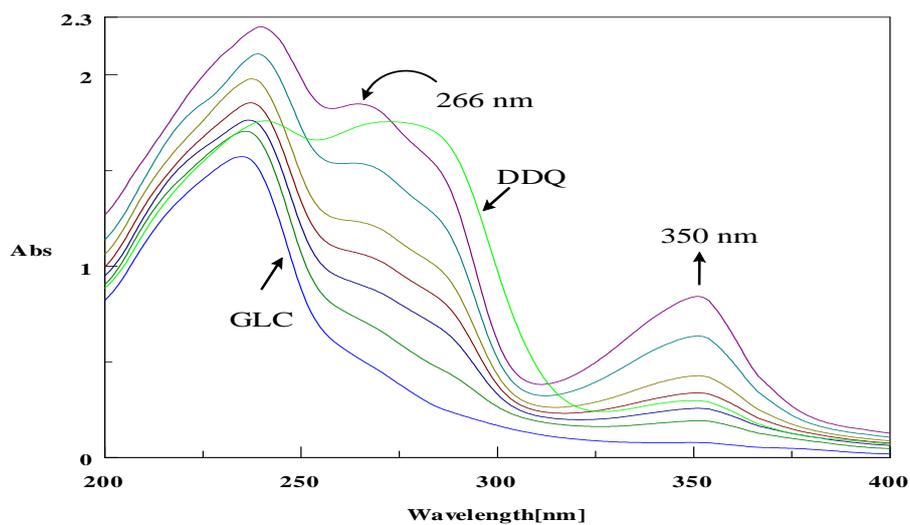


Figure 5.2 Spectres d'absorption du GLC (10^{-4} M) dans le chloroforme avec diverses concentrations de DDQ.

5.3.1.2. Réaction du GLC avec le TCNE

La figure 5.3 montre les spectres d'absorption du GLC dans le chloroforme avec des concentrations progressives du TCNE. Lorsque la concentration du TCNE augmente, on observe l'apparition d'une nouvelle bande d'absorption à 259 nm et d'un point isobestique à 311 nm, ce qui est clairement dû à la formation du complexe entre le GLC et le TCNE.

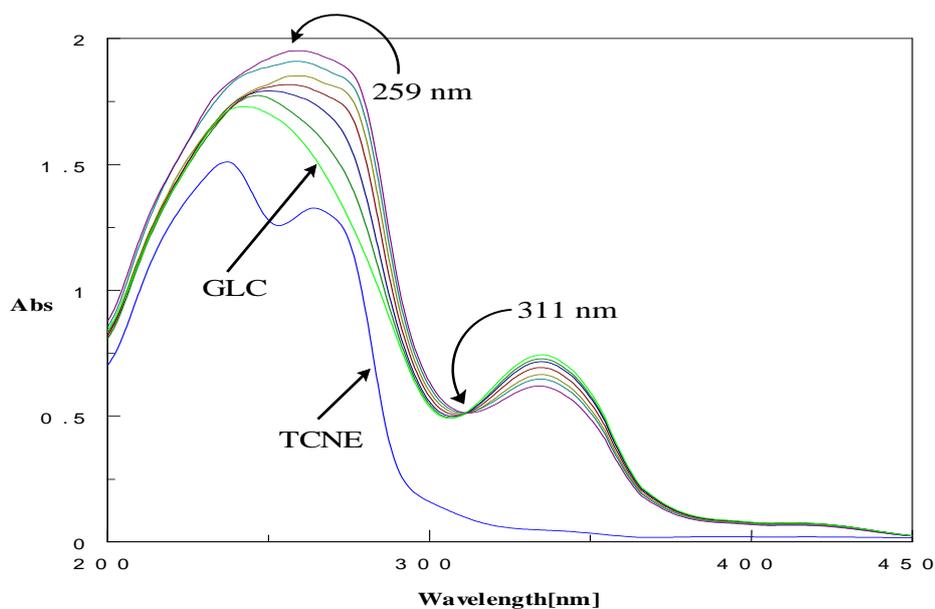


Figure 5.3 Spectres d'absorption du GLC (10^{-4} M) dans le chloroforme avec diverses concentrations du TCNE.

5.3.1.3. Réaction du GLC avec l'acide picrique

La figure 5.4 montre les spectres d'absorption électroniques du GLC dans le chloroforme contenant diverses concentrations d'acide picrique. Avec l'addition de l'acide picrique, On remarque principalement l'apparition d'une nouvelle bande à 281 nm avec une augmentation de l'absorbance à 334 nm.

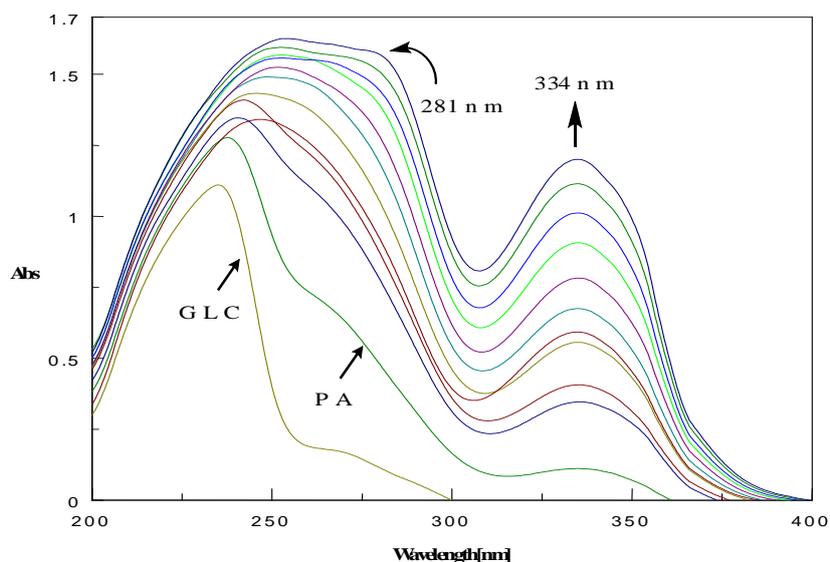


Figure 5.4 Spectres d'absorption du GLC (10^{-4} M) dans le chloroforme avec diverses concentrations d'acide picrique.

5.3.1.4. Réaction du GLC avec l'iode

La figure 5.5, représente l'évolution des spectres du donneur en solution de chloroforme en fonction de l'addition progressive d'une solution d'iode. On remarque l'apparition d'une nouvelle bande d'absorption située à 293 nm.

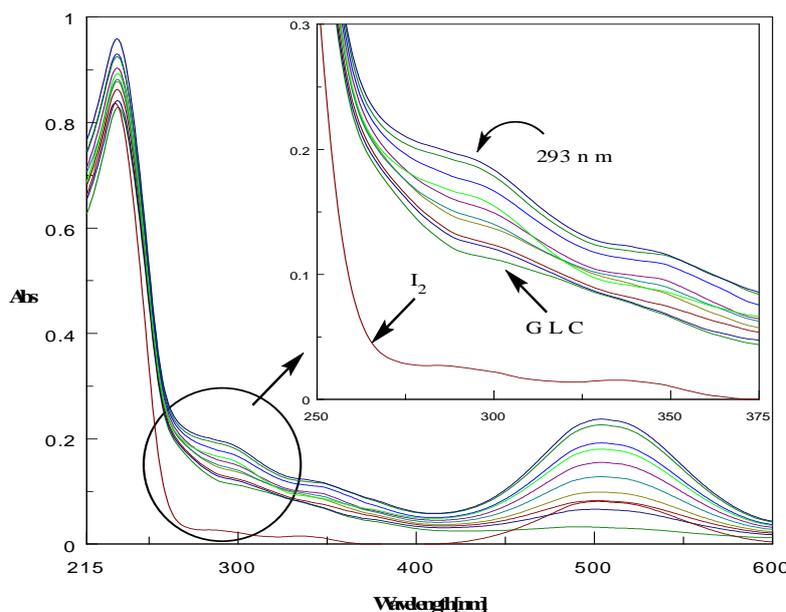


Figure 5.5 Spectres d'absorption du GLC (10^{-4} M) dans le chloroforme avec diverses concentrations d'iode.

Les résultats ainsi obtenus démontrent la formation des complexes de transfert de charge entre la molécule du GLC et chacun des accepteurs : DDQ, TCNE, AP et I_2 . La stoechiométrie des complexes peut être obtenue par titrage photométrique en traçant l'absorbance en fonction du rapport accepteur /donneur (figure 5.6). On obtient ainsi pour les longueurs d'ondes de 266 nm, 259 nm, 281 nm, et 293 nm respectivement, pour le GLC-DDQ, GLC-TCNE, GLC-PA et le GLC- I_2 , que le rapport molaire donneur/accepteur est de 1:1.

La formation des complexes $[(GLC)(DDQ)]$, $[(GLCTCNE)]$, $[(GLC)^+(PA)^-]$, et $[(GLC)_2I^+]\cdot I_3^-$ est également confirmée par les spectroscopies IR-TF, RMN du 1H et du ^{13}C et les analyses thermiques ATG/ATD et DSC.

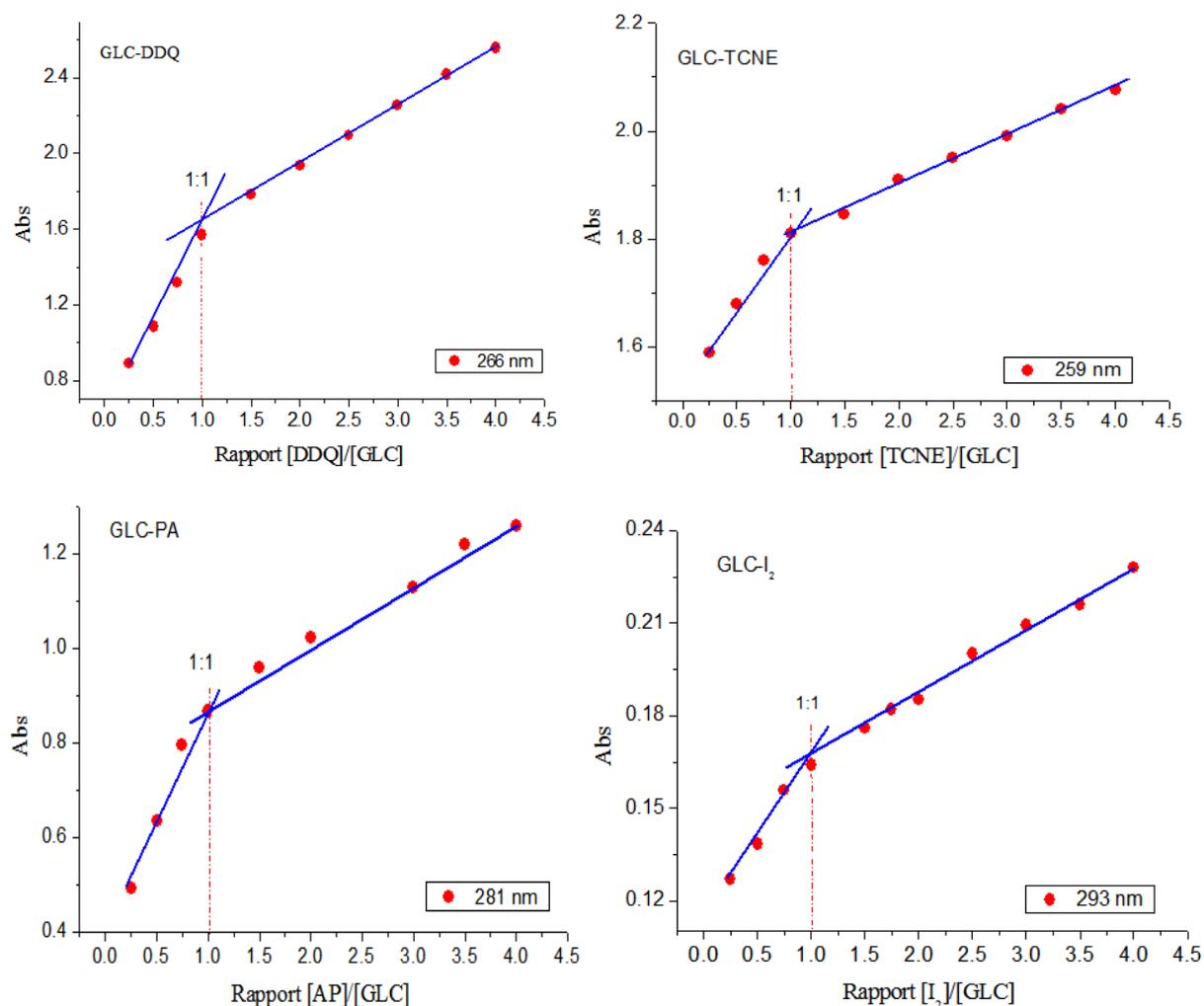


Figure 5.6 Courbes de titrage spectrophotométrique pour les complexes GLC-DDQ, GLC-TCNE, GLC-AP et GLC-I₂ dans le chloroforme.

5.3.2. Détermination des constantes de stabilité des complexes de TC

L'équation de Benesi-Hildebrand eq.(1) a été utilisée pour calculer les valeurs des constantes de stabilité K et les coefficients d'extinction molaires ε_{CT} pour les quatre complexes dans le chloroforme à 25°C:

$$\frac{C_a^0 C_d^0}{Abs} = \frac{1}{K \varepsilon_{CT}} + \frac{C_d^0}{\varepsilon_{CT}} \quad (1)$$

Où C_a^0 et C_d^0 sont les concentrations initiales des accepteurs (DDQ, TCNE, AP et I₂) et du donneur GLC respectivement. Abs est l'absorbance du mélange donneur-accepteur à la longueur d'onde λ_{TC} (266 nm pour GLC-DDQ, 259 nm pour GLC-TCNE, 281 nm pour GLC-AP et 293 nm pour GLC-I₂).

L'équation (1) est valable sous la condition $C_d^0 \gg C_a^0$. Les résultats obtenus résultent de la dépendance $C_a^0 \cdot C_d^0 / Abs$ en fonction des valeurs de C_d^0 . La pente $1/\epsilon_{CT}$ et l'abscisse à l'ordonnée donne $1/K \epsilon_{CT}$ comme le montre la figure 5.7. Les valeurs des constantes de stabilité K et des coefficients d'extinction molaires ϵ_{CT} des complexes TC à 25°C sont regroupées dans le tableau 5.2.

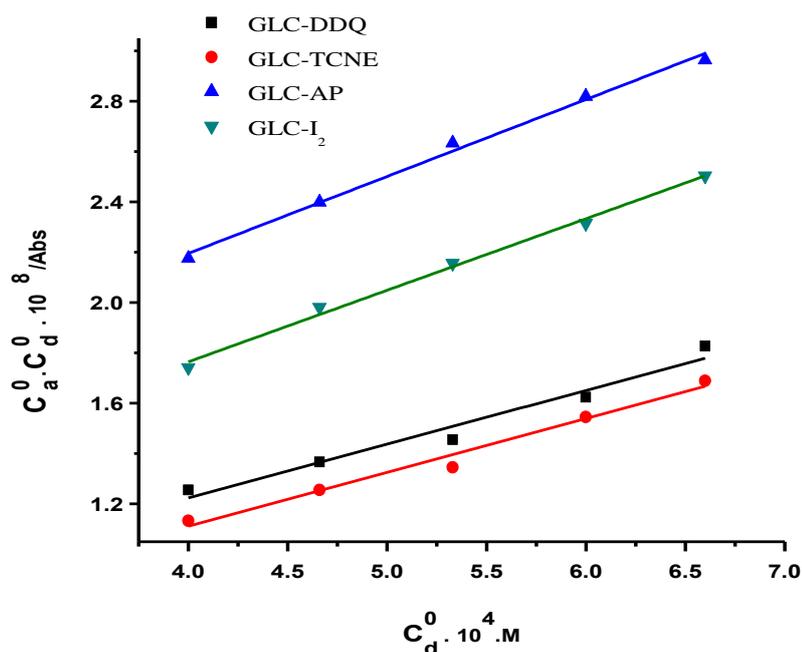


Figure 5.7 Représentation de Benesi Hildebrand pour les complexes TC dans le chloroforme à 25°C.

Tableau 5.2 : Les constantes de stabilité (K) des complexes TC du gliclazide à 25°C.

Complexes	λ_{TC} (nm)	K	$\epsilon_{TC} \text{ L.mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$
[(GLC)(DDQ)]	266	5.59×10^3	5.50×10^5
[(GLCTCNE)]	259	2.62×10^5	1.92×10^4
[(GLC) ⁺ (PA) ⁻]	281	8.86×10^3	$2,86 \times 10^4$
[(GLC) ₂ I ⁺] ⁻ ·I ₃ ⁻	293	1.20×10^4	$1,70 \times 10^4$

5.3.3. Détermination des grandeurs thermodynamiques des complexes de TC

L'évaluation des constantes de stabilité K des complexes étudiés à quatre températures différentes (288, 293, 298 et 303 K) permet de déterminer les grandeurs thermodynamiques (ΔH° , ΔS°) moyennant la représentation de van't Hoff de $\ln K$ en fonction de $1/T$ (Equation 2)

$$\ln K = -\frac{\Delta H^0}{RT} + \frac{\Delta S^0}{R} \quad (2)$$

Les représentations graphiques de $\ln K$ en fonction de $1/T$ pour les quatre complexes TC du GLC avec le DDQ, TCNE, l'AP ou l' I_2 sont représentées sur la figure 5.8. Les coefficients de corrélation des droites ainsi obtenues sont supérieurs à 0.97. Les enthalpies et les entropies des complexes correspondent alors respectivement aux valeurs des pentes et aux valeurs des intersections à l'ordonnée respectivement.

Les valeurs des variations de l'enthalpie libre ΔG^0 ont été, quant à elles, calculées selon l'équation :

$$\Delta G^0 = \Delta H^0 - T\Delta S^0 = -RT \ln K \quad (3)$$

Où ΔG^0 est la variation de l'enthalpie libre du complexe TC, R est la constante de gaz parfait ($R = 8.314 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$), T est la température ambiante.

En utilisant la relation de van't Hoff, on a déterminé les grandeurs thermodynamiques rassemblées dans le tableau 5.3.

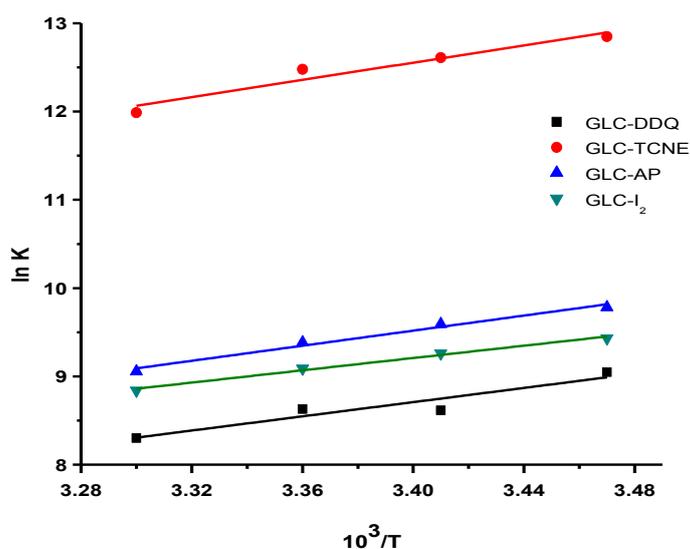


Figure 5.8 Tracé de Van't Hoff des complexes TC dans le chloroforme.

Tableau 5.3 : Grandeurs thermodynamiques des complexes TC du GLC à 25°C.

	$[(\text{GLC})(\text{DDQ})]$	$[(\text{GLC})(\text{TCNE})]$	$[(\text{GLC})^+(\text{PA})]$	$[(\text{GLC})_2\text{I}^+\cdot\text{I}_3^-]$
ΔH^0 (kJ. mol ⁻¹)	-32.18	-37.76	-35.65	-28.96
ΔS^0 (J. mol ⁻¹ K ⁻¹)	-37.12	-24.01	-42.11	-21.91
ΔG^0 (Kj. mol ⁻¹)	-21.12	-30.61	-23.12	-22.42

Les valeurs des grandeurs thermodynamiques énumérées dans le tableau 5.3 montrent que les réactions de transfert de charge sont exothermiques et sont toutes thermodynamiquement favorables (spontanées $\Delta G^\circ < 0$).

Les valeurs élevées des enthalpies libres et par conséquent des constantes de stabilité indiquent que les réactions mises en jeu entre le donneur GLC et les accepteurs (DDQ, TCNE, AP, et I₂) sont fortes.

Le traitement des spectres spectrophotométriques UV-vis permet la détermination de certains paramètres spectroscopiques et physiques caractérisant le phénomène de transfert de charge tels que la force de l'oscillateur (f), le moment dipolaire de transition (μ_{EN}) et le potentiel d'ionisation (I_P).

❖ Détermination de la force de l'oscillateur (f)

La force de l'oscillateur f est estimée à partir de la formule de base (4) [3] :

$$f = 4.32 \times 10^{-9} \int \epsilon dv \quad (4)$$

Où $\int \epsilon dv$ est l'aire sous la courbe du coefficient d'extinction molaire de la bande d'absorption en question en fonction de la fréquence. En première approximation:

$$f = 4.32 \times 10^{-9} \epsilon_{TC} \Delta v_{1/2} \quad (5)$$

Où ϵ_{CT} est le coefficient d'extinction molaire maximal de la bande, et $\Delta v_{1/2}$ est la largeur à mi-hauteur de l'absorbance optimal. Les valeurs des forces de l'oscillateur calculées (tableau 5.4) indiquent une forte interaction entre le donneur et les accepteurs (DDQ, TCNE, AP, ou I₂) avec des probabilités relativement élevées de transitions de charge.

❖ Détermination du moment dipolaire de transition (μ_{EN})

Les moments dipolaires de transition (μ_{EN}) des complexes ont été calculés à partir de l'équation. (6) [4]:

$$\mu_{EN} = 0.0952 [\epsilon_{TC} \Delta v_{1/2} / \Delta v]^{1/2} \quad (6)$$

Où $\Delta v \approx v_{TC}$ à ϵ_{TC} et μ_{EN} est défini comme $-e \int \Psi_{ex} \sum_i r_i \Psi_g d\tau$.

❖ Détermination du potentiel d'ionisation (I_P) du donneur

Les potentiels d'ionisation (I_P) du donneur GLC dans les complexes ont été calculés en utilisant l'équation empirique dérivée par Aloisi et Pignataro représentés dans les équations (7 et 8) [5]:

$$\text{Pour DDQ, AP, et I}_2 : I_P (eV) = 5.76 + 1.53 \times 10^{-4} v_{TC} \quad (7)$$

$$\text{Pour TCNE : } I_P (\text{eV}) = 5.21 + 1.65 \times 10^{-4} \nu_{TC} \quad (8)$$

Où ν_{TC} est le nombre d'onde en cm^{-1} qui correspond à la bande TC formée à partir de l'interaction entre le donneur et l'accepteur. Le pouvoir donneur d'électrons d'une molécule donneur est mesuré par son potentiel d'ionisation, qui est l'énergie requise pour éliminer un électron de l'orbitale moléculaire occupée de plus haute énergie.

Les valeurs calculées des forces de l'oscillateur, les moments dipolaires de transition, et les potentiels d'ionisation pour les quatre complexes sont rassemblés dans le tableau 5.4.

Tableau 5.4 : Données spectroscopiques des complexes TC du gliclazide.

Complexes	λ_{CT} (nm)	ϵ_{CT}	f	μ_{EN}	I_P
[(GLC)(DDQ)]	266	4.79×10^4	230.02	29,46	11.5
[GLCTCNE]	259	2.03×10^4	87.7	19.18	11.6
[(GLC) ⁺ (AP) ⁻]	281	2.97×10^4	1.07×10^2	23,20	11.2
[(GLC) ₂ I ⁺] ⁻ ·I ₃ ⁻	293	2.38×10^4	44.7	20,77	11.01

5.3.4. La linéarité

En utilisant la procédure ci-dessus (5.2.2.2), des équations de régression linéaire ont été obtenues. Les régressions ainsi obtenues ont montré que la réponse analytique des quatre méthodes dépend linéairement de la concentration du GLC sur les plages citées (cf tableau 5.5). L'analyse de la régression linéaire a conduit aux équations suivantes. Pour la méthode **A**, $Y = 0,00132X - 0,000109$, $R = 0,99$, pour la méthode **B**, $Y = 0,00135X - 0,0016$, $R = 0,99$, pour la méthode **C**, $Y = 0,00208X - 0,00204$, $R = 0,99$, et pour la méthode **D**, $Y = 0,00229X - 0,0023$, $R = 0,99$, (où Y est l'absorbance, X est la concentration du CLC ($\mu\text{g mL}^{-1}$), et R est le coefficient de corrélation).

5.3.4.1. Limite de détection (LOD) et limite de quantification (LOQ)

Les limites de détection (LOD) et les limites de quantification (LOQ) étaient conformes aux directives de la Conférence Internationale sur l'Harmonisation (ICH).

LOD et LOQ ont été calculées en utilisant les équations suivantes: [6]

$$\text{LOD} = 3,3 \times S/b$$

$$\text{LOQ} = 10 \times S/b$$

Où S est l'écart type de la réponse et b est la pente de la courbe d'étalonnage [6].

Les valeurs obtenues représentées sur le tableau 5.5 sont relativement faibles ce qui justifie une sensibilité élevée des méthodes proposées.

Tableau 5.5 : Caractéristiques optiques et données statistiques.

Paramètres	Méthode A	Méthode B	Méthode C	Méthode D
λ_{\max} , nm	266	259	281	293
Plage linéaire, $\mu\text{g} / \text{ml}$	4–48	2–36	2-8	4-12
LOD, $\mu\text{g}/\text{mL}$	0.31	0.30	0.199	0.18
LOQ, $\mu\text{g}/\text{mL}$	0.95	0.93	0.61	0.54
Pente (b)	0.001323	0.00135	0.00208	0.00229
Abscisse à l'ordonnée (a)	-0.000109	-0.000162	-0.00204	-0.0023
Coefficient de corrélation (R)	0.999	0.999	0.999	0.998

5.4. Analyses des complexes à l'état solide

5.4.1. Infra rouge

La preuve de l'interaction du donneur avec chacun des accepteurs est la présence des principales bandes dans le spectre du complexe résultant. La comparaison des spectres du donneur et de chacun des accepteurs seuls (L'iode n'a aucune activité infrarouge) avec le spectre de leur complexe correspondant permet de relever des modifications en fréquence et/ou d'intensité des bandes suite à la formation des complexes.

5.4.1.1. Complexe GLC-DDQ

Le spectre IR-TF du complexe [(GLC) (DDQ)] (figure 5.9) indique que la bande résultant de la vibration ν ($\text{C}\equiv\text{N}$) de l'accepteur libre DDQ change de fréquence et diminue d'intensité après la complexation TC. DDQ libre montre deux vibrations (ν) ($\text{C}\equiv\text{N}$) à 2299 et 2232 cm^{-1} (cf tableau 5.6), alors que dans son complexe, ν ($\text{C}\equiv\text{N}$) apparaît à la valeur de nombre d'onde inférieure (2254 cm^{-1}). Il est clair que ν ($\text{C}\equiv\text{N}$) de DDQ diminue au cours de la complexation. La bande caractéristique du groupe ν (NH) observée à 3267 cm^{-1} dans le donneur libre (GLC) est déplacée à 3191 cm^{-1} dans le complexe, et son intensité est diminuée. Ces observations confirment clairement que le groupe NH du donneur GLC et le groupe $\text{C}\equiv\text{N}$ de l'accepteur DDQ ont participé au processus de complexation. Les groupes de bandes attribués aux vibrations ν ($\text{C}=\text{O}$) et ν ($\text{C}=\text{C}$) apparaissent respectivement à 1673 cm^{-1} et 1551 cm^{-1} dans la DDQ libre, avec un décalage vers les nombres d'onde supérieurs à 1747,67 cm^{-1} et 1574 cm^{-1} , respectivement.

Le spectre de complexe montre que la bande caractéristique de $\text{C}=\text{C}$ est affectée, par conséquent le complexe moléculaire se forme par migration de charge $\pi\rightarrow\pi^*$ et/ou $n\rightarrow\pi^*$ de l'HOMO du donneur au LUMO de l'accepteur. Le complexe TC $\pi\rightarrow\pi^*$ est formé par les

anneaux benzéniques (groupe riche en électrons) des réactifs GLC et DDQ [7]. Le groupe cyano ($C\equiv N$) est un groupe électro-attracteur qui existe dans la DDQ dans un système de liaisons conjuguées. Les deux groupes CN de l'accepteur retirent les électrons du cycle aromatique, et un tel processus fait du cycle aromatique une région acceptant les électrons. La densité d'électrons π^*-CN semble augmenter et accepter plus facilement un proton du donneur à cause du processus de retrait d'électrons et du système d'électrons conjugués. Ainsi, le mode d'interaction entre GLC et l'accepteur DDQ se produit également par la migration d'un ion H^+ vers l'un des groupes cyano dans l'accepteur DDQ pour former un ion positif ($-C\equiv N^+H$), qui s'associe avec le ($-N$) anion pour former des paires d'ions [8, 9].

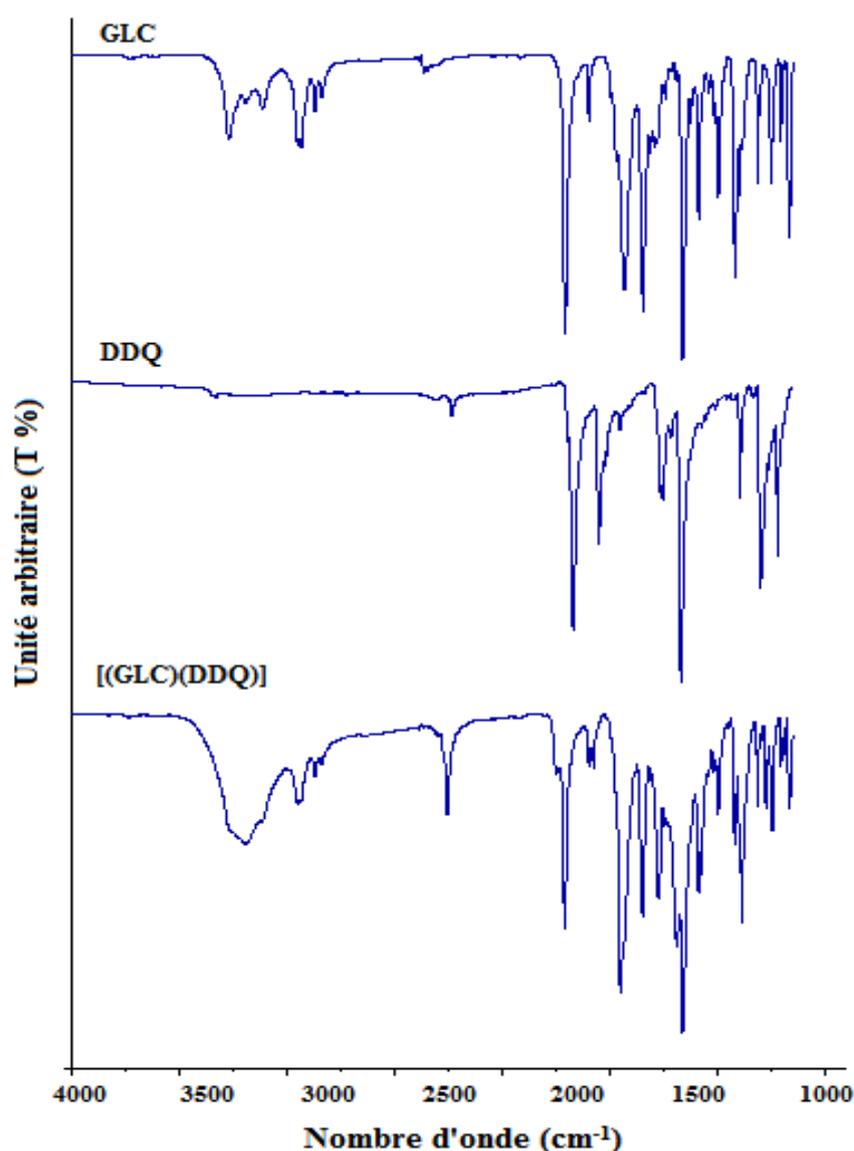


Figure 5.9 IR-TR du donneur libre (GLC), DDQ libre, et le complexe de transfert de charge correspondant [(GLC)(DDQ)].

Tableau 5.6 : Bandes caractéristiques en cm^{-1} dans le spectre IR-TF du GLC, DDQ et le complexe [(GLC)(DDQ)].

Donneur GLC	Accepteur DDQ	Complexe [(GLC)(DDQ)]	Attributions
–	2299.76 2232.43	2254.84	$\nu(\text{C}\equiv\text{N})$
–	1551.80	1574.94	$\nu(\text{C}=\text{C})$
–	1254.41	1246.09	$\nu(\text{C}-\text{C})$
1432.02 1345.45	–	1450.41 1346.52	$\nu(\text{C}-\text{N})$
3267.96 1596.64	–	3191.60 1596.83	$\nu(\text{N}-\text{H})$
1706.98	1699.71	1747.67	$\nu(\text{C}=\text{O})$
1161.70	–	1161.82	$\nu(\text{S}=\text{O})$
2948.70 1289.81	–	2949.55 1275.48	$\nu(\text{C}-\text{H})$
–	799.20		$\nu(\text{C}-\text{Cl})$

5.4.1.2. Complexe GLC-TCNE

Le spectre IR-TF du complexe du GLC avec le TCNE (figure 5.10) montre que la vibration ν (N-H) du GLC ne subit aucun changement significatif suite à l'interaction donneur-accepteur, alors que les vibrations ν ($\text{C}\equiv\text{N}$) observées à 2277 et 2243 cm^{-1} dans le TCNE libre sont affectées en intensité, décalées et observées sous la forme d'un triplet à 2300, 2201 et 2170 cm^{-1} dans le spectre du complexe (cf tableau 5.7). Les bandes caractéristiques de C=C et C-C observées à 1685 et 1195 cm^{-1} du TCNE libre, respectivement, sont décalées à 1634 et 1229 cm^{-1} . Ces résultats suggèrent la possibilité d'impliquer une liaison covalente entre GLC et TCNE dont un de ses groupes cyano ($\text{C}\equiv\text{N}$) est manquant.

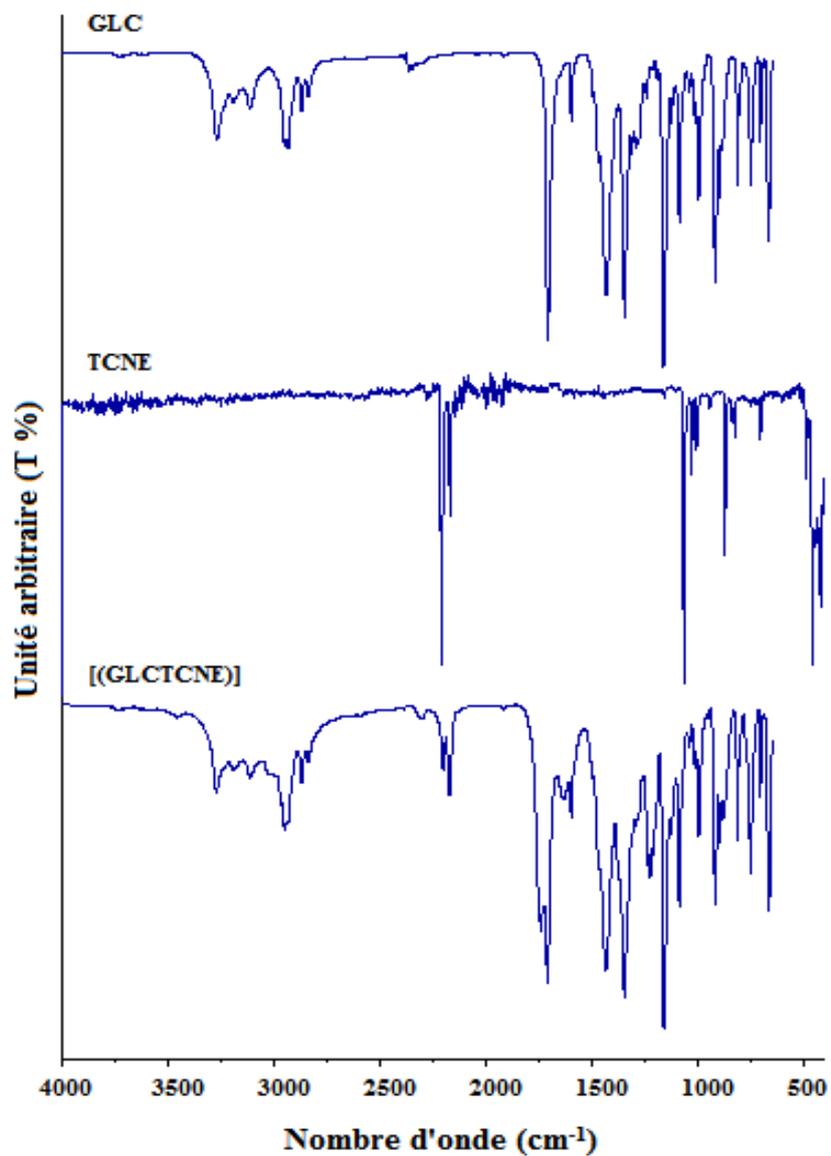


Figure 5.10 IR-TF du donneur libre (GLC), TCNE libre, et le complexe de transfert de charge correspondant [(GLCTCNE)].

Tableau 5.7 : Bandes caractéristiques en cm^{-1} dans le spectre IR-TF du GLC, TCNE, et le complexe [(GLCTCNE)].

Donneur GLC	Accepteur TCNE	Complexe [(GLCTCNE)]	Attributions
–	2277.51 2243.81	2201.50 2170.78 2300.87	$\nu(\text{C}\equiv\text{N})$
–	1685.21	1634.79	$\nu(\text{C}=\text{C})$
–	1195.05	1229.79	$\nu(\text{C}-\text{C})$
1432.02 1345.45		1434.64 1345.71	$\nu(\text{C}-\text{N})$
3267.96 1596.64		3269.66 1596.57	$\nu(\text{N}-\text{H})$
1706.98		1708.51	$\nu(\text{C}=\text{O})$
1161.70		1160.96	$\nu(\text{S}=\text{O})$
2948.70 1289.81		2948.73 1229.79	$\nu(\text{C}-\text{H})$

5.4.1.3. Complexe GLC-AP

Alors que la plupart des bandes dans le spectre IR-TF correspondant à l'accepteur (AP) dans le complexe [(GLC)⁺(AP)⁻] (figure 5.11) ont été décalées en bleu, les bandes de donneur (GLC) ont été décalées vers le rouge (cf tableau 5.8). La bande à 3416 cm^{-1} , correspondant à OH dans l'AP, a disparu dans le complexe en raison du transfert de proton à NH du donneur [10] et la formation d'une liaison hydrogène. Cette liaison correspond à la nouvelle bande apparaissant à 2678 cm^{-1} [11-14]. Un important décalage vers le rouge de la bande NH ($3273 \rightarrow 3337 \text{ cm}^{-1}$) ainsi qu'une atténuation d'intensité après la complexation indiquent que le NH est impliqué dans la formation du complexe par interaction $\text{HN}^+-\text{H}\dots\text{O}^-$ [13,15]. De plus, les bandes de vibration $\nu_a \text{NO}_2$ de l'accepteur (AP) apparaissant à (1341 et 1147 cm^{-1}) et du δNO_2 à 728 cm^{-1} ont été décalées dans le complexe [(GLC)⁺(AP)⁻] à (1350 , 1158), et 744 cm^{-1} respectivement. La réduction de ces vibrations est due à l'augmentation de la densité électronique dans les groupes nitro [16].

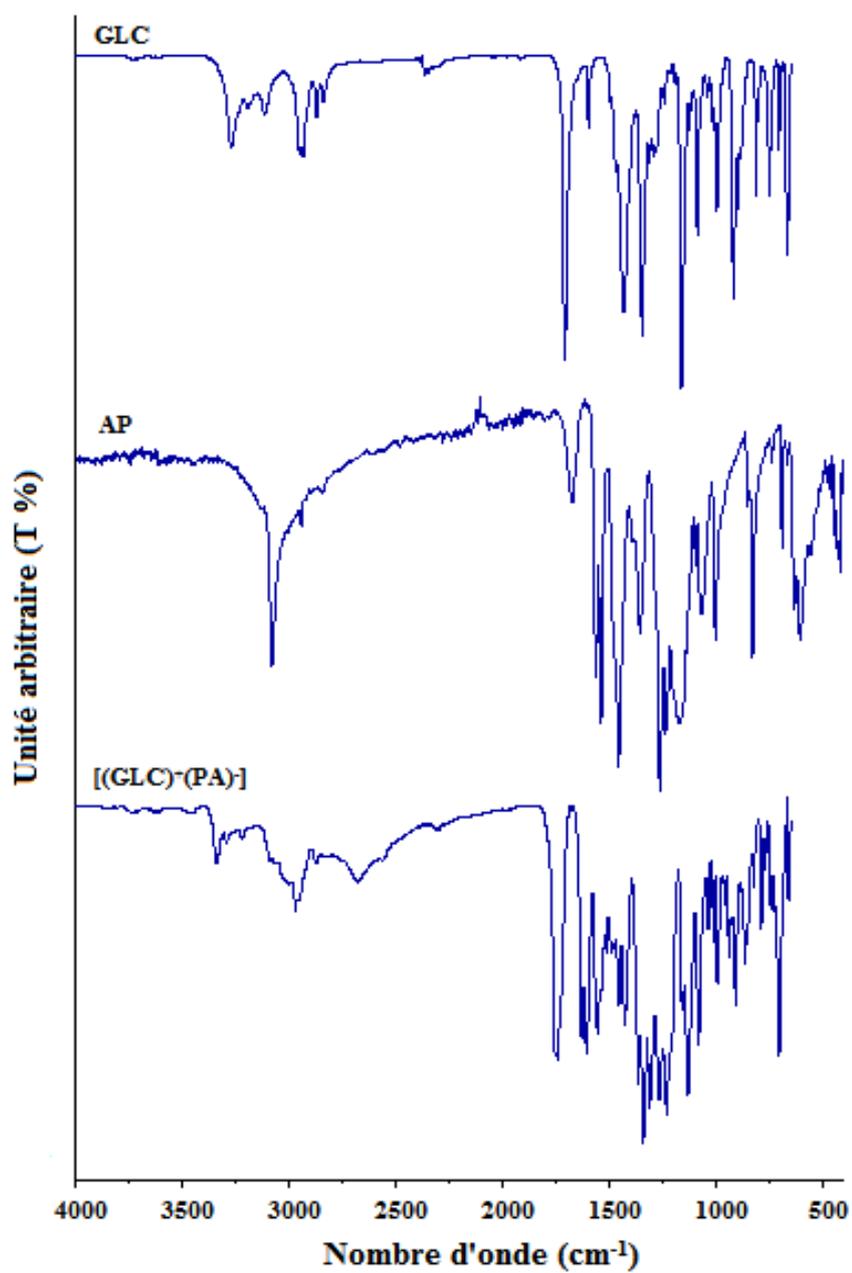


Figure 5.11 IR-FT du donneur libre (GLC), AP libre, et le complexe de transfert de charge correspondant [(GLC)⁺(PA)⁻].

Tableau 5.8 : Bandes caractéristiques en cm^{-1} dans le spectre IR-TF du GLC, AP, et le complexe $[(\text{GLC})^+(\text{PA})^-]$.

Donneur GLC	Accepteur AP	Complexe $[(\text{GLC})^+(\text{PA})^-]$	Attributions
–	3102.35	–	$\nu(\text{O-H})$
3267.96 1596.64	–	3337.76 1554.83	$\nu(\text{N-H})$
2948.70 1289.81	2870.10 1259.43	2969.95 1230.55	$\nu(\text{C-H})$
–	–	2678.05	O...H
–	1632.16 1607.75	–	$\nu_{\text{as}} \text{NO}_2$
1432.02 1345.45	–	1427.71 1350.71	$\nu(\text{C-N})$
–	1527.23 1430.92	–	$\delta \text{C-H}$
1706.98	–	1739.78	$\nu(\text{C=O})$
1161.70	–	1158.52	$\nu(\text{S=O})$
–	1341.88 1147.37	1350.64 1158.52	$\nu_{\text{a}} \text{NO}_2$
–	1147.37 1086.40	1132.03 1079.42	C–H déformation dans le plan
–	831.95 783.01	925.15 788.60	C–H déformation hors le plan
–	728.59	744.84	δNO_2
–	703.74	704.63	ωNO_2
–	540.03	–	O–H déformation hors le plan
–	524.06	–	C–NO ₂ déformation dans le plan

5.4.1.4. Complexe GLC-I₂

La réaction du GLC avec l'iode qui un accepteur sigma, est caractérisée par les modifications vibrationnelles mentionnées sur la figure 5.12 et le tableau 5.9. Ainsi au niveau de la vibration d'élongation (NH) on relève un déplacement hypsochrome significatif de 200 cm⁻¹, suite à l'interaction donneur-accepteur. D'autre part, l'apparition d'une nouvelle bande dans la région de 2700-2500 cm⁻¹ avec une intensité moyenne, laisse suggérer la possibilité de l'intervention d'une liaison hydrogène très probablement avec l'iode [17] selon le mode (N-H...I⁺) [18].

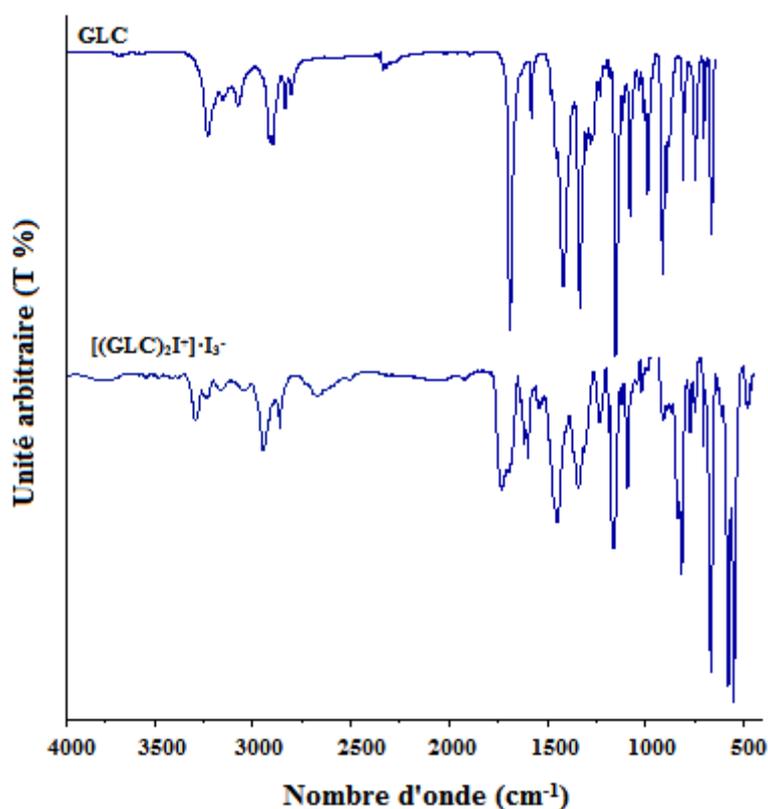


Figure 5.12 IR-TF du donneur libre (GLC), et le complexe de transfert de charge correspondant [(GLC)₂I⁺]·I₃⁻.

Tableau 5.9 : Bandes caractéristiques en cm^{-1} dans le spectre IR-TF du GLC, et le complexe $[(\text{GLC})_2\text{I}^+]\cdot\text{I}_3^-$.

Donneur GLC	Complexe $[(\text{GLC})_2\text{I}^+]\cdot\text{I}_3^-$	Attributions
3267.96	3049.42	ν (N–H)
1596.64	1596.70	
2948.70	2950.04	ν (C–H)
1289.81	1231.65	
	2679.07	NH...I
1432.02	1448.28	ν (C–N)
1345.45	1339.68	
1706.98	1731.81	ν (C=O)
1161.70	1164.25	ν (S=O)

5.4.2. RMN du ^1H et du ^{13}C

La molécule du gliclazide comporte deux NH susceptibles d'être impliqués dans les interactions donneur-accepteur du fait de son asymétrie. Il serait nécessaire de déterminer lequel des deux est le mieux disposé dans le cas d'une réaction avec une stœchiométrie 1:1, à savoir le NH du motif du $\text{SO}_2\text{-NH-CO}$ ou celui de CO-NH-N . Manifestement, les facteurs électroniques et stériques jouent un rôle décisif dans une telle situation. Afin de déterminer sur lequel des deux NH s'effectue l'interaction, nous avons utilisé la RMN du ^1H et du ^{13}C .

Pour avoir une idée des liaisons engagées lors des réactions de complexation, on a représenté sur les figures 5.13 et 5.14, les déplacements chimiques (δ ppm) en RMN du ^1H du donneur GLC et de l'acide picrique, et les déplacements chimiques (δ ppm) en RMN du ^{13}C du GLC, et des accepteurs DDQ, TCNE, et AP [19-22] respectivement.

Nous relevons principalement qu'aux protons du motif $\text{SO}_2\text{-NH-CO}$, de CO-NH-N et du OH de l'acide picrique sont respectivement attribués les déplacements 6.4, 8.8 et 11.94 ppm.

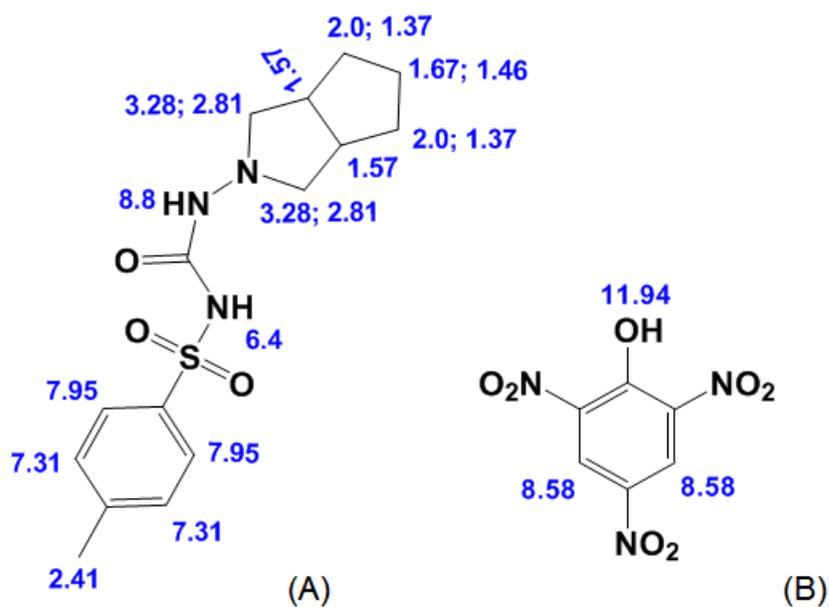


Figure 5.13 Déplacement chimiques en RMN du ^1H pour (A) GLC, et (B) AP.

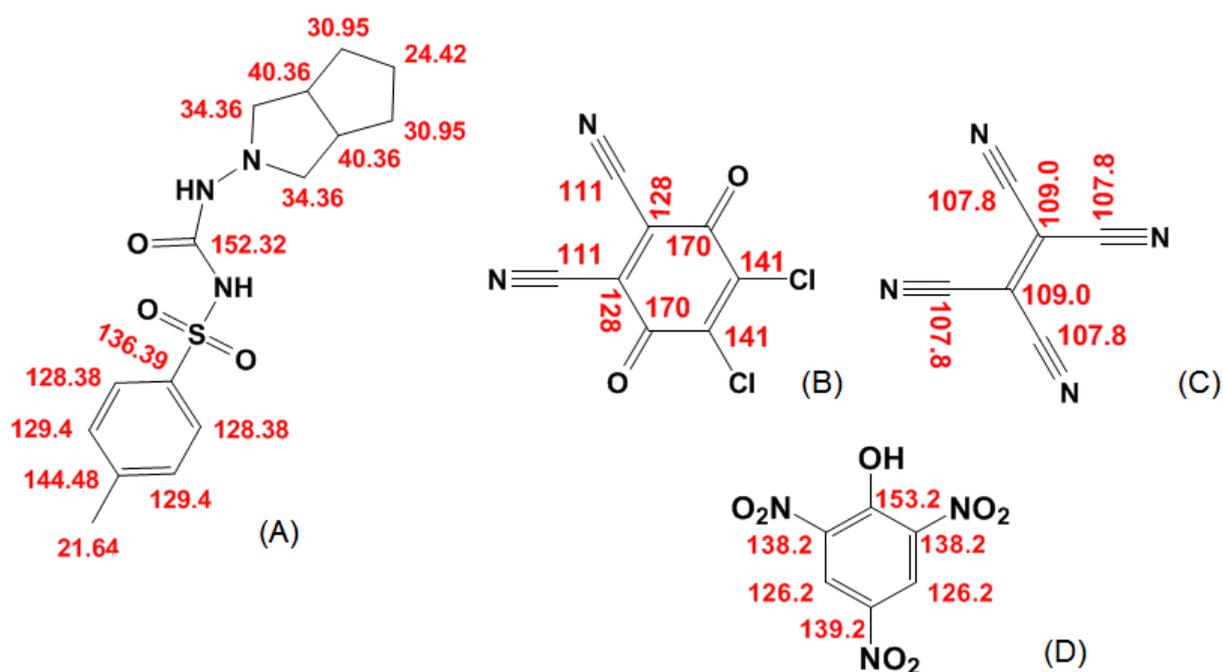


Figure 5.14 Déplacements chimiques en RMN du ^{13}C pour (A) GLC, (B) DDQ, (C) TCNE, et (D) AP.

5.4.2.1. Complexe GLC-DDQ

Le spectre et les déplacements chimiques en RMN du ^1H pour le complexe de transfert de charge formé entre le GLC et la DDQ sont représentés sur la figure 5.15A. Le spectre indique la disparition du signal dû au proton du $\text{SO}_2\text{-NH-CO}$ du donneur libre (GLC). Par contre, un nouveau signal est observé dans le spectre du complexe à 4.01 ppm qui est attribué au proton de (^+NH). Ce signal n'est pas présent dans le spectre du GLC libre, ce qui confirme bien la migration de proton de $\text{SO}_2\text{-NH-CO}$ à l'un des deux groupes cyano ($\text{C}\equiv\text{N}$) de l'accepteur DDQ, cette migration entraîne la formation d'un ion positif $\text{-C}\equiv\text{N}^+\text{H}$ (formule 1, figure 5.16). Ces constatations confirment que le NH du GLC et l'un des CN de l'accepteur sont principalement impliqués dans la formation du complexe TC entre le GLC et la DDQ comme il est présenté sur la figure 5.16.

Le phénomène de transfert de proton lors de la réaction de complexation conduit ainsi à des modifications au voisinage des sites impliqués aussi bien du donneur que de l'accepteur. Par conséquent, la RMN du ^{13}C est une technique qui nous a permis de démontrer les interactions chimiques mises en jeu lors de la complexation. Le carbone lié à l'ion positif ^+NH dans le complexe apparaît à 101.5 ppm alors que dans l'accepteur seul il apparaît à 111 ppm. De même le carbone ($\text{C}=\text{O}$) lié au -N^- apparaît dans le complexe à 152.32 ppm et à 151.5 ppm dans le donneur seul (figure 5.15B). D'autre part, la variation des déplacements chimiques en RMN du ^{13}C pour les carbones du noyau aromatique des deux réactifs confirme l'interaction $\pi\rightarrow\pi^*$ entre le GLC et la DDQ. Cette interaction est d'autant plus marquée pour la DDQ.

À partir des résultats obtenus, un mécanisme a été proposé pour la réaction du GLC avec la DDQ, et celui-ci est montré dans la figure 5.16.

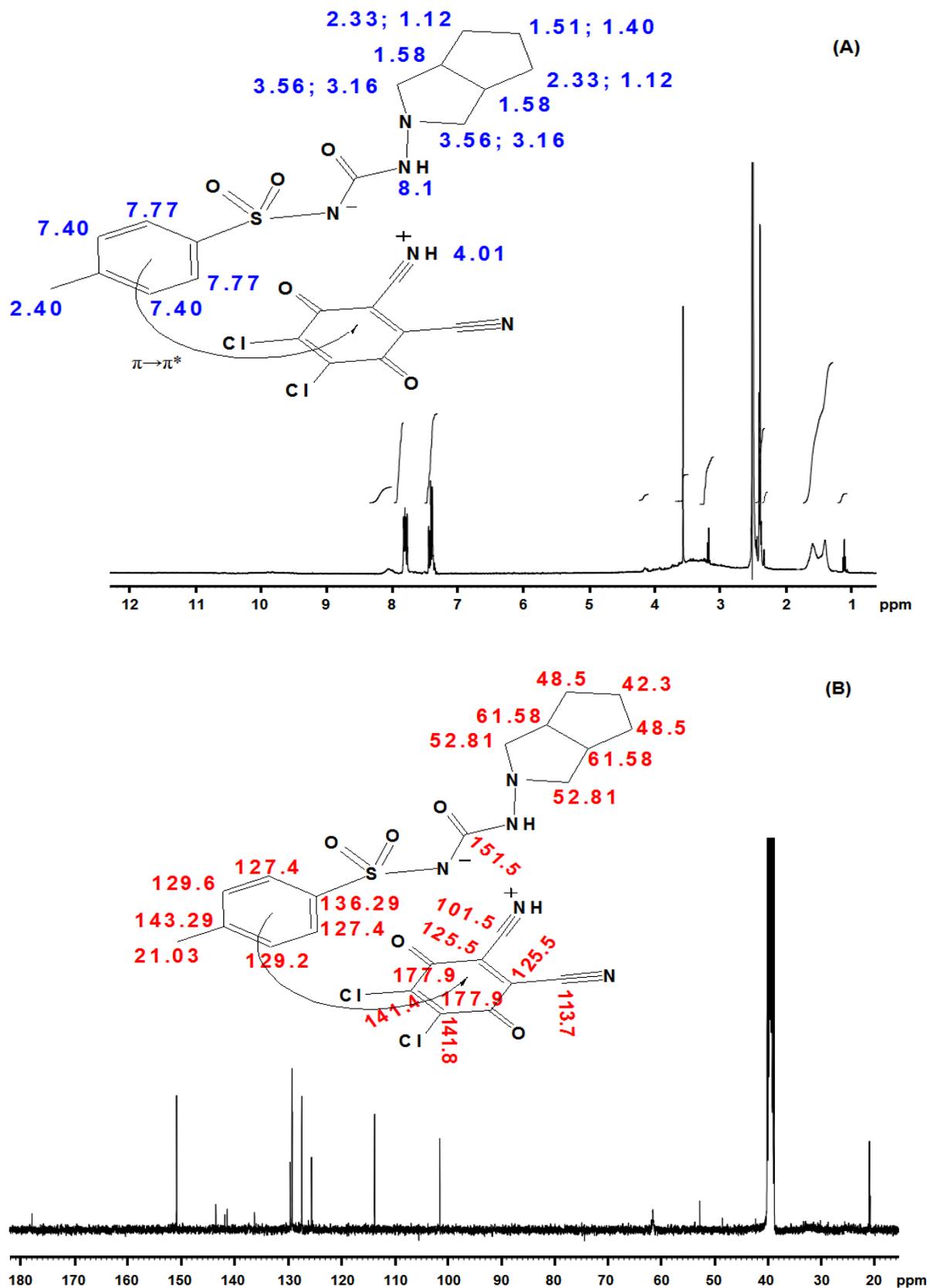


Figure 5.15 Spectres et déplacements chimiques en RMN du ^1H et du ^{13}C pour le complexe $[(\text{GLC})(\text{DDQ})]$.

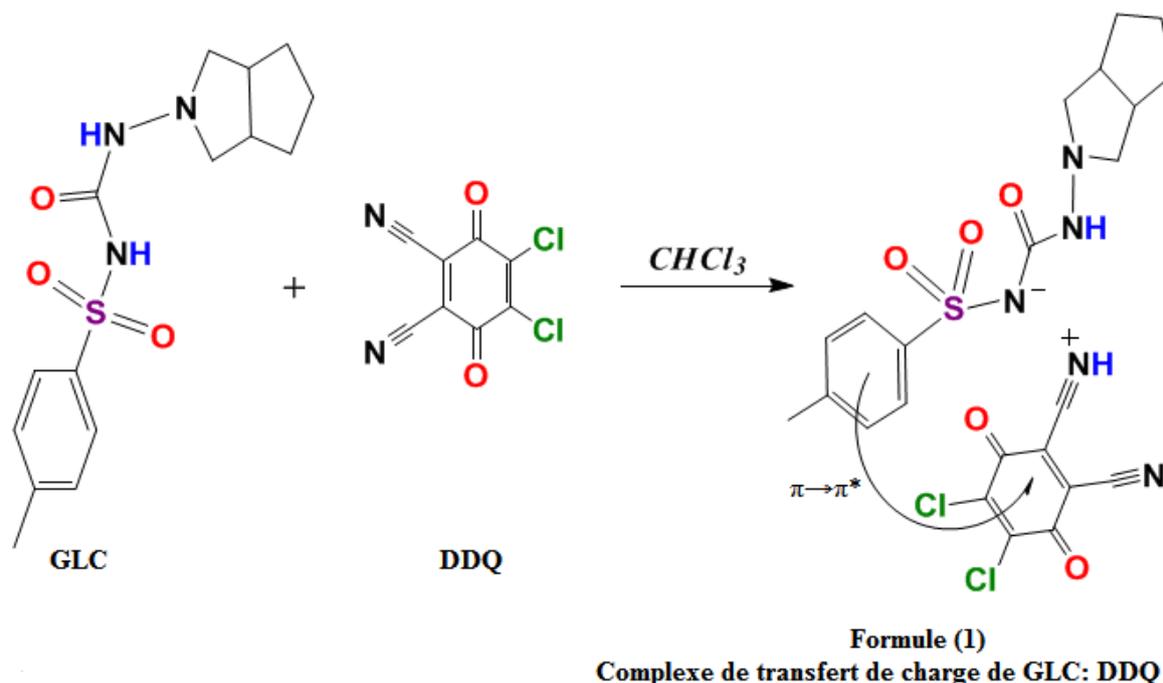


Figure 5.16 Mécanisme proposé pour la réaction du GLC avec la DDQ.

5.4.2.2. Complexe GLC-TCNE

La figure 5.17A montre le spectre RMN du ^1H du complexe du GLC avec le TCNE. Les sites d'interaction sont différents de ceux du cas décrit précédemment. Les protons du groupe NH des ensembles CO-NH-N et $\text{SO}_2\text{-NH-CO}$ n'ont subi aucun changement, ce qui confirme que l'interaction donneur-accepteur a lieu loin de ces deux sites. En revanche les protons liés aux carbones situés de part et d'autre de l'atome d'azote de l'anneau azabicyclo-octyl du GLC présentent de nouvelles valeurs de déplacements chimiques. L'apparition d'un nouveau signal à 4.45 ppm confirme la substitution de l'un de ces atomes d'hydrogène par le TCNE auquel il manque un des groupes CN (l'un des groupes CN du TCNE est éliminé par l'atome d'hydrogène substitué par élimination de HCN) (formule 2, figure 5.18). Suite à la substitution de l'un de ces protons par le motif $\text{CN-C=C-(CN}_2\text{)}$, l'équivalence des hydrogènes restants est alors affectée et par conséquent les déplacements changent et un nouveau pic apparaît correspondant au proton voisin restant.

Le spectre RMN du ^{13}C du complexe montre que cette interaction influence les carbones voisins des sites d'interaction. D'où le changement de l'environnement qui conduit à des changements dans les déplacements chimiques de tous les autres signaux des carbones de l'anneau azabicyclo-octyl du GLC, ainsi que de ceux l'accepteur (figure 5.17B).

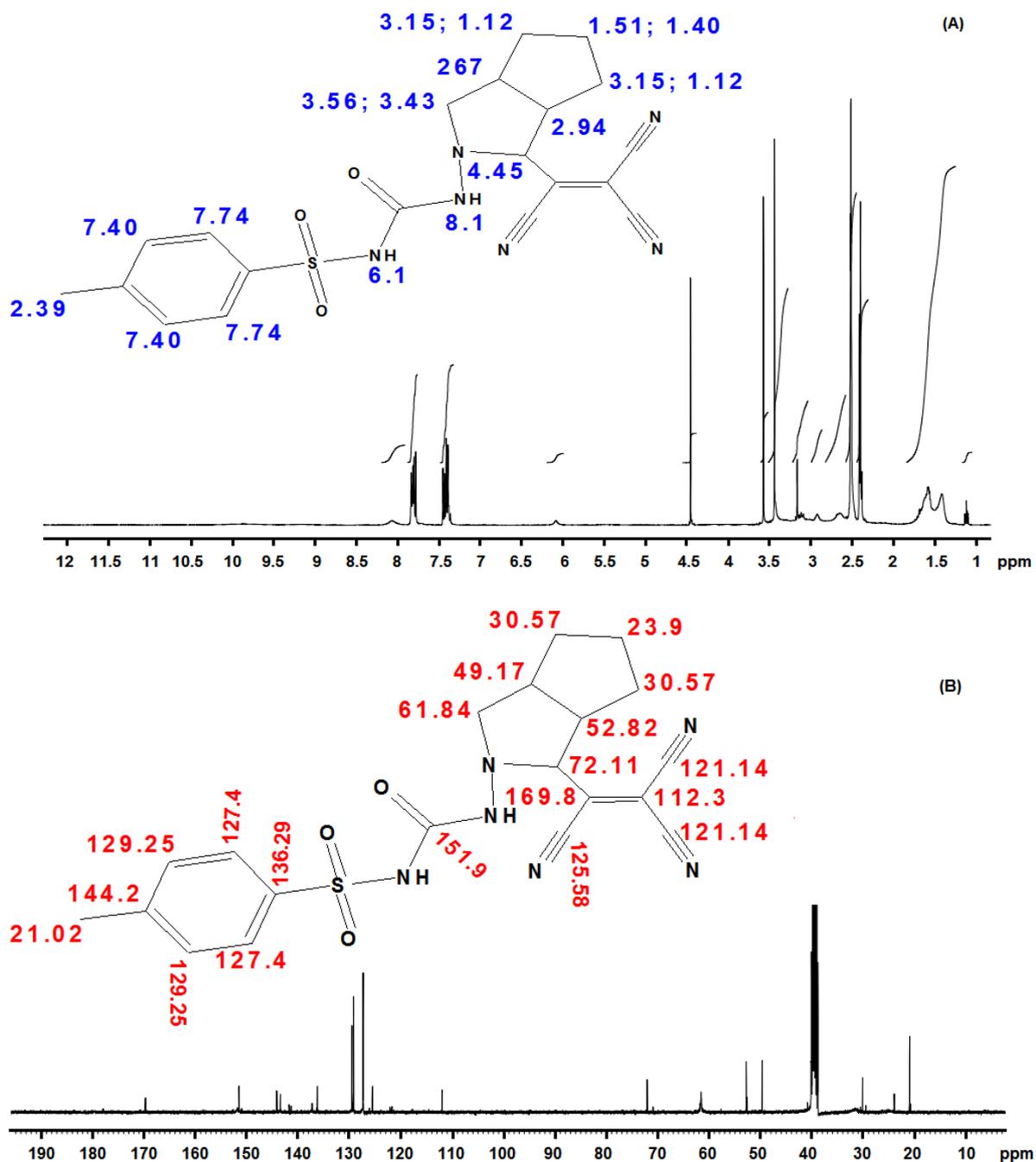
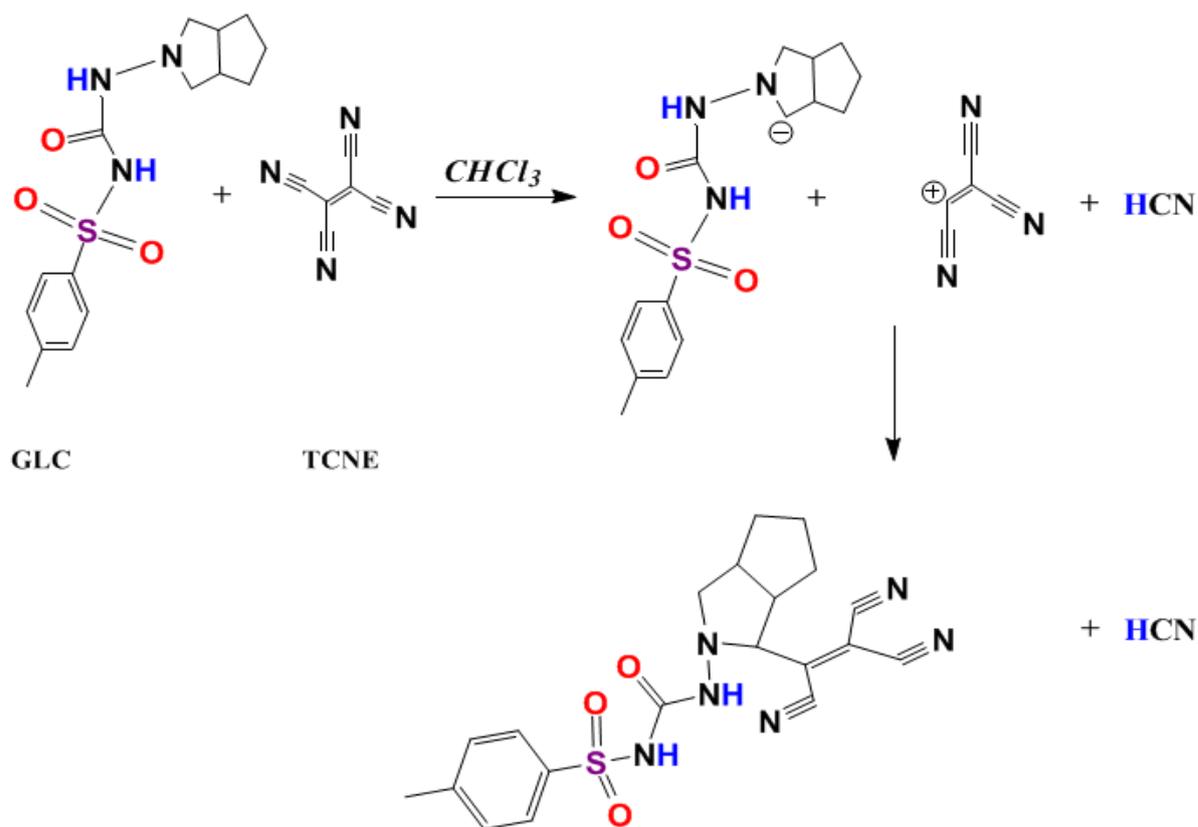


Figure 5.17 Spectres et déplacements chimiques en RMN du ^1H et du ^{13}C pour le complexe [(GLCTCNE)].

A partir des résultats obtenus, un mécanisme a été proposé pour la réaction du GLC avec le TCNE, et celui-ci est montré dans la figure 5.18.



Formule (2) 4-méthyl-N-(1-(1,2,2-tricyanovinyl)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)carbamoyl)benzenesulfonamide

Figure 5.18 Mécanisme proposé pour la réaction du GLC avec le TCNE.

5.4.2.3. Complexe GLC-AP

Le spectre du complexe $[(\text{GLC})^+(\text{AP})^-]$, révèle l'apparition d'un nouveau signal à 2.67 ppm dont l'intégration a montré qu'il s'agit de deux protons équivalents (figure 5.19A). D'autre part, les signaux des protons du groupe OH de l'acide picrique et de celui du groupe CO-NH-N sont disparus. Ces considérations laissent supposer un phénomène de transfert de proton de l'accepteur vers la molécule du donneur au niveau de CO-NH-N. La formation de CO-NH₂⁺-N (formule 3, figure 5.20) entraîne le changement de déplacement du proton de SO₂-NH-CO vers 7.26 ppm.

D'autres changements dans les déplacements chimiques des atomes de carbone liés aux sites de réaction sont également à noter. Le spectre RMN du ¹³C (figure 5.19B) a permis de relever ces changements. Le carbone lié au groupement OH dans le complexe apparaît à 160.76 ppm alors que dans l'accepteur seul il apparaît à 153.2 ppm. De même le carbone lié au groupe NH apparaît dans le complexe à 151.56 ppm alors que dans le donneur il est à 159 ppm.

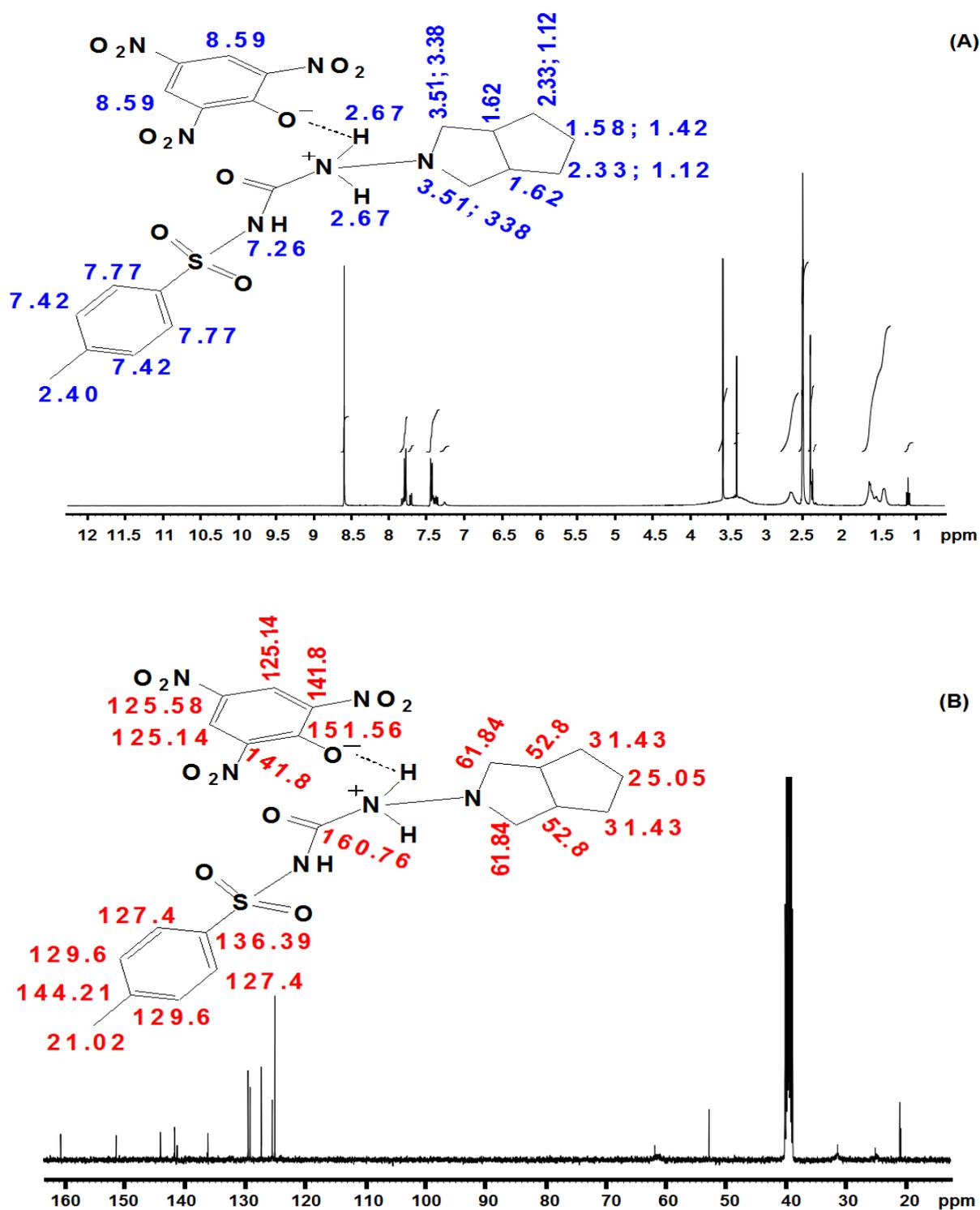


Figure 5.19 Spectres et déplacements chimiques en RMN du ^1H et du ^{13}C pour le complexe $[(\text{GLC})^+(\text{PA})^-]$.

À partir des résultats obtenus, un mécanisme a été proposé pour la réaction du GLC avec l'acide picrique, et celui-ci est montré dans la figure 5.20.

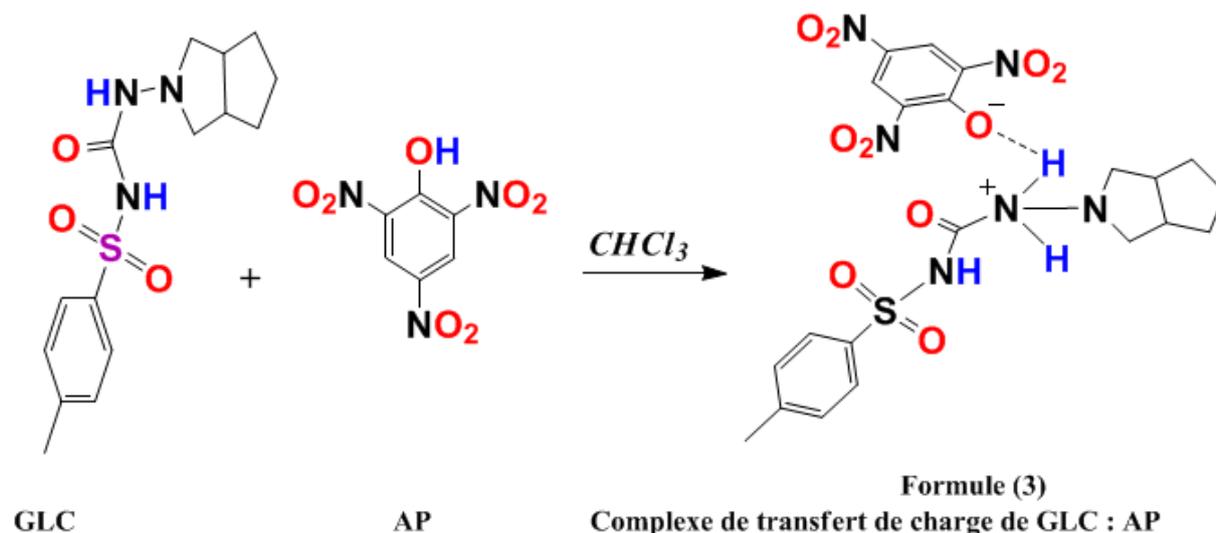


Figure 5.20 Mécanisme proposé pour la réaction du GLC avec l'AP.

5.4.2.4. Complexe GLC-I₂

La molécule du GLC réagit aussi avec l'iode en tant qu'accepteur sigma. Le spectre RMN du ¹H de [(GLC)₂I⁺].I₃⁻ (figure 5.21A) montre que le proton de CO-NH-N n'a subi aucun changement, en revanche celui du groupe SO₂-NH-CO apparaît avec un nouveau signal à 4.68 ppm c'est dire il a subi un déplacement vers les champs les plus faibles par rapport au TMS. Les résultats de l'interaction de l'iode avec la molécule du donneur interprétée par la RMN du ¹H corroborent ceux obtenus en IR-TF (formule 4, figure 5.22).

Le spectre RMN du ¹³C de complexe [(GLC)₂I⁺].I₃⁻ (figure 5.21B) montre que cette interaction NH...I⁺ a influencé sur le carbone voisin C=O qu'il est apparait à 151.56 ppm tandis que dans le donneur libre apparait à 159 ppm. Le changement de l'environnement a conduit à des changements dans les déplacements de tous les autres signaux des carbones de donneur.

Les autres signaux de carbone sont conformes aux structures moléculaires proposées de ces complexes. Des changements communs dans les valeurs des déplacements chimiques de ¹³C dans le GLC peuvent être observés en raison de ses réactions de complexation avec les accepteurs DDQ, TCNE, PA et I₂.

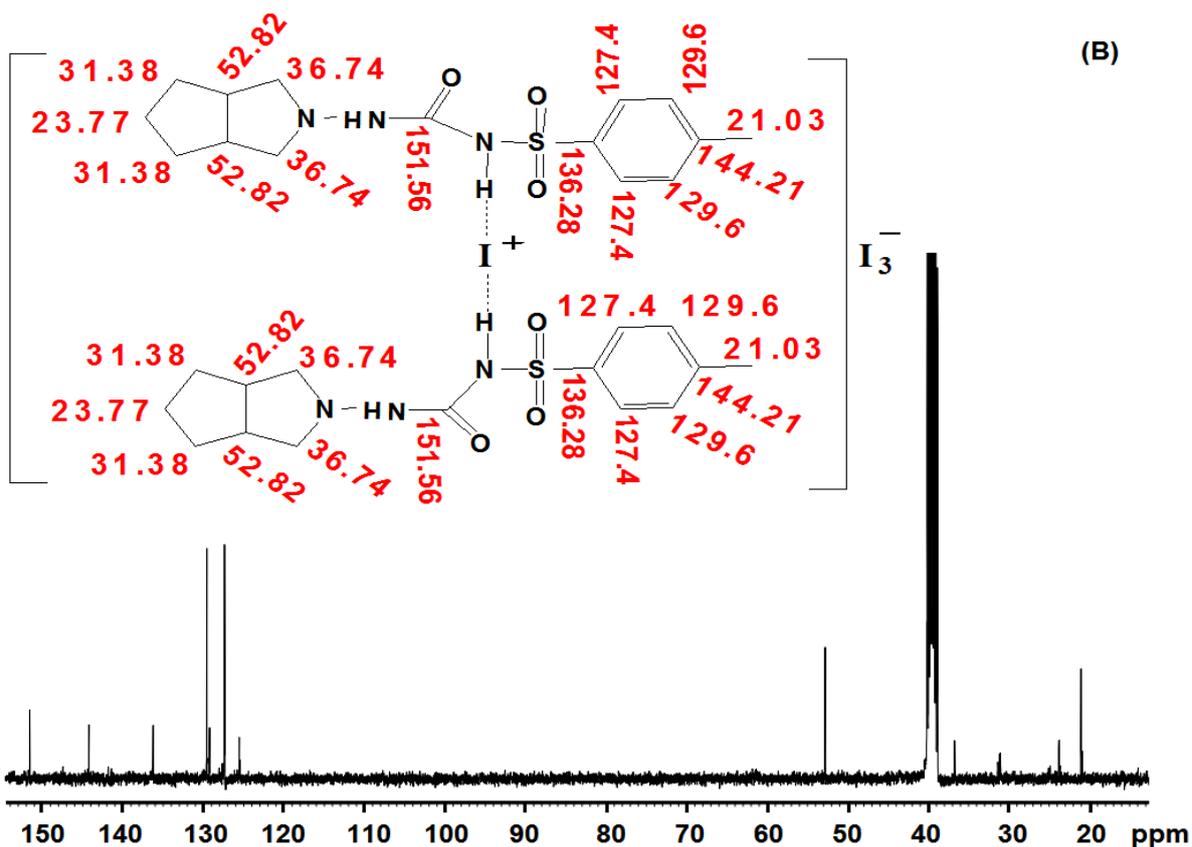
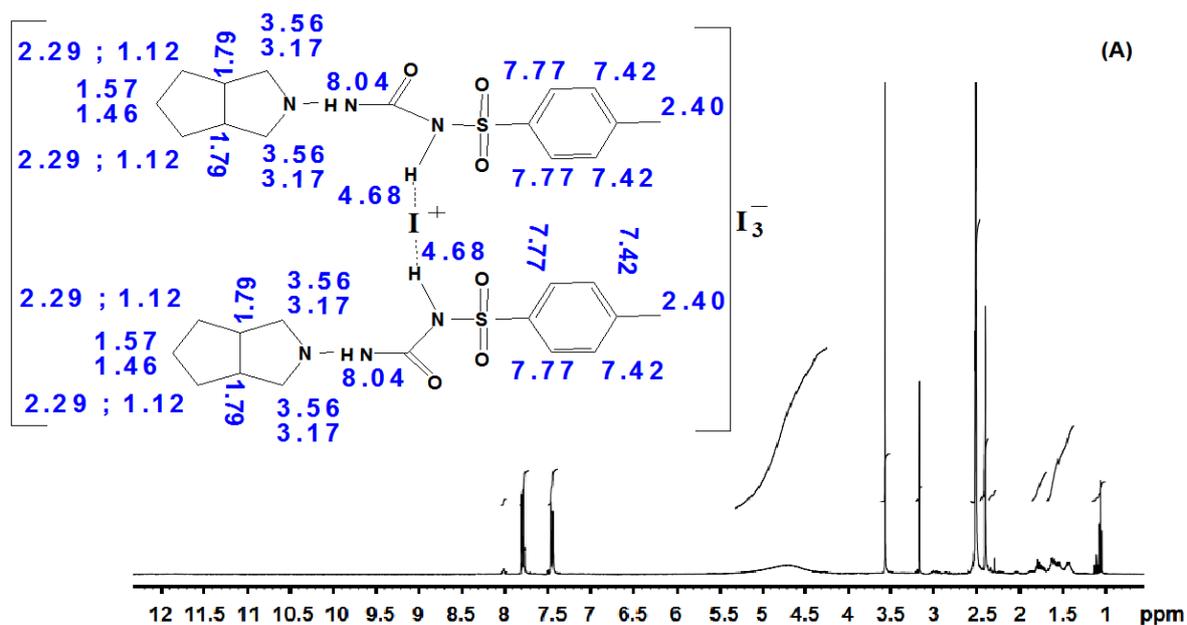


Figure 5.21 Spectres et déplacements chimiques en RMN du ^1H et du ^{13}C pour le complexe $[(\text{GLC})_2\text{I}^+]\text{I}_3^-$.

A partir des résultats obtenus, un mécanisme a été proposé pour la réaction du GLC avec l'iode, et celui-ci est montré dans la figure 5.22.

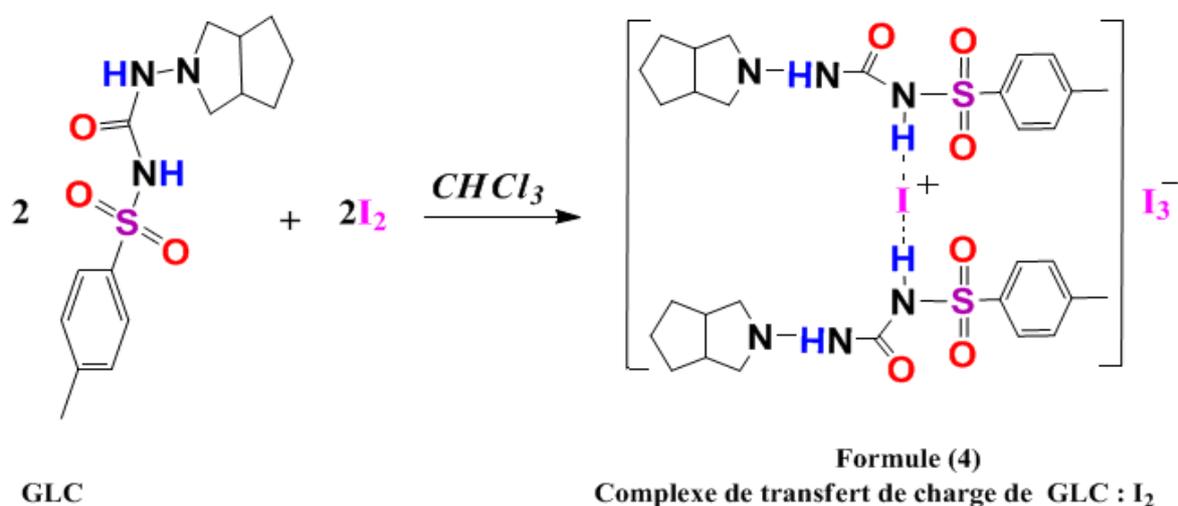


Figure 5.22 Mécanisme proposé pour la réaction de GLC avec l'I₂.

5.4.3. Mesures DSC

L'analyse thermique différentielle (DSC) a été utilisée pour comparer les comportements thermiques du donneur et des accepteurs seuls à ceux de leurs complexes de transfert de charge correspondants. Le thermogramme d'une molécule en calorimétrie différentielle présente des points caractéristiques en fonction de la température. Quand un donneur et un accepteur s'associent pour former un complexe de TC, nous pouvons observer un déplacement et/ou une disparition des pics caractéristiques des molécules libres ou apparition de nouveaux signaux.

Les figures 5.23, 5.24, 5.25, et 5.26 représentant les thermogrammes DSC du donneur, des accepteurs et de leurs complexes, montrent que les pics endothermiques à 170°C, 210.58°C, 197.83°C, 113.62°C et 122.09°C correspondent aux points de fusion de GLC, DDQ, TCNE, AP et I₂ respectivement. Il est important de relever que les profils thermiques des thermogrammes des complexes sont différents de ceux des réactifs libres. Ainsi nous observons un changement des points de fusion caractéristiques des complexes (218.87°C pour [(GLCTCNE)], 101.40°C pour [(GLC)⁺(AP)] et 137.94°C pour [(GLC)₂I⁺]⁺·I₃⁻, et la disparition de point de fusion dans la région 25-180°C pour le complexe [(GLC)(DDQ)]. Cela confirme la formation des nouvelles interactions entre le donneur et les accepteurs pour former de nouveaux composés.

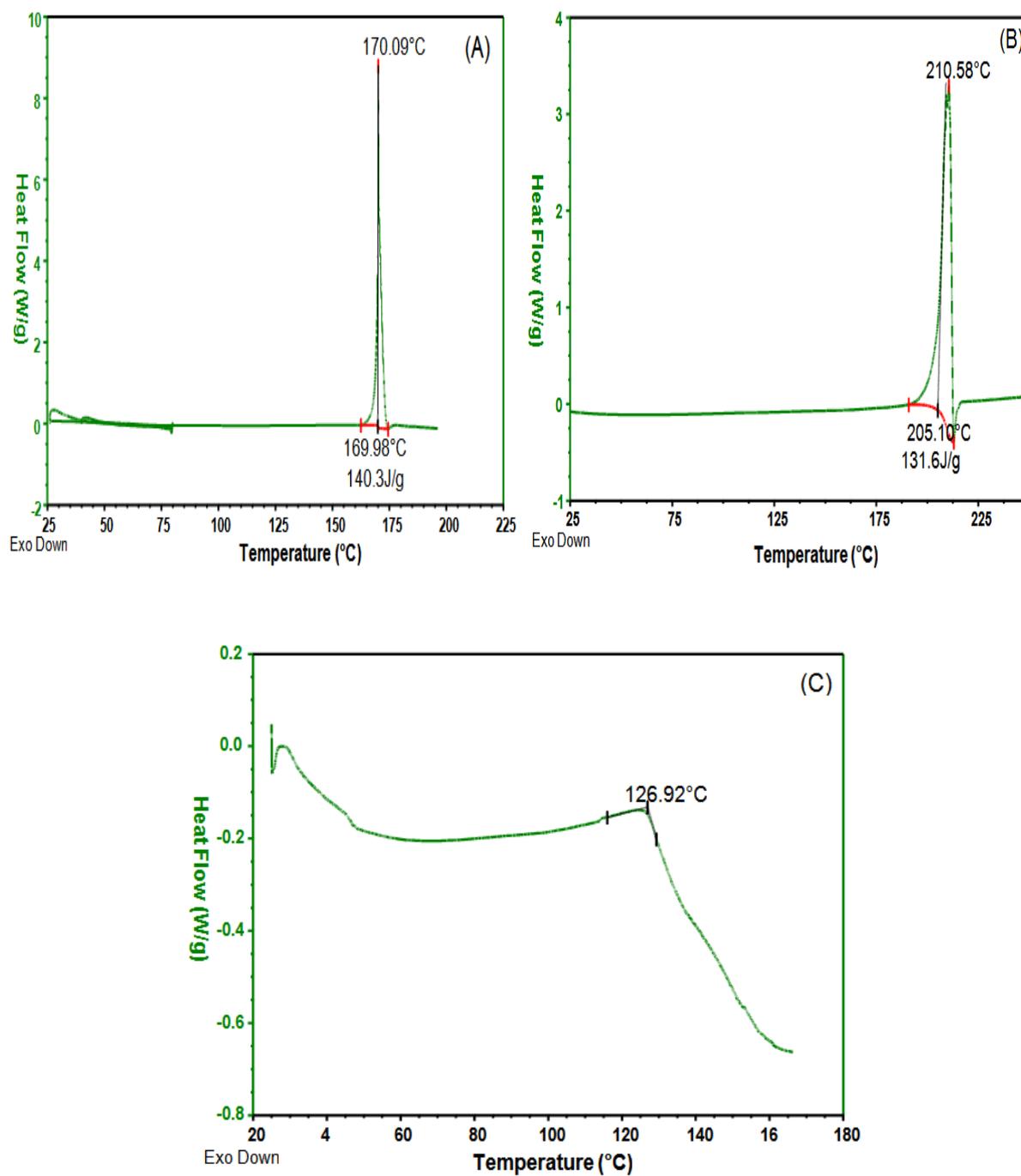


Figure 5.23 Thermogrammes DSC de (A) GLC, (B) DDQ, (C) [(GLC)(DDQ)].

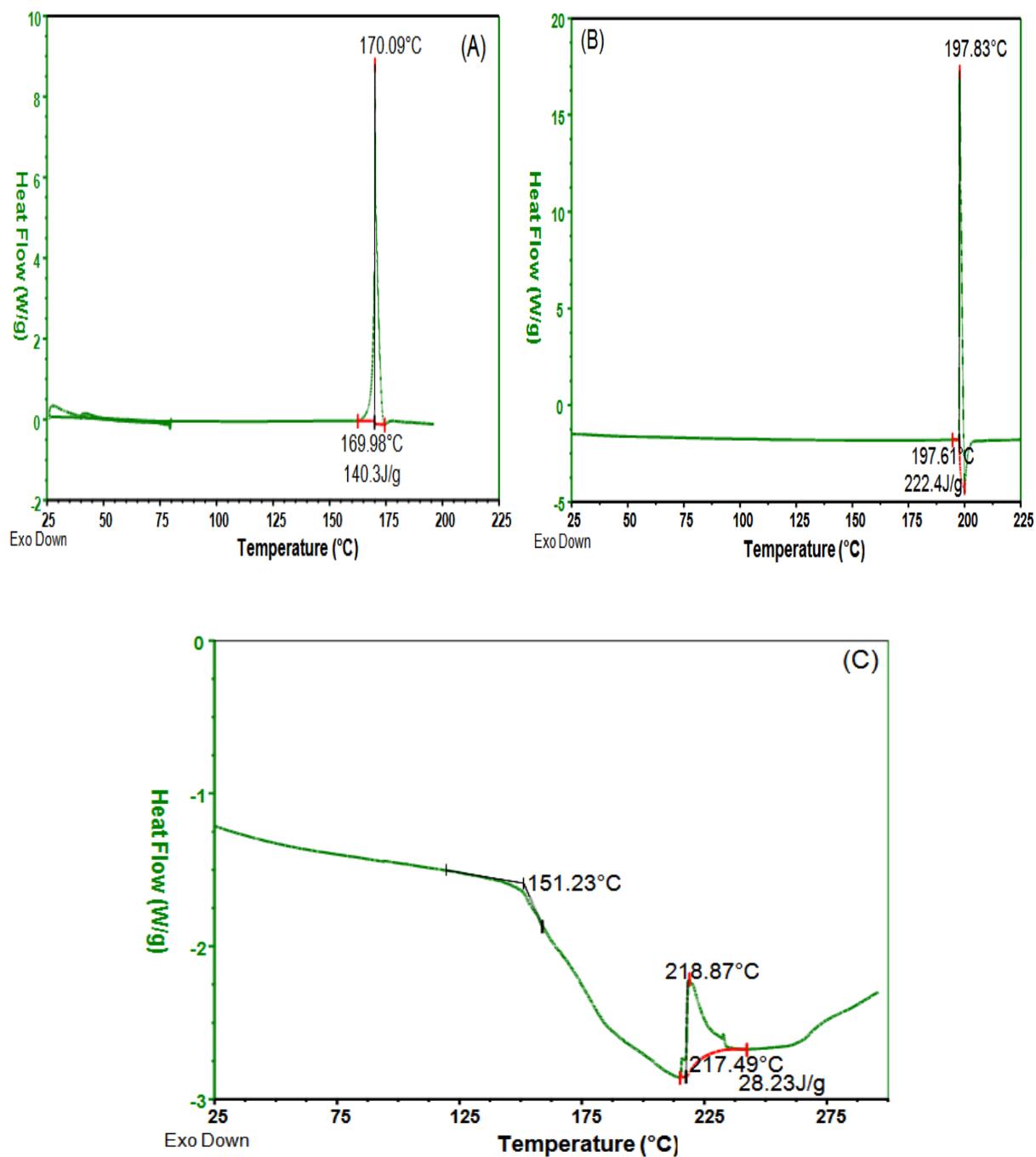


Figure 5.24 Thermogrammes DSC de (A) GLC, (B) TCNE, (C) [(GLCTCNE)].

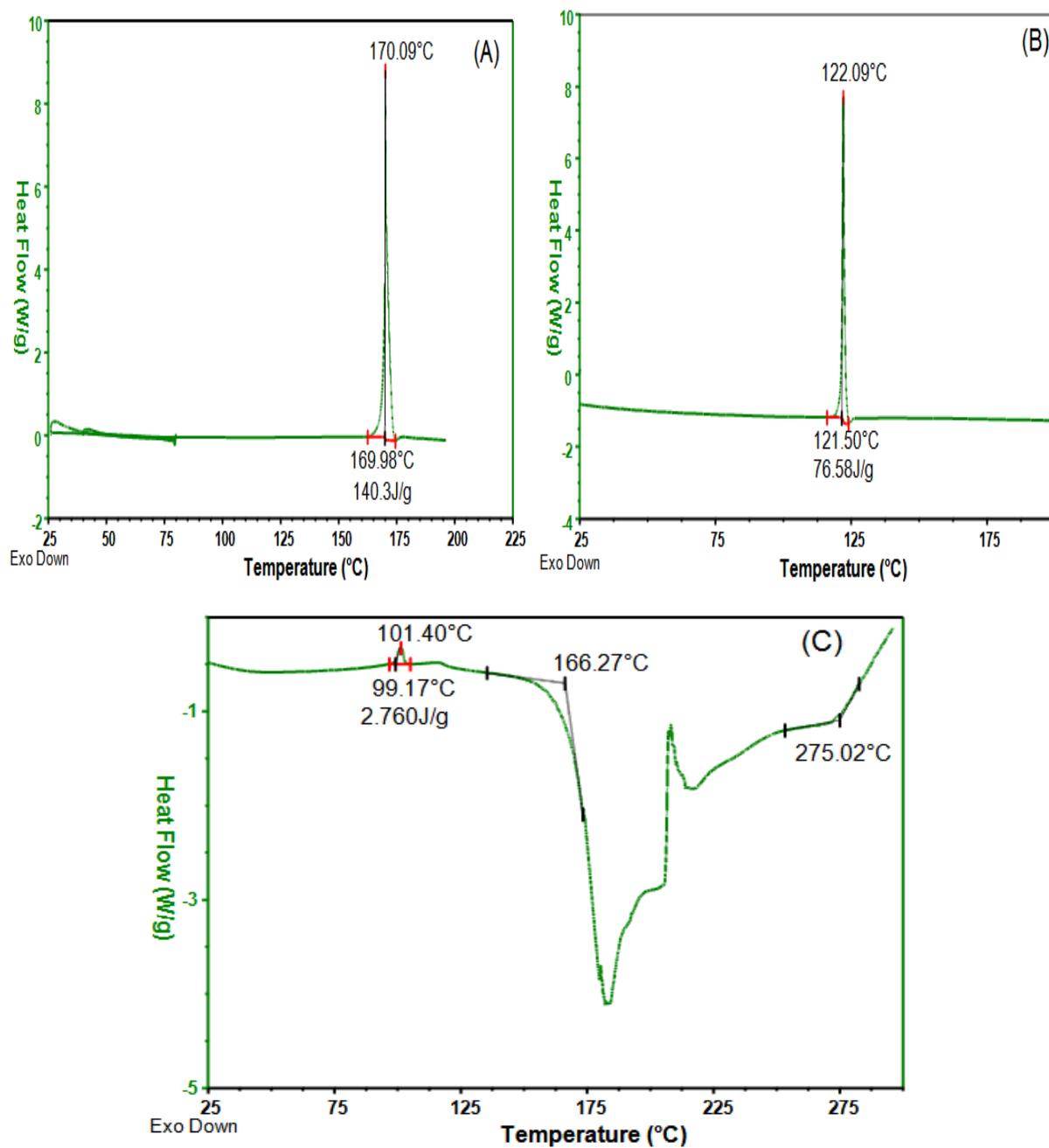


Figure 5.25 Thermogrammes DSC de (A) GLC, (B) AP, (C) [(GLC)⁺(AP)⁻].

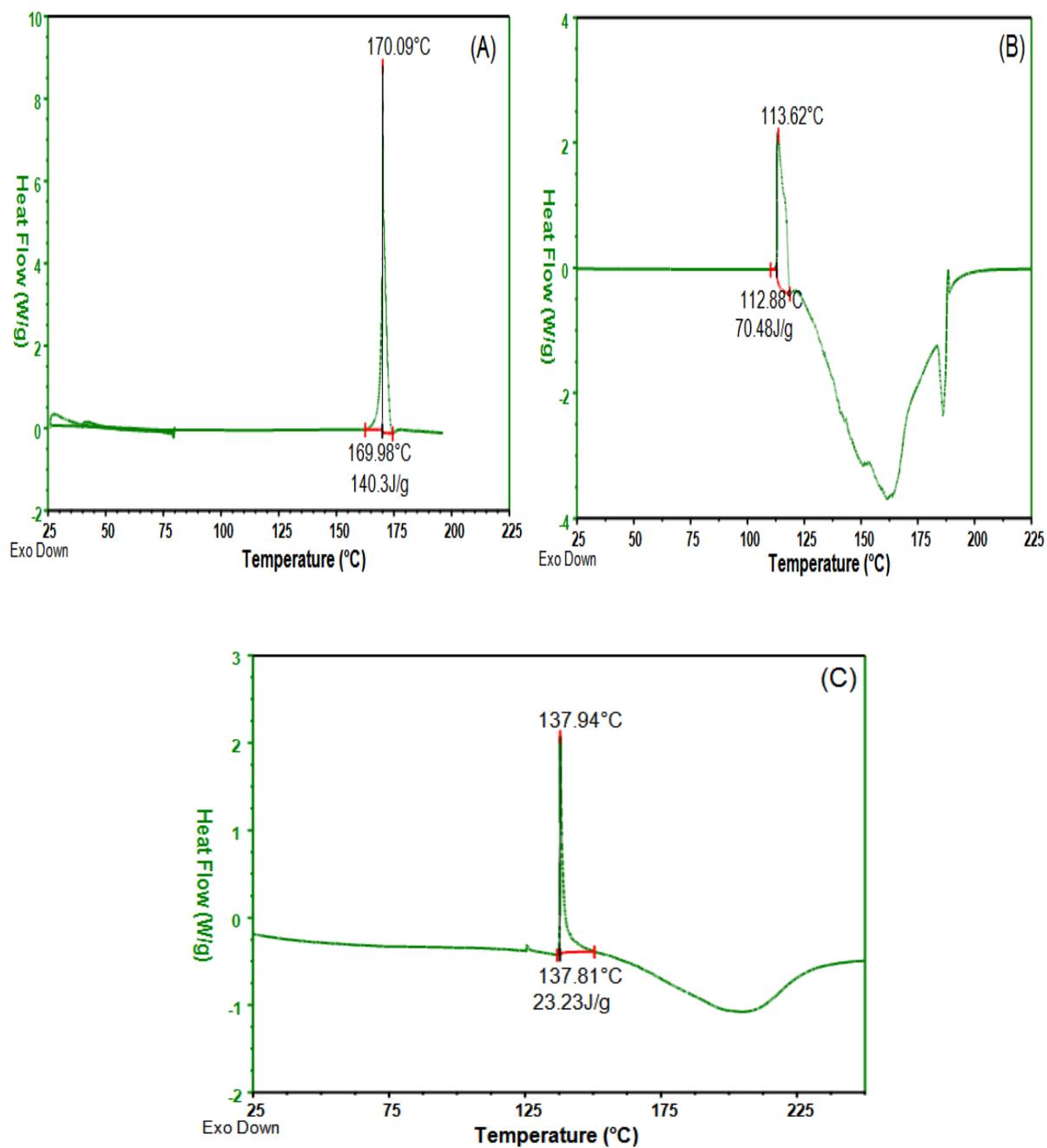


Figure 5.26 Thermogrammes DSC de (A) GLC, (B) I₂, (C) [(GLC)₂I⁺]₃I₃⁻.

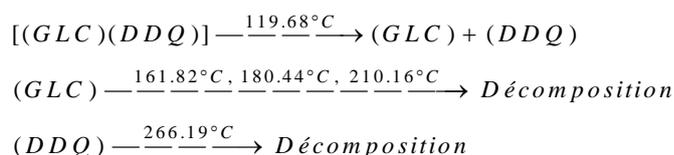
5.4.4. Mesures ATG/ATD

Les figures 5.27, 5.28, 5.29, et 5.30 illustrent l'analyse thermogravimétrique (ATG/ATD) du donneur, des accepteurs et des complexes de transfert de charge réalisée en augmentant la température avec une vitesse de chauffage de $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ dans une plage de température de 25-600°C. Les masses utilisées sont de 2.80, 4.31, 2.46, 4.28, 5.09, 2.66, 7.69, 4.24 et 13.68 mg pour GLC, DDQ, TCNE, AP, I_2 , [(GLC)(DDQ)], [(GLCTCNE)], [(GLC)(AP)], et $[(\text{GLC})_2\text{I}^+]\cdot\text{I}_3$ respectivement.

➤ GLC-DDQ

La figure 5.27 montre la décomposition du complexe [(GLC)(DDQ)], qui se déroule dans deux principales étapes: la première entre 50 et 250°C, qui se caractérise par des pics endothermiques à 119,68°C, 161,82°C, 180,44°C et 210,16°C, et la deuxième entre 250 et 450°C, qui a un pic endothermique à 266,19°C. La première étape de décomposition est attribuée à la dégradation du donneur et à l'évaporation de SO_2 , 3NH_3 , CO , CH_4 et $3,5\text{H}_2$, avec une réduction de poids de 29,782%, proche de la valeur calculée de 30,15%. Dans la seconde étape, la DDQ s'est décomposée (la valeur observée = 18,12%, la valeur calculée = 17,26%) par l'élimination de Cl_2 et de HCN . Le résidu d'atome de carbone formé ne subit pas de décomposition en raison du manque d'oxygène nécessaire.

Le mécanisme proposé pour la décomposition thermique de ce complexe est illustré comme suit:



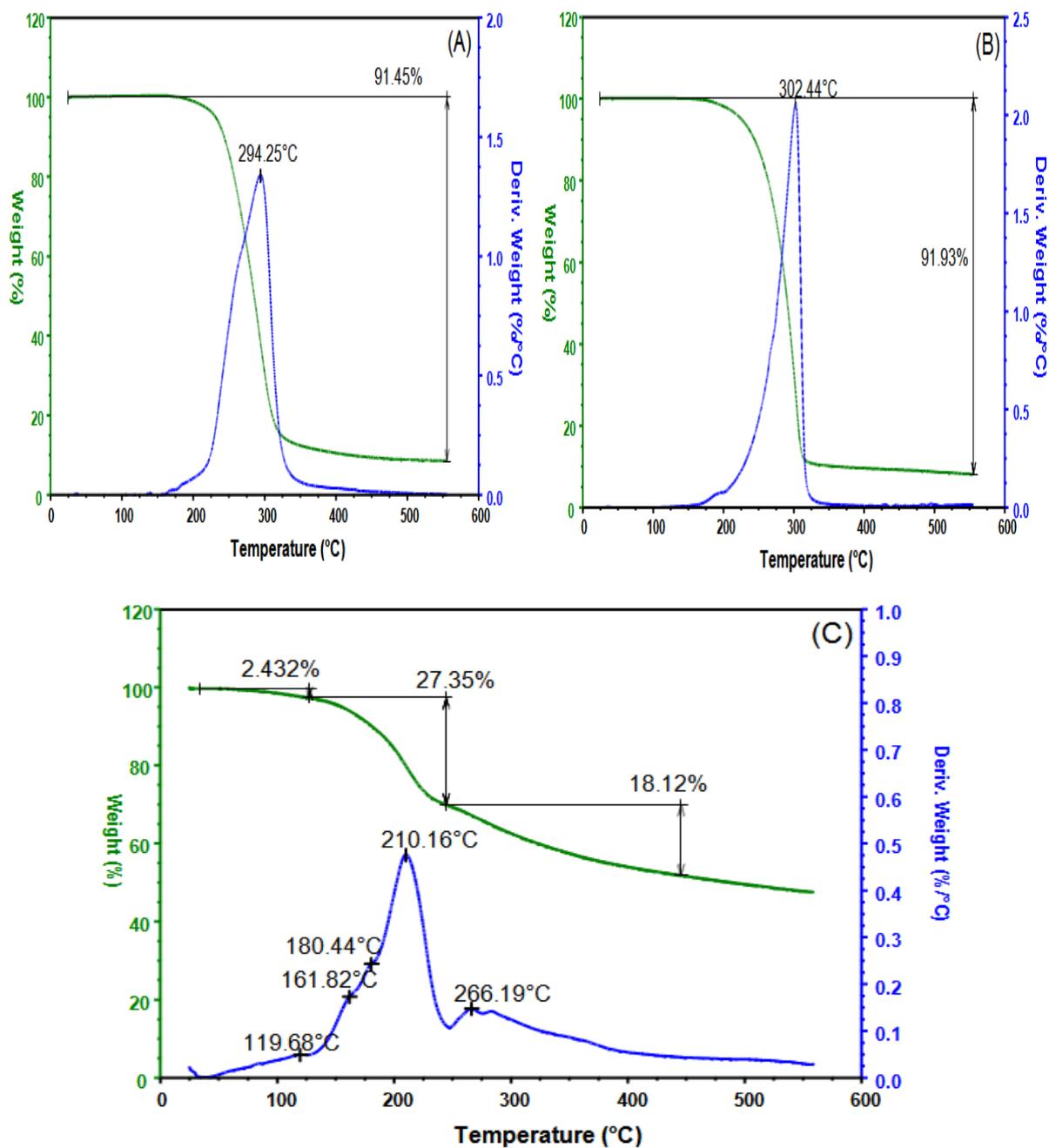


Figure 5.27 Thermogrammes ATG/ATD de (A) GLC, (B) DDQ, (C) [(GLC)(DDQ)].

➤ **GLC-TCNE**

La figure 5.28 montre le thermogramme ATG/ATD du complexe [(GLCTCNE)]. La décomposition se produit avec une perte de masse sur cinq étapes entre 50 et 150°C, 150 et 220°C, 220 et 290°C, 290 et 390°C et 390 et 550°C, correspondant aux pics endothermiques à 107,43°C, 209,84°C, 275,01°C, 304,9°C et à 440,14°C, respectivement. Ceux-ci sont attribués à la perte de la molécule $[C_{20}H_{20}N_6S]$ en tant que $3NH_3$, $3HCN$, SO_2 , CO et $4C_2H_2$. Ces étapes sont associées à une perte de poids totale de 79,24%, ce qui est en accord avec la valeur calculée (77,26%).

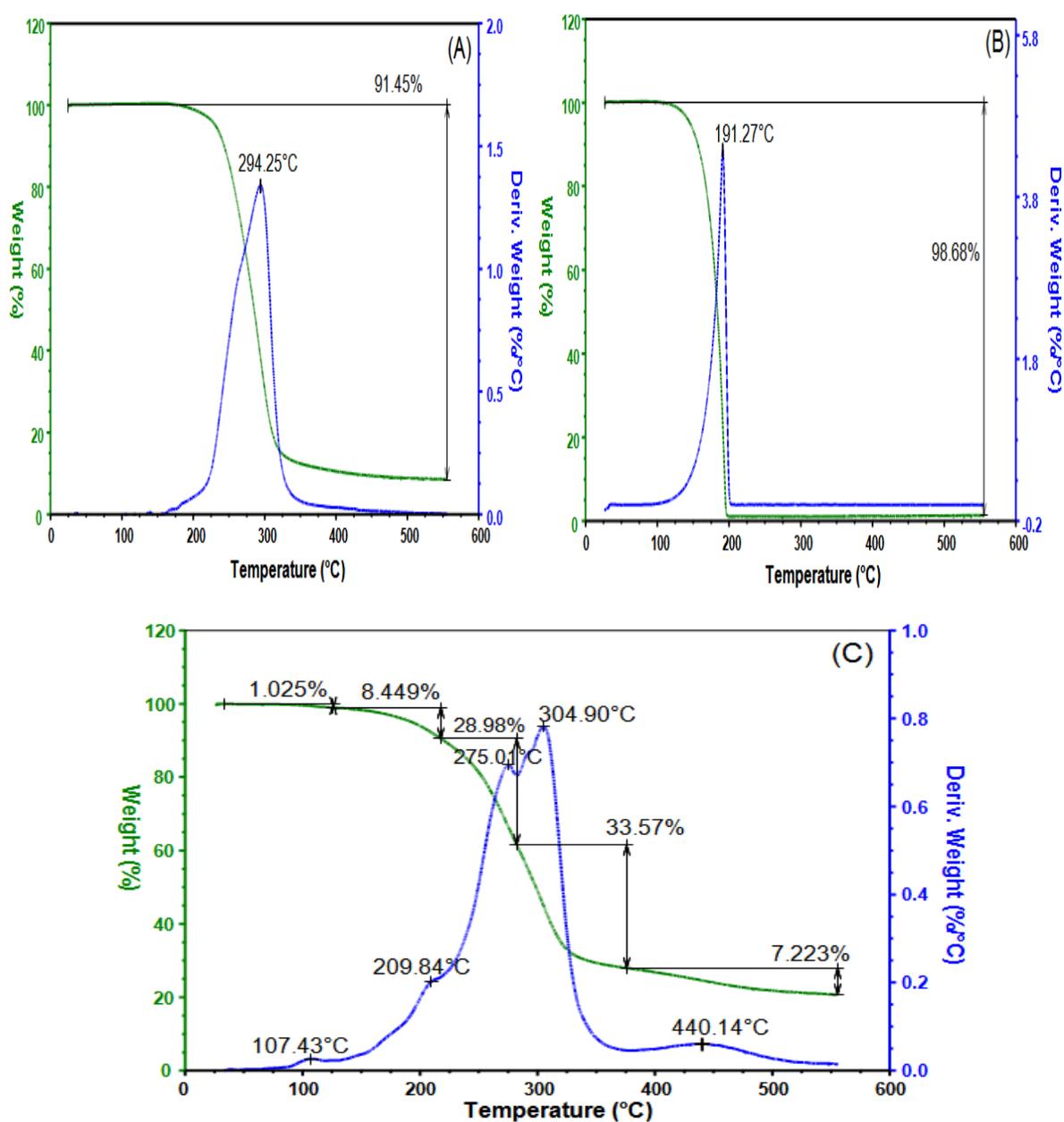
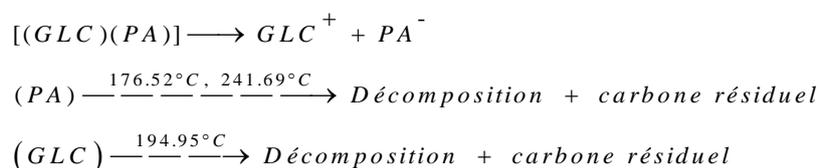


Figure 5.28 Thermogrammes ATG/ATD de (A) GLC, (B) TCNE, (C) [(GLCTCNE)].

➤ **GLC-AP**

Le thermogramme ATG/ATD du complexe [(GLC)(AP)] a été représenté sur la figure 5.29. Ce complexe se décompose en deux principales étapes de dégradation: la première entre 150 et 200 °C et qui se caractérise par des pics endothermiques à 176.52°C et à 194.95°C, et la seconde entre 200 et 450°C correspondante à un pic endothermique à 241.69°C. La première étape de décomposition est attribuée à la dégradation de l'accepteur et l'évaporation des molécules H₂O, et 3NO₂, avec une perte de masse de 27.11 % proche de la valeur calculée 28.06 %. En deuxième étape, le GLC a été décomposé (obs. = 25.33 %, calc. = 26.06%) par l'élimination de 6.5 H₂, 3NH₃, SO₂, et CO. Le résidu formé d'atomes de carbone ne subit pas de décomposition en raison du manque d'oxygène nécessaire.

Le mécanisme proposé pour la décomposition thermique de ce complexe est illustré comme suit :



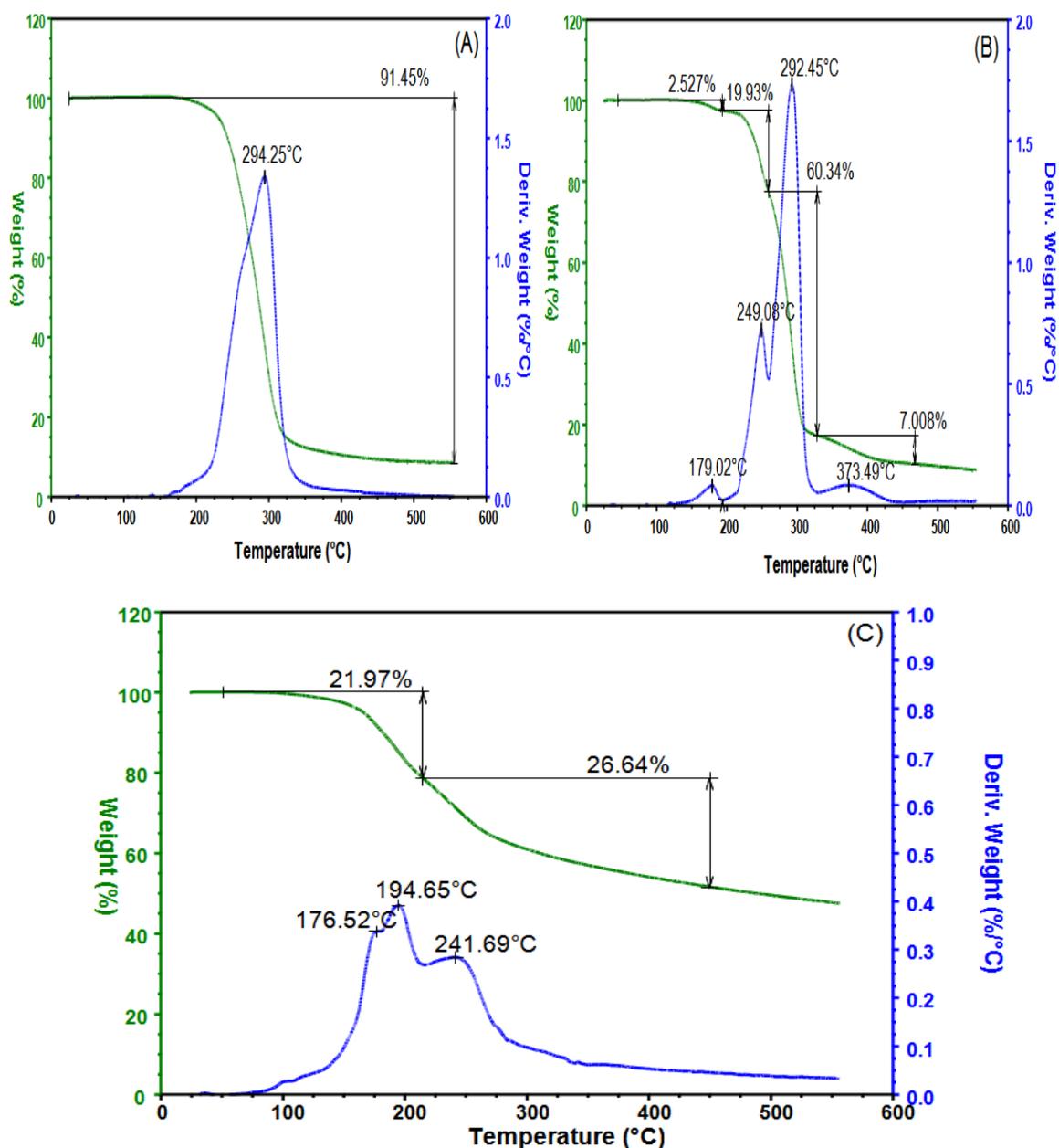


Figure 5.29 Thermogrammes ATG/ATD de (A) GLC, (B) AP, (C) $[(\text{GLC})^+(\text{PA})]$.

➤ GLC-I₂

La figure 5.30 représente le thermogramme ATG/ATD du complexe $[(\text{GLC})_2\text{I}^+] \cdot \text{I}_3^-$. La décomposition s'effectue avec une perte de masse en trois étapes entre 70 et 200 °C, 200 et 300°C, 300 et 450°C correspondant à des pics endothermiques à 158.33°C, 281.34°C et 360.02°C. Les deux premières étapes montrent une perte de masse totale de 54.11%, correspondant à la perte de deux molécules du GLC et un atome d'iode et la libération des molécules 2SO₂, 2CO, 2CH₃, 6C₂H₂, 6NH₃, 10CH₂ avec quelques atomes de carbone restent

comme résidu final. La valeur de perte de masse calculée étant de 54.05 %. La troisième étape de décomposition est raisonnablement expliquée par la perte de la molécule I_3^- avec une perte de masse de 30.45 % (la valeur calculée est 31.05 %).

En conséquence, un mécanisme proposé pour la décomposition thermique du complexe $[(GLC)_2I^+]\cdot I_3^-$ est le suivant:

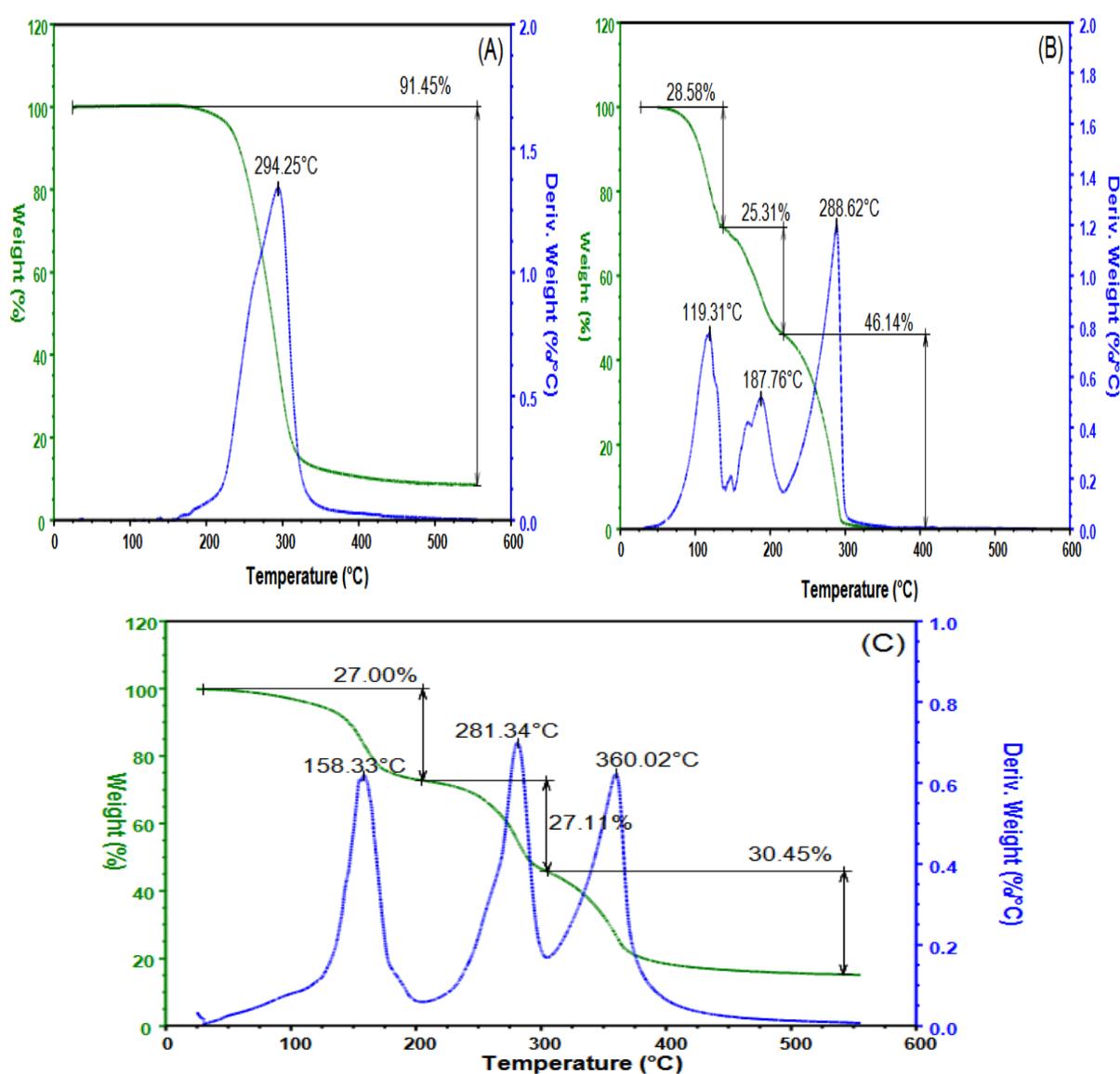
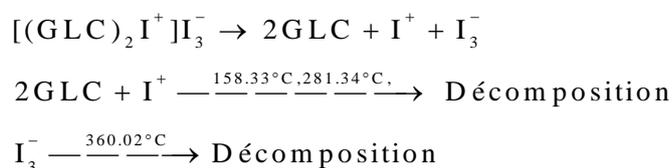


Figure 5.30 Thermogrammes ATG/ATD de (A) GLC, (B) I_2 , (C) $[(GLC)_2I^+]\cdot I_3^-$.

5.4.5. Paramètres cinétiques

Au cours de ces dernières années, on s'intéresse de plus en plus à la détermination des paramètres dépendant de la vitesse des réactions de décomposition non isotherme à l'état solide par l'analyse des courbes thermogravimétriques ATG. Ces paramètres représentés en général par l'énergie d'activation (E^*), l'enthalpie (ΔH^*), l'entropie (ΔS^*) et l'énergie libre de la décomposition (ΔG^*) ainsi que les facteurs pré-exponentiels (Z), ont été évalués graphiquement (figure 31) en utilisant la relation Coats-Redfern [23]:

$$\ln \left[\frac{-\ln(1-\alpha)}{T^2} \right] = \ln \left(\frac{ZR}{\phi E} \right) - \frac{E}{RT} \quad (9)$$

Où α et ϕ sont la fraction de l'échantillon décomposée à l'instant t et la vitesse de chauffage linéaire, respectivement. R est la constante de gaz et E est l'énergie d'activation en kJ mol^{-1} .

La pente de droite $\ln \left[\frac{-\ln(1-\alpha)}{T^2} \right]$ en fonction de $1/T$ donne la valeur de l'énergie d'activation E^* et l'intersection avec l'axe des abscisses permet d'accéder à la constante d'Arrhenius.

D'autre part, l'entropie d'activation (ΔS^*), l'enthalpie d'activation (ΔH^*) et le changement d'énergie libre d'activation (ΔG^*) ont été calculés en utilisant les équations suivantes.

$$\Delta H^* = E^* - RT_m \quad (10)$$

$$\Delta G^* = \Delta H^* - T_m \Delta S \quad (11)$$

$$\Delta G^* = \Delta H^* - T_m \Delta S^* \quad (12)$$

Les données cinétiques obtenues sont données dans le tableau 5.10.

Tableau 5.10 : Paramètres cinétiques des complexes TC [(GLC)(DDQ)], [GLCTCNE], [(GLC)⁺(AP)⁻], et [(GLC)₂I⁺]⁻·I₃⁻.

Complexes	E (KJ mol ⁻¹)	Z (s ⁻¹)	ΔS (J mol ⁻¹ K ⁻¹)	ΔH (KJ mol ⁻¹)	ΔG (KJ mol ⁻¹)	R
[(GLC)(DDQ)]	22.11	529.72	-196.68	18.09	113.12	-0.988
[(GLCTCNE)]	40.48	1.49×10 ⁴	-170.43	36.46	98.491	-0.998
[(GLC) ⁺ (AP) ⁻]	33.18	6086.06	-176.12	29.30	111.66	-0.998
[(GLC) ₂ I ⁺] ⁻ ·I ₃ ⁻	22.11	294.08	-202.71	17.50	129.87	-0.997

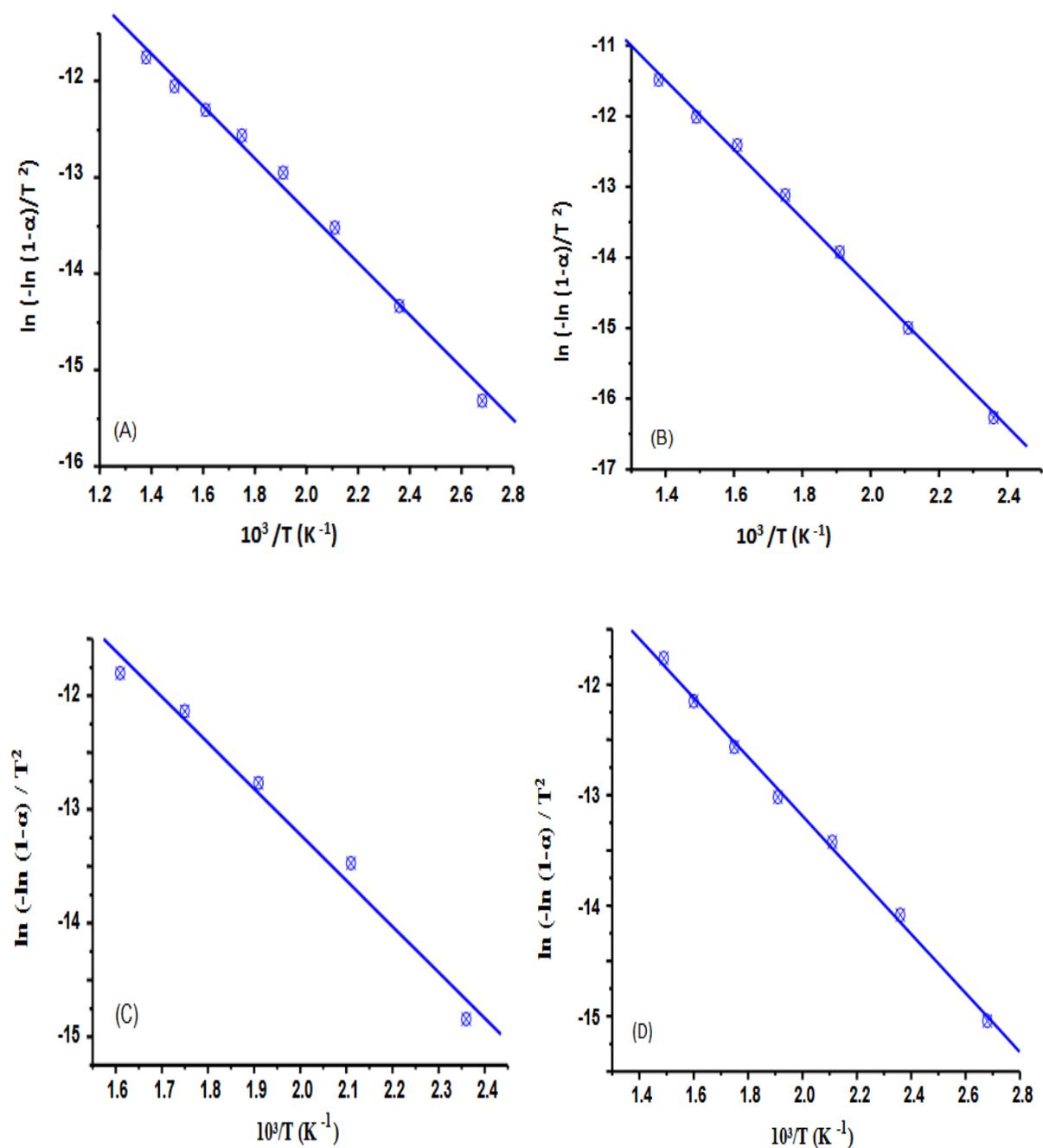


Figure 5.31 Courbes de Coats et Redfern (CR) de (A) [(GLC)(DDQ)], (B) [(GLCTCNE)], (C) [(GLC)⁺(PA)⁻], (D) [(GLC)₂I⁺]₃⁻.

L'énergie d'activation (E^*) des complexes devrait augmenter avec la stabilité thermique croissante des complexes. Par conséquent, la valeur E^* pour le complexe [(GLCTCNE)] est plus élevée par rapport les autres complexes (tableau 5.10), ce qui indique une stabilité thermique plus élevée du complexe [(GLCTCNE)].

Les variations des entropies sont négatives ce qui est en faveur de structures ordonnées. Cela résulte de l'augmentation de $T\Delta S^*$ d'une étape à l'autre, montrant que le taux d'élimination d'une espèce subséquente sera inférieur à celui de la précédente.

Les valeurs satisfaisantes pour les coefficients de corrélation des parcelles d'Arrhenius des étapes de décomposition thermique ont été observées pour $r \sim 1$ pour les quatre cas, ce qui indique une bonne adaptation à la fonction linéaire et un accord raisonnable entre les données expérimentales et les paramètres cinétiques.

5.5. Modélisation moléculaire

Après avoir mené les études expérimentales qui ont démontré la nature du mécanisme d'interaction entre le GLC et le TCNE, et pour prouver cette interaction, nous avons effectué des calculs DFT et TD-DFT. Les calculs ont été effectués sur des structures plus simplifiées, où l'un des protons liés aux atomes de carbone situés de part et d'autre de l'atome d'azote de l'anneau azabicyclo-octyle du GLC a été remplacé par le motif C_5N_3 (tricyanoéthylène). Deux conformères possibles pour [(GLCTCNE)] sont illustrées à la figure 5.32. Les énergies de deux conformères [(GLCTCNE)] calculées par la méthode DFT sont respectivement -1726.780016 et -1726.671861 Hartrees pour S1 et S2 respectivement. À partir de ce calcul, le conformère S1 (figure 5.33) est prédit être plus stable que l'autre conformère.

5.5.1. Méthodologie de calcul

Tous les calculs ont été effectués en utilisant le logiciel Gaussian09. GaussView a été utilisé pour la visualisation des structures et la simulation des spectres IR, UV-vis, RMN du 1H et du ^{13}C RMN. Deux structures possibles, S1 et S2, pourraient être proposées pour le complexe du GLC avec le TCNE. Cependant, les discussions ne seront que de la structure la plus stable.

Les structures géométriques de GLC, TCNE, S1 et S2 ont été optimisées au niveau de la théorie DFT/B3LYP, en utilisant l'ensemble de base 6-311++G (d, p) sous vide pour les molécules GLC et TCNE, et dans le chloroforme comme un solvant pour les deux structures proposées, S1 et S2. La nature des excitations dans le spectre UV-vis observé a été étudiée en utilisant la théorie fonctionnelle de la densité dépendant du temps (TD-DFT) dans le chloroforme comme un solvant en utilisant CAM-B3LYP/6-311++G (d, p). De plus, les propriétés électroniques, telles que les énergies HOMO et LUMO, ont été déterminées. Le spectre IR simulé a été étudié en appliquant la méthode B3LYP/6-311++G (d, p). Les déplacements chimiques en RMN du 1H et du ^{13}C RMN ont été calculés avec le niveau

B3LYP/6-311++G (d, p) en utilisant l'approche jauge invariante atomique orbitale (*Gauge Invariant Atomic Orbital GIAO*) dans le DMSO. L'effet de solvant pour tous les calculs dans le chloroforme ou dans le DMSO a été considéré en utilisant le modèle IEFPCM (*Integral Equation Formalism Polarizable Continuum Model*).

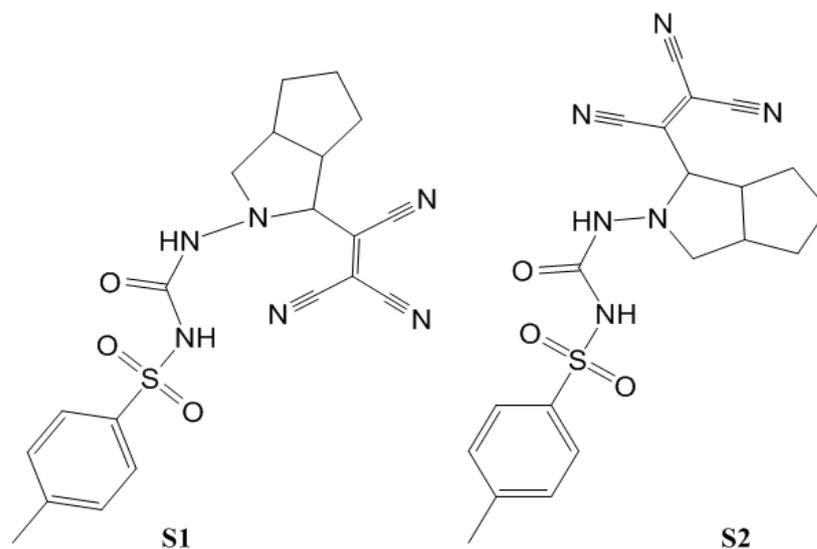


Figure 5.32 Les structures proposées du complexe GLCTCNE.

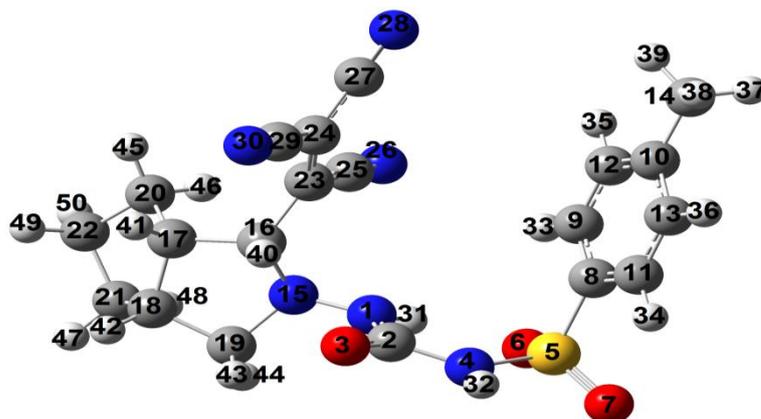


Figure 5.33 Structure géométrique du S1 optimisée par B3LYP/6-311++G.

5.5.2. UV-vis

Le spectre UV-Visible théorique a été étudié pour obtenir la nature des transitions, les énergies d'excitation électroniques, et la force de l'oscillateur en utilisant la méthode TD-DFT. Les transitions électroniques calculées de la force de l'oscillateur élevée sont données dans le tableau 5.11, et le spectre simulé est représenté sur la figure 5.34. Les valeurs

calculées de $\lambda_{\max} = 359,59$ nm, $f = 0,013$, $\lambda_{\max} = 271,57$ nm, $f = 0,0671$, $\lambda_{\max} = 266,93$ nm, et $f = 0,0435$ sont en accord avec les transitions électroniques observées à 334 et 259 nm, respectivement. Les analyses des coefficients orbitaux moléculaires (figure 5.35) confirment que ces excitations électroniques sont $n \rightarrow \pi^*$ et $\pi \rightarrow \pi^*$.

Tableau 5.11 : Comparaison entre les excitations électroniques expérimentales et calculées de la molécule S1: E/eV, la force de l'oscillateur (f), λ_{\max} (nm) au niveau TD-DFT/CAM-B3LYP/6-311G++(d, p).

S. No.	Excitations	E (eV)	(f)	λ_{\max} calcd.	λ_{\max} obs.	Assignment
1	111 ->112 (H...L)	3.4480	0.0130	359.59	334	$n \rightarrow \pi^*$
2	110 ->112 (H-1...L)	4.5654	0.0671	271.57	259	$n \rightarrow \pi^*$
3	108 ->112 (H-3...L)	4.6449	0.0435	266.93		$\pi \rightarrow \pi^*$

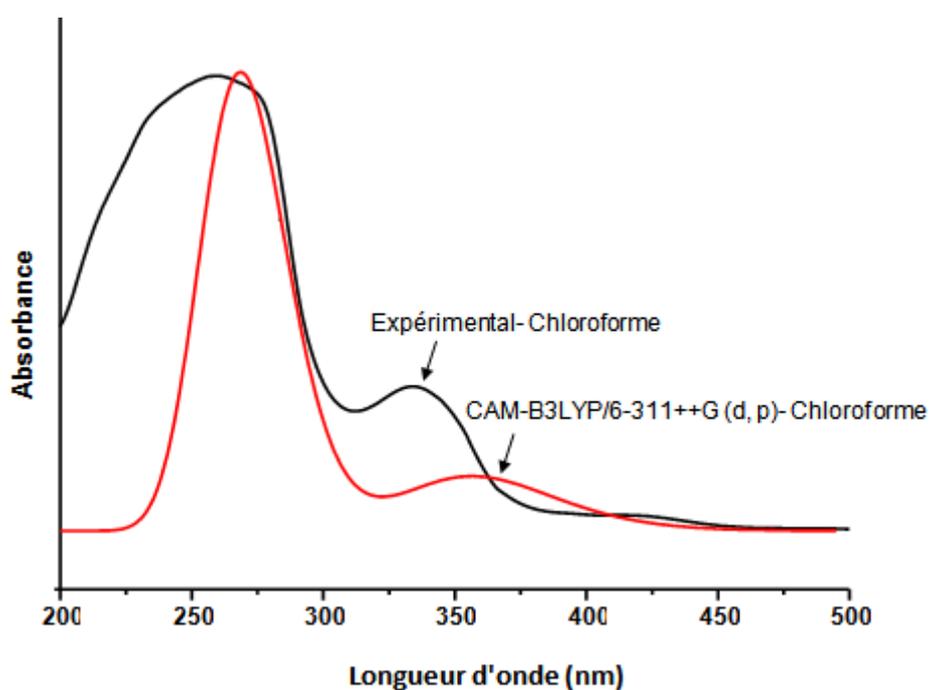


Figure 5.34 Spectres UV-vis Expérimental et simulé du composé S1 dans le chloroforme.

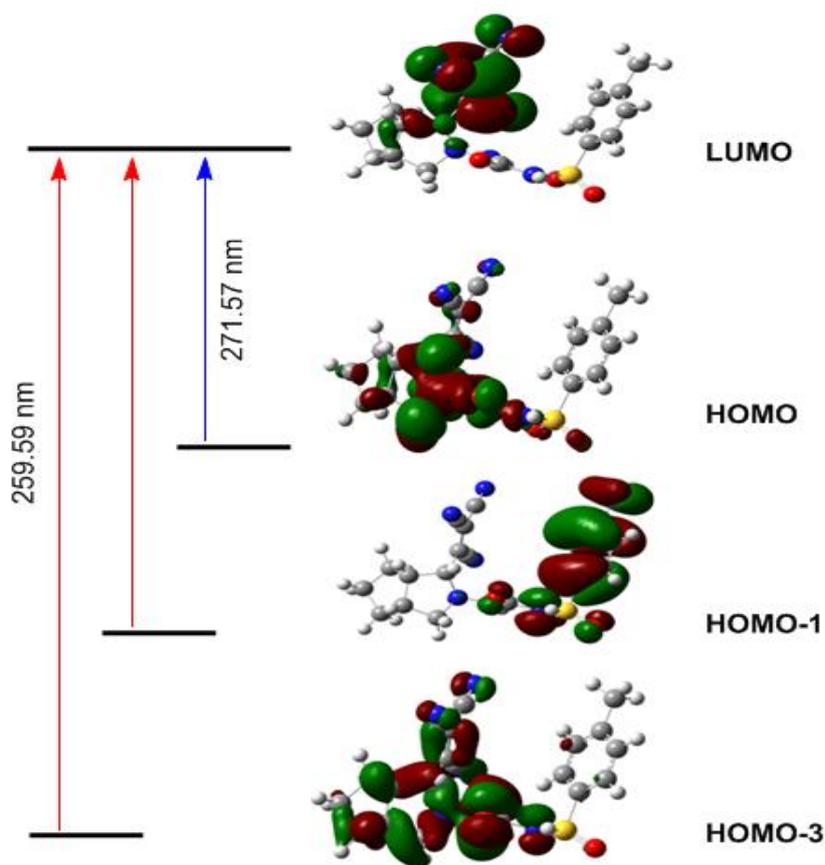


Figure 5.35 Transitions électroniques calculées et orbitales moléculaires de frontière de la molécule S1.

5.5.4. Vibrations IR

Les nombres d'onde vibrationnels et la description appropriée de chaque mode normal ont été obtenus en utilisant la méthode DFT/B3LYP et l'ensemble de base 6-311++G (d, p) pour la structure la plus stable S1, (Tableau 5.12). Les modes ont été attribués en comparant les résultats calculés avec les valeurs expérimentales. Les nombres d'onde calculés étaient légèrement supérieurs aux valeurs observées pour la majorité des modes normaux. Deux facteurs peuvent être responsables de la discordance entre le spectre IR expérimental et le spectre IR simulé de cette molécule. La première raison est due à l'environnement et la deuxième raison est due au fait que la valeur expérimentale est un nombre d'onde anharmonique, alors que la valeur calculée est un nombre d'onde harmonique. Les spectres IR, expérimental et théorique pour S1 sont représentés sur la figure 5.36.

Vibrations C–H

Les vibrations d'élongation C–H des cycles, azabicyclo-octyl et benzène sont attribuées dans la région 3192.02-2969.70 cm^{-1} . Les élongations calculées de C–H du benzène à 3178.43 et 3174.71 cm^{-1} correspondent au nombre d'onde observé à 3192.02 cm^{-1} expérimentalement. Ces vibrations $\nu\text{C–H}$ correspondent également aux vibrations d'élongation C–H pour les composés aromatiques (Ar- $\nu\text{C–H}$) rapportés dans la littérature dans la région de 3100-3000 cm^{-1} [24,25]. Les élongations C–H de l'azabicyclo-octyle ont été observées expérimentalement à 2969.70 cm^{-1} . Cette bande a été assignée à 3100.43 et 3090.15 cm^{-1} dans le spectre IR théorique.

Les vibrations de déformation C–H dans le plan (β) et hors le plan (γ) sont rapportées dans la littérature dans la région de 1300-1000 et 900-675 cm^{-1} , respectivement [26]. Les valeurs théoriques des vibrations de déformation C–H dans le plan (β) et hors-plan (γ) coïncident bien avec celles des données expérimentales, comme le montre le tableau 5.12. Selon le système de coordonnées interne recommandé par Pulay et al.,[27] la bande calculée à 1337.91 cm^{-1} est démontré par le mode de déformation hors le plan (balancement) du groupe CH_2 , et est observé expérimentalement à 1345.71 cm^{-1} .

Les vibrations d'élongation C–H du groupe méthyle sont généralement comprises entre 3000-2800 cm^{-1} [28,29]. Les bandes vibrationnelles symétriques ν_s et asymétriques ν_{as} du groupe CH_3 observées à 2867.66 et 2948.73 cm^{-1} sont en accord avec les nombres d'onde calculés à 3028.16 et 3085.94 cm^{-1} . Une bande faible pour l'élongation du CH_2 associé à C14 comme atome de carbone de méthyle ($\nu \text{H39-C14-H38}$) (figure 5.33) a été assignée à 3115.78 cm^{-1} dans le spectre IR théorique, alors qu'elle est très proche du nombre d'onde expérimental observé à 3110.89 cm^{-1} .

Vibrations N–H

La vibration d'élongation N–H apparaît comme une bande forte dans la région autour de 3500-3300 cm^{-1} [30, 31]. Dans cette étude, la bande d'élongation N–H a été observée dans le spectre IR-TF à 3269,66 cm^{-1} . Le nombre d'onde théorique correspondant pour les vibrations d'élongation N–H ($\nu \text{N1-H31}$) et ($\nu \text{N4-H32}$) (Figure 33) est respectivement de 3541.17 cm^{-1} et 3571.40 cm^{-1} , ce qui montre un écart positif de $\sim 270 \text{ cm}^{-1}$ à partir de la valeur expérimentale. Cela peut être dû à la présence d'une liaison inter-hydrogène.

Vibrations S=O et C=O

Dans le spectre expérimental IR-TF, les vibrations d'élongation symétrique et asymétrique du SO₂ observées à 1160.96 et 1345.71 cm⁻¹ sont en accord avec les nombres d'onde calculés de la molécule du titre S1 à 1066.96 et 1310.93 cm⁻¹. La vibration d'élongation C=O a un pic très intense et étroit dans la gamme de 1800–1600 cm⁻¹ [32,33]. Pour la molécule du titre, la vibration d'élongation C=O a été observée à 1708,51 cm⁻¹. Ceci est en bon accord avec la valeur calculée à 1745,90 cm⁻¹ dans le spectre IR théorique.

Vibrations C≡N, C–N et N–N

La fréquence d'élongation C≡N est localisée dans le groupe tricyanoéthylène (figure 5.33). La fréquence caractéristique de la vibration d'élongation C≡N se situe dans la gamme spectrale de 2220-2240 cm⁻¹ [28,34,35]. Pour le composé du titre, les bandes observées à 2300.87, 2201.50 et 2170.78 cm⁻¹ sont dues à la vibration d'élongation C≡N. Les calculs correspondants à 2325.60, 2335.48 et 2348.27 cm⁻¹ donnent respectivement un écart positif en fonction des résultats observés. Selon Silverstein et al.,[36] la bande d'absorption C–N se trouve dans la région 1382-1266 cm⁻¹. Pour la molécule du titre, les forts modes d'élongation de C–N ont été observés à 1434.64 et 1160.96 cm⁻¹ dans le spectre IR-TF. Ces bandes sont en accord avec les bandes calculées à 1330.26 et 1188.16 cm⁻¹. Le nombre d'onde calculé à 1199.66 cm⁻¹ montre une bande de combinaison de la vibration d'élongation N–N (ν N1–N15) (figure 5.33), qui est également en accord avec la bande rapportée dans la littérature à 1107 cm⁻¹[37].

C=C et C–C vibrations

Les vibrations d'élongation C=C du cycle benzénique se produisent généralement dans la région 1625-1430 cm⁻¹ [38]. Dans la présente étude, les vibrations d'élongation C=C de l'anneau aromatique et du tricyanoéthylène (C23=C24) (figure 5.33) ont été observées à 1634.79 et 1596.57 cm⁻¹, respectivement, et sont en bon accord avec les valeurs calculées à 1632.41 et 1600.58 cm⁻¹. Le mode de déformation de l'anneau se produit généralement dans la région autour de 943-923 cm⁻¹ [39]. Les bandes observées à 1028.16 et 811.85 cm⁻¹ sont attribuées aux modes de torsion de l'anneau, et leurs valeurs calculées correspondantes sont 995.59 et 811.20 cm⁻¹ [40]. Dans le spectre IR-TF le mode vibration à 1229.79 cm⁻¹ est attribué à la vibration de déformation C–C, et la valeur calculée est de 1230.50 cm⁻¹.

Vibrations C–S

Les bandes d'élongation C–S sont habituellement observées dans l'intervalle 930-670 cm^{-1} , [41, 42] avec une intensité modérée. Pour le composé du titre, le mode d'élongation C–S observé à 664.35 cm^{-1} correspond bien à celui calculé à 660.31 cm^{-1} . Les bandes de vibration de déformation C–S dans et hors le plan sont attendues dans les régions 550-420 cm^{-1} et 420-320 cm^{-1} , respectivement [41]. Dans le présent travail, les vibrations de déformation C–S dans et hors le plan sont respectivement de 424.52 et 327.42 cm^{-1} . Toutes les bandes vibrationnelles C–S du S1 sont alignées avec les régions caractéristiques et sont en accord avec les valeurs calculées.

Tableau 5.12 : Fréquences expérimentales et calculées (cm^{-1}) du composé du titre S1.

Nombre d'onde observé (cm^{-1})	Nombre d'onde calculé par B3LYP/6-311++G	Attributions
664.35	660.31	$\nu_{\text{S5}}-\text{C8}$
690.57	686.59	ρCH_2 H46–C28–H45 + H48–C21–H47
705.28	705.28	δCCC C23–C24–C27
751.19	756.29	δNCN N4–C2–N1
811.85	811.20	δCCC C11–C8–C9 + C13–C10–C12
882.00	870.15	$\nu_{\text{s}}\text{CNC}$ C16–N15–C19
896.81	886.66	ν_{s} C16–C17–C18
918.07	911.50	ρCH_2 H45–C20–H46; H47–C21–H48
949.50	923.49	ν_{s} C21–C22–C20
995.59	996.19	γCH du cycle benzénique
1010.90	1011.20	$\nu_{\text{s}}\text{N1}-\text{C2}-\text{N4} + \rho\text{CH}_3$
1020.58	1024.45	βCH de l'anneau azabicyclo-octyl
1040.25	1059.37	γCH de l'anneau azabicyclo-octyl
1087.31	1066.88	ν_{s} SO_2
1160.96, 1434.64	1188.15, 1330.29	ν C16–N15
1217.03	1217.15	γCH de l'anneau azabicyclo-octyl
1229.79	1230.50	$\nu\text{C10}-\text{C14}$
1290.83	1290.86	$\tau\text{CH}_2\text{H45}-\text{C20}-\text{H46}$;

		H47-C21-H48+ γ CH C17-H41; C18-H42; C19-H43
1299.91	1305.29	τ HCCH H41-C17-C18-H42 + γ CH C16-H48; C20-H45; C19-H44
1309.72	1310.85	γ CH de l'anneau azabicyclo- octyl+ β NH
1345.71	1310.93	ν_{as} SO ₂
1596.57, 1634.79	1600.44, 1632.41	ν C=C
1708.51	1745.89	ν C=O
2300.87	2325.60	ν_s C \equiv N N26=C25-C23=C24-C29=N30
2201.50	2335.48	ν_{as} C \equiv N N30=C29 -C24=C27=N28 + ν C25=N26
2170.78	2348.27	ν_s C \equiv N N30=C29 -C24=C27=N28 + ν C25=N26
2837.38	3020.88	ν C16-H40
2867.66	3023.88	ν_s CH ₃
2948.73	3085.94	ν_{as} CH ₃
2969.70	3100.43, 3090.15	ν CH de l'anneau azabicyclo- octyl
3110.89	3115.78	ν_{as} CH ₂ du CH ₃ H39-C14-H38
3192.02	3178.43, 3174.71	ν CH du cycle benzénique
3269.66	3541.49, 3517.40	ν NH N1-H31, ν NH N4-H32

ν - élongation; β - déformation dans le plan; δ - déformation; γ - déformation hors le plan; ω - balancement (wagging); τ - torsion (twisting) et ρ - rotation (rocking).

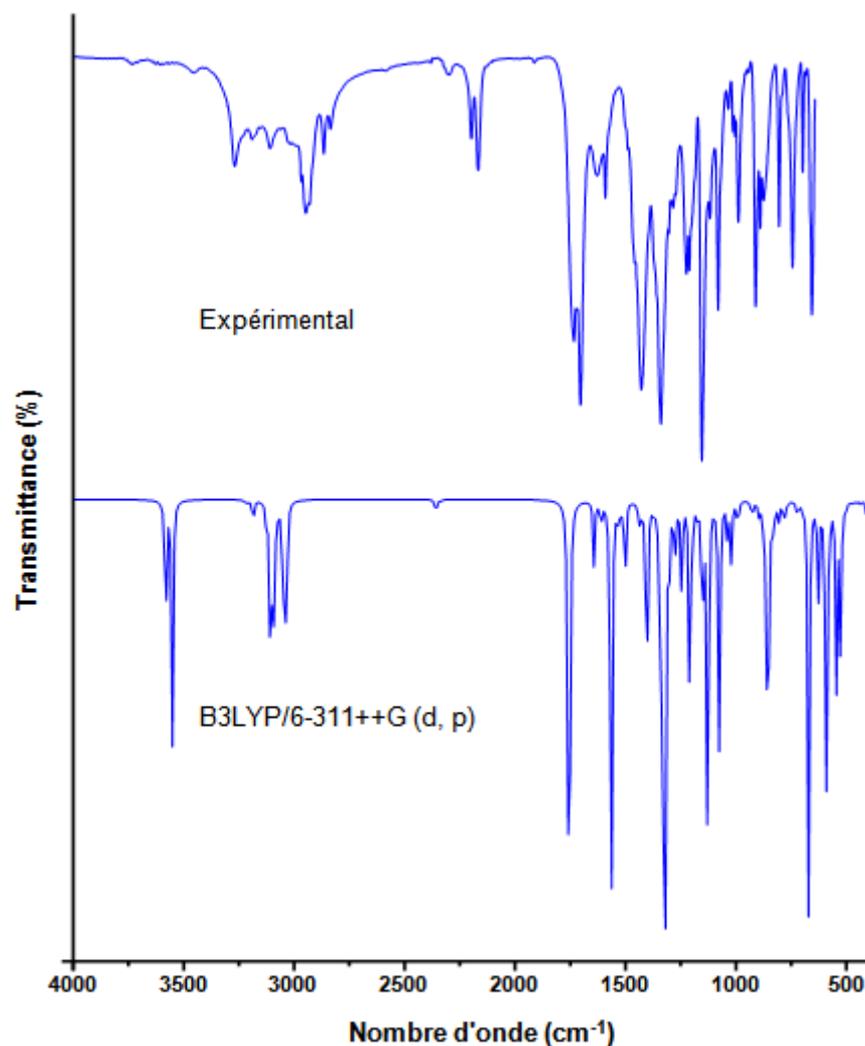


Figure 5.36 Spectre IR expérimental et simulé du complexe S1.

5.5.5. RMN du ^1H et du ^{13}C

Les déplacements chimiques théoriques en RMN du ^1H et du ^{13}C du complexe S1 ont été comparés aux spectres expérimentaux, comme le montre le tableau 5.13. Les déplacements chimiques sont rapportés en ppm par rapport au TMS pour les spectres RMN du ^1H et du ^{13}C . Les statues d'atome ont été numérotées selon la figure 5.33.

Les valeurs des déplacements chimiques calculées de 7.70, 7.92 et 2.38 ppm pour les atomes d'hydrogène aromatiques et méthyliques (H35, 36, H33, 34, H37, 38 et 39) sont en bon accord avec les valeurs mesurées (7.40, 7.72, et 2.39 ppm) respectivement. Les protons du cycle azabicyclo-octyle sont observés dans la gamme de 1.12-4.45 ppm, tandis que ces pics sont calculés dans la gamme de 1.43-5.29. Les signaux dus aux atomes d'hydrogène H31 et H32, qui se lient aux atomes d'azote, sont observés à 8.10 et 6.10 ppm, alors que ceux-ci sont calculés à 7.96 et 5.89 ppm dans le spectre RMN du ^1H théorique.

Les signaux de carbone aromatique se situent entre 100 et 150 ppm dans les molécules organiques [43, 44]. Les signaux dus aux carbones aromatiques C8, C9, C11, C12, C13 et C10 sont observés à 144.20, 129.59, 127.40 et 136.29 ppm, respectivement, dans les calculs DFT, ces signaux sont prédits à 145.76, 131.43, 135.08 et 155.05 ppm. Le signal dû au carbone qui se lie à l'oxygène est observé à 151.90 ppm, alors qu'il est calculé à 156.04 ppm dans le spectre RMN du ^{13}C théorique. Les signaux à 169.80, 112.03, 125.58 et 121.14 ppm dus aux carbones C23, C24, C25, C27 et C29 sont en accord avec les valeurs calculées à 166.81, 103.39, 120.85, 116.49 et 115.41 ppm respectivement. Les autres atomes de carbone du cycle azabicyclo-octyle sont observés dans la plage de 30.57 à 72.11 ppm, ce qui est cohérent avec le spectre RMN du ^{13}C prédit.

La relation entre les déplacements chimiques en RMN du ^1H et du ^{13}C expérimentaux (δ_{exp}) et calculés (δ_{calc}) est généralement linéaire et décrite par l'équation suivante [45]:

$$\delta_{\text{exp}} = a + b \delta_{\text{calc}} \quad (15)$$

La pente et l'ordonnée à l'origine de la corrélation des moindres carrés ont été utilisées pour prédire les déplacements chimiques, et le coefficient de corrélation linéaire (R) a été utilisé pour vérifier la précision et l'accord entre les données expérimentales et théoriques.

Dans cette étude, les coefficients de corrélation pour les déplacements chimiques du proton et du carbone étaient respectivement de 0.979 et 0.983. Cela prouve un bon accord entre les données expérimentales et leurs données calculées (figure 5.37).

Tableau 5.13 : Déplacements chimiques en RMN du ^1H et du ^{13}C expérimentaux et calculés (toutes les valeurs en ppm par rapport au TMS) du composé du titre.

Atome	$\delta_{\text{Observé}}$	$\delta_{\text{Calculé}}$
<i>$^1\text{H NMR}$</i>		
H33, H34	7.74	8.03, 7.92
H31	8.10	7.96
H35, H36	7.40	7.62, 7.70
H32	6.10	5.89
H40	4.45	5.29
H43	3.56	3.89
H41	2.94	3.03
H44	3.43	2.91
H42	2.67	2.71
H37, 38, 39	2.39	2.57, 2.38, 2.34
H50	1.51	1.56
H45, 47	3.15	1.65, 2.12
H46, 48	1.12	1.61, 1.44
H49	1.40	1.43
<i>$^{13}\text{C NMR}$</i>		
C23	169.80	166.81
C2	151.90	156.04
C10	136.29	155.05
C8	144.20	145.76
C12, C13	127.40	135.08, 136.23
C9, C11	129.25	131.43, 131.11
C25	125.58	120.85
C27, 29	121.14	116.49, 115.41
C24	112.03	103.39
C16	72.11	73.05
C19	61.84	58.81
C17	52.80	55.37
C18	49.17	46.66
C22	23.99	32.16
C20, C21	30.57	31.35, 38.84
C14	21.02	21.58

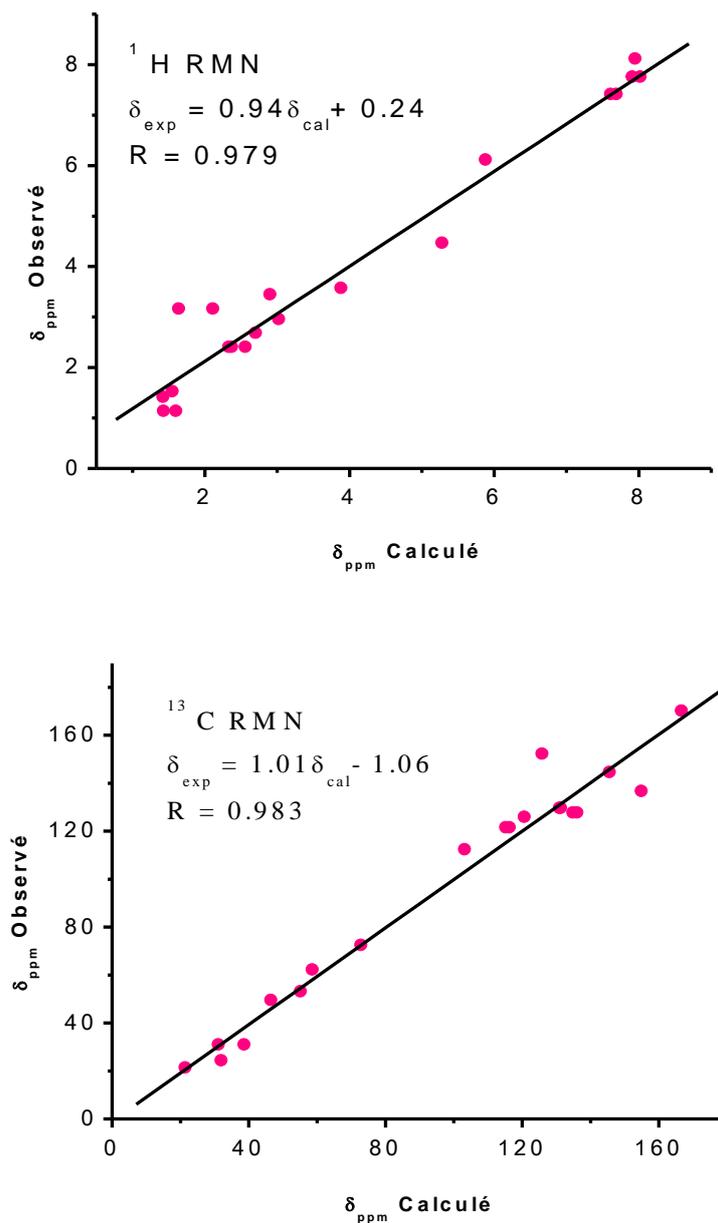


Figure 5.37 Corrélation graphique des déplacements chimiques en RMN du ¹H et du ¹³C calculés et expérimentaux du composé du titre.

5.6. Conclusion

La formation des complexes de transfert de charge entre le GLC et la DDQ, le TCNE, et l'acide picrique (accepteurs π) ou le diiode (accepteur σ) dans le chloroforme a été étudiée. Il a été établi que les complexes 1:1 [(GLC)(DDQ)], [(GLCTCNE)], [(GLC)⁺(AP)⁻], et [(GLC)₂I⁺].I₃⁻ étaient formés. Les constantes de stabilité des réactions de complexation ont été déterminées et les grandeurs thermodynamiques (ΔH° , ΔS° et ΔG°) ont été également déterminées. Les résultats IR-TF, RMN du ¹H et du ¹³C ainsi que les spectres UV-vis ont confirmé l'apparition de l'interaction de transfert de charge. L'existence d'une interaction $\pi \rightarrow \pi^*$ associée à la migration du proton du GLC vers l'accepteur DDQ pour le complexe [(GLC)(DDQ)], et une interaction par liaison covalente entre le GLC et le TCNE ont été observées, la migration du proton de l'accepteur AP vers le GLC ainsi que la formation de la liaison hydrogène (⁺NH₂...O⁻) ont été observées conduisant au complexe [(GLC)⁺(AP)⁻]. Dans le cas du [(GLC)₂I⁺], I₃⁻ la liaison hydrogène (NH...I) a été observée.

Les changements dans les profils thermiques et les points de fusion sur les thermogrammes DSC des complexes par rapport aux réactifs libres ont indiqué la formation de nouvelles interactions entre le donneur et les accepteurs (la formation des nouveaux complexes).

L'analyse thermogravimétrique (ATG/ATD) a montré les étapes de dégradation des réactifs libres et des complexes formés. La méthode de Coats-Redfern nous a permis de calculer les paramètres cinétiques (ΔG^* , ΔH^* et ΔS^*) pour les quatre complexes.

Les calculs DFT sont discutées pour le complexe GLC-TCNE, en utilisant la fonctionnelle B3LYP avec l'ensemble de base 6-311++G (d, p). Les fréquences de vibration ont été calculées et les valeurs mises à l'échelle ont été comparées aux données expérimentales. Les déplacements chimiques en RMN du ¹H et du ¹³C calculés en utilisant la méthode GIAO ont montré de bonnes corrélations avec les données expérimentales. Le spectre UV-visible théorique du composé et les propriétés électroniques, telles que les énergies HOMO et LUMO, ont été réalisés en utilisant l'approche TD-DFT avec CAM-B3LYP, et l'ensemble de base 6-311++G, et un bon accord entre les données théoriques et expérimentales a été trouvé.

Références

- [1] D.A. Skoog. Principle of Instrumental Analysis. fifth ed., Saunders College Publishing, New York, **1992**.
- [2] A. Mostafa, H.S. Bazzi, Spectrochim. Acta Part A, 79, **2011**, 1613–1620.
- [3] H. Tsubomura, R.P. Lang, J. Amer. Chem. Soc., 83, **1961**, 2085–2092.
- [4] R. Rathone, S.V. Lindeman, J.K. Kochi, J. Am. Chem. Soc., 119, **1997**, 9393–9404.
- [5] G. Aloisi, S. Pignataro, J. Chem. Soc. Faraday Trans., 69, **1972**, 534–539.
- [6] M.H. Irving, T.S. Freiser, West, IUPAC Compendium of Analytical Nomenclature Definitive Rules, Pergamum Press, Oxford, **1981**.
- [7] M.S. Refat, J. Mol. Struct., 985, **2011**, 380–390.
- [8] G.G. Mohamed, S.M. Khalil, M.A. Zayed, M. Abd El-Hamid El-Shall, J. Pharm. Biomed. Anal., 28, **2002**, 1127–1133.
- [9] A.S. Amin, M.E. Moustafa, Y.M. Issa, Microchem J, 50, **1994**, 6–13.
- [10] A.M.A. Adam, M.S. Refat, J.Mol.Struct., 219, **2016**, 377–389.
- [11] L.J. Bellamy, The Infrared Spectra of Complex Molecules, Chapman & Hall, London, **1975**.
- [12] A.M.A. Adam, Spectrochim. Acta Part A., 104, **2013**, 1–13.
- [13] A.M.A. Adam, M.S. Refat, H.A. Saad, M.S. Hegab, J.Mol.Struct., 1102, **2015**, 170–185.
- [14] A.M.A. Adam, Spectrochim. Acta Part A, 127, **2014**, 107–114.
- [15] A.M.A. Adam, M.S. Refat, H.A. Saad, C. R. Chimie, 18, **2015**, 914–933.
- [16] A.M.A. Adam, M.S. Refat, H.A. Saad, M.S. Hegab, J.Mol.Struct., 216, **2016**, 192–208.
- [17] L.J. Bellamy, The Infrared Spectra of Complex Molecules, Chapman & Hall, London, 1975.
- [18] M.S. Refat, W.F. El-Hawary, M.A.A. Moussa, Spectrochim. Acta Part A, 78, **2011**, 1356–1363.
- [19] British Pharmacopoeia, Monograph: Medicinal and Pharmaceutical Substances, vols. I and II, Medicines & Health Products Regulatory Agency, UK, **2013**, pp. 1022–1023.
- [20] M. Balci, Basic ¹H- and ¹³C-NMR Spectroscopy, first ed., Elsevier, **2005**.
- [21] M.S. Refat, H.A. Saad, A.M.A. Adam, Russ. J. Gen. Chem., 84, **2014**, 1417–1428.
- [22] I. Natori, S. Natori, H. Sekikawa, K. Ogino, J. Polym. Sci. Pol. Chem., 48, **2009**, 342–350.
- [23] A.W. Coats, J.P. Redfern, Nature, 201, **1964**, 68–69.
- [24] R.M. Silverstein, F.X. Webster. Spectrometric identification of organic compounds. sixth ed., Jon Wiley Sons Inc, New York, **1963**, pp. 72–108.
- [25] J.B. Lambert, H.F. Shurvell, Lawrence Verbit, R.G. Cooker, G.H. Stout. Organic Structural analysis. **2009**, pp. 235
- [26] R.M. Silverstein, F.X. Webster. Spectrometric Identification of Organic Compounds. sixth ed., Jon Wiley Sons Inc., New York, **1963**, pp. 215–274.
- [27] Pulay, G. Fogarasi, F. Pang, J.E. Boggs, J. Am. Chem. Soc. 101, **1979**, 2550–2560.
- [28] F.R. Dollish, W.G. Fateley, F.F. Bentley. Characteristic Raman Frequencies on Organic Compounds. John Wiley, New York, **1997**.

- [29] R.M. Silverstein, G. Clayton Bassler, T.C. Morrill. Spectrometric Identification of Organic Compounds. John Wiley, New York, **1991**.
- [30] M.T. Güllüoğlu, Y. Erdoğan, Ş. Yurdakul, J. Mol. Struct., 834, **2007**, 540–547.
- [31] Y. Erdoğan, M.T. Güllüoğlu, Ş. Yurdakul, J. Mol. Struct., 889, **2008**, 361–370.
- [32] G. Varsanyi. Vibrational Spectra of Benzene Derivatives. Academic Press, New York, **1969**.
- [33] G. Socrates. Infrared and Raman Characteristic Group Wave Numbers – Tables and Charts. Third ed., John Wiley and sons, New York, **2001**.
- [34] D.L. Vein, N.B. Colthup, W.G. Fateley, J.G. Grasselli. The Handbook of Infrared and Raman Characteristic Frequencies of Organic Molecules. Academic Press Inc, San Diego, CA, **1991**.
- [35] L.J. Bellamy. The Infrared Spectra of Complex Molecules. Wiley, New York, **1975**.
- [36] M. Rogojerova, G. Keresztury, B. Jordanova, Spectrochim. Acta Part A, 61, **2005**, 1661–1670.
- [37] R.M. Silverstein, F.X. Webster. Spectrometric identification of organic compounds. sixth ed., John Wiley Sons Inc, New York, **1963**, pp. 72–108.
- [38] A. Teimouri, A.N. Chermahini, K. Taban, H.A. Dabbagh, Spectrochim. Acta Part A, 72, **2009**, 369–377.
- [39] B. Karthikeyan, Spectrochim. Acta Part A, 64, **2006**, 1083–1087.
- [40] C. Sridevi, G. Velraj, J. Mol. Struct., 1019, **2012**, 50–60.
- [41] G. Socrates. Infrared and Raman characteristic Group Frequencies-Tables and Charts, third ed., Wiley, Chichester, **2001**.
- [42] N.B. Colthup, L.H. Daly, S.E. Wiberly, Introduction to Infrared and Raman Spectroscopy, third ed., Academic Press, Boston, MA, **1990**.
- [43] K. Pihlaja, E. Kleinpeter. Carbon-13 Chemical Shifts in Structural and Stereochemical Analysis, VCH Publishers, Deerfield Beach, **1994**.
- [44] H.O. Kalinowski, S. Berger, S. Braun. Carbon-13 NMR spectroscopy, John Wiley & Sons, Chichester, **1988**.
- [45] P. Barczynski, A. Komasa, M. Ratajczak-Sitarz, A. Katrusiak, J. Koput, Z. Dega-Szafran, M. Szafran, J. Mol. Struct., 984, **2010**, 359–370.

CONCLUSION GÉNÉRALE

L'objectif du présent travail consiste à étudier le rôle des interactions non covalentes dans les complexes d'inclusion et de transfert de charge. La molécule du gliclazide constitue la molécule invitée vis-à-vis de la macromolécule β -cyclodextrine (β CD), et donneur par rapport aux accepteurs classiques.

Dans le premier volet relatif aux complexes d'inclusion, l'interaction hôte-invité a été étudiée en milieu aqueux ce qui a permis de déterminer les constantes de stabilité, la stoechiométrie, et les grandeurs thermodynamiques (ΔH° , ΔS° , ΔG°).

La constante de stabilité K (C1:2) est environ 300 fois supérieure à K (C1:1). Ce résultat est dû à une valeur de ΔH° (C1:2) plus négative comparée à la valeur de ΔH° (C1:1) et à une valeur de ΔS° (C1:2) moins négative. La valeur négative la plus élevée de ΔH° (C1:2) s'explique par un renforcement de l'interaction Van der Waals alors que la valeur ΔS° (C1:2), moins négative, vient de la libération de la plupart des molécules d'eau des cavités de deux molécules de β CD. En conséquent, on peut affirmer que le complexe C1:2 présente une plus grande stabilité et que la molécule du gliclazide sera moins facilement libérable. La stabilité du complexe C1:2 et sa teneur élevée en β -cyclodextrine induit que pour une application pharmaceutique potentielle, le rapport C1:1/C1:2 doit être faible.

L'analyse des spectres infra-rouges (IRTF) confirme la formation des complexes C1:1 et C1:2. Les valeurs négatives de l'énergie de Gibbs et de l'enthalpie de réaction indiquent que le processus d'inclusion est spontané et est induit par l'enthalpie. Le changement d'enthalpie (ΔH°) négatif est principalement dû à l'interaction de Van der Waals et à la formation de liaisons hydrogène entre l'hôte et l'invité.

Ce travail a été complété par une étude originale sur les complexes ternaires à base du gliclazide β -cyclodextrine et amino-alcool (GLC- β CD-AA). Ces complexes ternaires ont été étudiés en solution, et les constantes de stabilités correspondantes des complexes GLC-AA et GLC- β CD-AA ont été établies. Les résultats obtenus montrent que les complexes ternaires GLC- β CD-AA peuvent être facilement décomposés en raison de la faible valeur de la constante de stabilité. Par conséquent, la molécule du gliclazide peut être plus facilement libérée dans le cas d'un complexe ternaire GLC- β CD-AA que dans le cas d'un complexe binaire GLC- β CD₂.

La modélisation moléculaire a permis de déterminer la structure la plus stable du complexe GLC- β CD (C1:1). La décomposition de l'énergie d'interaction, les énergies libres

de liaison et les paramètres thermodynamiques du complexe ont été calculés en milieu aqueux.

L'analyse AIM a montré que le complexe a été stabilisé par liaison hydrogène entre CH---O (ester) et S=O---HO.

L'analyse des paramètres thermodynamiques de la réaction d'inclusion obtenue à l'aide des données expérimentales et de la modélisation moléculaire a permis de confirmer que l'inclusion du GLC dans la cavité β CD provoquait le déplacement de toutes les molécules d'eau hydratant la cavité.

Ainsi, les résultats obtenus permettent de mieux comprendre le mécanisme de formation des complexes GLC- β CD et GLC- β CD-AA et peuvent être mis en place afin d'améliorer l'élaboration de complexes GLC dans le cas d'applications pharmacologiques.

Le second volet du travail est consacré à l'étude des complexes de transfert de charge entre la molécule du gliclazide en tant que donneur et trois molécules accepteurs π (DDQ, TCNE, PA) et un accepteur σ (I_2). Ces complexes ont été étudiés en solution dans le chloroforme et à l'état solide.

L'étude spectrophométrique UV-Vis dans une solution de chloroforme à 25°C a permis de mettre en évidence la formation de nouvelles espèces suite à l'apparition de bandes d'absorption à 266 nm pour (GLC-DDQ), 259 nm pour (GLC-TCNE), 281 nm pour (GLC-PA) et 293 nm pour (GLC- I_2).

La stœchiométrie des complexes ainsi formés, déterminée par titrage photométrique, est de 1:1 et les constantes de stabilité des complexes [(GLC)(DDQ)], [(GLC)(TCNE)], [(GLC)⁺(PA)] et [(GLC)₂I⁺] \cdot I₃ calculées à différentes températures ont permis de déterminer différentes grandeurs thermodynamiques selon lesquelles les réactions envisagées sont exothermiques ($\Delta H^\circ < 0$) et spontanées ($\Delta G^\circ < 0$).

Le traitement des spectres UV-vis obtenus a également permis de déterminer les forces de l'oscillateur (f), les moments dipolaires de transition (μ_{EN}) et les potentiels d'ionisation (I_P).

Les valeurs de LOD et LOQ indiquent que les méthodes de validation proposées peuvent être utilisées avec succès pour le dosage du principe actif dans les formulations pharmaceutiques.

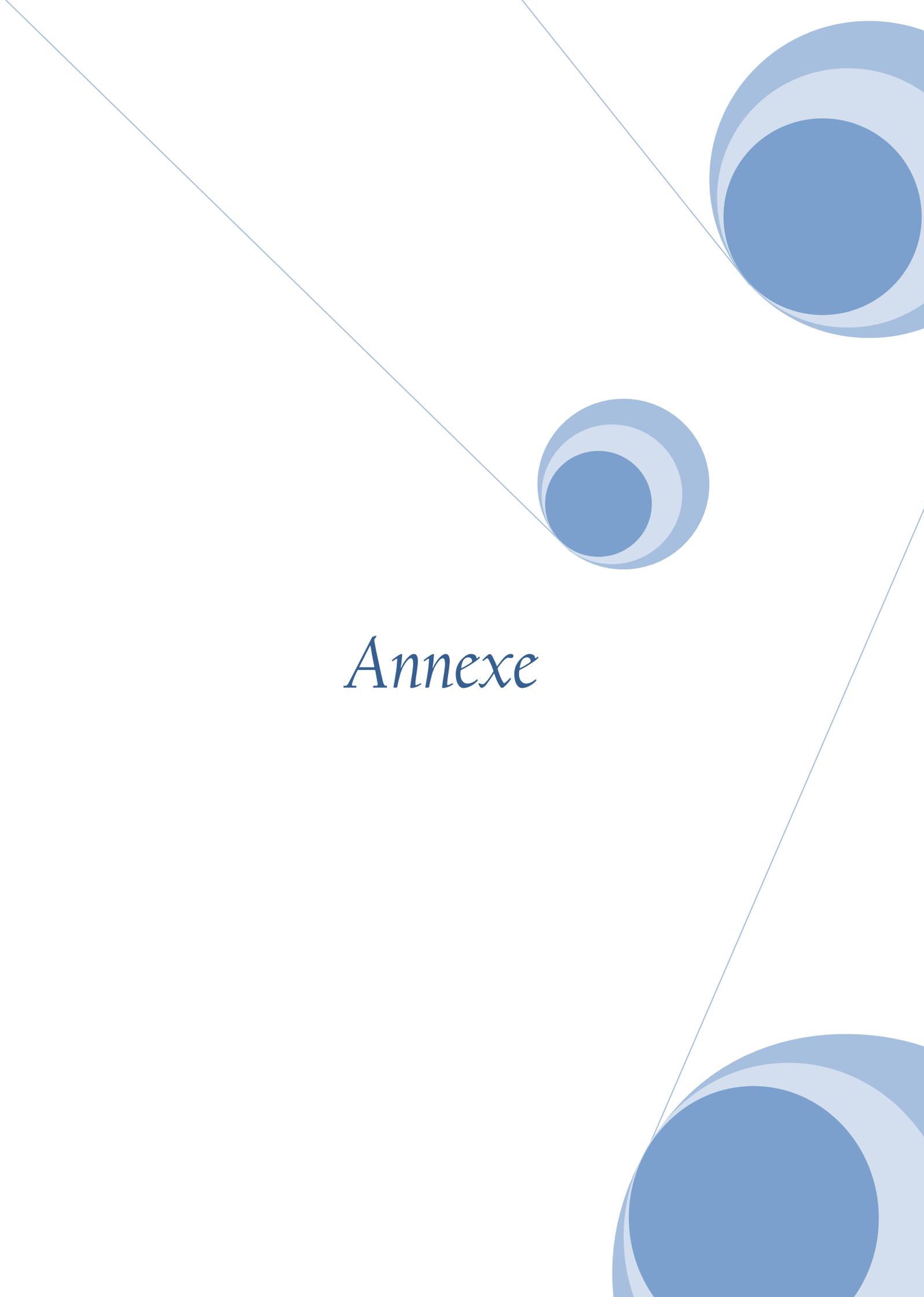
Les complexes sous forme solide ont été synthétisés et caractérisés par les techniques spectroscopiques IRTF, RMN du ¹H et du ¹³C. Ces caractérisations confirment l'existence d'une interaction $\pi \rightarrow \pi^*$ associée à la migration du proton de la molécule GLC vers l'accepteur DDQ du complexe [(GLC)(DDQ)], d'une interaction par liaison covalente entre GLC et

TCNE, d'une interaction par transfert de charge associée à la migration du proton de l'acide picrique vers le donneur pour le complexe $[(\text{GLC})^+(\text{PA})]$ puis enfin d'une liaison hydrogène intermoléculaire ($\text{NH}_2^+ \cdots \text{O}^-$), et la formation d'une liaison hydrogène intermoléculaire entre le NH du GLC et l'iode ($\text{NH} \cdots \text{I}$) dans le complexe $[(\text{GLC})_2\text{I}^+].\text{I}_3^-$.

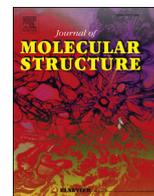
L'analyse des profils thermiques et des points de fusion obtenus par analyse calorimétrique différentielle à balayage (DSC) des complexes comparés aux thermogrammes des réactifs libres démontre la formation des nouvelles interactions entre le donneur et les accepteurs, donc démontre la formation de nouveaux composés.

L'analyse thermogravimétrique (TG-DTA) montre quant à elle les étapes de dégradation des réactifs libres et celles des complexes nouvellement formés. Les données de décompositions ainsi obtenues nous ont permis de calculer les paramètres cinétiques (ΔG^* , ΔH^* , ΔS^*) par la méthode de Coats-Redfern.

Enfin les études de théorie fonctionnelle de la densité (DFT) ont confirmé le mode d'interaction entre le GLC et le TCNE en comparant les résultats théoriques obtenus avec les données expérimentales. Les fréquences de vibrations harmoniques et les déplacements chimiques en RMN du ^1H et du ^{13}C ont été obtenus par la méthode DFT/B3LYP en utilisant l'ensemble de bases 6-311++G (d, p), conformément aux résultats expérimentaux. Le spectre UV-visible théorique du composé et les propriétés électroniques, telles que les énergies HOMO et LUMO, ont été réalisées en utilisant l'approche TD-DFT avec CAM-B3LYP et la base 6-311++G. L'ensemble des calculs théoriques réalisés démontrent une parfaite adéquation avec les résultats expérimentaux.

The page features a decorative graphic consisting of three blue circles of varying sizes, each with a lighter blue outer ring and a darker blue inner circle. These circles are arranged along a thin, light blue diagonal line that runs from the top-left towards the bottom-right. The circles are positioned in the top-right, middle, and bottom-right areas of the page.

Annexe



Charge-transfer complexes of hypoglycemic sulfonamide with π -acceptors: Experimental and DFT-TDDFT studies

Sara Soltani ^a, Pierre Magri ^b, Marek Rogalski ^b, Mekki Kadri ^{a,*}

^a Laboratoire de Chimie Physique, Université 08 Mai 45, BP401, Guelma 24000, Algeria

^b Laboratoire de Chimie et de Physique Approches Multi-échelles des Milieux Complexes, Université de Lorraine, 1 Boulevard Arago, Technopole, 57070 Metz, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 26 May 2018

Received in revised form

23 July 2018

Accepted 23 July 2018

Available online 24 July 2018

Keywords:

Complex

Charge transfer

Gliclazide

DDQ

TCNE

π -acceptors

DFT

TDDFT

ABSTRACT

Charge-transfer interactions (CT) between the electron donor gliclazide (GLC) and the π -acceptors 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) and tetracyanoethylene (TCNE) were studied in a chloroform solution and in the solid state. The CT complexes were discussed in terms of formation constants (K_{CT}), molar extinction coefficients (ϵ_{CT}), standard reaction quantities (ΔG° , ΔH° , and ΔS°), oscillator strength (f), transition dipole moment (μ_{EN}), and ionization potential (I_p). The limits of detection (LOD) and limits of quantification (LOQ) have also been reported. The stoichiometry of these complexes was found to be in a 1:1 M ratio. The formed solid CT complexes were also synthesized and characterized using electronic methods, FT-IR, 1H and ^{13}C NMR spectroscopy. Thermogravimetric analysis techniques (TGA/DTA) and differential scanning calorimetry (DSC) were used to determine the thermal stability of the synthesized CT complex. The kinetic parameters (ΔG^* , ΔH^* , and ΔS^*) were calculated from thermal decomposition data using the Coats-Redfern method. Moreover, density functional theory (DFT) studies are discussed for the charge transfer complex GLC-TCNE, using the B3LYP with 6-311++G (d, p) basis set. The harmonic vibrational frequencies were calculated, and the scaled values have been compared with experimental FT-IR spectra. The calculated 1H and ^{13}C NMR chemical shifts using the GIAO method showed good correlations with the experimental data. The theoretical UV–visible spectrum of the compound and the electronic properties, such as HOMO and LUMO energies, were performed using the time-dependent (TD-DFT) approach with CAM-B3LYP, employing the 6-311++G (d, p) basis set, and good agreement with the theoretical and experimental UV–visible data was found.

© 2018 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

The study of the charge-transfer (CT) or proton-transfer complexation of drugs with small molecule acceptors is currently of considerable importance and have become a popular area of research because of their individual physical and chemical properties and varied range of applications [1]. The chemistry of these interactions has received great attention in pharmacology, life sciences, medicine, and chemistry, and certain π -acceptors have successfully been utilized in pharmaceutical analysis of drugs in pure form or in pharmaceutical preparations. During the last decade, many studies were focused on drug-acceptor interactions

in solution and in solid-state. The drug-acceptor complexation is an important technique that is simpler, cheaper, and more efficient than the methods of drug determination described in the literature. Also, the study of this complexation process play extremely important roles in many processes; therefore, understanding these interactions is significant for the recognition of drug-receptor binding and the drug's mechanism of action as well as for obtaining quantitative estimates of drugs [2–13].

Gliclazide, (1-(Hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]urea) (GLC) [14] (Fig. 1 in the electronic supplementary materials), is a second-generation sulfonylurea derivative widely used to treat non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). The drugs in this class act by stimulating the secretion of insulin from pancreatic β cells [15]. They differ in dose, rate of absorption, duration of action, route of elimination, and binding site on the target receptor for pancreatic β cells [16]. GLC

* Corresponding author. Tel.: +213 555723438.

E-mail address: mekkadri@gmail.com (M. Kadri).

has antioxidant properties, and may reduce the harmful consequences of oxidative stress in diabetic patients [17]. It also has a low incidence of severe hypoglycemia and other hemobiological effects [18]. It is administered orally and has a duration of action from 12 to 24 h. Due to its shorter duration of action compared with chlorpropamide or glibenclamide, it may be more appropriate for elderly patients who are prone to hypoglycemia with longer-acting sulfonylureas [19].

GLC has been the subject of important research due to its reactivity, for example, its interactions with macromolecules (CDs and polymers) [20–25], proteins and enzymes [26–30], other drugs leading to drug-drug interactions [31,32], and metal ions [33–35] have been studied. However, to our knowledge, there has been no study on the ability of GLC to form charge transfer (CT) complexes reported in the literature. In addition, the properties of CT complexes formed with donors containing nitrogen, sulfur, and oxygen atoms have become increasingly important in recent years [36–48].

The objective of the first aspect of this study was to investigate the interactions between a GLC donor with 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) and tetracyanoethylene (TCNE) as π -acceptors (Fig. 1 in the electronic supplementary materials). Analyzing the complexes in a chloroform solution by spectrophotometry allowed for the determination of the stoichiometry, stability constants, molar extinction coefficients, thermodynamic quantities (ΔG° , ΔH° , and ΔS°), and spectroscopic properties, such as oscillator force (f), transition dipole moment (μ_{EN}), and ionization potential (I_p). The limit of detection (LOD) and limit of quantification (LOQ) have been reported and were in accordance with the guidelines of the International Conference on Harmonization (ICH) [49]. The solid-state complexes were synthesized and characterized by FT-IR, ^1H NMR, and ^{13}C NMR spectroscopy, and by TGA/DTA and DSC thermal analyses.

In the second part of this work, we report the results from DFT and TD-DFT calculations on the GLC-TCNE complex. The electronic properties and HOMO and LUMO energies were determined for the optimized charge-transfer complex. The theoretical UV visible, FT-IR, and ^1H and ^{13}C NMR spectra were compared with those obtained experimentally.

2. Experimental

2.1. Materials and instrumentation

GLC (1-(Hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]urea), DDQ, and TCNE were obtained from Aldrich Chemical Co. and were used without modification. Spectroscopic-grade solvents (methanol and chloroform) were purchased from Fluka or Prolabo.

The electronic absorption spectra were recorded between 600 and 200 nm using a Jasco UV-530 spectrophotometer equipped with a Jasco EHC-4775 thermostat ($\pm 0.1^\circ\text{C}$) with 1 cm quartz cells.

The FT-IR spectra of the reactants and the formed complexes were recorded using a spectrophotometer (Spectrum One FT-IR spectrometer of Perkin Elmer).

The ^1H and ^{13}C NMR spectra were collected on a Bruker Advance spectrometer operating at 400 MHz. The measurements were performed at room temperature using $\text{DMSO-}d_6$ (dimethylsulfoxide, d_6) as solvent and TMS (tetramethylsilane) as an internal reference.

Differential scanning calorimetry (DSC) was performed using a DSC Q2000 V24.10 Build 122 instrument, between 25 and 275°C with a heating rate of $10^\circ\text{C min}^{-1}$.

The TGA/DTA thermograms were detected using a TGA Q500 V20.13 Build 39 instrument, from 0 to 600°C with a heating rate of $10^\circ\text{C min}^{-1}$.

2.2. General analytical procedures

2.2.1. Photometric titration

In order to determine the stoichiometry of the complexes, photometric titration measurements were taken for the reactions between the GLC donor and each of the acceptors, DDQ and TCNE, at 25°C according to the method described in the literature [50,51]. The measurements were obtained by keeping the concentration of the GLC donor constant and modifying that of the acceptors over a wide range, where the molar ratio of donor:acceptor varied from 1:0.25 to 1:4. The absorbances of the CT complexes were measured at 266 nm and 259 nm for GLC-DDQ and GLC-TCNE, respectively. Stoichiometry was determined by plotting absorbance as a function of molar ratio.

2.2.2. Construction of calibration curves

Equivalent aliquots of standard GLC ($4\text{--}48\ \mu\text{g mL}^{-1}$ for GLC-DDQ (method A) and $2\text{--}36\ \mu\text{g mL}^{-1}$ for GLC-TCNE (method B)) were transferred into two separate series of calibrated 3 mL vials. For each series, 1 mL of 0.1% DDQ or TCNE was added to each vial. The test vials were swirled for 5 min and the solutions were filled to the mark with chloroform. The absorbances were measured at 266 nm and 259 nm for GLC-DDQ and GLC-TCNE, respectively.

2.3. Preparation of solid complexes

Equimolar amounts of the donor and acceptor were separately dissolved in the minimum volume of a mixed methanol/chloroform mixture (1:9, v/v). The mixture was stirred continuously for 24 h at room temperature. After a slow evaporation, the colored solid complexes were washed with a small amount of solvent, dried under vacuum, and stored on anhydrous calcium chloride.

2.4. Computational details

All the computations were performed using the Gaussian09 program package [52], and GaussView [53] was used for visualization of the structures and simulation of the vibrational, UV-vis, and ^1H and ^{13}C NMR spectra. Two possible structures, S1 and S2, could be proposed for the complex of GLC with TCNE. However, the discussions will only be of the most stable structure.

The geometrical structures of GLC, TCNE, S1, and S2 were optimized at the DFT/B3LYP level of theory, employing the 6-311++G (d, p) basis set in vacuum for GLC and TCNE, and in chloroform as a solvent for the two proposed structures, S1 and S2. The nature of the excitations in the observed UV-Visible spectrum of the most stable structure has been studied using time-dependent density functional theory (TD-DFT) in chloroform solvent using CAM-B3LYP/6-311++G (d, p). In addition, the electronic properties, such as HOMO and LUMO energies, were determined. A simulated FT-IR spectrum was studied by applying the B3LYP/6-311++G (d, p) method. The ^1H and ^{13}C NMR chemical shifts were calculated with the B3LYP/6-311++G (d, p) level by using the gauge invariant atomic orbital (GIAO) [54] approach in DMSO. Default convergence criteria have been applied. The solvent effect for all calculations in chloroform or DMSO was considered by using the integral equation formalism polarizable continuum model (IEFPCM).

3. Results and discussion

3.1. Liquid state analyses

3.1.1. Electronic spectra

The spectrophotometric visualization of the interaction of GLC with each acceptor was studied in chloroform solution at 25°C in

the range 220–400 nm. The progressive addition of the acceptor to the donor solution caused changes in the spectra and batho- or hypsochromic displacements (increases in the intensity of the absorption band or appearance of a new band in the region where neither the acceptor nor the donor absorbs) that are characteristic of the formation of CT complexes were observed [55].

Fig. 1A shows the electronic absorption spectra of GLC in chloroform with various concentrations of DDQ. With the addition of DDQ, we observed the appearance of a new band at 266 nm with an increase in the absorbance at 350 nm.

Similarly, Fig. 1B shows the changes to the donor spectra in chloroform solution as a function of the gradual addition of TCNE solution. We observed the appearance of a new absorption band at 259 nm, and an isopiestic point at 311 nm.

These results indicate the formation of CT complexes between the GLC molecule and each of the acceptors (DDQ and TCNE). The stoichiometry determined by photometric titration at 266 nm for GLC-DDQ and 259 nm for GLC-TCNE, showed that the donor:acceptor molar ratio was 1:1 (Fig. 2 in the electronic supplementary materials). These results were also supported by the FTIR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, and thermal analysis results to confirm the formation of [(GLC)(DDQ)] and [(GLC)(TCNE)] complexes.

3.1.2. Determination of complex stability constants

The Benesi-Hildebrand equation (Eq (1)) [56] was used to calculate the stability constants (K) and molar extinction coefficients (ϵ_{CT}) for the two complexes in chloroform at 25 °C:

$$\frac{C_a^0 C_d^0}{\text{Abs}} = \frac{1}{K\epsilon_{\text{CT}}} + \frac{C_d^0}{\epsilon_{\text{CT}}} \quad (1)$$

where C_a and C_d are the initial concentrations of the acceptors (DDQ and TCNE) and the donor (GLC), respectively. Abs is the absorbance of the donor-acceptor mixture at the wavelength λ_{CT}

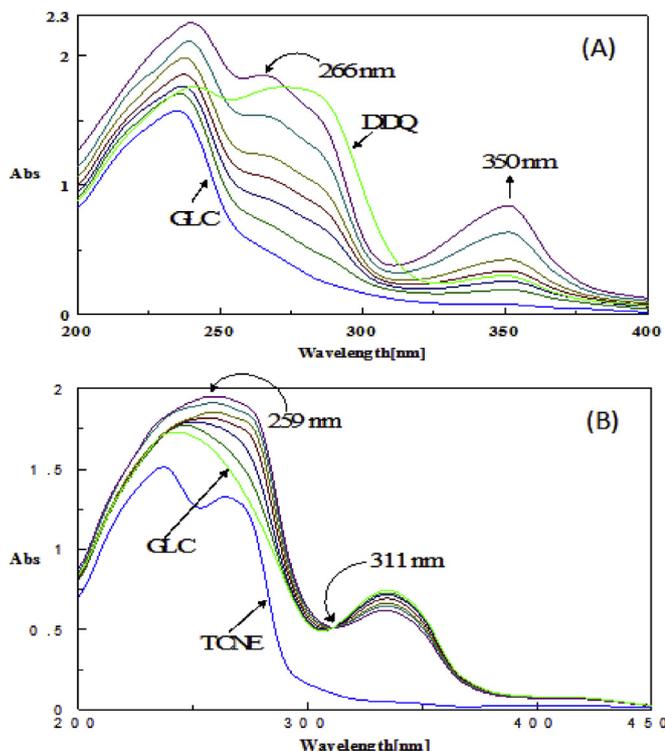


Fig. 1. Absorption spectra of GLC (10^{-4} M) in chloroform with various concentrations of (A) DDQ; and (B) TCNE.

(266 nm for GLC-DDQ and 259 nm for GLC-TCNE).

Eq (1) is valid under the condition $C_d \gg C_a$, where $C_a C_d / \text{Abs}$ values for the 1:1 CT complex were plotted against the corresponding C_d values. Straight lines were obtained with a slope of $1/\epsilon_{\text{CT}}$ and an intercept of $1/K\epsilon_{\text{CT}}$, as shown in (Fig. 3 in the electronic supplementary materials). The values of K_{CT} and ϵ_{CT} associated with the CT complexes are given in (Table 1 in the electronic supplementary materials).

3.1.3. Determination of the thermodynamic parameters of the CT complexes

Evaluation of the stability constants K of the complexes at four different temperatures (288, 293, 298, and 303 K) allowed determination of the thermodynamic parameters (ΔH° , ΔS°) using the van't Hoff equation [57,58] in terms of $\ln K$ as a function of $1/T$ (Eq (2)).

$$\ln K = -\frac{\Delta H^\circ}{RT} + \frac{\Delta S^\circ}{R} \quad (2)$$

The plot of $\ln K$ versus $1/T$ for the two CT complexes of GLC with DDQ or TCNE is shown in (Fig. 4 in the electronic supplementary materials). The linear plots had correlation coefficients exceeding 0.97. The enthalpies and entropies of the complexes were determined from the slopes and intercepts, respectively.

The free energy changes (ΔG°) were calculated according to the equation:

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ = -RT \ln K \quad (3)$$

where ΔG° is the free energy change of the CT complexes, R is the gas constant ($8.314 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$), and T is the ambient temperature in Kelvin. The obtained results are listed in Table 1.

The values of the thermodynamic parameters listed in Table 1 show that the CT reactions were exothermic and all thermodynamically favorable (spontaneous $\Delta G^\circ < 0$).

The high values of free enthalpies, and therefore stability constants, indicate that the interactions between the GLC donor and the acceptors (DDQ, TCNE) are strong.

3.1.4. Determination of spectroscopic and physical data

Analysis of spectrophotometric spectra allows the determination of some spectroscopic and physical parameters that characterize the CT phenomena such as the oscillator strength (f), transition dipole moment (μ_{EN}), and ionization potential (I_p).

3.1.4.1. Determination of oscillator strength (f). The oscillator strength (f) is estimated from the basic formula [59]:

$$f = 4.32 \times 10^{-9} \int \epsilon \, d\nu \quad (4)$$

where $\int \epsilon \, d\nu$ is the area under the curve of the molar extinction coefficient of the absorption band in question versus frequency. As a first approximation:

Table 1
Thermodynamic parameters of CT complexes of GLC at 25 °C.

	[(GLC)(DDQ)]	[(GLC)(TCNE)]
ΔH° (kJ mol $^{-1}$)	-32.18	-37.76
ΔS° (J mol $^{-1}$ K $^{-1}$)	-37.12	-24.01
ΔG° (kJ mol $^{-1}$)	-21.12	-30.61

$$f = 4.32 \times 10^{-9} \epsilon_{CT} \Delta\nu_{1/2} \quad (5)$$

where ϵ_{CT} is the maximum molar extinction coefficient of the band, and $\Delta\nu_{1/2}$ is the half-bandwidth in cm^{-1} (i.e., the bandwidth at half of the maximum extinction coefficient).

The calculated oscillator strength values (Table 2) indicate a strong interaction between the GLC donor and acceptors (DDQ or TCNE) with relatively high probabilities of CT transitions. This is also supported by the relatively large amount of heat formation.

3.1.4.2. Determination of transition dipole moment (μ_{EN}). The transition dipole moment (μ_{EN}) of each complex was calculated from Eq (6) [60]:

$$\mu_{EN} = 0.0952 \left[\epsilon_{CT} \Delta\nu_{1/2} / \Delta\nu \right]^{1/2} \quad (6)$$

where $\Delta\nu \approx \nu_{CT}$ at ϵ_{CT} and μ_{EN} is defined as $-e \int \Psi_{ex} \sum_i r_i \Psi_g d\tau$.

3.1.4.3. Determination of the ionization potential (I_p) of the donor. The ionization potential (I_p) of the GLC donor in each complex was calculated using the empirical equation derived by Aloisi and Pignataro, and shown in Eqs (7) and (8) [61]:

$$I_p \text{ (eV)} = 5.76 + 1.53 \times 10^{-4} \nu_{CT} \text{ for DDQ} \quad (7)$$

$$I_p \text{ (eV)} = 5.21 + 1.65 \times 10^{-4} \nu_{CT} \text{ for TCNE} \quad (8)$$

where ν_{CT} is the wavenumber in cm^{-1} that corresponds to the CT band formed from the donor-acceptor interaction. The electron-donating power of a donor molecule is measured by its ionization potential, which is the energy required to remove an electron from the highest occupied molecular orbital.

The calculated oscillator strengths, transition dipole moments, and ionization potentials for both complexes are summarized in (Table 2).

3.1.5. Linearity

By using the above procedure, linear regression equations were obtained. The regression plots showed that the analytical response of the two methods was linearly dependent on the concentration of GLC over the ranges cited in (Table 2 in the electronic supplementary materials). Linear regression analysis of the data gave the following equations. For method A, $Y = 0.00132X - 0.000109$, $R = 0.99$, and for method B, $Y = 0.00135X - 0.0016$, $R = 0.99$ (where Y is the absorbance, X is the concentration of the drug ($\mu\text{g mL}^{-1}$), and R is the correlation coefficient).

3.1.6. Limits of detection and quantification

The limits of detection (LOD) and limits of quantification (LOQ) were according to the guidelines of the International Conference on Harmonization (ICH) [49]. LOD and LOQ were calculated using the following equations [62]:

$$\text{LOD} = 3.3 \times S/b \quad (9)$$

$$\text{LOQ} = 10 \times S/b \quad (10)$$

where S is the standard deviation of the intercept of the regression line and b is the slope of the calibration curve [62].

The LOD and LOQ values obtained and shown in (Table 2 in the electronic supplementary materials) are relatively low, indicating a high measurement sensitivity of GLC using the proposed methods.

3.2. Solid state analyses

3.2.1. IR spectra

The experimental infrared spectra of GLC and its corresponding complexes, [(GLC)(DDQ)] and [(GLC)(TCNE)], are shown in (Fig. 5 in the electronic supplementary materials). The principal absorption band assignments in the infrared spectra are reported in (Table 3 in the electronic supplementary materials). Donor interaction with each of the acceptors is evidenced by the presence of their main infrared bands in the spectra of the resulting complexes. Comparing the spectra of the free reactants, the GLC donor, DDQ, and TCNE acceptors with the spectra of their corresponding complexes (Fig. 5 in the electronic supplementary materials) enabled the detection of changes in the frequency and/or intensity of the bands following formation of the complexes.

The FT-IR spectrum of the [(GLC)(DDQ)] (Fig. 5D in the electronic supplementary materials) complex indicated that the band resulting in $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$ vibration of the free acceptor DDQ changed in frequency and decreased in intensity in the complexes upon CT complexation. Free DDQ shows two vibrations ($\nu(\text{C}\equiv\text{N})$) at 2299.76 and 2232.43 cm^{-1} , while in its complex, $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$ appears at the lower wavenumber value (2254.84 cm^{-1}). It is clear that $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$ of DDQ is decreasing during complexation. The characteristic band of the $\nu(\text{NH})$ group observed at 3267.96 cm^{-1} in the free donor (GLC) is shifted to 3191.60 cm^{-1} in the complex, and its intensity as decreased. These observations clearly confirm that the NH group in the GLC donor and the $\text{C}\equiv\text{N}$ group in the DDQ acceptor participated in the complexation process. The groups of bands assigned to the vibrations $\nu(\text{C}=\text{O})$ and $\nu(\text{C}=\text{C})$ appear at 1699.17 cm^{-1} and 1551.80 cm^{-1} , respectively, in the free DDQ, with a shift towards the higher wavenumbers at 1747.67 cm^{-1} and 1574.94 cm^{-1} , respectively.

Because the acceptor does not contain acidic centers and the complex spectrum shows that the characteristic $\text{C}=\text{C}$ band is affected, it can be concluded that the molecular complex is formed by $\pi \rightarrow \pi^*$ and/or $n \rightarrow \pi^*$ charge migrations from the donor HOMO to the LUMO of the acceptor. The $\pi \rightarrow \pi^*$ CT complex is formed via the benzene rings (electron-rich group) of the GLC and DDQ reagents [63]. The cyano group ($\text{C}\equiv\text{N}$) is an electron-withdrawing group that exists in the DDQ in a conjugated binding system. The two CN groups in the acceptor withdraw the electrons from the aromatic ring, and such a process will make the aromatic ring an electron-accepting region. The π^* -CN electron density appears to increase and more readily accept a proton from the donor due to the electron-withdrawing process and the conjugated electron system. Thus, the mode of interaction between GLC and the acceptor DDQ also occurs by the migration of a H^+ ion to one of the cyano groups in the DDQ acceptor to form a positive ion ($-\text{C}\equiv\text{N}^+\text{H}$), which associates with the ($-\text{N}^-$) anion to form ion pairs [64,65].

The FT-IR spectrum of the GLC complex with the TCNE (Fig. 5E in the electronic supplementary materials) shows that the $\nu(\text{N}-\text{H})$ vibration of the GLC does not undergo any significant change following the donor-acceptor interaction, while the vibrations $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$ observed at 2277.51 and 2243.81 cm^{-1} in the free TCNE are affected in intensity, shifted, and observed as a triplet at 2300.87, 2201.50, and 2170.78 cm^{-1} in the complex spectrum. The

Table 2
Spectrophotometric data of the GLC CT complexes.

Complex	λ_{CT} (nm)	ϵ_{CT}	f	μ_{EN}	I_p
[(GLC)(DDQ)]	266	4.79×10^4	230.02	29.46	11.5
[(GLC)(TCNE)]	259	2.03×10^4	87.7	19.18	11.6

characteristic bands of C=C and C–C observed at 1685.21 and 1195.05 cm^{-1} of free TCNE, respectively, are shifted to 1634.79 and 1229.79 cm^{-1} . These findings suggest the possibility of involving a covalent bond between GLC and TCNE missing one of its cyano (C≡N) groups.

3.2.2. ^1H and ^{13}C NMR

The GLC molecule possesses two NH groups that may be involved in donor-acceptor interactions. As GLC is asymmetric, it is useful to determine which of the two is more favorable in a 1:1 stoichiometric reaction. Electronic and steric factors will affect

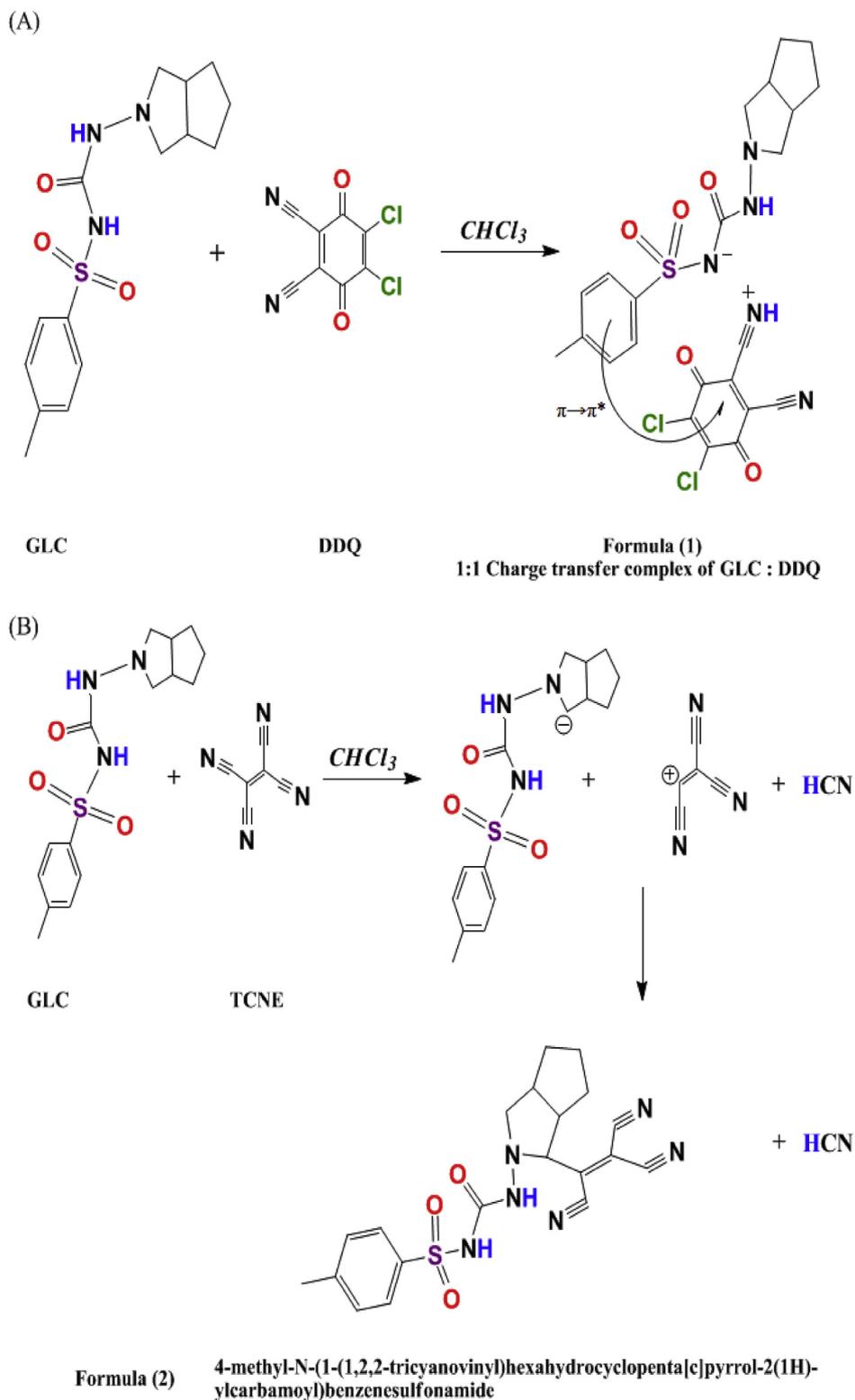


Fig. 2. Proposed mechanisms for the reaction of GLC with DDQ and TCNE.

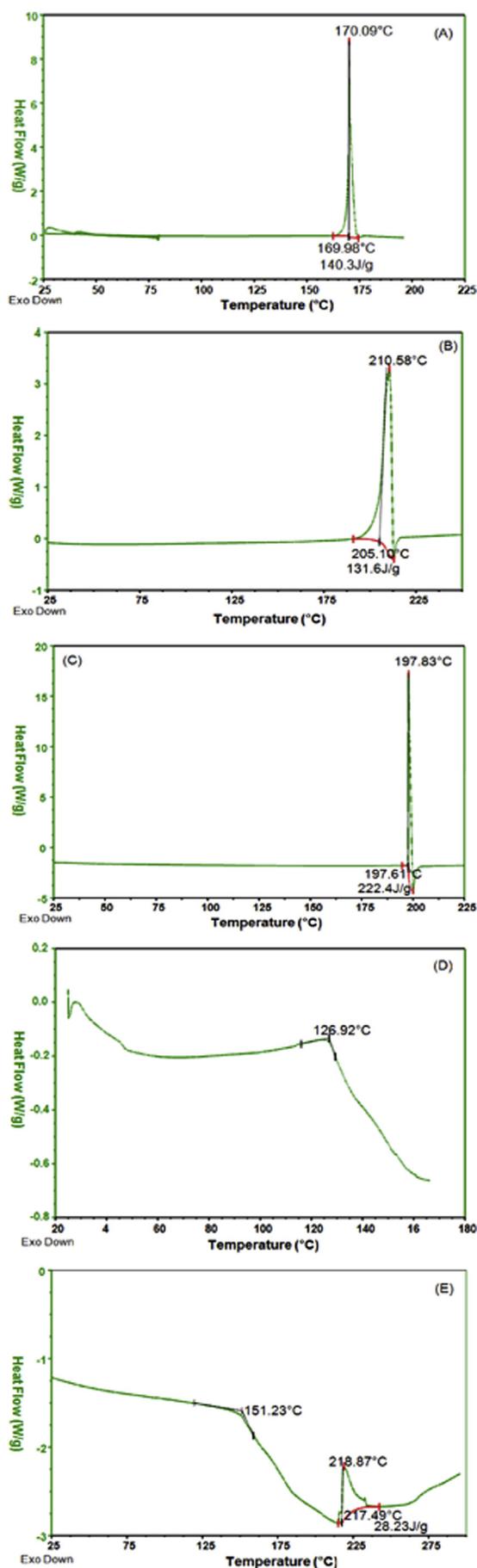


Fig. 3. DSC thermograms of (A) GLC, (B) DDQ, (C) TCNE, (D) [(GLC)(DDQ)], and (E) [(GLCTCNE)].

which group is more favorable, and this was determined by ^1H and ^{13}C NMR. To investigate the changes occurring during the complexation reactions, the ^1H and ^{13}C NMR chemical shifts (δ ppm) of the free GLC donor [14] and the ^{13}C NMR chemical shifts (δ ppm) of free DDQ and TCNE acceptors [66,67] are presented in (Figs. 6 and 7 respectively in the electronic supplementary materials).

The chemical shifts of the $\text{SO}_2\text{-NH-CO}$ and CO-NH-N protons in GLC were at 6.4 and 8.8 ppm, respectively.

The spectrum and the ^1H NMR chemical shifts for the charge-transfer complex formed between GLC and DDQ are shown in (Fig. 8A in the electronic supplementary materials). The spectrum indicates the disappearance of the $\text{SO}_2\text{-NH-CO}$ proton signal of the free donor (GLC). Instead, a new peak is observed at 4.01 ppm in the complex spectrum that is attributed to the (^+NH) proton. This new signal was not observed in the free GLC spectrum, indicating the proton migration of $\text{SO}_2\text{-NH-CO}$ to one of the two cyano groups of the DDQ acceptor. This migration resulted in the formation of a positive ion ($-\text{C}\equiv\text{N}^+\text{H}$) (Formula 1, Fig. 2A). These findings confirm that the NH of GLC and CN of DDQ are primarily involved in the formation of the CT complex between GLC and DDQ, as shown in Fig. 2A.

Proton migration during the complexation reaction results in modifications to the chemical shifts of carbon atoms surrounding reaction sites of the donor and the acceptor. ^{13}C NMR enabled determination of these changes. The ^+NH -linked carbon appeared in the spectrum of the complex at 101.5 ppm and in the spectrum of the free acceptor at 111 ppm. Similarly, the N^- -linked carbon ($\text{C}=\text{O}$) of GLC in the spectrum of the complex appeared at 152.32 ppm, whereas in the spectrum of the free donor it appeared at 151.5 ppm (Fig. 8B in the electronic supplementary materials). On the other hand, the change in the ^{13}C NMR chemical shifts for the two aromatic ring carbons of the reagents (much more for the DDQ) confirms the $\pi\rightarrow\pi^*$ interaction between the GLC and DDQ.

GLC also reacts with TCNE as a π -acceptor, and the interaction sites are different from those described above (Fig. 9A in the electronic supplementary materials). The protons of CO-NH-N and $\text{SO}_2\text{-NH-CO}$ have not undergone any significant changes, confirming that the acceptor-donor interaction was far from these two sites. On the other hand, the protons bound to the carbon atoms located on either side of the nitrogen atom of the azabicyclooctyl ring of GLC appeared with new chemical shifts (Fig. 9A in the electronic supplementary materials). In addition, the appearance of a new signal at 4.45 ppm confirms the replacement of one of these hydrogen atoms due to the TCNE missing one of its cyano groups (one of the TCNE $\text{C}\equiv\text{N}$ groups was removed by the substituted hydrogen atom, removing HCN, Formula 2, (Fig. 2B)). Following the substitution of one of its protons by the $\text{CN-C}=\text{C}-(\text{CN})_2$ motif (Tricyanoethylene), the equivalence of the remaining hydrogen atoms was affected and, consequently, the displacements changed and a new peak appeared, corresponding to the remaining neighboring proton.

The ^{13}C NMR spectrum of the complex [(GLCTCNE)] shows that this interaction has influenced the neighboring carbon interaction sites, i.e. the change in the environment has led to changes in the chemical shifts of all the other signals of the azabicyclo-octyl ring carbons, GLC, and the acceptor (Fig. 9B in the electronic supplementary materials). The other carbon signals are consistent with the proposed molecular structures of these complexes.

From the results, mechanisms were proposed for the GLC reactions with DDQ and TCNE, and these are shown in Fig. 2.

3.2.3. DSC measurements

DSC analysis was used to compare the thermal behaviors of the free donor and acceptor with those of their corresponding CT complexes. The DSC thermogram of a molecule has characteristic points

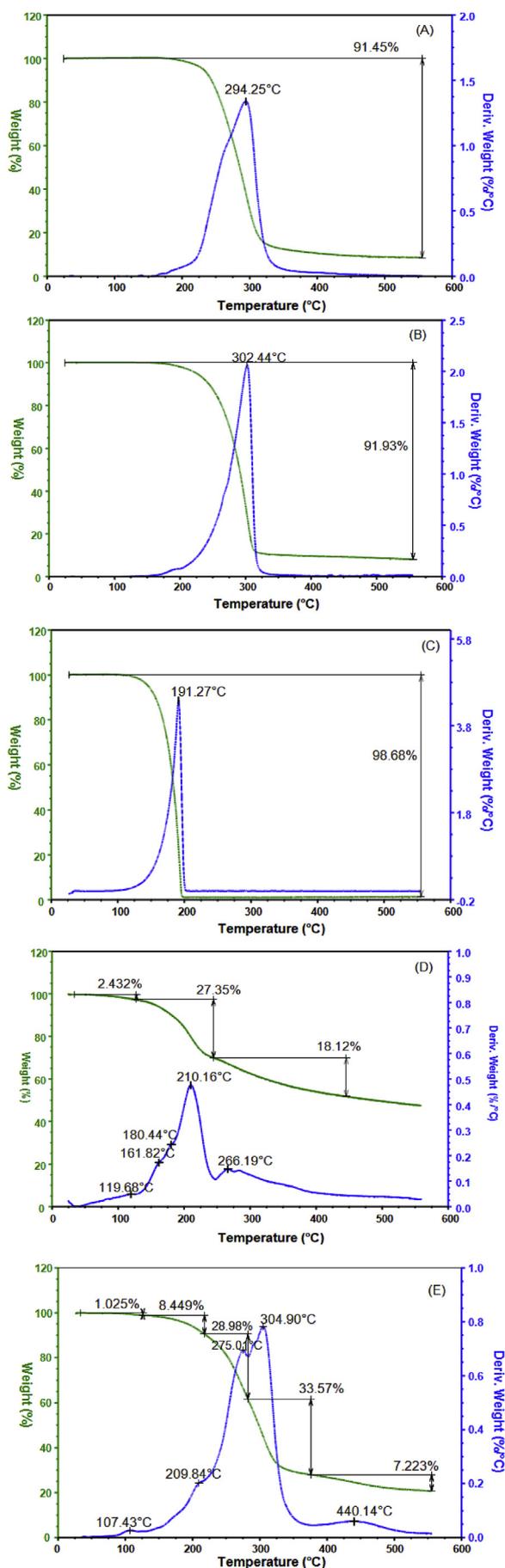


Fig. 4. Thermograms (TGA/DTA) of (A) GLC, (B) DDQ, (C) TCNE, (D) [(GLC)(DDQ)]; and (E) [(GLCTCNE)].

depending on temperature. When a donor and an acceptor associate to form a CT complex, a shift, disappearance of characteristic peaks of the free molecules, or appearance of new signals is observed.

Fig. 3 shows the thermograms of the donor, acceptors, and their complexes. The endothermic peaks at 170.09 °C, 210.58 °C, and 197.83 °C correspond to the melting points of GLC, DDQ, and TCNE, respectively. It is important to note that the thermal profiles of the complexes are different from those of the free reactants. We observed a change in the characteristic melting points of the complexes (218.87 °C for [(GLCTCNE)]) and disappearance of a melting point in region 25–180 °C for the complex [(GLC)(DDQ)]. This confirms the formation of new interactions between the donor and the acceptors.

3.2.4. TGA/DTA measurements

Fig. 4 shows the thermogravimetric analysis (TGA/TDA) of the donor, acceptors, and CT complexes performed by increasing the temperature with a heating rate of 10 °C min⁻¹ over the temperature range of 25–600 °C. The masses used were 2.80, 4.31, 2.46, 2.66, and 7.69 mg for GLC, DDQ, TCNE, [(GLC)(DDQ)], and [(GLCTCNE)], respectively.

Fig. 4D shows the decomposition of the complex [(GLC)(DDQ)], which takes place in the following two main steps: the first between 50 and 250 °C, which is characterized by endothermic peaks at 119.68 °C, 161.82 °C, 180.44 °C, and 210.16 °C, and the second between 250 and 450 °C, which has a peak at 266.19 °C. The first step of decomposition is attributed to the degradation of the donor and the evaporation of SO₂, 3NH₃, CO, CH₄, and 3.5H₂, with a 29.782% reduction in weight, close to the calculated value of 30.15%. In the second step, DDQ decomposed (observed = 18.12%, calculated = 17.26%) through the elimination of Cl₂ and HCN. The carbon atom residue formed does not undergo decomposition due to the lack of necessary oxygen.

The proposed mechanism for the thermal decomposition of this complex is illustrated as follows:

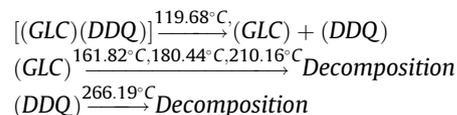


Fig. 4E shows the TGA/TDA thermogram of the [(GLCTCNE)] complex. Decomposition occurs with a mass loss over five stages between 50 and 150 °C, 150 and 220 °C, 220 and 290 °C, 290 and 390 °C, and 390 and 550 °C, corresponding to endothermic peaks at 107.43 °C, 209.84 °C, 275.01 °C, 304.9 °C, and 440.14 °C, respectively. These are attributed to the loss of the [C₂₀H₂₀N₆S] molecule as 3NH₃, 3HCN, SO₂, CO, and 4C₂H₂. These steps are associated with a total weight loss of 79.24%, which is in agreement with the calculated value (77.26%).

3.2.5. Kinetic parameters

In recent years there has been an increased interest in the rate-dependent parameters of solid-state non-isothermal decomposition reactions by analysis of the TGA curves.

These parameters are generally represented by the activation energy (E*), the enthalpy of activation (ΔH*), the entropy of activation (ΔS*), and the free energy of activation (ΔG*), as well as the frequency factor (Z). The parameters were evaluated graphically (Fig. 10 in the electronic supplementary materials) using the Coats-Redfern relationship [68]:

$$\ln \left[\frac{-\ln(1-\alpha)}{T^2} \right] = \ln \left(\frac{ZR}{\phi E} \right) - \frac{E}{RT} \quad (11)$$

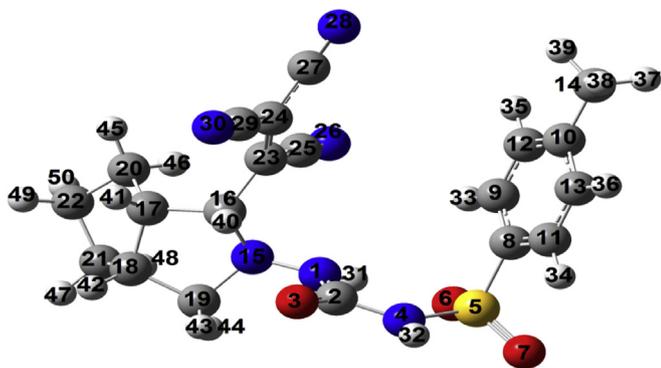


Fig. 5. B3LYP optimized ground state geometric structure of S1.

where α is the fraction of the sample decomposed at time t , φ is the linear heating rate, T is the derivative peak temperature, R is the gas constant, and E^* is the activation energy. A plot of the left side versus $1/T$ gives a slope for the evaluation of the activation energy E^* in kJ mol^{-1} . The Z (s^{-1}) value was calculated from the intercept (Fig. 10 in the electronic supplementary materials). The other kinetic parameters, ΔH^* , ΔS^* and ΔG^* were computed using the following relationships:

$$\Delta S^* = R \ln (Zh/kT_m) \quad (12)$$

$$\Delta H^* = E - RT_m \quad (13)$$

Table 3
Kinetic parameters of [(GLC)(DDQ)] and [(GLTCNE)] CTcomplexes.

Compounds	E (KJ mol ⁻¹)	Z (s ⁻¹)	ΔS (J mol ⁻¹ K ⁻¹)	ΔH (KJ mol ⁻¹)	ΔG (KJ mol ⁻¹)	R
[(GLC)(DDQ)]	22.11	529.72	-196.68	18.09	113.12	-0.988
[(GLTCNE)]	40.48	1.49×10^4	-170.43	36.46	98.491	-0.998

Table 4
Experimental and calculated electronic excitations of S1: E/eV, oscillatory strength (f), (λ_{max} /nm) at TD-DFT/CAM-B3LYP/6-311G ++ (d, p) level.

S. No.	Excitations	E (eV)	f	λ_{max} calcd.	λ_{max} obs.	Assignment
1	111 → 112 (H ... L)	3.4480	0.0130	359.59	334	$n \rightarrow \pi^*$
2	110 → 112 (H-1 ... L)	4.5654	0.0671	271.57	259	$n \rightarrow \pi^*$
3	108 → 112 (H-3 ... L)	4.6449	0.0435	266.93		$\pi \rightarrow \pi^*$

Table 5
Experimental and calculated vibrational frequencies (cm⁻¹) of the title compound.

Observed wavenumber (cm ⁻¹)	B3LYP/6-311++G (d, p) Calculated wavenumber	Assignments
664.35	660.31	$\nu_{\text{S}} \text{C}8$
690.57	686.59	$\rho \text{CH}_2 \text{ H}46\text{--C}28\text{--H}45 + \text{H}48\text{--C}21\text{--H}47$
705.28	705.28	$\delta \text{CCC C}23\text{--C}24\text{--C}27$
751.19	756.29	$\delta \text{NCN N}4\text{--C}2\text{--N}1$
811.85	811.20	$\delta \text{CCC C}11\text{--C}8\text{--C}9 + \text{C}13\text{--C}10\text{--C}12$
882.00	870.15	$\nu_{\text{S}} \text{CNC C}16\text{--N}15\text{--C}19$
896.81	886.66	$\nu_{\text{S}} \text{C}16\text{--C}17\text{--C}18$
918.07	911.50	$\rho \text{CH}_2 \text{ H}45\text{--C}20\text{--H}46; \text{H}47\text{--C}21\text{--H}48 + \text{BC}22\text{--H}49$
949.50	923.49	$\nu_{\text{S}} \text{C}21\text{--C}22\text{--C}20$
995.59	996.19	γCH of benzene ring
1010.90	1011.20	$\nu_{\text{S}} \text{N}1\text{--C}2\text{--N}4 + \rho \text{CH}_3$
1020.58	1024.45	βCH of azabicyclo-octyl ring
1040.25	1059.37	γCH of azabicyclo-octyl ring
1087.31	1066.88	$\nu_{\text{S}} \text{SO}_2$
1160.96, 1434.64	1188.15, 1330.29	$\nu \text{C}16\text{--N}15$
1217.03	1217.15	γCH of azabicyclo-octyl ring
1229.79	1230.50	$\nu \text{C}10\text{--C}14$
1290.83	1290.86	$\tau \text{CH}_2 \text{ H}45\text{--C}20\text{--H}46; \text{H}47\text{--C}21\text{--H}48 + \gamma \text{CH C}17\text{--H}41; \text{C}18\text{--H}42; \text{C}19\text{--H}43$
1299.91	1305.29	$\tau \text{HCCH H}41\text{--C}17\text{--C}18\text{--H}42 + \gamma \text{CH C}16\text{--H}48; \text{C}20\text{--H}45; \text{C}19\text{--H}44$
1309.72	1310.85	γCH of azabicyclo-octyl ring + βNH
1345.71	1310.93	$\nu_{\text{as}} \text{SO}_2$
1596.57, 1634.79	1600.44, 1632.41	$\nu \text{C}=\text{C}$
1708.51	1745.89	$\nu \text{C}=\text{O}$
2300.87	2325.60	$\nu_{\text{S}} \text{C}\equiv\text{N N}26\equiv\text{C}25\text{--C}23 = \text{C}24\text{--C}29\equiv\text{N}30$
2201.50	2335.48	$\nu_{\text{as}} \text{C}\equiv\text{N}$
		$\text{N}30\equiv\text{C}29\text{--C}24 = \text{C}27\equiv\text{N}28 + \nu \text{C}25\equiv\text{N}26$
2170.78	2348.27	$\nu_{\text{S}} \text{C}\equiv\text{N}$
		$\text{N}30\equiv\text{C}29\text{--C}24 = \text{C}27\equiv\text{N}28 + \nu \text{C}25\equiv\text{N}26$
2837.38	3020.88	$\nu \text{C}16\text{--H}40$
2867.66	3023.88	$\nu_{\text{S}} \text{CH}_3$
2948.73	3085.94	$\nu_{\text{as}} \text{CH}_3$
2969.70	3100.43, 3090.15	νCH of azabicyclo-octyl ring
3110.89	3115.78	$\nu_{\text{as}} \text{CH}_2$ of $\text{CH}_3 \text{H}39\text{--C}14\text{--H}38$
3192.02	3178.43, 3174.71	νCH benzene
3269.66	3541.49, 3517.40	$\nu \text{NH N}1\text{--H}31, \nu \text{NH N}4\text{--H}32$

ν -stretching; β -in plane bending; δ -deformation; γ -out of plane bending; ω -wagging; τ -twisting and ρ -rocking.

$$\Delta G^* = \Delta H^* - T_m \Delta S^* \quad (14)$$

where k is the Boltzmann's constant, h is Planck's constant, and T_m is the DTA peak temperature.

The kinetic data obtained from the non-isothermal decomposition of the complexes are given in Table 3. A higher value of activation energy indicates higher thermal stability. The [(GLC)(DDQ)] complex exhibited a higher activation energy value. Therefore, E^* for the [(GLCTCNE)] complex is higher compared with the [(GLC)(DDQ)] complex, indicating the higher thermal stability of this complex.

The negative values of ΔS^* observed for the two complexes indicate that the reaction rate is slower than normal.

Correlation coefficients from the Arrhenius plots of the thermal decomposition steps were observed to be $r \sim 1$ for both cases, suggesting a good fit with the linear function and reasonable agreement between the kinetic parameters and the experimental data.

3.3. Molecular modeling studies

After conducting the experimental studies that demonstrated the nature of the interaction mechanism between GLC and TCNE, and to prove this interaction, we have conducted DFT and TD-DFT calculations. The calculations were conducted on more simplified structures, where the proton of the proton atoms bound to the carbon atoms located on either side of the nitrogen atom of the azabicyclooctyl ring of GLC was replaced by the pattern C_5N_3 (tricyanoethylene). Two possible conformers for [(GLCTCNE)] are illustrated in (Fig. 11 in the electronic supplementary materials). The energies of two [(GLCTCNE)] conformers calculated by the DFT method are -1726.780016 and -1726.671861 Hartrees for S1 and S2, respectively. From this calculation, the conformer S1 (Fig. 5) is predicted to be more stable than the other conformer.

3.3.1. UV–visible

The computation UV–Visible spectrum was studied to obtain the nature of the transitions, electronic excitation energies, and oscillatory strength by using the TD-DFT method. The calculated electronic transitions of high oscillatory strength are given in Table 4, and the simulated spectrum is shown in (Fig. 12 in the electronic supplementary materials). The calculated values of $\lambda_{\max} = 359.59$ nm, $f = 0.013$, $\lambda_{\max} = 271.57$ nm, $f = 0.0671$, $\lambda_{\max} = 266.93$ nm, and $f = 0.0435$ are in agreement with the observed electronic transitions at 334 and 259 nm, respectively. The molecular orbital coefficient analyses (Fig. 13 in the electronic supplementary materials) confirm that these electronic excitations are $n \rightarrow \pi^*$ and $\pi \rightarrow \pi^*$.

3.3.2. Vibrational assignments

The vibrational wavenumbers and the appropriate description of each normal mode were obtained using the DFT/B3LYP method employing the basis set 6–311++G (d, p) for the most stable structure, S1, which is summarized in Table 5. The fundamental modes were attributed by comparing the calculated results with the experimental values. The calculated wavenumbers were slightly higher than the values observed for the majority of the normal modes. Two factors may be responsible for the discrepancy between the experimental and calculated spectra of this compound. The first reason is due to the environment and the second reason is due to the fact that the experimental value is an anharmonic wavenumber, while the calculated value is a harmonic wavenumber. Experimental and theoretically predicted FT-IR spectra for S1 are shown in (Fig. 14 in the electronic supplementary materials).

Table 6

Experimental and calculated 1H and ^{13}C NMR chemical shifts (with respect to TMS, all values in ppm) of title compound.

Atom	Experimental	B3LYP/6311++G (d, p)
1H NMR		
H33, H34	7.74	8.03, 7.92
H31	8.10	7.96
H35, H36	7.40	7.62, 7.70
H32	6.10	5.89
H40	4.45	5.29
H43	3.56	3.89
H41	2.94	3.03
H44	3.43	2.91
H42	2.67	2.71
H37, 38, 39	2.39	2.57, 2.38, 2.34
H50	1.51	1.56
H45, 47	3.15	1.65, 2.12
H46, 48	1.12	1.61, 1.44
H49	1.40	1.43
^{13}C NMR		
C23	169.80	166.81
C2	151.90	156.04
C10	136.29	155.05
C8	144.20	145.76
C12, C13	127.40	135.08, 136.23
C9, C11	129.25	131.43, 131.11
C25	125.58	120.85
C27, 29	121.14	116.49, 115.41
C24	112.03	103.39
C16	72.11	73.05
C19	61.84	58.81
C17	52.80	55.37
C18	49.17	46.66
C22	23.99	32.16
C20, C21	30.57	31.35, 38.84
C14	21.02	21.58

3.3.2.1. C–H vibrations. The C–H stretching vibrations of azabicyclo-octyl and benzene rings are assigned in the region 3192.02 – 2969.70 cm^{-1} . The calculated C–H stretches of benzene at 3178.43 and 3174.71 cm^{-1} correspond to the observed wavenumber at 3192.02 cm^{-1} experimentally. These ν C–H vibrations also correspond to the C–H stretching vibrations for aromatic compounds ($Ar-\nu_{C-H}$) reported in the literature in the region of 3100 – 3000 cm^{-1} [69,70]. The C–H stretches of azabicyclo-octyl was observed experimentally at 2969.70 cm^{-1} . This band was assigned at 3100.43 and 3090.15 cm^{-1} in the theoretical IR spectrum.

In-plane (β) and out-of-plane (γ) C–H bending vibrations are reported in the literature in the region of 1300 – 1000 and 900 – 675 cm^{-1} , respectively [71]. The scaled theoretical values of in-plane (β) and out-of-plane (γ) C–H bending vibrations coincide well with that of experimental data, as depicted in Table 5. According to the internal coordinate system recommended by Pulay et al. [72], the calculated band at 1337.91 cm^{-1} is demonstrated by the wagging mode of the CH_2 group, and is observed at 1345.71 cm^{-1} , experimentally.

The C–H methyl group stretching vibrations are generally observed in the range 3000 – 2800 cm^{-1} [73,74]. The observed CH_3 symmetrical ν_s and asymmetrical ν_{as} stretching vibrational bands at 2867.66 and 2948.73 cm^{-1} agree with the calculated wavenumbers at 3028.16 and 3085.94 cm^{-1} . A weak band for CH_2 stretching associated with C14 as the methyl carbon atom (ν H39–C14–H38) (Fig. 5) was assigned at 3115.78 cm^{-1} in the theoretical IR spectrum, whereas this is very close to the observed experimental wavenumber at 3110.89 cm^{-1} .

3.3.2.2. N–H vibrations. The N–H stretching vibration appears as a strong band in the region around 3500 – 3300 cm^{-1} [75,76]. In this

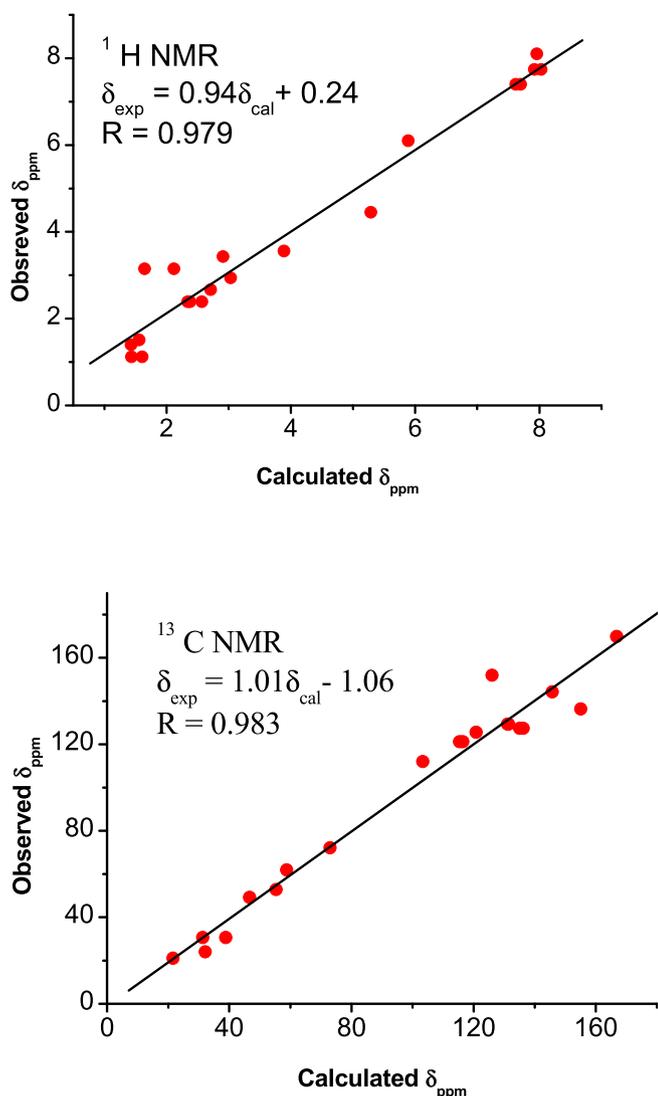


Fig. 6. Correlation graphic of calculated and experimental ¹H and ¹³C NMR of the title compound.

study, the N–H stretching band was observed in the FT-IR spectrum at 3269.66 cm⁻¹. The corresponding theoretical wavenumber for N–H stretching vibrations (ν N1–H31) and (ν N4–H32) (Fig. 5) are at 3541.17 cm⁻¹ and 3571.40 cm⁻¹, respectively, which shows a positive deviation of ~270 cm⁻¹ from the experimental value. This may be due to the presence of inter-hydrogen bonding.

3.3.2.3. S=O and C=O vibrations. In the experimental FT-IR spectrum, the symmetric and asymmetric stretching vibrations of SO₂ observed at 1160.96 and 1345.71 cm⁻¹ are in agreement with the calculated wavenumbers of the title molecule at 1310.93 and 1066.96 cm⁻¹. The C=O stretching vibration has a very intense and narrow peak in the range of 1800–1600 cm⁻¹ [77,78]. For the title molecule, the C=O stretching vibration was observed at 1708.51 cm⁻¹. This is in good agreement with the calculated value at 1745.90 cm⁻¹ in the theoretical IR spectrum.

3.3.2.4. C≡N, C–N, and N–N vibrations. The C≡N stretching frequency is localized within the tricyanoethylene group (Fig. 5). The characteristic frequency of the C≡N stretching vibration [73,79,80] falls in the region of the 2220–2240 cm⁻¹ spectral range. For the

title compound, the observed bands at 2300.87, 2201.50, and 2170.78 cm⁻¹ are due to the C≡N stretching vibration. The corresponding DFT calculations at 2325.60, 2335.48, and 2348.27 cm⁻¹, respectively yields a positive deviation according to the observed results. According to Silverstein et al. [81], the C–N absorption band occurs in the region 1382–1266 cm⁻¹. For the title molecule, the strong C–N stretching modes were observed at 1434.64 and 1160.96 cm⁻¹ in the FT-IR spectrum. These bands are in agreement with the calculated bands at 1330.26 and 1188.16 cm⁻¹. The calculated wavenumber at 1199.66 cm⁻¹ demonstrates a combination band of the N–N stretching vibration (ν N1–N15) (Fig. 5), which is also in agreement with the reported band in the literature at 1107 cm⁻¹ [82].

3.3.2.5. C=C and C–C vibrations. The ring C=C stretching vibrations usually occur in the region 1625–1430 cm⁻¹ [83]. In the present study, the C=C stretching vibrations of the aromatic ring and the tricyanoethylene (C23 = C24) (Fig. 5) were observed at 1634.79 and 1596.57 cm⁻¹, respectively, and are in good agreement with the calculated values at 1632.41 and 1600.58 cm⁻¹. The ring deformation mode generally occurs in the region around 943–923 cm⁻¹ [84]. The bands observed at 1028.16 and 811.85 cm⁻¹ are assigned to ring torsion modes, and their corresponding calculated values are 995.59 and 811.20 cm⁻¹ [85]. The mode that occurred at 1229.79 cm⁻¹ in the FT-IR spectrum is assigned to the C–C bending vibration, and the computed value is 1230.50 cm⁻¹.

3.3.2.6. C–S vibrations. The C–S stretching bands are usually observed in the range 930–670 cm⁻¹ [86,87], with a moderate intensity. For the title compound, the C–S stretching mode observed at 664.35 cm⁻¹ agrees well with the computed at 660.31 cm⁻¹. The C–S in-plane and out-of-plane bending vibration bands are expected in the regions 550–420 cm⁻¹ and 420–320 cm⁻¹, respectively [86]. In the present investigation, the C–S in-and out-of-plane bending vibrations are assigned to 424.52 and 327.42 cm⁻¹, respectively. All the C–S vibrational bands of S1 are in line with the characteristic regions and are in agreement with the computed values.

3.3.3. ¹H and ¹³C NMR

The theoretical ¹H and ¹³C NMR chemical shifts of S1 have been compared with the experimental spectra, as shown in Table 6. Chemical shifts are reported in ppm relative to TMS for ¹H and ¹³C NMR spectra. The atom statuses were numbered according to Fig. 5.

The calculated chemical shift values of 7.70, 7.92, and 2.38 ppm for the aromatic and methyl hydrogen atoms (H35,36, H33,34, H37,38, and 39) are in good agreement with the measured values (7.40, 7.72, and 2.39 ppm). The protons of the azabicyclooctyl ring are observed in the range of 1.12–4.45 ppm, while these peaks are calculated in the range of 1.43–5.29. The signals due to the hydrogen atoms H31 and H32, which bind to the nitrogen atoms, are observed at 8.10 and 6.10 ppm, whereas these are calculated at 7.96 and 5.89 ppm in the theoretical ¹H NMR spectrum. Aromatic carbon signals are between 100 and 150 ppm in organic molecules [88,89]. The signals due to aromatic carbons C8, C9, C11, C12, C13, and C10 are observed at 144.20, 129.59, 127.40, and 136.29 ppm, respectively, in DFT calculations. These signals are predicted at 145.76, 131.43, 135.08, and 155.05 ppm. The signal due to the carbon which binds to oxygen is observed at 151.90 ppm, while it is calculated at 156.04 ppm in the theoretical ¹³C NMR spectrum. The signals at 169.80, 112.03, 125.58, and 121.14 ppm due to carbons C23, C24, C25, C27, and C29 are in agreement with the calculated values at 166.81, 103.39, 120.85, 116.49, and 115.41 ppm respectively. The other carbon atoms of the azabicyclooctyl ring are

observed in the range of 30.57–72.11 ppm, which is consistent with the predicted ^{13}C NMR spectrum. The relation between the experimental ^1H and ^{13}C NMR (δ_{exp}) and calculated (δ_{calc}) chemical shifts is generally linear and described by the following equation [90]:

$$\delta_{\text{exp}} = a + b \delta_{\text{calc}} \quad (15)$$

The slope and intercept at the origin of the least squares correlation were used to predict chemical shifts, and the linear correlation coefficient (R) was used to verify the accuracy and agreement between experimental and theoretical data. In this study, the correlation coefficients for the chemical shifts of the proton and carbon were 0.979 and 0.983, respectively. This proves an agreement between the experimental data and their calculated data (Fig. 6).

4. Conclusion

The formation of GLC charge-transfer complexes with both acceptors DDQ and TCNE was confirmed in solution and in the solid state. In solution, the formation of CT complexes was visualized by UV–vis spectroscopy. The appearance of absorbing bands at 266 nm for (GLC–DDQ) and 259 nm for (GLC–TCNE) confirms the formation of new species.

The stoichiometry of the formed complexes determined by photometric titration was 1:1. The calculated stability constants of the two complexes at different temperatures were used to determine the thermodynamic parameters, based on whether the reactions were exothermic ($\Delta H^\circ < 0$) and spontaneous ($\Delta G^\circ < 0$).

The UV–vis spectra were used to determine the oscillator strength (f), transition dipole moment (μ_{EN}), and ionization potential (I_p).

The LOD and LOQ values indicated that the proposed methods can be used to successfully determine GLC in pharmaceutical formulations.

Characterization of the solid-state complexes by FT-IR, ^1H NMR, and ^{13}C NMR confirms the existence of a $\pi \rightarrow \pi^*$ interaction associated with the migration of the GLC proton to the DDQ acceptor for the complex [(GLC)(DDQ)], and a covalent interaction between GLC and TCNE. Changes in the thermal profiles and melting points on the DSC thermograms of the complexes versus the free reagents indicated the formation of new interactions between the donor and the acceptors.

The thermogravimetric analysis (TGA/DTA) showed the degradation steps of the free reagents and the complexes. The decomposition data allowed us to calculate the kinetic parameters (ΔG^* , ΔH^* , and ΔS^*) using the Coats-Redfern method.

Density functional theory (DFT) studies confirmed the mode of interaction between the GLC and the TCNE by comparing the theoretical results obtained with the experimental data. Harmonic vibration frequencies, and ^1H NMR and ^{13}C NMR chemical shifts were obtained by the DFT/B3LYP methods using a 6–311++G (d, p) basis set, in accordance with the experimental results. The theoretical UV–visible spectrum of the compound and the electronic properties, such as the HOMO and LUMO energies, were realized using the TD-DFT approach with CAM-B3LYP and a 6–311++G (d, p) basis set, and were in good agreement with the theoretical and experimental UV–visible data found.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data related to this article can be found at <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.07.074>.

References

- [1] A.M.A. Adam, M.S. Refat, J. Mol. Liq. 209 (2015) 33–41.
- [2] A. Amer, M. Abounassif, H. AlRabiah, G. Abdel-Haiz Mostafa, Trop. J. Pharmaceut. Res. 15 (2016) 995–1001.
- [3] A. Al-Badr, G.A.H. Mostafa, Trop. J. Pharmaceut. Res. 12 (2013) 1057–1063.
- [4] T.S. Belal, D.S. El-Kafrawy, M.S. Mahrous, M.M. Abdel-Khalek, A.H. Abo-Gharam, Spectrochim. Acta, Part A 115 (2016) 47–53.
- [5] A. Dozal, H. Keyzer, H.K. Kim, W.W. Wang, Int. J. Antimicrob. Agents 14 (2000) 261–265.
- [6] M. Pandeewaran, E.H. El-Mossalamy, E.H. Elango, Int. J. Chem. Kinet. 41 (2009) 787–799.
- [7] A. Korolkovas, Essentials of Medical Chemistry, second ed., Wiley, New York, 1998.
- [8] M. Pandeewaran, K.P. Elango, Spectrochim. Acta, Part A 75 (2010) 1462–1469.
- [9] S. Tunç, O. Duman, B.K. Bozoğlan, J. Lumin. 140 (2013) 87–94.
- [10] M. Saravanabhavan, K. Sathya, V.G. Puranik, M. Sekar, Spectrochim. Acta, Part A 118 (2014) 399–406.
- [11] S. Tunç, A. Çetinkaya, O. Duman, J. Photochem. Photobiol., B 120 (2013) 59–65.
- [12] O. Duman, S. Tunç, B. Kanci Bozoğlan, J. Fluoresc. 23 (2013) 659–669.
- [13] B. Kanci Bozoğlan, S. Tunç, O. Duman, J. Lumin. 155 (2014) 198–204.
- [14] British Pharmacopoeia, Monograph: Medicinal and Pharmaceutical Substances, Medicines & Health Products Regulatory Agency, UK, 2013, pp. 1022–1023.
- [15] S. Baba, S. Nakagawa, K. Takebe, Y. Goto, H. Maezawa, R. Takeda, Clin. Exp. Immunol. 118 (2009) 51–94.
- [16] D.B. Campbell, P.I. Adriaenssens, Y.W. Hopkins, B. Gordon, J.R.B. Williams, A review, R. Soc. Med. Int. Congr. Symp. 20 (1980) 71–82.
- [17] L.L. Chen, F. Yu, T.S. Zeng, Y.F. Liao, Y.M. Li, H.C. Ding, Eur. J. Pharmacol. 659 (2011) 296–301.
- [18] A.D.B. Harrower, Diabetes Res. Clin. Pract. 14 (1991) 65–67.
- [19] F.A.M. Al-Omary, Glucalazine, Profiles of Drug Substances, Excipients, and Related Methodology, Elsevier Inc, 2017, pp. 126–184.
- [20] C.S. Winters, P. York, P. Timmins, Eur. J. Pharmaceut. Sci. 5 (1997) 209–214.
- [21] J.R. Moyano, M.J. Arias-Blanco, J.M. Ginés, F. Giordano, Int. J. Pharm. 148 (1997) 211–217.
- [22] J.R. Moyano, M.J. Arias-Blanco, J.M. Ginés, F. Giordano, Int. J. Pharm. 157 (1997) 239–243.
- [23] M.J. Arias-Blanco, J.R. Moyano, J.I. P. Martinez, J.M. Gines, J. Pharmaceut. Biomed. Anal. 18 (1998) 275–279.
- [24] Y. Ozkan, T. Atay, N. Dikmen, A. Isimer, H.Y. Aboul-Enein, Pharm. Acta Helv. 74 (2000) 365–370.
- [25] M. Barzegar-Jalali, H. Valizadeh, M.R. Siahni Shadbad, K. Adibkia, G. Mohammadi, A. Farahani, Z. Arash, A. Nokhodchi, Powder Technol. 197 (2010) 150–158.
- [26] S.B.G. Basiaga, D.S. Hage, J. Chromatogr. B 878 (2010) 3193–3197.
- [27] R. Matsuda, J. Anguizola, K.S. Joseph, D.S. Hage, Anal. Bioanal. Chem. 401 (2011) 2811–2819.
- [28] Y. Yao, W.W. Han, Y. Zhou, Z.S. Li, Q. Li, X.Y. Chen, D. F. Zhong, Eur. J. Med. Chem. 44 (2009) 854–861.
- [29] S.K. Mastan, K.E. Kumar, Int. J. Diabetes Mellit. 2 (2010) 56–60.
- [30] H. Banu, N. Renuka, G. Vasanthakumar, Biochimie 93 (2011) 1028–1036.
- [31] C. M. Sultanpur, S. Satyanarayana, N. S. Reddy, K. E. Kumar, S. Kumar, J. Young Pharm. 2 (2010) 152–155.
- [32] H. Yao, J. Feng, Q. Zheng, Y. Wei, S. Wang, W. Feng, Life Sci. 161 (2016) 60–68.
- [33] G.G. Mohamed, S.M. Abdallah, M.M.I. Nassar, M.A. Zayed, Arab. J. Chem. 2 (2009) 109–117.
- [34] B.K. Sharma, S.A. Iqbal, O. Prakash, Chem. Mater. Res. 3 (2013) 18–27.
- [35] M.G. Abd El-Wahed, S.M. El-Megharbel, M.Y. El-Sayed, Y.M. Zahran, M.S. Refat, M.A. Al-Omar, A.M. Naglah, Russ. J. Gen. Chem. 86 (2016) 391–399.
- [36] M. Shukla, N. Srivastava, S. Saha, J. Mol. Struct. 1021 (2012) 153; M. Shukla, N. Srivastava, S. Saha, J. Mol. Struct. 1021 (2012) 153–157.
- [37] M. Ting, N.J.S. Peters, J. Phys. Chem. A 113 (2009) 11316–11317.
- [38] M.S. Refat, H.A. Saad, A.M.A. Adam, J. Mol. Struct. 995 (2011) 116–124.
- [39] E.M. Nour, S.Y. Alqaradawi, A. Mostafa, E. Shams, H.S. Bazzi, J. Mol. Struct. 980 (2010) 218–224.
- [40] L. Brault, E. Migianu, A. Néguesque, E. Battaglia, D. Bagrel, G. Kirsch, J. Med. Chem. 40 (2005) 757–763.
- [41] E.M. Nour, M.S. Refat, J. Mol. Struct. 994 (2011) 289–294.
- [42] M.S. Refat, A. Elfalaky, E. Elesh, J. Mol. Struct. 990 (2011) 217–226.
- [43] D.A. Jose, A.D. Shukla, G. Ramakrishna, D.K. Palit, H.N. Ghosh, A. Das, J. Phys. Chem. B 111 (2007) 9078–9087.
- [44] A.S. Al-Attas, M.M. Habeeb, D.S. Al-Raimi, J. Mol. Struct. 928 (2009) 158–170.
- [45] A.A. Fakhro, H.S. Bazzi, A. Mostafa, L. Shahada, Synthesis, spectroscopic and thermal structural investigations of the charge–transfer complexes formed in the reaction of 2-methylpiperidine with σ - and π -acceptors, Spectrochim. Acta, Part A 75 (2010) 134–141.
- [46] S. Sadeghi, E. Karimi, Chem. Pharm. Bull. 54 (2006) 1107–1112.
- [47] F.L. Zhao, B.Z. Xu, Z.Q. Zhang, S.Y. Tong, J. Pharmaceut. Biomed. Anal. 21 (1999) 355–360.
- [48] A.S. Amin, A.M. El-Beshbeshy, Microchim. Acta 137 (2001) 63–69.
- [49] International Conference on Harmonization of Technical Requirements for

- Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonisation Tripartite Guideline, Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology: Q2 (R1), Complementary Guideline on Methodology Dated 06 November 1996, London, incorporated in November 2005.
- [50] D.A. Skoog, Principle of Instrumental Analysis, fifth ed., Saunders College Publishing, New York, 1992.
- [51] A. Mostafa, H.S. Bazzi, Spectrochim. Acta, Part A 79 (2011) 1613–1620.
- [52] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Montgomery Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J.M. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, O. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox, Gaussian 09, Revision A.1, Gaussian Inc., Wallingford CT, 2009.
- [53] R. Dennington, T. Keith, J. Millam, Shawnee Mission KS, GaussView, Version 5, Semichem Inc., 2009.
- [54] R. Ditchfield, J. Chem. Phys. 56 (1972) 5688–5691.
- [55] M. Belfaragui, A. Seridi, J.Y. Winum, M. Abdaoui, M. Kadri, Spectrochim. Acta, Part A 108 (2013) 55–61.
- [56] H.A. Benesi, J.H. Hildebrand, J. Am. Chem. Soc. 71 (1949) 2703–2707.
- [57] M.V. Rekharsky, Y. Inoue, Chem. Rev. 98 (1998) 1875–1917.
- [58] Y. Inoue, T. Hakushi, Y. Liu, L.H. Tong, B.J. Shen, D.S. Jin, J. Am. Chem. Soc. 115 (1993) 475–481.
- [59] H. Tsubomura, R.P. Lang, J. Am. Chem. Soc. 83 (1961) 2085–2092.
- [60] R. Rathone, S.V. Lindeman, J.K. Kochi, J. Am. Chem. Soc. 119 (1997) 9393–9404.
- [61] G. Aloisi, S. Pignataro, J. Chem. Soc., Faraday Trans. 69 (1973) 534–539.
- [62] M.H. Irving, T.S. Freiser, I.U.P.A.C. West, Compendium of Analytical Nomenclature Definitive Rules, Pergamum Press, Oxford, 1981.
- [63] M.S. Refat, J. Mol. Struct. 985 (2011) 380–390.
- [64] G.G. Mohamed, S.M. Khalil, M.A. Zayed, M. Abd El-Hamid El-Shall, J. Pharmaceut. Biomed. Anal. 28 (2002) 1127–1133.
- [65] A.S. Amin, M.E. Moustafa, Y.M. Issa, Microchem. J. 50 (1994) 6–13.
- [66] I. Natori, S. Natori, H. Sekikawa, K. Ogino, J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed. 48 (2009) 342–350.
- [67] http://www.nmrdb.org/new_predictor/index.shtml?v=v2.17.5.
- [68] A.W. Coats, J.P. Redfern, Nature 201 (1964) 68–69.
- [69] R.M. Silverstein, F.X. Webster, Spectrometric Identification of Organic Compounds, sixth ed., Jon Wiley Sons Inc, New York, 1963, pp. 72–108.
- [70] J.B. Lambert, H.F. Shurvell, Verbit Lawrence, R.G. Cooker, G.H. Stout, Organic Structural Analysis, 2009, p. 235.
- [71] R.M. Silverstein, F.X. Webster, Spectrometric Identification of Organic Compounds, sixth ed., Jon Wiley Sons Inc, New York, 1963, pp. 215–274.
- [72] G. Fogarasi Pulay, F. Pang, J.E. Boggs, J. Am. Chem. Soc. 101 (1979) 2550–2560.
- [73] F.R. Dollish, W.G. Fateley, F.F. Bentely, Characteristic Raman Frequencies on Organic Compounds, John Wiley, New York, 1997.
- [74] R.M. Silverstein, G. Clayton Bassler, T.C. Morrill, Spectrometric Identification of Organic Compounds, John Wiley, New York, 1991.
- [75] M.T. Güllüoğlu, Y. Erdoğan, Ş. Yurdakul, J. Mol. Struct. 834 (2007) 540–547.
- [76] Y. Erdoğan, M.T. Güllüoğlu, Ş. Yurdakul, J. Mol. Struct. 889 (2008) 361–370.
- [77] G. Varsanyi, Vibrational Spectra of Benzene Derivatives, Academic Press, New York, 1969.
- [78] G. Socrates, Infrared and Raman Characteristic Group Wave Numbers – Tables and Charts, third ed., John Wiley and sons, New York, 2001.
- [79] D.L. Vein, N.B. Colthup, W.G. Fateley, J.G. Grasselli, The Handbook of Infrared and Raman Characteristic Frequencies of Organic Molecules, Academic Press Inc, San Diego, CA, 1991.
- [80] L.J. Bellamy, The Infrared Spectra of Complex Molecules, Wiley, New York, 1975.
- [81] M. Rogozerova, G. Keresztury, B. Jordanova, Spectrochim. Acta, Part A 61 (2005) 1661–1670.
- [82] R.M. Silverstein, F.X. Webster, Spectrometric Identification of Organic Compounds, sixth ed., Jon Wiley Sons Inc, New York, 1963, pp. 72–108.
- [83] A. Teimouri, A.N. Chermahini, K. Taban, H.A. Dabbagh, Spectrochim. Acta, Part A 72 (2009) 369–377.
- [84] B. Karthikeyan, Spectrochim. Acta, Part A 64 (2006) 1083–1087.
- [85] C. Sridevi, G. Velraj, J. Mol. Struct. 1019 (2012) 50–60.
- [86] G. Socrates, Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies-tables and Charts, third ed., Wiley, Chichester, 2001.
- [87] N.B. Colthup, L.H. Daly, S.E. Wiberly, Introduction to Infrared and Raman Spectroscopy, third ed., Academic Press, Boston, MA, 1990.
- [88] K. Pihlaja, E. Kleinpeter, Carbon-13 Chemical Shifts in Structural and Stereochemical Analysis, VCH Publishers, Deerfield Beach, 1994.
- [89] H.O. Kalinowski, S. Berger, S. Braun, Carbon-13 NMR Spectroscopy, John Wiley & Sons, Chichester, 1988.
- [90] P. Barczynski, A. Komasa, M. Ratajczak-Sitarz, A. Katrusiak, J. Koput, Z. Dega-Szafran, M. Szafra, J. Mol. Struct. 984 (2010) 359–370.



UV–Vis, FTIR, ^1H , ^{13}C NMR spectra and thermal studies of charge transfer complexes formed in the reaction of Gliclazide with π - and σ -electron acceptors

Sara Soltani^a, Pierre Magri^b, Marek Rogalski^b, Mekki Kadri^{a,*}

^a Laboratoire de Chimie Physique, Université 08 Mai 45, BP401, Guelma 24000, Algeria

^b Laboratoire de Chimie et de Physique Approches Multi-échelles des Milieux Complexes, Université de Lorraine, 1 Boulevard Arago, Technopole, 57070 Metz, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 17 April 2018

Received in revised form 28 June 2018

Accepted 8 July 2018

Available online 10 July 2018

Keywords:

Complex

Charge transfer

Gliclazide

Picric acid

Iodine

Spectrophotometric determination

ABSTRACT

Charge transfer interactions (CT) between a gliclazide (GLC) donor and a picric acid (PA) π acceptor or iodine σ acceptor, were studied in a chloroform solution and in the solid state. UV–vis spectroscopy elucidated the formation of the complexes, and allowed determination of the stoichiometry, stability constants (K), and thermodynamic quantities (ΔG° , ΔH° , and ΔS°), and spectroscopic properties such as the molar extinction coefficient (ϵ_{CT}), oscillator strength (f), transition dipole moment (μ_{EN}), and ionization potential (I_p). Beer's law was obeyed over the 2–8 and 4–12 $\mu\text{g mL}^{-1}$ concentration ranges for GLC with PA (method A) and I_2 (method B), respectively, with correlation coefficients of 0.9986 and 0.9989. The limits of detection (LOD) and limits of quantification (LOQ) have also been reported.

The 1:1 stoichiometric CT complexes were synthesized and characterized by FTIR, ^1H , and ^{13}C NMR spectroscopy. The results indicated a favorable proton migration from PA to the donor molecule, and an interaction between the NH of GLC and iodine. Thermogravimetric analysis techniques (TGA/DTA) and differential scanning calorimetry (DSC) were used to determine the thermal stability of the synthesized CT complex. The kinetic parameters (ΔG^* , ΔH^* , and ΔS^*) were calculated from thermal decomposition data using the Coats-Redfern method.

© 2018 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Gliclazide, (1-(Hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-[(4-methylphenyl)sulfonyl] urea), (GLC), [1], (Fig. 1), is a second-generation sulfonylurea derivative widely used to treat non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). The drugs in this class act by stimulating the secretion of insulin from pancreatic β cells [2]. They differ in dose, rate of absorption, duration of action, route of elimination, and binding site on the target receptor for pancreatic β cells [3]. GLC has antioxidant properties, and may reduce the harmful consequences of oxidative stress in diabetic patients [4]. It also has a low incidence of severe hypoglycemia and other hemobiological effects [5]. It is administered orally and has a duration of action from 12 to 24 h. Due to its shorter duration of action compared with chlorpropamide or glibenclamide, it may be more appropriate for elderly patients who are prone to hypoglycemia with longer-acting sulfonylureas [6].

GLC has been the subject of numerous studies on its reactivity with different molecules such as macromolecules (cyclodextrins and polymers) [7–12], proteins and enzymes [13–17], drug molecules [18, 19], and metal ions [20–22]. All these studies confirmed that GLC is donor

molecule with a high propensity to forming hydrogen bonding. The chemistry of strong interaction between drug molecules and selected organics (charge transfer (TC), proton transfer (PT) and hydrogen bonding) attracted growing attention for several reasons. At first, these interactions may lead to formation of stable complexes that may be useful in pharmacology either for the drug molecule vectorization either as drug combination with new pharmaceutical properties [23]. Next, studies of physical, chemical and thermodynamic properties of these interactions give a deeper insight into the mechanism of pharmacological drug activity [24–29]. Therefore, the fundamental studies of CT, PT and hydrogen bonding interactions are important not only for the chemistry, but also for biology and pharmacology.

In the present study interactions of GLC with acceptor molecules were considered. This case is particularly interesting because GLC displays several interaction sites and may interact with two donor molecules. Concerning GLC, no study on the CT interaction was reported up to the present day in the literature in spite of the fact that CT complexes of donor molecules containing nitrogen, sulfur and oxygen attracted growing attention recently [30–42].

The term charge transfer complex (CTC) was first established by Mulliken [43, 44] and widely discussed by Foster [45]. Mulliken [46, 47] demonstrated that CT interactions in a molecular complex consisting of an electron donor (D) and an electron acceptor

* Corresponding author.

E-mail address: mekkadri@gmail.com (M. Kadri).

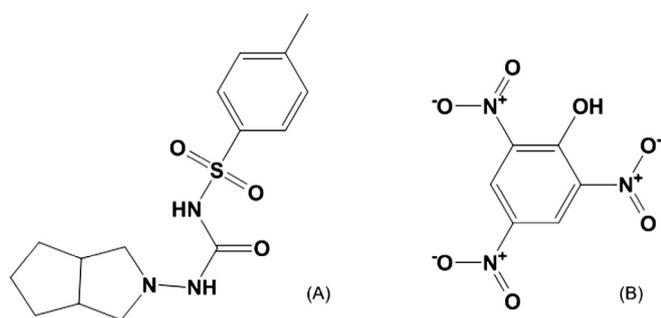


Fig. 1. Chemical structure of (A) glioclazide and (B) picric acid.

(A) involve resonance with a HOMO-D CT to LUMO-A. CT complexation is of great importance in addition, substitution, condensation, and biochemical reactions, and biological systems [48–50]. In addition, CT has been applied to electrically conductive materials, nonlinear optical materials, photocatalysts, microemulsions, dendrimers, surface chemistry, organic semiconductors, solar energy storage, and redox process studies [51–56].

In this study CT complexes of GLC donor with two different acceptors (PA - π acceptor, and I_2 - σ acceptor) were synthesized.

Next, complexes were analyzed with the view to establishing the complex stoichiometry, stability constants, molar extinction coefficients, and thermodynamic quantities (ΔG° , ΔH° , and ΔS°), and spectroscopic properties such as the molar extinction coefficient (ϵ_{CT}), oscillator force (f), transition dipole moment (μ_{EN}), and ionization potential (I_p). The limits of detection (LOD) and quantification (LOQ) have been reported according to the guidelines of the International Conference on Harmonization (ICH) [66].

The solid state complexes were characterized by UV-vis, FTIR, 1H , and ^{13}C NMR spectroscopy, and by thermal analysis (TGA/DTA and DSC).

2. Experimental

2.1. Materials and Instrumentation

GLC (1-(Hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1H)-yl)-3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]urea), PA, and I_2 were obtained from Aldrich Chemical Co. and were used without modification. Spectroscopic-grade solvents (methanol and chloroform) were purchased from Fluka or ProLabo.

The electronic absorption spectra were recorded between 600 and 200 nm using a Jasco UV-530 spectrophotometer equipped with a Jasco EHC-477S thermostat (± 0.1 °C) with 1 cm quartz cells.

The FTIR spectra of the reactants and the formed complexes were recorded using KBr pellets in a Spectrum One Perkin Elmer FTIR.

The 1H and ^{13}C NMR spectra were collected on a Bruker Advance spectrometer operating at 400 MHz. The measurements were performed at room temperature using DMSO d_6 (dimethylsulfoxide, d_6) as solvent and TMS (tetramethylsilane) as an internal reference.

Differential scanning calorimetry (DSC) was performed using a DSC Q2000 V24.10 Build 122 instrument, between 25 and 275 °C with a heating rate of 10 °C min^{-1} .

The TGA/DTA thermograms were detected using a TGA Q500 V20.13 Build 39 instrument, from 0 to 600 °C with a heating rate of 10 °C min^{-1} .

2.2. General Analytical Procedures

2.2.1. Photometric Titration

In order to determine the stoichiometry of the complexes, photometric titration measurements were taken for the reactions between the GLC donor and each of the acceptors, PA and I_2 , at 25 °C according to the method described in the literature [57, 58]. The measurements were obtained by keeping the concentration of the GLC donor constant

and modifying that of the acceptors over a wide range, where the molar ratio of donor:acceptor varied from 1:0.25 to 1:4. The absorbances of the CT complexes were measured at 281 nm and 293 nm for GLC-PA and GLC- I_2 , respectively. Stoichiometry was determined by plotting absorbance as a function of molar ratio.

2.2.2. Construction of Calibration Curves

Equivalent aliquots of standard GLC (2–8 $\mu g mL^{-1}$ for GLC-PA (method A) and 4–12 $\mu g mL^{-1}$ for GLC- I_2 (method B)) were transferred into two separate series of calibrated 3 mL vials. For each series, 1 mL of 0.1% PA or I_2 was added to each vial. The test vials were swirled for 5 min and the solutions were filled to the mark with chloroform. The absorbances were measured at 281 nm and 293 nm for GLC-PA and GLC- I_2 , respectively.

2.3. Preparation of Solid Complexes

Equimolar amounts of the donor and acceptor were separately dissolved in the minimum volume of a mixed methanol/chloroform mixture (1:9, v/v). The mixture was stirred continuously for 24 h at room temperature. After a slow evaporation, the colored solid complexes were washed with a small amount of solvent, dried under vacuum, and stored on anhydrous calcium chloride.

3. Results and Discussion

3.1. Liquid State Analyses

3.1.1. Electronic Spectra

The spectrophotometric visualization of the interaction of GLC with each acceptor was studied in chloroform solution at 25 °C in the range 220–600 nm. The progressive addition of the acceptor to the donor solution caused changes in the spectra and batho- or hypsochromic displacements (increases in the intensity of the absorption band or appearance of a new band in the region where neither the acceptor nor the donor absorbs) that are characteristic of the formation of CT complexes were observed [59].

Fig. 2 shows the electronic absorption spectra of GLC in chloroform with various concentrations of PA. With the addition of PA, we observed the appearance of a new band at 281 nm with an increase in the absorbance at 334 nm.

Similarly, Fig. 3 shows the changes to the donor spectra in chloroform solution as a function of the gradual addition of an iodine solution. We observed the appearance of a new absorption band at 293 nm.

These results indicate the formation of CT complexes between the GLC molecule and each of the acceptors (PA and I_2). The stoichiometry determined by photometric titration at 281 nm for GLC-PA and 293 nm for GLC- I_2 , showed that the donor:acceptor molar ratio was 1:1 (Fig. 1 in the electronic Supplementary materials). These results were also supported by the FTIR, 1H NMR, ^{13}C NMR, and thermal analysis results to confirm the formation of [(GLC) $^+$ (PA) $^-$] and [(GLC) $_2$ I_2^+] $_3^-$ complexes.

3.1.2. Determination of Complex Stability Constants

The Benesi-Hildebrand equation (Eq. (1)) [60] was used to calculate the stability constants (K) and molar extinction coefficients (ϵ_{CT}) for the two complexes in chloroform at 25 °C:

$$\frac{C_a^0 C_d^0}{Abs} = \frac{1}{K \epsilon_{CT}} + \frac{C_d^0}{\epsilon_{CT}} \quad (1)$$

where C_a and C_d are the initial concentrations of the acceptors (PA and I_2) and the donor (GLC), respectively. Abs is the absorbance of the donor-acceptor mixture at the wavelength λ_{CT} (281 nm for GLC-PA and 293 nm for GLC- I_2).

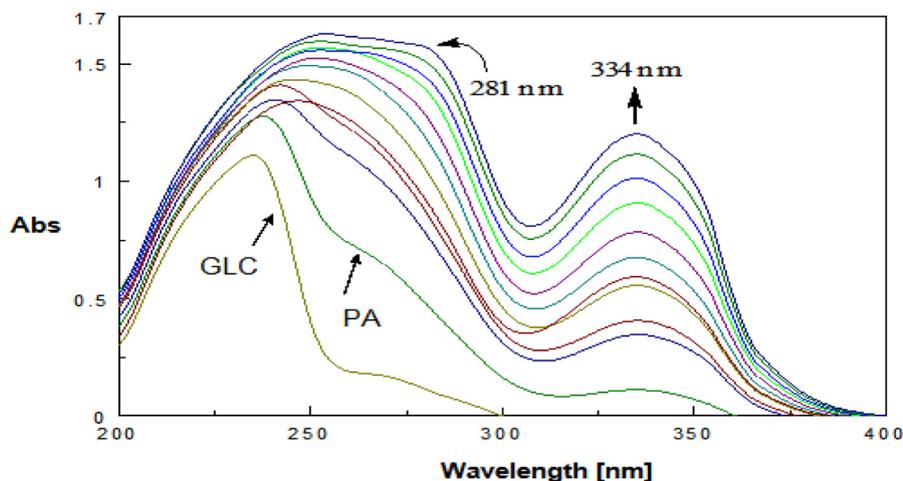


Fig. 2. Absorption spectra of GLC (10^{-4} M) in chloroform with various concentrations of PA.

Eq. (1) is valid under the condition $C_d \gg C_a$, where $C_a C_d / \text{Abs}$ values for the 1:1 CT complex were plotted against the corresponding C_d values. Straight lines were obtained with a slope of $1/\epsilon_{CT}$ and an intercept of $1/K\epsilon_{CT}$, as shown in Fig. 2 in the electronic Supplementary materials. The values of K_{CT} and ϵ_{CT} associated with the CT complexes are given in Table 1.

3.1.3. Determination of the Thermodynamic Parameters of the CT Complexes

Evaluation of the stability constants K of the complexes at four different temperatures (288, 293, 298, and 303 K) allowed determination of the thermodynamic parameters (ΔH° , ΔS°) using the van't Hoff equation [61, 62] in terms of $\ln K$ as a function of $1/T$ (Eq. (2)).

$$\ln K = -\frac{\Delta H^\circ}{RT} + \frac{\Delta S^\circ}{R} \quad (2)$$

The plot of $\ln K$ versus $1/T$ for the two CT complexes of GLC with PA or iodine is shown in Fig. 3 in the electronic Supplementary materials. The linear plots had correlation coefficients exceeding 0.97. The enthalpies and entropies of the complexes were determined from the slopes and intercepts, respectively.

The free energy changes (ΔG°) were calculated according to the equation:

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ = -RT \ln K \quad (3)$$

where ΔG° is the free energy change of the CT complexes, R is the gas constant ($8.314 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$), and T is the ambient temperature in Kelvin. The obtained results are listed in Table 2.

The values of the thermodynamic parameters listed in Table 2 show that the CT reactions were exothermic and all thermodynamically favorable (spontaneous $\Delta G^\circ < 0$).

The high values of free enthalpies, and therefore stability constants, indicate that the interactions between the GLC donor and the acceptors (PA, I_2) are strong.

3.1.4. Determination of Spectroscopic and Physical Data

Analysis of spectrophotometric spectra allows the determination of some spectroscopic and physical parameters that characterize the CT phenomena such as the oscillator strength (f), transition dipole moment (μ_{EN}), and ionization potential (I_p).

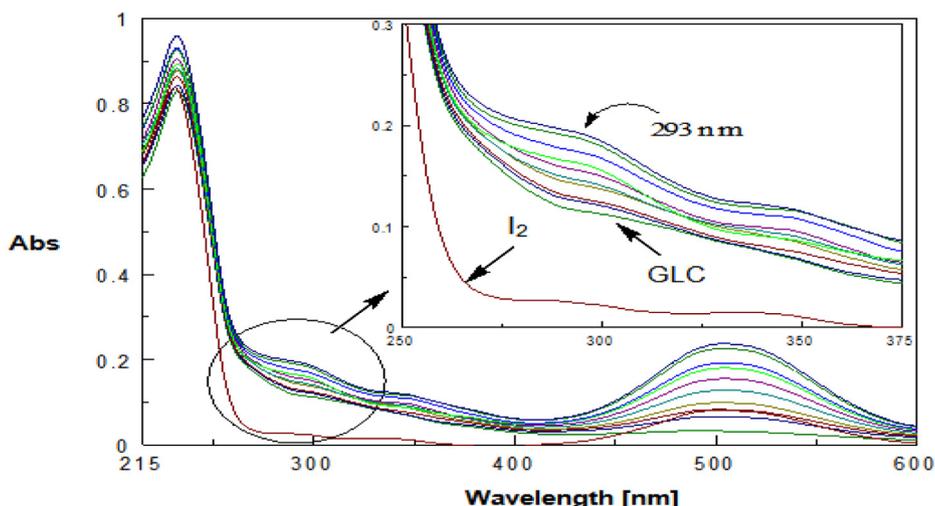


Fig. 3. Absorption spectra of GLC (10^{-4} M) in chloroform with various concentrations of I_2 .

Table 1
Stability constants (K) and molar extinction coefficients (ϵ_{CT}) of CT complexes of GLC at different temperatures.

Temperature (°C)	K		ϵ_{CT}	
	[(GLC)(PA)]	[(GLC) ₂ I ⁺] ⁻ ·I ₃ ⁻	[(GLC)(PA)]	[(GLC) ₂ I ⁺] ⁻ ·I ₃ ⁻
15	1.25×10^4	1.77×10^4	1.88×10^4	1.21×10^4
20	1.05×10^4	1.46×10^4	2.54×10^4	1.43×10^4
25	8.86×10^3	1.20×10^4	2.86×10^4	1.70×10^4
30	6.91×10^3	8.50×10^3	3.84×10^4	2.46×10^4

3.1.4.1. *Determination of Oscillator Strength (f)*. The oscillator strength (f) is estimated from the basic formula [63]:

$$f = 4.32 \times 10^{-9} \int \epsilon d\nu \quad (4)$$

where $\int \epsilon d\nu$ is the area under the curve of the molar extinction coefficient of the absorption band in question versus frequency. As a first approximation:

$$f = 4.32 \times 10^{-9} \epsilon_{CT} \Delta\nu_{1/2} \quad (5)$$

where ϵ_{CT} is the maximum molar extinction coefficient of the band, and $\Delta\nu_{1/2}$ is the half-bandwidth in cm^{-1} (i.e., the bandwidth at half of the maximum extinction coefficient).

The calculated oscillator strength values (Table 3) indicate a strong interaction between the GLC donor and acceptors (PA or I₂) with relatively high probabilities of CT transitions. This is also supported by the relatively large amount of heat formation.

3.1.4.2. *Determination of Transition Dipole Moment (μ_{EN})*. The transition dipole moment (μ_{EN}) of each complex was calculated from Eq. (6) [64]:

$$\mu_{EN} = 0.0952 [\epsilon_{CT} \Delta\nu_{1/2} / \Delta\nu]^{1/2} \quad (6)$$

where $\Delta\nu \approx \nu_{CT}$ at ϵ_{CT} and μ_{EN} is defined as $-e \int \Psi_{ex} \sum_i r_i \Psi_g d\tau$.

3.1.4.3. *Determination of the Ionization Potential (I_p) of the Donor*. The ionization potential (I_p) of the GLC donor in each complex was calculated using the empirical equation derived by Aloisi and Pignataro, and shown in Eq. (7) [65]:

$$I_p \text{ (eV)} = 5.76 + 1.53 \times 10^{-4} \nu_{CT} \quad (7)$$

where ν_{CT} is the wavenumber in cm^{-1} that corresponds to the CT band formed from the donor-acceptor interaction. The electron-donating power of a donor molecule is measured by its ionization potential, which is the energy required to remove an electron from the highest occupied molecular orbital.

The calculated oscillator strengths, transition dipole moments, and ionization potentials for both complexes are summarized in Table 3.

3.1.5. Linearity

By using the above procedure, linear regression equations were obtained. The regression plots showed that the analytical response of the two methods was linearly dependent on the concentration of GLC

Table 2
Thermodynamic parameters of CT complexes of GLC at 25 °C.

	[(GLC) ⁺ (PA) ⁻]	[(GLC) ₂ I ⁺] ⁻ ·I ₃ ⁻
ΔH° (kJ mol ⁻¹)	-35.65	-28.96
ΔS° (J mol ⁻¹ K ⁻¹)	-42.11	-21.91
ΔC° (kJ mol ⁻¹)	-23.12	-22.42

Table 3
Spectrophotometric data of the GLC CT complexes.

Complex	λ_{CT} (nm)	ϵ_{CT}	f	μ_{EN}	I_p
[(GLC) ⁺ (PA) ⁻]	281	2.97×10^4	1.07×10^2	23,20	11.20
[(GLC) ₂ I ⁺] ⁻ ·I ₃ ⁻	293	2.38×10^4	44.7	20,77	11.01

over the ranges cited in (Table 1 in the electronic Supplementary materials). Linear regression analysis of the data gave the following equations. For method A, $Y = 0.00208X - 0.00204$, $R = 0.9998$, and for method B, $Y = 0.00229X - 0.0023$, $R = 0.9993$ (where Y is the absorbance, X is the concentration of the drug ($\mu\text{g mL}^{-1}$), and R is the correlation coefficient).

3.1.6. Limits of Detection and Quantification

The limits of detection (LOD) and limits of quantification (LOQ) were according to the guidelines of the International Conference on Harmonization (ICH) [66]. LOD and LOQ were calculated using the following equations [67]:

$$\text{LOD} = 3.3 \times S/b \quad (8)$$

$$\text{LOQ} = 10 \times S/b \quad (9)$$

where S is the standard deviation of the intercept of the regression line and b is the slope of the calibration curve [67].

The LOD and LOQ values obtained and shown in Table 1 in the electronic Supplementary materials are relatively low, indicating a high measurement sensitivity of GLC using the proposed methods.

3.2. Solid State Analyses

3.2.1. IR Spectra

The experimental infrared spectra of GLC and its corresponding complexes, [(GLC)⁺(PA)⁻] and [(GLC)₂I⁺]⁻·I₃⁻ are shown in Fig. 4 in the electronic Supplementary materials. The principal absorption band assignments in the infrared spectra are reported in Table 4. Donor interaction with each of the acceptors is evidenced by the presence of their main infrared bands in the spectra of the resulting complexes. Comparing the spectra of the free reactants, the GLC donor, and the PA acceptor (I₂ has no infrared activity) with the spectra of their corresponding complexes (Fig. 4 in the electronic Supplementary materials), enabled the detection of changes in the frequency and/or intensity of the bands following formation of the complexes.

While most of the bands in the FTIR spectrum corresponding to the acceptor (PA) in the complex [(GLC)⁺(PA)⁻] (Fig. 4C in the electronic Supplementary materials) were blue shifted, the band of donor (GLC) were red shifted [23]. The band at 3416.2 cm^{-1} , corresponding to OH in the GLC, disappeared in the complex due to the proton transfer to NH of the donor [68] and formation of a hydrogen bond. This bond corresponds to the new band occurring at 2678.05 cm^{-1} corresponded to this bonding [69–72]. An important red shift of the NH band ($3273.47 \rightarrow 3337.76 \text{ cm}^{-1}$) as well as an intensity attenuation occurring after complexation indicates that NH moiety is involved in the formation of the complex through $\text{H}_2\text{N}^+ - \text{H} \cdots \text{O}^-$ interaction [71, 73]. Moreover, the bands of vibration of the $\nu_a \text{ NO}_2$ acceptor (PA) occurring at (1341.88 , and 1147 cm^{-1}), and of the $\delta \text{ NO}_2$ at 728.59 cm^{-1} were shifted in the [(GLC)⁺(PA)⁻] donor-acceptor complex to (1350.64 , 1158.52), and 744.84 cm^{-1} respectively. The reduction of vibrations may be attributed to an enhanced electronic density in the nitro moiety [23].

The reaction of GLC with iodine, a σ acceptor, is characterized by the vibrational changes shown in Fig. 4D in the electronic Supplementary materials and Table 4. There is a significant hypsochromic displacement of the stretching vibration of NH to 200 cm^{-1} , following the donor-

Table 4
Characteristic infrared frequencies (cm^{-1}) and assignments for GLC, PA, $[(\text{GLC})^+(\text{PA})^-]$, and $[(\text{GLC})_2\text{I}^+]\text{I}_3^-$.

GLC	PA	$[(\text{GLC})^+(\text{PA})^-]$	$[(\text{GLC})_2\text{I}^+]\text{I}_3^-$	Assignments
–	3102.35 s	–	–	$\nu(\text{O}—\text{H})$
3273.47 s	–	3337.76 m	3049.42 m	$\delta_{\text{def}}(\text{N}—\text{H})$
1596.43 s	–	1554.83 w	1596.70 m	
2950.04 s	2870.10 w	2969.95 s	2950.04 s	$\nu_s(\text{C}—\text{H}) + \nu_{\text{as}}(\text{C}—\text{H})$ aromatic rings
1288.73 w	1259.43 w	1230.55 m	1231.65 w	
–	–	–	2679.07 br, w	NH...I
–	–	2678.05 br, w	–	O...H
–	1632.16 vs	–	–	$\nu_{\text{as}}\text{NO}_2$
–	1607.75 vs	–	–	
1436.05 br, s	–	1427.71 s	1448.28 br, s	$\nu_s(\text{C}—\text{N}) + \nu_{\text{as}}(\text{C}—\text{N})$
1352.95 s	–	1350.71 s	1339.68 s	
–	1527.23 vs	–	–	δ CH deformation
–	1430.92 s	–	–	
1711.27 vs	–	1739.78 vs	1731.81 vs, br	$\nu(\text{C}=\text{O})$
1164.25 vs	–	1158.52 w	1164.25 vs	$\nu(\text{S}=\text{O})$
–	1341.88 ms	1350.64 ms	–	$\nu_a\text{NO}_2$
–	1147.37 ms	1158.52 m	–	
–	1147.37 s	1132.03 s	–	CH in plane bending
–	1086.40 s	1079.42 s	–	
–	831.95 w	925.15 w	–	C—H out plane bending
–	783.01 m	788.60 m	–	
–	728.59 s	744.84 w	–	δ NO_2 scissoring
–	703.74 m	704.63 vs	–	ω NO_2
–	–	–	–	
–	540.03 w	–	–	O—H out plane bending
–	–	–	–	
–	524.06 w	–	–	C— NO_2 in plane bending
–	–	–	–	

s, strong; w, weak; m, medium; vs very strong; br, broad.

acceptor interaction. Conversely, the appearance of a new band at $2700\text{--}2500\text{ cm}^{-1}$ with an average intensity suggests the possibility of hydrogen bonding most likely with iodine [69], according to the mode $(\text{NH}\dots\text{I}^+)$ [74].

3.2.2. ^1H and ^{13}C NMR

The GLC molecule possesses two NH groups that may be involved in donor-acceptor interactions. As GLC is asymmetric, it is useful to determine which of the two is more favorable in a 1:1 stoichiometric reaction. Electronic and steric factors will affect which group is more favorable, and this was determined by ^1H and ^{13}C NMR.

To investigate the changes occurring during the complexation reactions, the ^1H and ^{13}C NMR chemical shifts (δ ppm) of the free GLC donor and those of PA are presented in Fig. 5 in the electronic Supplementary materials [1, 75, 76].

The chemical shifts of the $\text{SO}_2\text{--NH--CO}$ and CO--NH--N protons in GLC and the OH in PA were at 6.4, 8.8, and 11.94 ppm, respectively.

Interestingly, the $[(\text{GLC})^+(\text{PA})^-]$ complex spectrum showed a new signal at 2.67 ppm. This signal corresponds to two protons and does not exist in the spectra of the free reactants (Fig. 6A in the electronic Supplementary materials). Furthermore, the proton signals of the OH in PA and CO--NH--N in GLC were absent. These results suggest a proton transfer from the acceptor to the donor at the level of CO--NH--N . In addition, the formation of $\text{CO--NH}_2^+-\text{N}$ (Formula 1, Fig. 4) led to the displacement of the chemical shift of the $\text{SO}_2\text{--NH--CO}$ proton to 7.26 ppm.

Proton transfer during the complexation reaction results in modifications to the areas surrounding reaction sites of the donor and the acceptor. ^{13}C NMR enabled determination of these changes. The NH-linked carbon appeared in the spectrum of the complex at 152.32 ppm and in the spectrum of the free donor at 160.76 ppm. Similarly, the OH-linked carbon of PA in the spectrum of the complex appeared at 153.2 ppm, whereas in the spectrum of the free acceptor it appeared at 151.56 ppm (Fig. 6B in the electronic Supplementary materials).

GLC also reacts with iodine as a σ acceptor, and the interaction sites are different from those described above. In the $[(\text{GLC})_2\text{I}^+]\text{I}_3^-$ spectrum,

the CO--NH--N proton remained unchanged, but that of the $\text{SO}_2\text{--NH--CO}$ group had a new signal at 4.68 ppm and had been displaced to the weaker field due to its interaction with the iodine atom $\text{NH}\dots\text{I}^+$ (Fig. 7A in the electronic Supplementary materials). The interaction of iodine with the molecule of the donor elucidated by ^1H NMR corroborated the FTIR results (Formula 2, Fig. 4).

The ^{13}C NMR spectrum of the complex showed that the $\text{NH}\dots\text{I}^+$ interaction had affected the neighboring $\text{C}=\text{O}$ carbon, appearing at 151.56 ppm, while appearing at 152.32 ppm for the free donor. The change in the environment led to the displacement of all other donor carbon signals (Fig. 7B in the electronic Supplementary materials).

The other carbon signals are in accordance with the proposed molecular structures of these complexes.

From the results, mechanisms were proposed for the GLC reactions with PA and I_2 , and these are shown in Fig. 4.

3.2.3. DSC Measurements

DSC analysis was used to compare the thermal behaviors of the free donor and acceptor with those of their corresponding CT complexes. The DSC thermogram of a molecule has characteristic points depending on temperature. When a donor and an acceptor associate to form a CT complex, a shift, disappearance of characteristic peaks of the free molecules, or appearance of new signals is observed.

Fig. 5 shows the thermograms of the donor, acceptors, and their complexes. The endothermic peaks at 170 $^\circ\text{C}$, 113.62 $^\circ\text{C}$, and 122.09 $^\circ\text{C}$ correspond to the melting points of GLC, PA, and I_2 , respectively. It is important to note that the thermal profiles of the complexes are different to those of the free reactants. We observed a change in the characteristic melting points of the complexes (101.40 $^\circ\text{C}$ for $[(\text{GLC})^+(\text{PA})^-]$ and 137.94 $^\circ\text{C}$ for $[(\text{GLC})_2\text{I}^+]\text{I}_3^-$). This confirms the formation of new interactions between the donor and the acceptors.

3.2.4. TGA/DTA Measurements

Fig. 6 shows the thermogravimetric analysis (TGA/TDA) of the donor, acceptors, and CT complexes performed by increasing the temperature with a heating rate of 10 $^\circ\text{C min}^{-1}$ over the temperature

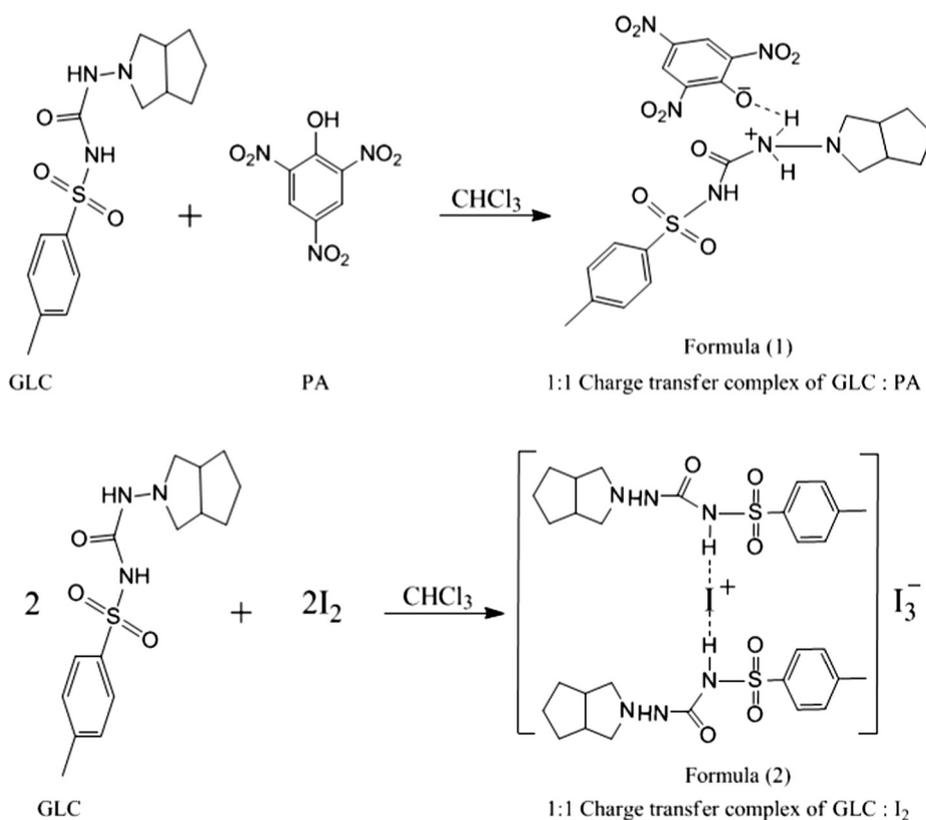


Fig. 4. Proposed mechanisms for the reaction of GLC with PA and I₂.

range of 25–600 °C. The masses used were 2.80, 4.28, 5.09, 4.24, and 13.68 mg for GLC, PA, I₂, [(GLC)⁺(PA)⁻], and [(GLC)₂I⁺]₃⁻, respectively.

Fig. 6D shows the decomposition of the complex [(GLC)⁺(PA)⁻] which takes place in two main steps: the first between 150 and 200 °C, which is characterized by endothermic peaks at 176.52 °C and 194.95 °C, and the second between 200 and 450 °C, which has a peak 241.69 °C. The first step of decomposition is attributed to the degradation of the acceptor and the evaporation of H₂, O₂ and 2NO₂, with a 21.97% reduction in weight, close to the calculated value of 22.80%. In the second step, GLC decomposed (obs = 26.64%, calc = 28.23%) through the elimination of 6.5H₂, 3NH₃, SO₂, and CO. The carbon atom residue formed does not undergo decomposition due to the lack of necessary oxygen.

The proposed mechanism for the thermal decomposition of this complex is illustrated as follows:

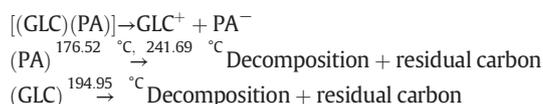
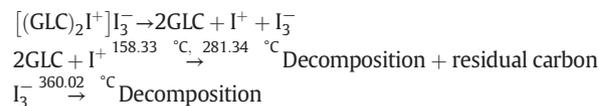


Fig. 6E shows the TGA/TDA thermogram of the [(GLC)₂I⁺]₃⁻ complex. Decomposition occurs with a mass loss over three stages between 70 and 200 °C, 200 and 300 °C, and 300 and 450 °C corresponding to endothermic peaks at 158.33 °C, 281.34 °C, and 360.02 °C, respectively. The first two steps showed a total mass reduction of 54.11%, corresponding to the loss of two molecules of GLC and one iodine atom, and the liberation of 2SO₂, 2CO, 2CH₃, 6C₂H₂, 6NH₃, and 10CH₂ with some remaining carbon atom residue. The calculated mass reduction was 54.05%. The third step of decomposition may be the loss of I₃⁻ with a mass reduction of 30.45% (the calculated value is 31.05%).

In summary, the thermal decomposition of [(GLC)₂I⁺]₃⁻ can be proposed by the following mechanism:



3.2.5. Kinetic Parameters

In recent years there has been an increased interest in the rate-dependent parameters of solid-state non-isothermal decomposition reactions by analysis of the TGA curves.

These parameters are generally represented by the activation energy (E*), the enthalpy of activation (ΔH*), the entropy of activation (ΔS*), and the free energy of activation (ΔG*), as well as the frequency factor (Z). The parameters were evaluated graphically (Fig. 8 in the electronic supplementary materials) using the Coats-Redfern relationship [77]:

$$\ln \left[\frac{-\ln(1-\alpha)}{T^2} \right] = \ln \left(\frac{ZR}{\varphi E} \right) - \frac{E}{RT} \quad (10)$$

where α is the fraction of the sample decomposed at time t, φ is the linear heating rate, T is the derivative peak temperature, R is the gas constant, and E* is the activation energy. A plot of the left side versus 1/T gives a slope for the evaluation of the activation energy E* in kJ mol⁻¹. The Z (s⁻¹) value was calculated from the intercept (Fig. 8 in the electronic Supplementary materials). The other kinetic parameters, ΔH*, ΔS* and ΔG* were computed using the following relationships:

$$\Delta S^* = R \ln (Z h / k T_m) \quad (11)$$

$$\Delta H^* = E - R T_m \quad (12)$$

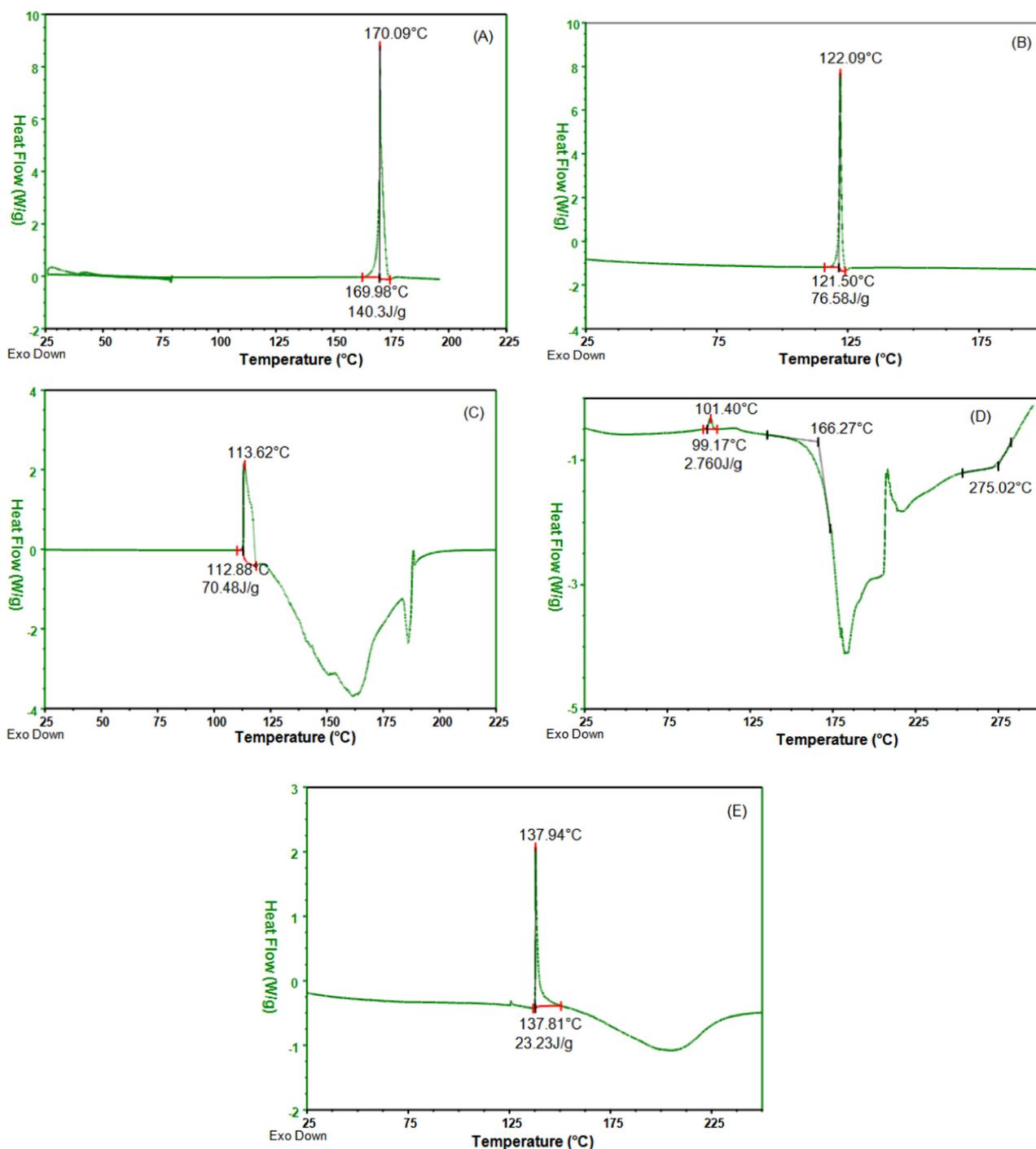


Fig. 5. DSC thermograms of (A) GLC; (B) PA; (C) I₂; (D) [(GLC)⁺(PA)⁻]; and (E) [(GLC)₂I⁺]I₃⁻.

$$\Delta G^* = \Delta H^* - T_m \Delta S^* \quad (13)$$

where k is the Boltzmann's constant, h is Planck's constant, and T_m is the DTA peak temperature.

The kinetic data obtained from the non-isothermal decomposition of the complexes are given in Table 5. A higher value of activation energy indicates higher thermal stability. The [(GLC)⁺(PA)⁻] complex exhibited a higher activation energy value. Therefore, E^* for the [(GLC)⁺(PA)⁻] complex is higher compared with the [(GLC)₂I⁺]I₃⁻ complex, indicating the higher thermal stability of this complex.

The negative values of ΔS^* observed for the two complexes indicate that the reaction rate is slower than normal.

Correlation coefficients from the Arrhenius plots of the thermal decomposition steps were observed to be $r \sim 1$ for both cases, suggesting a good fit with the linear function and reasonable agreement between the kinetic parameters and the experimental data.

4. Conclusion

The formation of charge transfer complexes between GLC (donor) and PA (π acceptor) or iodine (σ acceptor) in chloroform solutions was studied. It was established that the 1:1 [(GLC)₂I⁺]I₃⁻ and [(GLC)⁺(PA)⁻] complexes were formed. The stability constants of the complexation reactions were determined and the reaction thermodynamic parameters

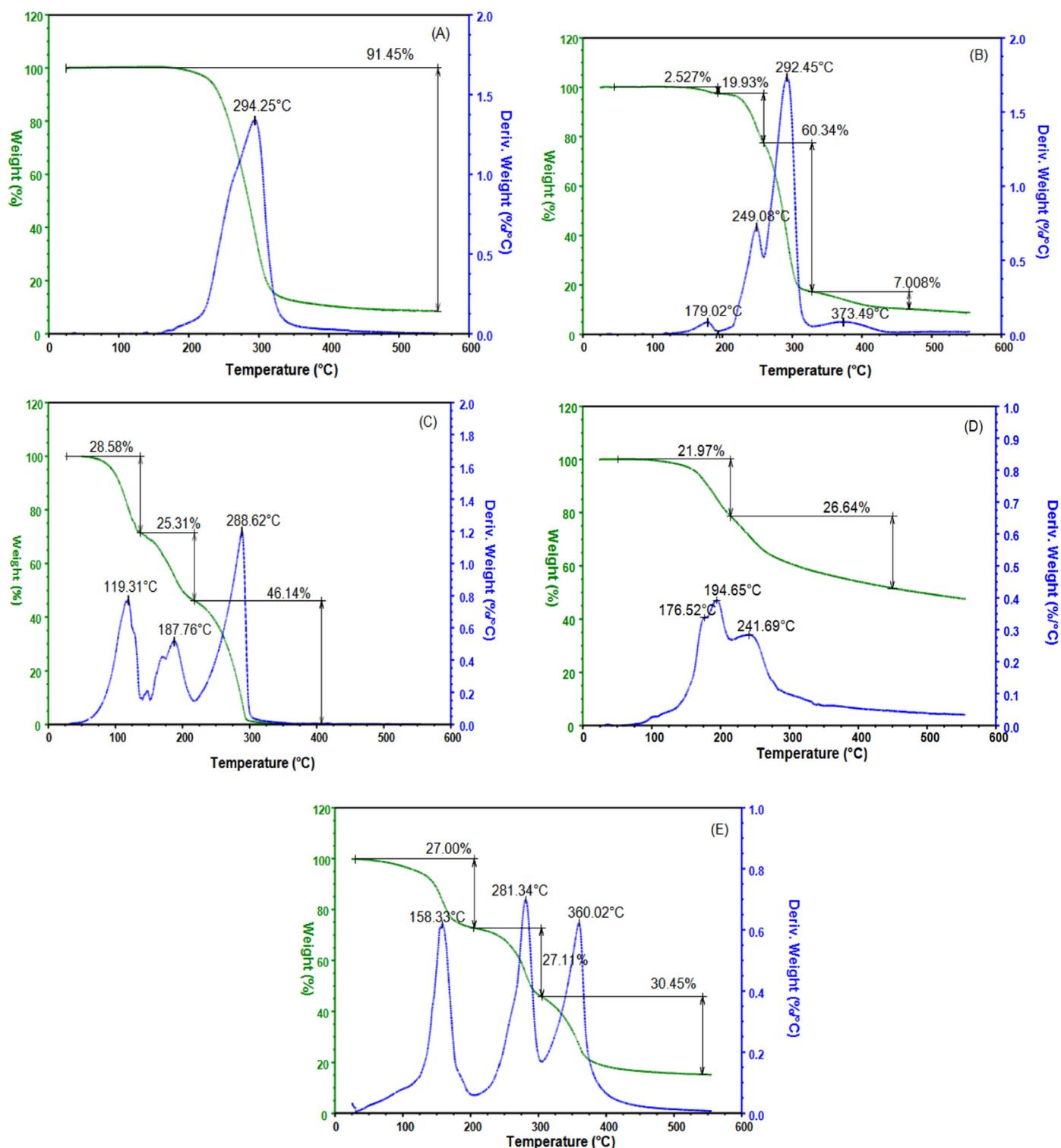


Fig. 6. Thermograms (TGA/TDA) of (A) GLC; (B) l_2 ; (C) PA; (D) $[(GLC)^+(PA)^-]$; and (E) $[(GLC)_2I^+]\cdot I_3^-$.

$(\Delta H^\circ, \Delta S^\circ$ and $\Delta G^\circ)$ were determined. FTIR, 1H RMN, ^{13}C RMN as well as UV–vis spectra confirmed the occurrence of the charge transfer interaction. The proton migration from PA to GLC as well as formation of the

hydrogen bond ($NH_2^+ \cdots O^-$) was observed in the case of reaction leading to the $[(GLC)^+(PA)^-]$ complex. In the case of the $[(GLC)_2I^+]\cdot I_3^-$ the hydrogen bonding $\cdots(NH \cdots I)$ was observed.

Table 5

Kinetic parameters of $[(GLC)^+(PA)^-]$ and $[(GLC)_2I^+]\cdot I_3^-$ CT complexes.

Complex	E (kJ mol ⁻¹)	Z (s ⁻¹)	ΔS (J mol ⁻¹ K ⁻¹)	ΔH (kJ mol ⁻¹)	ΔG (kJ mol ⁻¹)	R
$[(GLC)^+(PA)^-]$	33.18	6086.06	-176.12	29.30	111.66	-0.998
$[(GLC)_2I^+]\cdot I_3^-$	22.11	294.08	-202.71	17.50	129.87	-0.997

The DSC thermal curve of the $[(\text{GLC})^+(\text{PA})^-]$ and the $[(\text{GLC})_2\text{I}^+]\cdot\text{I}_3^-$ complexes display one melting point at about 101 °C and 137.9 °C respectively with a low melting enthalpy. Thermal curves of pure components and of the complex differ in a very significant way, but these differences cannot be explained on the base of calorimetric results only.

Changes in the thermal profiles and melting points on the DSC thermograms of the complexes versus the free reagents indicated the formation of new interactions between the donor and the acceptors.

The thermogravimetric analysis (TGA/DTA) showed the degradation steps of the free reagents and the complexes. The decomposition data allowed us to calculate the kinetic parameters (ΔG^* , ΔH^* , and ΔS^*) using the Coats-Redfern method.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.saa.2018.07.026>.

References

- [1] British Pharmacopoeia, Monograph: Medicinal and Pharmaceutical Substances, Vols. I and II, Medicines & Health Products Regulatory Agency, UK, 2013 1022–1023.
- [2] S. Baba, Clin. Eva. 11 (1983) 51–94.
- [3] D.B. Campbell, P.I. Adriaenssens, Y.W. Hopkins, B. Gordon, J.R.B. Williams, A review, Royal Soc. Med. Int. Congr. Symp. 20 (1980) 71–82.
- [4] L.L. Chen, F. Yu, T.S. Zeng, Y.F. Liao, Y.M. Li, H.C. Ding, Eur. J. Pharmacol. 659 (2011) 296–301.
- [5] A.D. Harrower, Diabetes Res. Clin. Pract. 14 (1991) 65–68.
- [6] F.A.M. Al-Omary, Gliclazide, Profiles of Drug Substances, Excipients, and Related Methodology, Elsevier Inc., 2017 126–184.
- [7] C.S. Winters, P. York, P. Timmins, Eur. J. Pharm. Sci. 5 (1997) 209–214.
- [8] J.R. Moyano, M.J. Arias-Blanco, J.M. Ginés, F. Giordano, Int. J. Pharm. 148 (1997) 211–217.
- [9] J.R. Moyano, M.J. Arias-Blanco, J.M. Ginés, F. Giordano, Int. J. Pharm. 157 (1997) 239–243.
- [10] M.J. Arias-Blanco, J.R. Moyano, J.I. Perez-Martinez, J.M. Gines, J. Pharm. Biomed. Anal. 18 (1998) 275–279.
- [11] Y. Ozkan, T. Atay, N. Dikmen, A. Isimer, H.Y. Aboul-Enein, Pharm. Acta Helv. 74 (2000) 365–370.
- [12] M. Barzegar-Jalali, H. Valizadeh, M.R. Siahi Shadbad, K. Adibkia, G. Mohammadi, A. Farahani, Z. Arash, A. Nokhodchi, Powder Technol. 197 (2010) 150–158.
- [13] S.B.G. Basiaga, D.S. Hage, J. Chromatogr. B 878 (2010) 3193–3197.
- [14] R. Matsuda, J. Anguizola, K.S. Joseph, D.S. Hage, Anal. Bioanal. Chem. 401 (2011) 2811–2819.
- [15] Y. Yao, W.W. Han, Y. Zhou, Z.S. Li, Q. Li, X.Y. Chen, D.F. Zhong, Eur. J. Med. Chem. 44 (2009) 854–861.
- [16] S.K. Mastan, K.E. Kumar, Int. J. Diabetes Mellit. 2 (2010) 56–60.
- [17] H. Banu, N. Renuka, G. Vasanthakumar, Biochimie 93 (2011) 1028–1036.
- [18] C.M. Sultanpur, S. Satyanarayana, N.S. Reddy, K.E. Kumar, S. Kumar, J. Young Pharm. 2 (2010) 152–155.
- [19] H. Yao, J. Feng, Q. Zheng, Y. Wei, S. Wang, W. Feng, W. Life Sci. 161 (2016) 60–68.
- [20] G.G. Mohamed, S.M. Abdallah, M.M.I. Nassar, M.A. Zayed, Arab. J. Chem. 2 (2009) 109–117.
- [21] B.K. Sharma, S.A. Iqbal, O. Prakash, Chem Mater. Res. 3 (2013) 18–27.
- [22] M.G. Abd El-Wahed, S.M. El-Megharbel, M.Y. El-Sayed, Y.M. Zahran, M.S. Refat, M.A. Al-Omar, A.M. Naglah, Russ. J. Gen. Chem. 86 (2016) 391–399.
- [23] A.M.A. Adam, M.S. Refat, H.A. Saad, M.S. Hegab, J. Mol. Struct. 216 (2016) 192–208.
- [24] J. Feng, H. Zhong, B.D. Xuebau, Zir. Kexu. 27 (1991) 691.
- [25] K. Sharma, S.P. Sharma, S.C. Lahiri, Spectrochim. Acta A 92 (2012) 212–224.
- [26] A.S. Datta, S.B. Chattaraj, A. Chakraborty, S.C. Lahiri, Spectrochim. Acta A 146 (2015) 119–128.
- [27] D.K. Kuila, S.C. Lahiri, J. Indian Chem. Soc. 87 (2010) 557–572.
- [28] D.K. Kuila, S.C. Lahiri, J. Solut. Chem. 41 (2012) 36–52.
- [29] S.B. Chattaraj, K. Sharma, A. Chakraborty, S.C. Lahiri, Spectrochim. Acta A 95 (2012) 637–647.
- [30] M. Shukla, N. Srivastava, S. Saha, J. Mol. Struct. 1021 (2012) 153–157.
- [31] M. Ting, N.J.S. Peters, J. Phys. Chem. A 113 (2009) 11316–11317.
- [32] M.S. Refat, H.A. Saad, A.M.A. Adam, J. Mol. Struct. 995 (2011) 116–124.
- [33] E.M. Nour, S.Y. Alqaradawi, A. Mostafa, E. Shams, H.S. Bazzi, J. Mol. Struct. 980 (2010) 218–224.
- [34] L. Brault, E. Migianu, J. Med. Chem. 40 (2005) 757–763.
- [35] E.M. Nour, M.S. Refat, J. Mol. Struct. 994 (2011) 289–294.
- [36] M.S. Refat, A. Elfalaky, E. Elesh, J. Mol. Struct. 990 (2011) 217–226.
- [37] D.A. Jose, A.D. Shukla, G. Ramakrishna, D.K. Palit, H.N. Ghosh, A. Das, J. Phys. Chem. B 111 (2007) 9078–9087.
- [38] A.S. Al-Attas, M.M. Habeeb, D.S. Al-Raimi, J. Mol. Struct. 928 (2009) 158–170.
- [39] A.A. Fakhro, H.S. Bazzi, A. Mostafa, L. Shahada, Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc. 75 (2010) 134–141.
- [40] S. Sadeghi, E. Karimi, Chem. Pharm. Bull. 54 (2006) 1107–1112.
- [41] F.L. Zhao, B.Z. Xu, Z.Q. Zhang, S.Y. Tong, J. Pharm. Biomed. Anal. 21 (1999) 355–360.
- [42] A.S. Amin, A.M. El-Beshbeshy, Microchim. Acta 137 (2001) 63–69.
- [43] R.S. Mulliken, J. Am. Chem. Soc. 72 (1950) 4493–4503.
- [44] R.S. Mulliken, W.B. Pearson, Molecular Complexes, Wiley Publishers, New York, 1969.
- [45] R. Foster, Charge Transfer Complexes, Academic Press, London, 1969.
- [46] R.S. Mulliken, J. Am. Chem. Soc. 74 (1952) 811–824.
- [47] R.S. Mulliken, J. Phys. Chem. 56 (1952) 801–822.
- [48] T. Roy, K. Datta, M.K. Nayek, A.K. Mukharjee, M. Banerjee, B.K. Seal, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 (1999) 2219–2223.
- [49] D.K. Roy, A. Saha, A.K. Mukherjee, Spectrochim. Acta A 61 (2005) 2017–2022.
- [50] A.M. Sliifkin, Charge-Transfer Interaction of Biomolecules, Academic Press, New York, 1971.
- [51] F. Yakuphanoglu, M. Arslan, Solid State Commun. 132 (2004) 229–234.
- [52] F. Yakuphanoglu, M. Arslan, Opt. Mater. 27 (2004) 29–37.
- [53] F. Yakuphanoglu, M. Arslan, M. Kucukislamoglu, M. Zengin, Sol. Energy 79 (2005) 96–100.
- [54] S.M. Andrade, S.M.B. Costa, R.J. Pansu, J. Colloid Interface Sci. 226 (2000) 260–268.
- [55] R. Jakubiak, Z. Bao, L. Rothberg, Synth. Met. 114 (2000) 61–64.
- [56] A. Eychmuller, A.L. Rogach, Pure Appl. Chem. 72 (2000) 179–188.
- [57] D.A. Skoog, Principle of Instrumental Analysis, fifth ed. Saunders College Publishing, New York, 1992.
- [58] A. Mostafa, H.S. Bazzi, Spectrochim. Acta A 79 (2011) 1613–1620.
- [59] M. Belfaragui, A. Seridi, J.Y. Winum, M. Abdaoui, M. Kadri, Spectrochim. Acta A 108 (2013) 55–61.
- [60] H.A. Benesi, J.H. Hildebrand, J. Am. Chem. Soc. 71 (1949) 2703–2707.
- [61] M.V. Rekharsky, Y. Inoue, Chem. Rev. 98 (1998) 1875–1918.
- [62] Y. Inoue, T. Hakushi, Y. Liu, L.H. Tong, B.J. Shen, D.S. Jin, J. Am. Chem. Soc. 115 (1993) 475–481.
- [63] H. Tsubomura, R.P. Lang, J. Am. Chem. Soc. 83 (1961) 2085–2092.
- [64] R. Rathone, S.V. Lindeman, J.K. Kochi, J. Am. Chem. Soc. 119 (1997) 9393–9404.
- [65] G. Aloisi, S. Pignataro, J. Chem. Soc. Faraday Trans. 69 (1972) 534–539.
- [66] International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonisation Tripartite Guideline, Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology: Q2 (R1), London, Incorporated in November 2005.
- [67] M.H. Irving, H. Freiser, T.S. West, IUPAC Compendium of Analytical Nomenclature Definitive Rules, Pergamon Press, Oxford, 1981.
- [68] A.M.A. Adam, M.S. Refat, J. Mol. Struct. 219 (2016) 377–389.
- [69] L.J. Bellamy, The Infrared Spectra of Complex Molecules, Chapman & Hall, London, 1975.
- [70] A.M.A. Adam, Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc. 104 (2013) 1–13.
- [71] A.M.A. Adam, M.S. Refat, H.A. Saad, M.S. Hegab, J. Mol. Struct. 1102 (2015) 170–185.
- [72] A.M.A. Adam, Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc. 127 (2014) 107–114.
- [73] A.M.A. Adam, M.S. Refat, H.A. Saad, C. R. Chim. 18 (2015) 914–933.
- [74] M.S. Refat, W.F. El-Hawary, M.A.A. Moussa, Spectrochim. Acta A 78 (2011) 1356–1363.
- [75] M. Balci, Basic ^1H - and ^{13}C -NMR Spectroscopy, first ed. Elsevier, 2005.
- [76] M.S. Refat, H.A. Saad, A.M.A. Adam, Russ. J. Gen. Chem. 84 (2014) 1417–1428.
- [77] A.W. Coats, J.P. Redfern, Nature 201 (1964) 68–69.