

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

M/684.766
540.908

Mémoire du Projet de fin d'étude

2^{ème} Année Master

Université 08 Mai 1945 Guelma

Faculté: Science et Technologie



Département : Génie des Procédés

Spécialité : Génie chimique

Présenté par :

SIAFA Mouhssen

**Mise en évidence des complexes d'inclusion de
Diméthylamino-4-benzal-p-toluidine par la β -
cyclodextrine**

Sous la Direction de :
BADI Sonia

Juin 2012

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

Mémoire du Projet de fin d'étude

2^{ème} Année master



Département : Génie des Procédés

Spécialité : Génie chimique

Présenté par : *SIAFA Mouhssen*

=====

Mise en évidence du complexe d'inclusion De
Diméthylamino-4-benzal p-toluidine par La β - cyclodextrines

=====

Sous la Direction de :

M^{me}: BADI Sonia

Juin 2012



Remerciements

Avant tout, je veux remercier notre dieu Allah le tout puissant De nous avoir donné la foi, la force et le courage. Nos remerciements vont aussi à nos parents qui ont marqué notre succès avec leur présence et leur patience.

A travers ce modeste travail je veux remercier vivement notre encadreur Madame Badi sounia pour s'aide, ses conseils, s'encouragement et ses critiques constructives qui nous ont beaucoup aide à parfaire ce travail et mieux éclairer nos perspectives. Nous lui sommes reconnaissants particulièrement pour la confiance qu'elle m'a donnée et la disponibilité qu'elle nous a accordée.

A mon père et ma mère, mes frères et mes sœurs.

A tous les enseignants de la filière Génie chimique.

A tous le personnel du département de Génie des procédés.

Enfin, a toutes les personnes ayant contribué de près ou de loin a accomplir ce travail.

SIAFA MOUHSEN





Dédicace

Je dédis ce modeste travail à deux personnes qui sont les proches au monde qui nous ont comblées de leurs affections

A ma mère qui a toujours soutenue depuis mon premier pas jusqu'à ce jour et qui a toujours su trouvé les mots qu'il fallait pour m'encourager

A mon père qui a tout fait pour que je ne manque de rien

A mes frères et sœurs qui n'ont pas cessés de m'aimer

A tous mes enseignants qui ont contribués à mon étude du bas âge jusqu'aujourd'hui.

A toute la famille SIATA

A mes amis : KATIA, MAYA, PILA, NICOLE, AROUNA, RIBIKA, ROUBI, TAKWA, DORSAF, RACHIDA, MAYSSA, NASSIRA, A MIRA

A mes collègues CHERJF, BRAHIM, ISSAM, KASSI

POUR LE PERSONNE QUI JAMAIS JE L'OBLIER YASSER

A toutes les personnes qui m'ont aidée de près et de loin

MOHSSEN



Chapitre II : Les cyclodextrines

tableau 01 : Caractéristiques physico-chimiques des cyclodextrines natives	Page 17
tableau 02 : solubilité de les cyclodextrines dans quelques solvants	Page 19
tableau 03 : dérivés des cyclodextrines	Page 21

Chapitre III : Résultats et discussion

tableau 04 : les solutions préparées pour la détermination de la stœchiométrie	Page 32
tableau 05 : Les concentrations utilisées pour déterminer la constante de stabilité.	Page 34

Liste des figures

Chapitre I : les imines

- Schéma 01** : synthèse des 1,4- diaryl 2 Page 07
- Figure 01** : structure chimique des imines Page 07
- Figure 02** : structure chimique des imines cyclique. Page 08
- Schéma 02** : Mécanisme réactionnel global d'hydrolyse des imines Page 10
- Figure 03** : structure chimique de N-benzylideneanilines Page 12

Chapitre II : les cyclodextrines

- Figure 04** : structure générales des cyclodextrines naturelles Page 14
- Figure 05** : production de cyclodextrine Page 15
- Figure 06** : Structure de cyclodextrines Page 16
- Figure 07** : structure montrent la forme tronconique de la cyclodextrine Page 17
- Figure 08** : Solubilité des cyclodextrines dans l'eau Page 18

Chapitre III : les complexes d'inclusion

Page 24

- Figure 09** : l'inclusion d'une molécule à l'intérieur de la cavité de la cyclodextrine.

Chapitre IV : resultats et discussions

- Figure 10** : Spectres d'absorption de l'imine I dans le méthanol en présence de concentration Variées de la β -CD Page 31
- Figure 11**: Détermination de la stœchiométrie de complexe d'inclusion I- β -CD Page 33
- Figure 12** : Détermination de la constante de stabilité de complexe d'inclusion I- β -CD Page 35

SOMMAIRE

CHAPITRE I

1.1 Introduction	07
1.2 Définition.....	07
1.3 Propriétés chimiques des imines	08
1.3.1 Réactions d'obtention des imines.....	08
1.3.2 Mécanisme réactionnel de la synthèse des imines	09
1.3.3 Hydrolyse des imines.....	10
1.3.4 Utilisation des imines	11
1.3.5 Les N-benzylideneanilines et leurs propriétés physico-chimiques	11

CHAPITRE II

II.1 Introduction	13
II.2 Nomenclature des cyclodextrines.....	13
II.3 Historique des cyclodextrines.....	14
II.4 Production des cyclodextrines.....	14
II.5 Structure des cyclodextrines.....	15
II.6 propriétés physico-chimiques des cyclodextrines	17
II.6.1 la solubilité dans l'eau.....	17
II.6.2 L'Amphiphilie.....	19
II.6.3 La solubilité dans les solvants organiques.....	19
II.6.4 Hydrolyse acide et basique.....	20
II.6.5 Hydrolyse enzymatique.....	20
II.7 Toxicité des cyclodextrines	20
II.8 Cyclodextrines Modifiés.....	20

II.9 Les Applications des cyclodextrines.....	21
---	----

CHAPITRE III

III.1 Introduction.....	23
III.2 Formation d'un complexe d'inclusion.....	23
III.3 Caractéristiques des complexes d'inclusion.....	24
III.3.1 Détermination de La stoechiométrie.....	24
III.3.2 Détermination de La constante de stabilité.....	25
III.4 Les techniques de préparation des complexes d'inclusion.....	26.
III.4.1 Complexation par La co-précipitation.....	27
III.4.2 Complexation en suspension	27
III.4.3 Complexation par malaxage	27
III.5 Etude de la réaction de complexation.....	27
III.5.1 Effet de la température.....	27
III.5.2 Effet de solvant.....	28
III.5.3 Effet de l'eau.....	28
III.6 Méthodes d'analyses des complexes d'inclusion.....	28
III.7 Forces de stabilités des complexes.....	28
III.8 Méthodes d'analyses des complexes d'inclusion.....	29
III.8.1 détection de l'inclusion en solution.....	29
III.8.2 détection de l'inclusion en solution à l'état solide.....	29
III.9 Conséquence de la complexation	29

RESULTATS ET DISCUSSION

1. Conditions opératoires.....	30
1.1 Appareillage.....	30
1.2 Préparation des solutions.....	30
1.2 Préparation des solutions.....	30
2. Résultats et discussion	30
2.1 Détection de la formation de complexe d'inclusion en solution.....	30
2.2 Détermination de la stœchiométrie	32
2.3 Détermination de la constante de stabilité.....	33

INTRODUCTION

Introduction

L'étude des composés d'inclusion, où une molécule "invitée" est abritée dans le réseau cristallin ou dans la nano cavité d'une autre molécule appelée "hôte" est un domaine en plein essor de la chimie et de la physique des systèmes supramoléculaires.

De nombreuses molécules minérales (zéolites, Kaolinites,...) ou organiques (Ethers-couronnes, cyclophanes, cyclodextrines,...) présentant une cavité leur permettant de donner naissance à des complexes d'inclusion. Dans ce processus, la molécule hôte admet à l'intérieur de sa cavité une ou plusieurs autres molécules invitées sans qu'aucune liaison covalente ne s'établisse.

Les N-benzylideneanilines sont des imines aromatiques largement connues en tant que composés biologiquement actifs ou comme intermédiaires réactionnels pour la synthèse de composés d'intérêt chimique ou biologique. La présence de la liaison C=N leur confère une instabilité notamment dans le cas de l'hydrolyse catalysée par les acides et les bases que limitera leur usage.

Pour parer à cet inconvénient, plusieurs laboratoires de recherche se sont intéressés à l'élaboration des techniques de stabilisation des imines ou de moins son amélioration.

Notre travail est une contribution d'amélioration de la stabilité moyennant la complexation par la β -CD.

Nous avons réalisé la complexation en milieu aqueux, Le complexe obtenu est caractérisé par la méthode classique directe, qui est basée sur la détection de la complexation en solution par spectrophotomètre UV-Visible

La méthodologie suivie dans notre étude consiste à la complexation par la β -CD du Diméthylamino-4-benzal p-toluidine

Après une introduction, le mémoire est présenté en deux parties : la première comporte trois chapitres liés aux études bibliographiques respectivement sur :

- ✓ Comporte l'étude générale sur : les imines, leurs méthodes de synthèse et utilisation.
- ✓ Réserve sur les propriétés, l'obtention et les applications de β -CD
- ✓ Nous aborderons la description de la synthèse et les caractéristiques des complexes d'inclusion et leurs formations en solution.

La deuxième partie est consacrée aux modes opératoires et suivie par les résultats et discussions

PARTIE
THEORIQUE

CHAPITRE I

LES IMINES

1.1 Introduction

Les imines sont des composés organiques largement étudiées grâce à leur importance sur le plan chimique et sur le plan biologique.

En synthèse organique, les N-benzylideneanilines substituées en para sont utilisées comme des procureurs dans la synthèse des 1,4-diaryl 2-azetidines qui présentent une activité antimicrobienne contre les bactéries Gram⁺ et Gram⁻ (schéma 01)

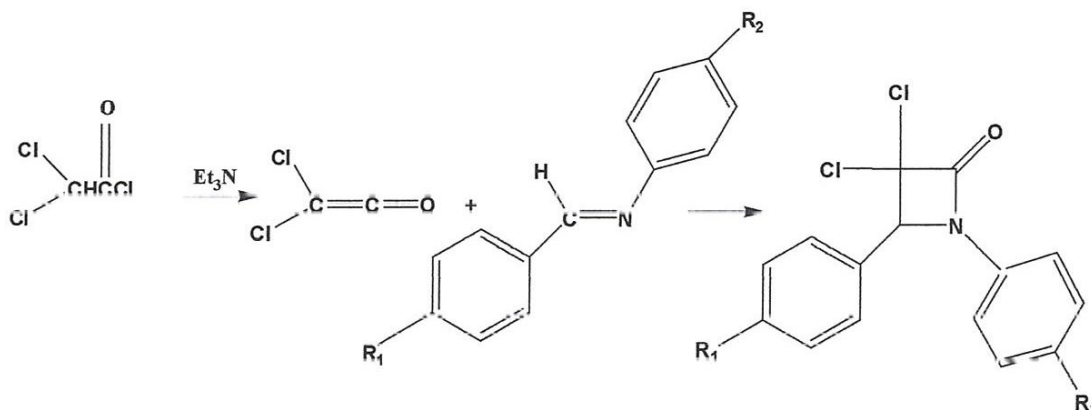


Schéma 01 : synthèse des 1,4-diaryl 2

1.2 Définition

Les analogues azotés des cétones et des aldéhydes sont appelés imines, azométhines, anils, ou bases de chiff. "Imine" est le nom utilisé préférentiellement, elles sont des composés organiques, qui contiennent la fonction (C=N). Elles proviennent d'une simple condensation d'un composé carbonyle (aldéhyde ou cétone) avec une amine primaire, leur structure générale est la suivante :

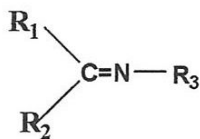


Fig 01 : structure chimique des imines

Les imines sont classées selon deux critères :

- a) la nature de composé carbonylé : dans ce cas les imines se divisent en cetimines, $RR'C=NH$, et en aldimines, $R-CH=NH$, auxquelles correspondent des dérivés substitués : $RR'C=NR''$ et $R-CH=NR'$
- b) La nature des substituant :
 - Imine aliphatique dans le cas où R_1 et R_3 sont des groupements alkyles, R_2 (hydrogène ou groupement alkyl)
 - Imine aromatique : R_1 ou /et R_3 est un groupement aryle

En plus de ces type des imines, la famille des imines cyclique où la fonction $C=N$ est inclut dans le cycle, comme exemple la série de azirines (a) et le 2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine (b) et leurs dérivées, qui sont des drogues ayant les propriétés sédatives, anti convulsantes et relaxantes musculaires (figure 02)

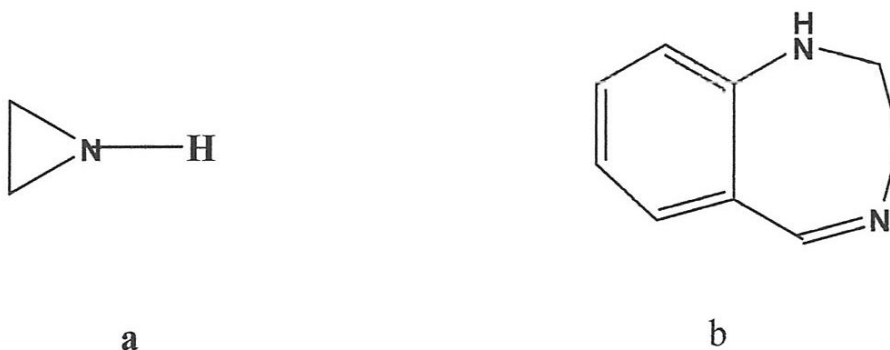


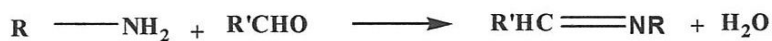
Fig 02 : structure chimique des imines cyclique.

1.3 Propriétés chimiques des imines

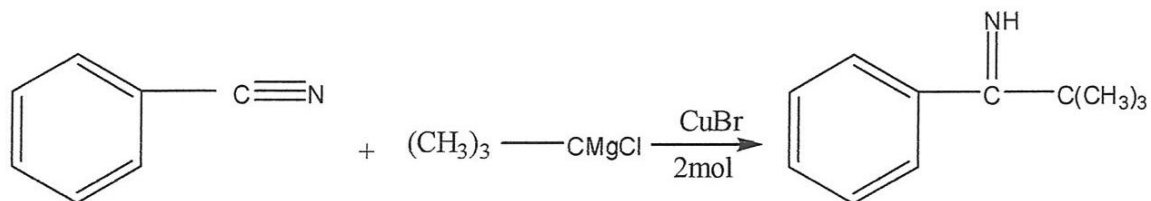
1.3.1 Réactions d'obtention des imines

Parmi les réactions d'obtention des imines on cite :

- a) la condensation d'une imines primaire sur un aldéhyde ou cétone



b) l'action des organomagnésiens sur les nitriles



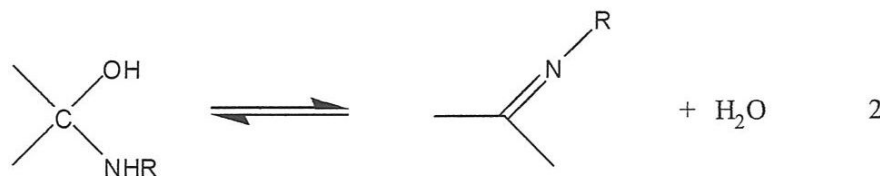
1.3.2 Mécanisme réactionnel de la synthèse des imines

Les imines sont obtenues généralement par condensation directe d'un aldéhyde ou cétone avec une amine primaire, dans des conditions strictement anhydre pour éviter, ou limiter l'hydrolyse de l'imine formée. Cette condensation s'effectue en deux étapes

a) Formation d'un carbinolamine



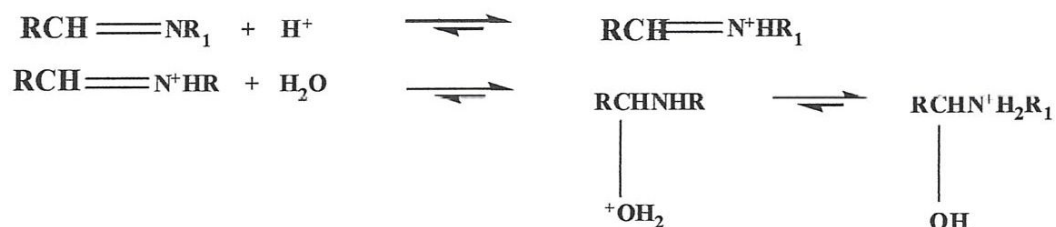
b) Elimination d'eau



La réaction (1) correspond à l'addition nucléophile sur le carbonyle, et la réaction (2) à la déshydratation de la carbinolamine intermédiaire. En milieu acide, l'étape (1) impose sa vitesse à la réaction globale, alors qu'en milieu alcalin ou neutre, se serait l'étape (2) la plus lente.

1.3.3 Hydrolyse des imines:

L'hydrolyse des imines simples se produit spontanément en milieu acide dilué. Le mécanisme précis est fonction de la structure du réactif et de PH de la solution. Le mécanisme global est une addition d'une molécule d'eau sur la double liaison C=N, suivie de l'expulsion de l'amine à partir d'un intermédiaire tétraédrique



OU

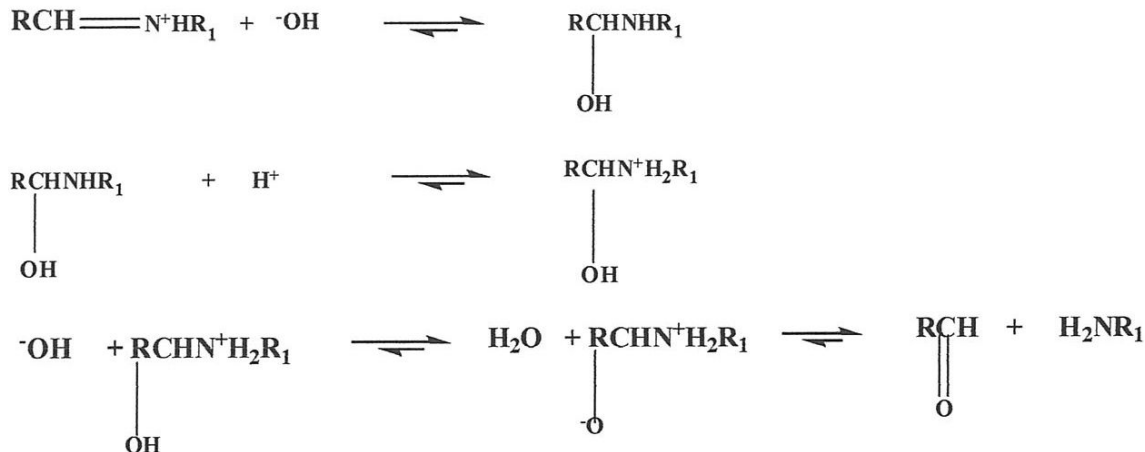


Schéma 2 : Mécanisme réactionnel global d'hydrolyse des imines

1.3.4 Utilisation des imines

L'hydrogénation asymétrique des imines constitue un bon outil pour obtenir les amines α -chirale. Par ailleurs, quelques imines peuvent manifester une activité biologique, c'est le cas de par exemple de la rhodopsine, molécule constituée d'un chromophore cis-rétinal et d'une protéine opsin, liés entre elle par la réaction du groupe aldéhyde de rétinal et le groupe amino de lysine de l'opsine) responsable de la vision.

Les imines sont également utilisées comme des protecteurs (inhibiteur de corrosion) de l'acier vis-à-vis la corrosion

Les complexes formés entre les bases de schiff et les métaux de transition ont diverses applications comme insecticides, fongicides, herbicides et peuvent également présenter une activité antimicrobienne et une activité catalytique.

1.3.5 Les N-benzylideneanilines et leurs propriétés physico-chimiques :

N-benzylideneanilines est la grande famille à laquelle appartiennent les composés ayant fait l'objet de notre travail. Il serait alors intéressant de donner certaines de leurs principales propriétés.

D'abord, elles sont des imines aromatiques (figure 03) appartenant à des modèles des noyaux moléculaires mésogénique c'est-à-dire, composé capable de former les cristaux liquides ou X, Y sont des substituants qui peuvent agir en tant que donneurs d'électrons/ou capteurs d'électrons

Les propriétés optiques et électrique du cristal liquide se sont avérées sensibles aux changements des substituants et donc entre autre la conformation de la molécule

L'étude sur la structure moléculaires et la conformation des molécules de notre travail (N, N diméthylbenzylideneanilines substituée en para aniline), montre qu'elles sont planaire, et possèdent la configuration cis avec un petit teneur de la forme trans qui coexiste en solution. L'angle de torsion de noyaux aniline substituée est de 28° à 35.6° , de telle sorte que le plus grande angle correspondrait au substituant électro attracteur le plus fort.

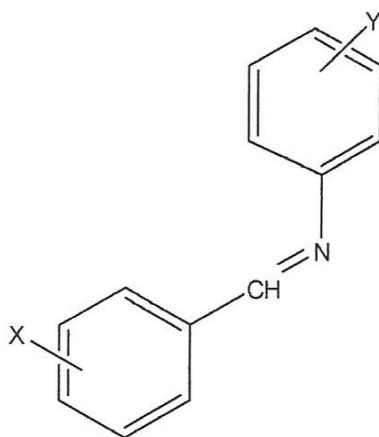


Fig 03 : structure chimique de N-benzylideneanilines

CHAPITRE II

LES CYCLODEXTRINES

II.1 Introduction:

Les cyclodextrines naturelles ou chimiquement modifiées font partie de la famille des « molécules-cages ». Elles sont connues pour leur aptitude à modifier les propriétés physico-chimique (solubilité, stabilité) de nombreuses molécules organiques par formation des composés ; ou complexes d'inclusion .Cette propriété confère aux cyclodextrine un large champ d'application dans des domaines très varies allant de la pharmacie à l'agriculture en passant par l'industrie textile, la chimie des parfums et des arômes,etc .

Les cyclodextrines font l'objet, depuis les années 80 ; d'un grand intérêt de la part de la communauté scientifique international. Cela traduit depuis une vingtaine d'années par une production de plusieurs centaines de publication annuelles dans des revues appliquées et fondamentales

II.2 Nomenclature des cyclodextrines:

De nombreuses nomenclatures différentes sont utilisées pour désigner les cyclodextrines. Ainsi les cyclodextrines sont appelées "cellulosines", "dextrins de schardinger" dans les premières publications traitant des cyclodextrines. Elles peuvent aussi se nommer "cyclo amyloses", ou bien encore "cycloglucanes". En fait le non "cyclodextrine" reste le plus connu et le plus abondant

Des lettres grecques (α β , γ) précédant l'abréviation CD, indique le nombre d'unités glucose entrant dans la composition du cycle selon qu'elle comporte respectivement 6,7ou8 unités glucose par cycle (la figure 04).

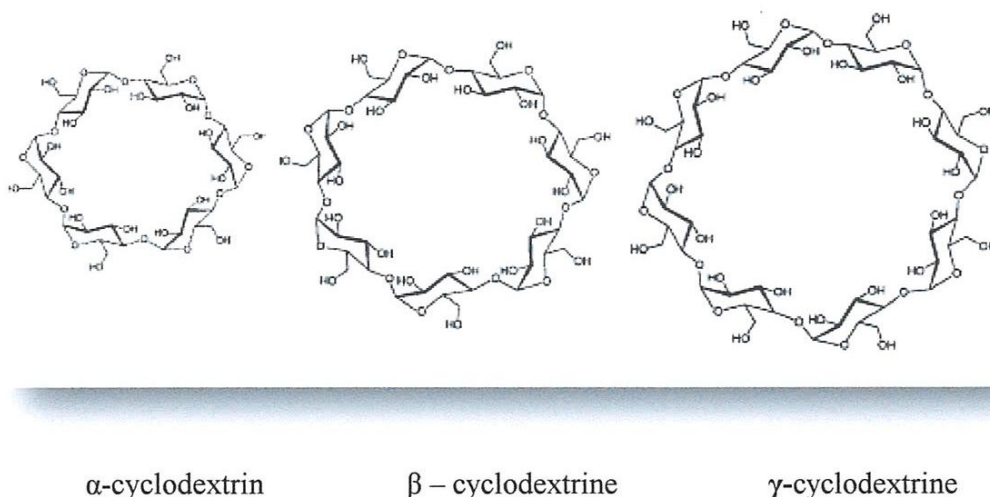


Fig 04:structure générales des cyclodextrines naturelles

II.3 Historique des cyclodextrines:

Les cyclodextrines ont été isolées pour la première fois par Villiers en -1891. En 1903 Schardinger est caractériser les cyclodextrines en tant que oligo saccharides cyclique. En 1938 Freudenberg et leur groupe ont mis en évidence que les cyclodextrines sont construite à partir d'unités de D-glucose liées entre elle par des liaisons α (1, 4) glucosidique, Il est découvert que les cyclodextrines étaient capable de former des complexes d'inclusion. En 1950 la masse moléculaire de chaque cyclodextrine prend séparément à été découvert par le groupe de French et de celui de Gramer. A partir de ce moment, l'étude des cyclodextrines prend un essor considérable dans les fabrications industrielles, synthèse des complexes d'inclusion, modification de cyclodextrines

II.4 Production des cyclodextrines:

Les cyclodextrines on été obtenus par la dégradation enzymatique de l'amidon par l'action d'un type particulier de les amylases connus par le non de cyclodextrines-glicosyltransferase (CGT) qui à été isolée pour la première fois à partir de cristaux recueillis sur une culture de bacilles macérant.

Par l'action de cet enzyme un ou plusieurs cycles de l'hélice de l'amidon sont hydrolysés et liés entre eux, de ce fait des oligosaccharides ont été produits.

Comme cet enzyme n'est pas spécifique une famille de macrocycle avec différent nombre des unités de glucose à été produite ce sont les α -, β -, et les γ - cyclodextrines La figure 05 indique le schéma de production de cyclodextrine par l'action de l'enzyme CGT sur l'hélice de l'amidon.

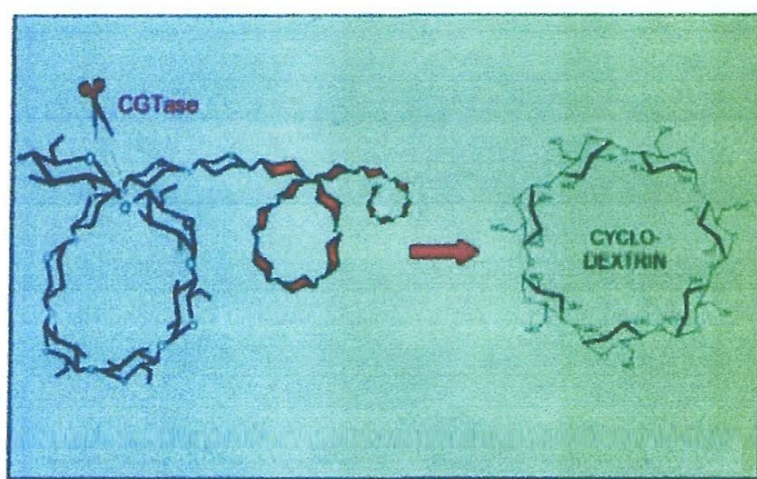
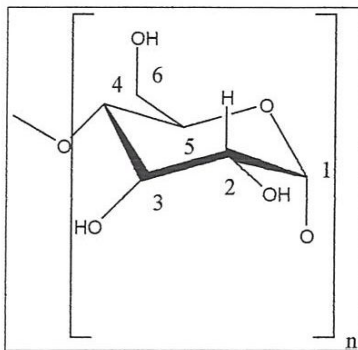


Fig05: production de cyclodextrine

II.5 Structure des cyclodextrines:

Les cyclodextrines sont des oligosaccharides cycliques comportent pour les formes les plus abondantes, 6,7 et 8 unités D-glucopyranose liées par des liaisons de type α (1,4). Il existe aussi des cyclodextrines plus grandes qui peuvent contenir jusqu'à 14 unités glucopyranosiques, les cyclodextrines avec un nombre inférieur à 6 unités glucosidique sont défavorables pour des raisons stériques.

Toutes les unités de glycopyranose prennent la configuration chaise. Dont deux des groupement hydroxyles sont des alcools secondaires situés en C-2 et C-3 de l'unité de glycopyranose, le troisième hydroxyle est un alcool primaire en C-6.



n=6 pour l' α -cyclodextrine

n=7 pour le β -cyclodextrine

n=8 pour le γ -cyclodextrine

Fig 06: Structure de cyclodextrines

La structure 3D des cyclodextrines représente la molécule comme un tronc conique (figure4), avec une cavité centrale. Les groupements hydroxyles secondaires sont situés sur la partie la plus large de cône, les groupements hydroxyles primaires sont situés sur l'extrémité la plus étroite. Et sur l'équateur du cône se trouvent les oxygènes interglucosidiques qui sont dirigés vers l'intérieur de la cavité. Les hydrogènes liés aux carbones C-1, C-2 et C-4 sont dirigés vers l'extérieur de la cavité tandis que les hydrogènes liés à la carbones C-3 et le carbone C-5 sont orientés vers l'intérieur.

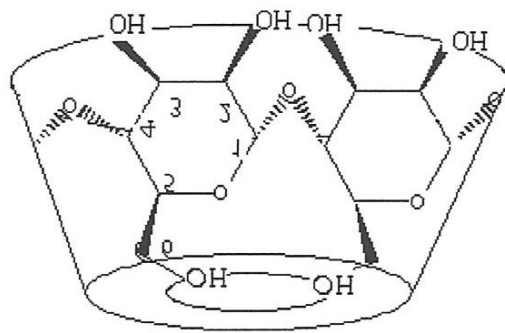


Fig 07: structure montrent la forme tronconique de la cyclodextrine

II.6 propriétés physico-chimiques des cyclodextrines:

Les cyclodextrines ont des propriétés physico-chimiques variables (tableau1). La plus petite est l' α -cyclodextrine. La γ -cyclodextrine possède la plus grande cavité. La β -cyclodextrine est utilisée dans la majorité des formulations

Propriétés à 25°C	α -CD	β -CD	γ -CD
N° D'unités glucosidiques	6	7	8
Formule brute	$C_{36}H_{60}O_{30}$	$C_{42}H_{70}O_{35}$	$C_{48}H_{80}O_{40}$
Masse Moléculaire [g/mole]	972	1135	1297
PKa [25°]	12.332	12.202	12.081
Solubilité aqueuse [g/100ml]	14.5	1.85	23.25
Volume de la cavité [Å ³]	262	174	
Température de fusion [°c]	250-260	255-265	240-246

Tableau 01: Caractéristiques physico-chimiques des cyclodextrines natives

II.6.1 la solubilité dans l'eau:

Les cyclodextrines sont soluble dans l'eau. La β -cyclodextrine est la moins soluble, seulement 1.85g/100ml à la température ambiante en comparaison avec 14.5g/100ml pour l' α -cyclodextrine et 23.2g/100ml pour la γ -cyclodextrine.

L'orientation et le nombre de liaisons hydrogènes entre les groupements hydroxyles se différencient dans chacune des cyclodextrines. Dans l'ordre de solvatation de la β -cyclodextrine, la molécule ayant une symétrie d'axe 7 et donc les groupements hydroxyles liés aux atomes de carbone C-2 et C-3 des unités de glucoses adjacents sont orientés de sorte qu'elles peuvent interagir très fortement entre eux et faiblement avec les molécules d'eau.

Alors que dans l' α -et la γ -cyclodextrine les groupements hydroxyles sont positionnés de sorte que l'interaction entre eux sera plus faible et peuvent donc interagir facilement avec les molécules d'eau. Et de ce résultat la β -cyclodextrine est la moins soluble parmi les trois cyclodextrines naturelles.

Le composé invité peut influencer sur la solubilité de la cyclodextrine d'une façon spectaculaire. Quelques composés peuvent former des complexes insolubles et d'autres forment des complexes plus solubles que les cyclodextrines non complexées.

L'élévation de la température augmente considérablement la solubilité des cyclodextrines. La figure 08 présente la courbe de la variation de la solubilité des cyclodextrines avec la température.

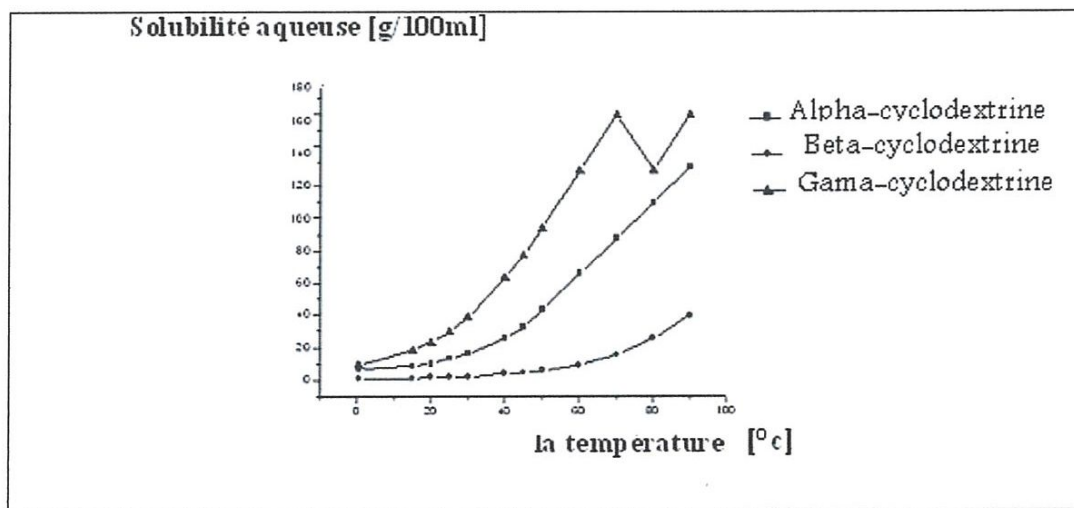


Fig 08 : Solubilité des cyclodextrines dans l'eau

II.6. 2L'Amphiphilie

Les cyclodextrines sont amphiphiles et possédant donc deux zones de polarités défierent: une zone hydrophile, c'est l'extérieur de la cavité et les extrémités, cette zone est polaire a cause de l'existence des groupements hydroxyles, ce qui favorise la solubilité dans les solvants polaires. Une zone hydrophobe, c'est l'intérieur de la cavité, elle est moins polaire et plus hydrophobe. Cette zone présente la surface de contact avec la molécule invité.

C'est ce caractère amphiphile qui donne aux cyclodextrines leur propriété la plus importante de la formation des complexes d'inclusion. La cavité hydrophobe crée un Environnement hydrophobe dans le quel les molécules hydrophobe, peuvent être incluses partiellement ou entièrement.

II.6.3 La solubilité dans les solvants organiques:

En général les cyclodextrines sont insolubles dans la majorité des solvants organiques. Cependant elles sont solubles dans quelques solvants organiques polaires et aprotiques. Le tableau 2 montres la solubilité des cyclodextrines dans quelques solvants. Bien que la solubilité des cyclodextrines dans quelques solvants soit plus grande que celle dans l'eau, la complexation ne peut pas avoir lieu dans ces solvants à cause de la grande affinité de l'invité pour les solvants non aqueux par rapport a leur affinité pour l'eau.

La solubilité à 25°C	α-CD		β-CD		γ-CD	
Eau/solvant	50/50	0/100	50/50	0/100	50/50	0/100
Méthanol	1.2	<0.1	0.3	<0.1	2.8	<0.1
Ethanol	0.9	<0.1	1.3	<0.1	2.1	<0.1
Propanol	0.8	<0.1	1.1	<0.1	0.7	<0.1
Isopropanol	4.7	<0.1	2.6	<0.1	0.6	<0.1
Acétone	1.9	<0.1	0.3	<0.1	0.5	<0.1

Tableau 02:solubilité de les cyclodextrines dans quelques solvants

II.6.4 Hydrolyse acide et basique:

Les cyclodextrines résistent l'hydrolyse acide mieux que l'amidon. Dans les acides forts les cyclodextrines sont fortement hydrolysés et donne une série des oligo saccharides cyclique. Alors que dans les acides faibles comme les acides organiques les cyclodextrines sont faiblement hydrolysé. Le taux d'hydrolyse acide des cyclodextrines augmente avec l'augmentation de la température. Les cyclodextrines résistent l'hydrolyse basique même à des hautes températures.

II.6.5 Hydrolyse enzymatique:

Une des propriétés remarquables des cyclodextrines c'est leur résistance notable aux enzymes qui catalysent l'hydrolyse de l'amidon. En fait les cyclodextrines sont résistantes aux β -amylases et γ -amylases mais sont attaqués par les α -amylases. Par ordre d'hydrolyse les cyclodextrines peuvent être classées selon l'ordre suivant: γ -CD > β -CD > α -CD.

II.7 Toxicité des cyclodextrines :

L'amidon n'est pas toxique par voie orale, mais, la métabolisation de cyclodextrines est plus lente que celle de l'amidon. La dégradation de cyclodextrines au niveau du colon est faible parce que les enzymes ne peuvent pas couper les liaisons. Les cyclodextrines peuvent être néphrotoxique et hémolytiques en raison de leur forte affinité pour les composés des membranes biologiques (cholestérol, phospholipides). En général, les cyclodextrines naturelles sont utilisées par la voie orale, mais pour la voie parentérale des cyclodextrines modifiées sont plus couramment utilisée.

II.8 Cyclodextrines Modifiés:

La synthèse de dérivés de cyclodextrines est également un élément incontestable de l'amélioration de leurs propriétés. Ultérieurement on peut modifier chimiquement les cyclodextrines pour optimiser les interactions entre la molécule incluse et la cyclodextrine, pour augmenter la solubilité dans l'eau. Et dans le domaine médicinal pour diriger complexes vers l'organe à traiter. Ce dernier aspect constitue le "ciblage moléculaire". Les cyclodextrines peuvent être modifié par différentes procédures:

- Substitution d'une ou plusieurs atomes d'hydrogènes des groupements hydroxyles primaires et/ou secondaire des unités glucosidiques (ester, éther, glucosyl-cyclodextrines,..).

- Substitution d'une ou plusieurs groupements hydroxyles primaires et/secondaire des unités glucosidiques.
- Elimination des atomes d'hydrogènes du groupement C₅- CH₂OH (C₅COOH).
- Coupure d'une ou plusieurs liaisons C2 - C3 des unités glucosidiques.

Le tableau 3 donne quelques dérivés des cyclodextrines avec leurs caractères spéciaux par rapport au cyclodextrines non modifiées.

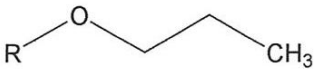
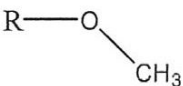
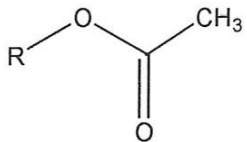
Dérivé	substituant	Caractère spécial
Hydroxypropyl-cyclodextrine		
Méthyle- cyclodextrine		plus hydrophobe, moins toxique
Acétyle -cyclodextrine Triacetyl-Cyclodextrine)		Lipophiles, biologiquement active

Tableau 03: dérivés des cyclodextrines

II.9 Les Applications des cyclodextrines:

La configuration des cyclodextrines crée un hydrophile au sommet et à la base du cône forme par la molécule et une cavité hydrophobe a milieu, leur conférant des capacités de piégeage ou de protection de molécules organique

La complexation peut stabiliser la dégradation de certains composés par, photolyse, oxydation, hydrolyse acide ou enzymatique.

D'autres avantages de l'inclusion résident dans la possibilité de transformer une formulation normalement liquide à température ambiante en poudre (par précipitation du complexe d'inclusion), ceci facilitant la manutention ou le procédé industriel de formulation.

Les cyclodextrines ont de multiples applications, dans différents domaines, parmi celles-ci :

- En biologie comme des modèles d'enzymes artificielles.
- En chimie comme catalyseur des réactions chimiques, inducteur chiraux en synthèse organique asymétrique, séparateurs énantiomériques en chromatographie, stabilisateurs de substance volatiles.
- En industrie pharmaceutique comme des vecteurs (solubilisation, stabilisation, masquage d'effets secondaires, augmentation de la biodisponibilité)
- En agriculture comme stabilisateur d'arômes.

CHAPITRE III

LES COMPLEXES D'INCLUSION

III.1 Introduction:

L'intérêt majeur des cyclodextrines est l'encapsulation moléculaire des molécules lipophiles. En effet les complexes d'inclusion modifient les propriétés de les molécules invités, notamment l'amélioration de la solubilité apparente, la stabilité et la biodisponibilité de la substance invitée et la modification de leur pharmacocinétique

La formation des complexes d'inclusion dépend de plusieurs facteurs: Les propriétés de la molécule invitée (la taille, composition des fonctions chimique), les propriétés de la molécule hôte (solubilité, diamètre de la cavité), les propriétés du solvant (polarité, PH)

III.2 Formation d'un complexe d'inclusion:

Tout est basé sur un équilibre dans la solution, les molécules préfèrent toujours le milieu le plus favorable. En solution aqueuse la cavité légèrement apolaire est occupé par des molécules d'eau, énergétiquement défavorisée et peuvent donc être rapidement substitué par des molécules invitées moins polaire que l'eau.

La formation d'un complexe se déroule en plusieurs étapes:

- Approche de l'invité vers la cyclodextrine.
- Rupture de la structure de l'eau à l'intérieur de la cavité de la cyclodextrine et éviction de certaines de ces molécules.
- Rupture de la structure de l'eau autour de la molécule invitée et transport de molécules d'eau vers la solution.
- Interaction de certains groupements de la molécule invitée avec l'extérieur ou l'intérieur de la cyclodextrine
- Eventuellement, création de liaison hydrogène entre l'invitée et la cyclodextrine.
- Reconstitution de la structure de l'eau autour des parties exposées de l'invitée

La figure 07 schématise l'inclusion d'une molécule à l'intérieur de la cavité de la cyclodextrine.

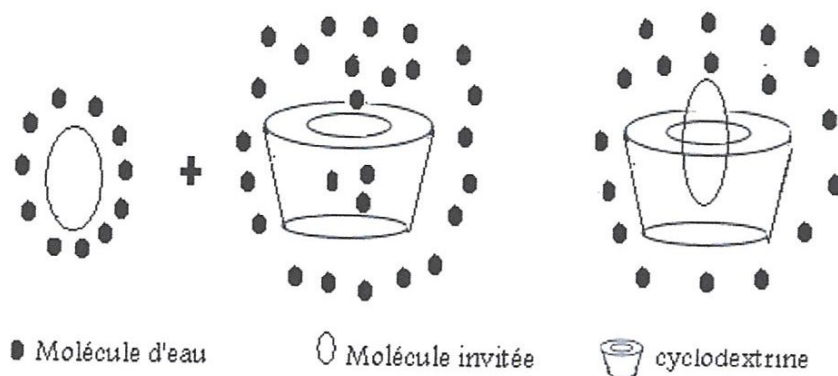


Fig 07: l'inclusion d'une molécule à l'intérieur de la cavité de la cyclodextrine.

III.3 Caractéristiques des complexes d'inclusion:

Lors de l'étude d'un complexe d'inclusion, certains termes sont à prendre en considération ou à étudier comme, la stœchiométrie du complexe. La nature du complexe (association ou inclusion), géométrie du complexe formé et les calculs des constantes de complexation.

III.3.1 Détermination de La stœchiométrie:

Selon la taille des molécules invitée, différentes stœchiométries peuvent être produites. Le rapport CD:INVITEE est variable:

- Si l'invitée peut bien s'ajuster dans la cavité de la cyclodextrine, un complexe de rapport 1:1 est formé.
- Si l'invitée est très grande plusieurs molécules de cyclodextrines peuvent l'entourer pour la formation d'un complexe de rapport 1:2 ou des complexes plus grande
- Si la cavité de la cyclodextrine est suffisamment large deux molécules invitées peuvent s'y infiltrer et le complexe résultant est de rapport 2:1.

Les méthodes les plus utilisées pour la détermination de la stœchiométrie des complexes d'inclusion des cyclodextrines sont:

- la méthode des rapports molaires: elle exprime l'absorbance maximale en fonction des rapports des concentrations de l'invité et la cyclodextrine
- la méthode de variation contenue (méthode de Djob): elle exprime l'absorbance maximale en fonction des fractions molaires de l'invité.

III.3.2 Détermination de La constante de stabilité:

Toutes les propriétés des complexes d'inclusion, dépendent de la constante de formation du complexe, notamment la solubilité et la stabilité du complexe obtenu.

Un complexe d'inclusion est toujours en équilibre avec les composés libres en solution. L'état d'équilibre d'un complexe de stœchiométrie 1:1 est donc du type.



Cet équilibre est caractérisé par une constante d'équilibre appelée constante de formation. Plus sa valeur est élevée plus le complexe correspondant est stable.

$$K = \frac{[\beta\text{CD}] \cdot [\text{S}]}{[\beta\text{CD} - \text{S}]}$$

S : l'invitée

La constante de stabilité du complexe est dépendante de la température, de la nature de la molécule invitée, de la nature du solvant et toute variation affectant le milieu réactionnel.

III.3.2.a .Méthode de Benesi-Hildebrand:

C'est la méthode la plus répandue pour la constante de stabilité des complexes^[6] En exprimant le rapport de concentration de l'invité (S) et l'absorbance maximale en fonction de l'inverse de la concentration de la cyclodextrine déduit la valeur de la constante de stabilité^[12].

$$\frac{[\text{S}]}{\text{Abs}} = \frac{1}{K\varepsilon} \cdot \frac{1}{[\beta\text{CD}]} + \frac{1}{\varepsilon}$$

Ou :

ε coefficient d'extinction molaire du complexe

Abs : l'absorbance du complexe

III.3.2.b Méthode de Scott :

Cette méthode à le même principe que celui de la méthode de benesi-hildebrand mais ici on extrapole à une dilution infinie .On utilise alors l'expression :

$$\frac{[S].[BCD]}{d} = \frac{1}{K.\epsilon} + \frac{[BCD]}{\epsilon}$$

d : la différence entre l'absorbance de molécule invitée due à la présence de la BCD.

ϵ : la différence entre les coefficients d'extinction molaires de la molécule invitée libre et complexe.

III.3.2.c Autre méthodes:

On trouve également dans la littérature, d'autres méthodes de détermination des constantes de stabilité, en l'occurrence.

La méthode de Foster :

$$\frac{[BCD]}{Abs} = K.Abs + K.\epsilon.[BCD]$$

Et celle de **Rose-Drago** :

$$\frac{[BCD]}{Abs} = \frac{1}{\epsilon ([S] + [BCD])} + \frac{1}{K.\epsilon}$$

III.4 Les techniques de préparation des complexes d'inclusion :

Il existe plusieurs méthodes pour la préparation des complexes d'inclusion. Parmi ces méthodes on peut citer:

III.4.1 Complexation par La co-précipitation:

Cette méthode est la plus utilisée dans les laboratoires. La cyclodextrine est dissoute dans une quantité d'eau et l'invité est ajouté pendant l'agitation de la solution de la cyclodextrine. La concentration de la cyclodextrine peut être plus élevée que l'invité d'à peu près 20%. La solution de la cyclodextrine et l'invité doit être refroidi pendant l'agitation avant que le précipité soit formé. Le précipité doit être lavé par une quantité d'eau ou un autre solvant miscible avec l'eau comme le méthanol, l'éthanol ou l'acétone.^[13] L'inconvénient majeur de cette méthode est l'utilisation des grands volumes d'eau à cause de la solubilité limitée de la cyclodextrine.

III.4.2 Complexation en suspension:

Seulement une faible quantité d'eau est ajoutée à la cyclodextrine pour former une suspension. La substance invitée est dissoute dans une quantité de solvant et ajoutée à la suspension de la cyclodextrine. Le complexe résultant peut être séché directement au lavage avec une petite quantité d'eau et rassemblé par filtration ou centrifugation. La suspension formée est séchée formant une masse dure ou bien une poudre fine, ceci dépend de l'invité et la quantité d'eau utilisée dans la suspension.

III.4.3 Complexation par malaxage:

Quelques unités peuvent être complexées par une simple addition de l'invité à la cyclodextrine et leur mélange ensemble. Cette méthode est appliquée pour les invités liquides ou les huiles. La quantité de temps nécessaire pour le mixage est variable selon la nature de l'invité. L'avantage principal de cette méthode est la non utilisation d'eau à moins que l'étape de lavage.

III.5 Etude de la réaction de complexation:

III.5.1 Effet de la température:

La température a plus qu'un effet sur la complexation des cyclodextrines. Le chauffage peut augmenter la solubilité des complexes, mais au même temps déstabilise le complexe. Autant que la plus part des complexes commence à décomposer à 50°C, quelques complexes sont stables à des hautes températures, spécialement si l'invité est fortement lié à la cyclodextrine et si le complexe est fortement insoluble.

III.5.2 Effet de solvant:

L'eau est le solvant le plus utilisé dans le quel les réactions de complexation sont effectués. Plus la cyclodextrine devient soluble dans le solvant, plusieurs molécules deviennent disponibles pour la complexation. L'invitée doit être capable de déplacer le solvant de la

cavité du cyclodextrine, par exemple l'eau est très facilement déplacée de la cavité de la cyclodextrine.

III.5.3 Effet de l'eau:

Quand la quantité d'eau diminue, la solubilité de la cyclodextrine et l'invité diminue, alors que leur complexation a lieu plus rapidement. Cependant la quantité d'eau est grande la cyclodextrine et l'invité sont dilués de façon que aucun contact peut s'établir entre eux. Donc il est mieux d'utiliser une quantité d'eau suffisamment faible pour assurer la complexation et suffisante pour solubiliser les cyclodextrine et les composés invités.

III.6 Méthodes d'analyses des complexes d'inclusion:

Les complexes d'inclusion des cyclodextrines peuvent être analysés par différentes méthodes. Le choix de la méthode dépend de la nature des informations recherchées soit la détection de la formation des complexes ou la mesure de la quantité des complexes formés ou la détermination de la partie spécifique de la molécule incorporée dans la complexation.

Parmi ces méthodes on peut citer:

- Les méthodes spectroscopiques : UV- visible, résonance magnétique nucléaire, fluorescence.
- Les méthodes électrochimiques: potentiomètre, calorimétrie, chromatographie.

Il existe aussi des méthodes cinétiques et des méthodes compétitives.

III.7 Forces de stabilités des complexes :

La complexation de la cyclodextrine est précédé simultanément par des interactions multiples mettant en jeu la molécule hôte, la molécule invitée et le solvant, et conduisant à l'état thermodynamique le plus stable. La nature et l'importance relative des différents phénomènes responsables de la formation d'un complexe sont encore mal connues. ^[14] les forces directrices sont les suivant:

- Interaction de vander-walls,
- Des liaisons hydrogène,
- Interaction coulombienne,
- Interaction hydrophobique,

La relativité de chacune des forces dépend du substrat et solvant

III.8 Mise en évidence des complexes d'inclusion :

Suite à l'inclusion dans la cavité de la cyclodextrine, les propriétés physico-chimiques de la molécule invitée se trouvent changées. Plusieurs méthodes permettent de mettre en évidence la formation des complexes d'inclusion.

III.8.1 détection de l'inclusion en solution :

En solution, on peut détecter la formation du complexe d'inclusion par la spectroscopie UV/Visible, spectroscopie de Fluorescence et la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire.

III.8.2 détection de l'inclusion en solution à l'état solide :

Bien qu'il soit difficile d'obtenir des cristaux de bonne qualité adaptée à la cristallographie du rayon ont utilise cette méthode. En plus de la diffraction par les rayons X, d'autres méthodes utilisées pour détecter l'inclusion à l'état solide sont: la chromatographie sur mince, la spectroscopie infrarouge, la microscopie électronique à balayage, la mouillabilité et le test de dissolution.

III.9 Conséquence de la complexation:

L'inclusion des molécules invitées dans la cavité des cyclodextrines constitué une encapsulation moléculaires. En effet les complexes d'inclusion modifient les propriétés des molécules invitées. Parmi ces modification, on pet citer.

- L'amélioration de la dissociation et la solubilité du soluté et l'augmentation de sa biodisponibilité.
- La modification de ses propriétés spectrales (déplacement chimiques RMN et l'absorption UV).

- La modification de sa réactivité, le soluté bénéficie ainsi d'une protection contre la dégradation thermique ou photochimique, l'oxydation, l'hydrolyse et voit sa stabilité accrue.

RESULTATS
ET
DISCUSSION

1. Conditions opératoires

1.1 Appareillage

Les spectres UV-Visible ont été lancés et enregistrer sur un spectrophotomètre double faisceaux jascow V-530 relié à un micro ordinateur qui est doté d'un logiciel pour l'enregistrement et le traitement des spectres. Le trajet optique est de 11cm et la température étant $25 \pm 0,1^{\circ}\text{C}$

1.2 Préparation des solutions :

Les solutions mère 10^{-3} M de l'Imine et de la β -CD ont été préparée par dissolution de la quantité nécessaire dans le méthanol.les concentrations inférieures ont été préparées par dilution

2. Résultats et discussion

2.1 Détection de la formation de complexe d'inclusion en solution

La complexation en solution a été suivie par spectroscopie UV-Visible à 20°C . La concentration des solutions utilisées de la β CD et de l'Imine sont de l'ordre 10^{-3} M dans le méthanol. Les imines sont soluble dans les solvants polaires mais elles subissent le phénomène de protonation. Ce qui justifie le choix de solvant avancé.

L'interaction entre l'imine et la β -CD se traduit par la modification dans les allures des spectres.

La formation d'un complexe d'inclusion est caractérisée par le déplacement dans la bande d'absorption, La diminution de l'absorbance de façon significative et l'apparition d'un point isobestique.

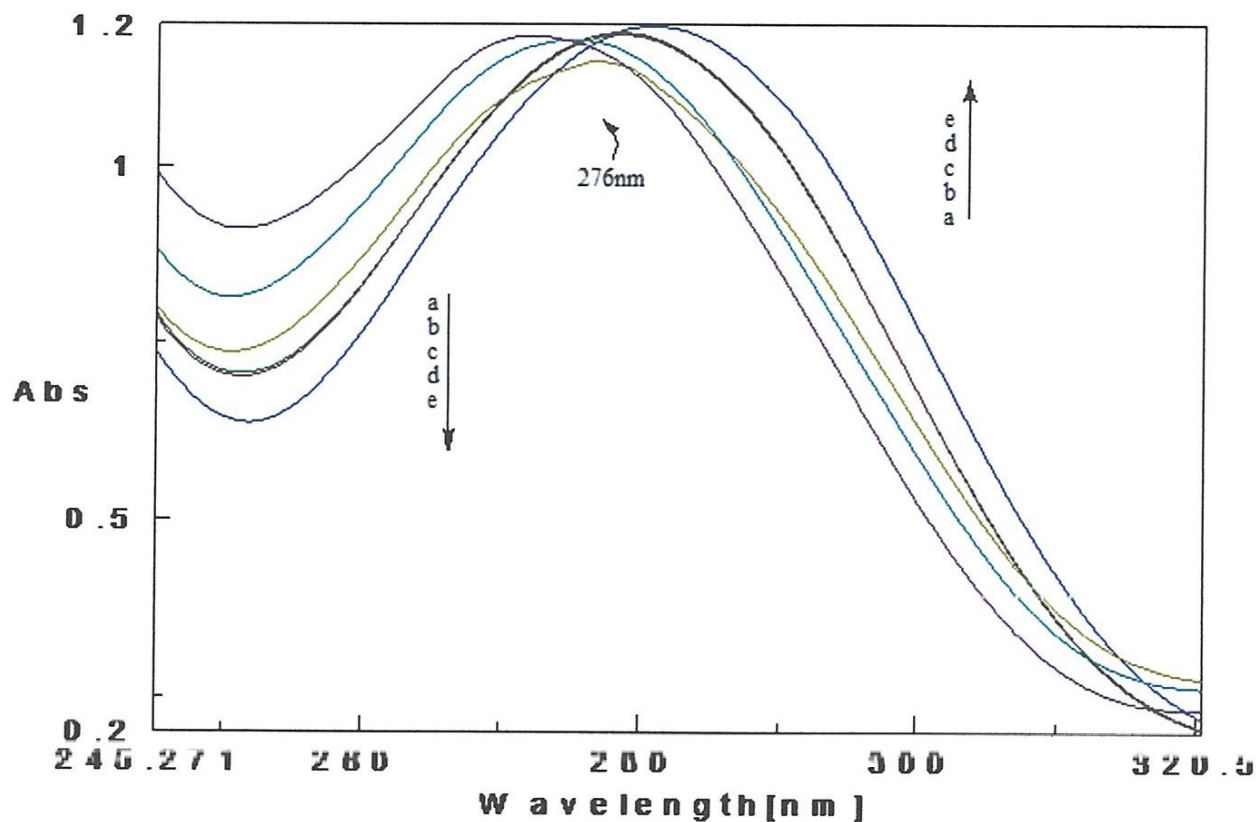


Fig10 : Spectres d'absorption de l'imine I dans le méthanol en présence de concentrations Variées de la β -CD

La figure 10 montre les spectres d'absorption de l'Imine dans le méthanol contenant des concentrations variées de la β -CD.

Par addition de la β -CD, le pic d'absorption à 271 nm est déplacé à une longueur d'onde plus élevée (effet bathochrome), en plus un point isobestique est observé à 276 nm.

L'effet bathochrome et la formation d'un point isobestique montrent la formation d'un complexe entre la molécule invitée (Imine) et l'hôte (β -CD)

2.2 Détermination de la stœchiométrie

La stœchiométrie du complexe d'inclusion a été déterminée en dissolvant l'Imine dans le méthanol .la méthode utilisée est celle des rapports molaires. Les concentrations initiales de l'Imine et de la β -CD sont de l'ordre de 10^{-5} M.

Les volumes pris pour les différents rapports sont rapportés dans le tableau suivant :

Solution	V $_{\beta$ -CD (ml)	V $_{Imine}$ (ml)	V $_{\beta$ -CD/ V $_{Ib}$	Absorbance à279nm
1	0.1	0.5	0.2	1,621
2	0.2	0.5	0.4	1,621
3	0.3	0.5	0.6	1,453
4	0.4	0.5	0.8	1,329
5	0.5	0.5	1	1,189
6	0.6	0.5	1.2	1,095
7	0.7	0.5	1.6	1,186

Tableau 04 : les solutions préparées pour la détermination de la stœchiométrie

La stœchiométrie de complexe à été déterminé par la méthode des rapports molaires. En traçant les valeurs de l'absorbance à279nm en fonction des rapports molaires. Le point d'inflexion correspond au rapport formé.

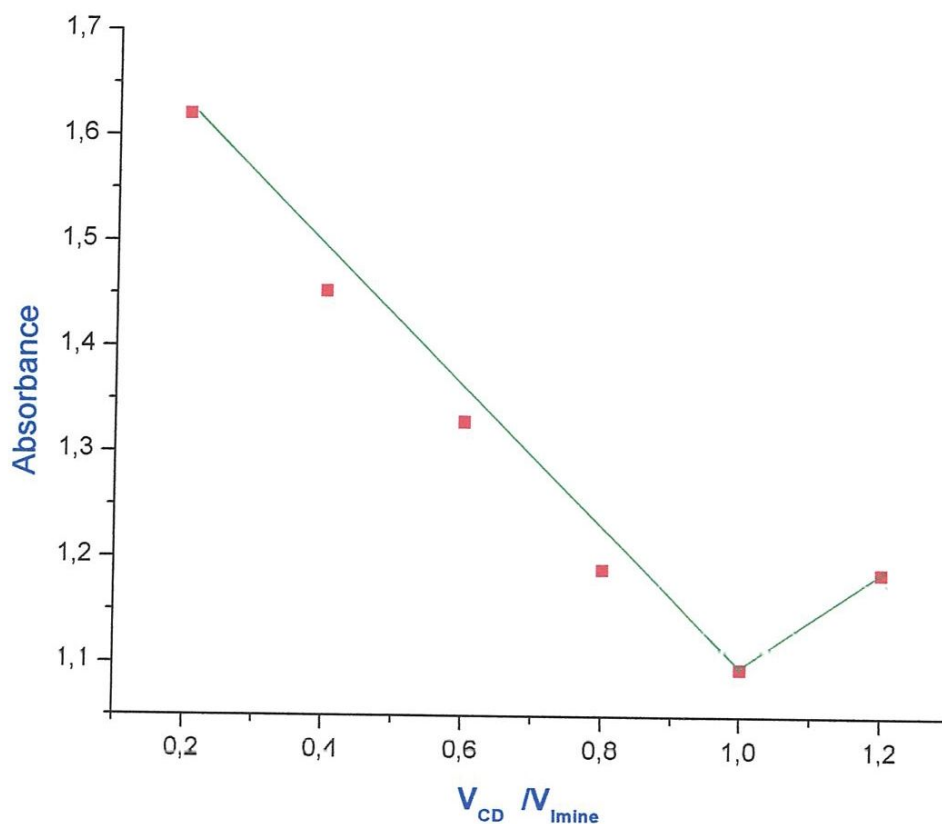


Fig11 : Détermination de la stœchiométrie de complexe d'inclusion I- β -CD

Les résultats montrent que le rapport molaire I : CD est 1 :1

2.3 Détermination de la constante de stabilité

La constante de stabilité a été déterminée dans le méthanol en utilisant la méthode de Benissi-hildbrand, qui consiste à faire varier la concentration de la β -CD tout en fixant celle de N-benzylideneanilines.

Pour préparer les solutions de 1 jusqu'au 10, on mélange deux volumes égaux des solutions de N-benzylideneanilines et de β -CD préparé avec des concentrations comme le montre le tableau suivant :

Solutions	β -CD M	Imine	Absorbance à 279nm
1	2.10^{-5}	10^{-5}	0,79532
2	3.10^{-5}	10^{-5}	0,79226
3	4.10^{-5}	10^{-5}	0,79074
4	5.10^{-5}	10^{-5}	0,78936
5	6.10^{-5}	10^{-5}	0,78826
6	7.10^{-5}	10^{-5}	0,78771
7	8.10^{-5}	10^{-5}	0,78727

Tableau 05 : Les concentrations utilisées pour déterminer la constante de stabilité.

La constante de stabilité a été déterminée dans le méthanol. En utilisant la méthode de Benesi-Hildebrand par variation des valeurs mesurées de l'absorbance en fonction de l'inverse de la concentration de la β -CD

$$\frac{[I]}{A} = \frac{1}{K\epsilon} \times \frac{1}{[CD]} + \frac{1}{\epsilon} \quad \text{Avec } [CD] \gg [I] = C^{te}$$

Les résultats expérimentaux obtenus après lissage de la courbe de Benesi-Hildebrand $[I]/A=f(1/[CD])$ sont linéaire sous forme

$$y = Ax + B$$

A : La pente du droite est égale $1/K\epsilon$

B : L'ordonnée à l'origine obtenu par extrapolation est égale à l'inverse du coefficient d'extinction molaire $1/\epsilon$

La courbe de la relation $[I]/A=f(1/[CD])$ est représentée comme suit

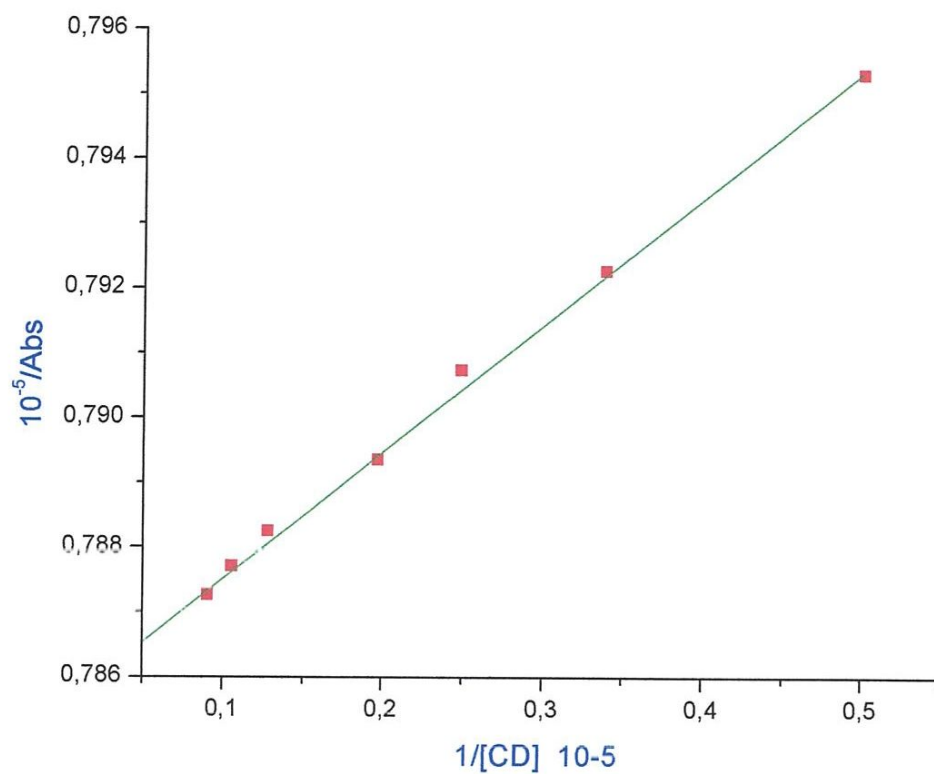


Fig14: Détermination de la constante de stabilité de complexe d'inclusion I- β -CD

D'après la courbe $B = 1/\epsilon = 0,78658$

Donc la valeur de la constante de stabilité du complexe étudié est égale à $4982,25 \cdot 10^{-3} \text{ Mol/l}$

CONCLUSION

Conclusion

Les cyclodextrines en particulier la β -cyclodextrine attirent de plus en plus l'attention des chercheurs pour l'amélioration de certaine propriété physico-chimique et pharmacologiques. Plusieurs travaux se sont intéressés à la stabilisation de diverses substances biologiquement actives par inclusion dans la β -cyclodextrine.

La réaction de complexation peut être effectuée à l'état solide et en solution et la mise en évidence la formation des complexes d'inclusion peut être effectuée par différentes méthodes chimiques, électrochimiques et spectroscopiques...

L'or de l'étude d'un complexe d'inclusion, certains termes sont à prendre en considération ou à étudier comme, la stœchiométrie du complexe. La géométrie du complexe formé et les calculs des constantes de formation.

Les mesures spectrophotométriques ont permis de visualiser l'interaction entre le Diméthylamino-4-benzal p-toluidine et la β -cyclodextrine dans le méthanol. Le complexe formé est de stœchiométrie 1 :1 .

D'après le calcul de la constante de stabilité nous constatons que le complexe d'inclusion entre la β -cyclodextrine et le Diméthylamino-4-benzal p-toluidine est très stable.

Bibliographies

1. Kadri. M, j bioorg .chem, 2005, 15,889-894
2. W. Robert, Layer, the chemistry of imines. B. F. Goodrich Co., Research Center, Breckville . Ohio.
3. A.Kimmann, J .Canatacuzene.P.Duhamel. Ed : N°1605-01-85, chimie organique T2
4. A.Carey, J.sundberg, Chimie Organique Avancée, T 1, Structure moléculaire et mécanismes réactionnels, Ed, Universitaire (1996).
5. M.G. Hosseini et al. Electrochimica acta 52(2007) 3680-3685.
6. 6K. Ambroziak, R, Pelech, E. Michert , T.Dziembowska , Z.Rozwadowski, J.Mol, Catalysis 211(2004) 9.
7. Hamouche. k, Thèse de Magister, Chimie physique, Université de Guelma, 2008.
8. Bonnet. P, Thèse de doctorat, Université d'Orléans, 2001.
9. Dhaoui. N, Thèse de doctorat, Chimie Appliquée, Université d'Annaba, 2009.
10. Badi. S, Kadri. M, j Advanced Materials, 2006, 3,249-252
11. Masson, M; Loftsson, T, Int. J. Pharm, 1998, 164,45-55.
12. Benessi H, Hildebrand j,j Am Chem soc, 1949,71,2703-2707
13. Badi. S, Thèse de Magister, Chimie biomoléculaire, Université de Guelma, 2004.
14. Dhaoui. N, Thèse de Magister, Chimie physique, Université de Guelma, 2000.
15. Khan. A.R, Forgo, P, J. Org. Chem, 1993, 58, 1977-1981.

Liste d'abréviation :

CD : cyclodextrine

α -CD : alpha cyclodextrine

β -CD : beta cyclodextrine

γ -CD : Gama cyclodextrine

I : invitée

K : constant de stabilité