

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur
Université 8 Mai 45 Guelma



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

Mémoire de fin d'étude
Master II



7/40.133

Spécialité : chimie physique

Présenté par :

YAHAMDI Sarra

**SYNTHESE, CHARACTERISATION ET ETUDE DE
L'HYDROSOLUBILITE DE NOUVEAUX DERIVES DU BIS (N-(5-
METHYL)-QUINOLEIN-8-OL) AMINE N-SUBSTITUES ET DE LEUR
COMPLEXES D'INCLUSION**

Sous la Direction de :

Dr. CHEGHIB Nedjoua

Juin 2018

REMERCIEMENTS

En tout premier lieu, je remercie le bon Dieu, tout puissant, de m'avoir donné la force, l'audace pour dépasser toutes les difficultés et le courage d'accomplir ce travail modeste.

Je voudrais remercier mon superviseur: M^{elle} Cheghib Nedjouda, qui a suggéré le sujet de ces mémoires, pour ses conseils, sa disponibilité, sa précision, son aide, sa patience et sa direction depuis le début jusqu'à la fin de ce travail.

Ce travail a été effectué au sein du laboratoire de recherche de chimie appliquée (LCA), de l'université de Guelma. Il nous donne l'occasion de remercier tout l'enseignant de notre département de science de la matière ayant participé d'une manière ou d'une autre à ma formation.

Je tiens également à remercier les membres du jury pour l'attention qu'ils ont portée à mon travail.

Je tiens également à remercier toutes les personnes qui m'ont aidés à réaliser les tests et les analyses de caractérisation : Dr NIGRI Soraya, M^{me} Isalhi LAILA, M^{elle} Guenifi Sihem, M^{me} BOUJ.TIF Assai, M^{me} Stiti lilia, M^{elle} Chihb Nadia, M^{ci} Drabla Taher, M^{er} Nemouchi Ammar et M^{er} Atmnia.

Finalement, je voudrais exprimer mon profonde gratitude à mes familles, qui m'a toujours soutenu ainsi que tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ces notes.

Dédicaces

C'est accompagné d'un vent de tendresse et d'affection que j'adresse mille merci aux deux êtres qui sont les plus chers à,

« Mes parents ».

Merci à vous de m'avoir laissé la liberté de choisir, d'avoir toujours répondu « présent » quand j'avais besoin de quoique ce soit. Et sachez qu'aucune dédicace et aucun mot ne pourront exprimer la profondeur de mes sentiments pour vous ;

Mes remerciements les plus chaleureux se dirigent à présent vers mon frère, mes sœurs, et mes neveux. Comme témoignage d'amour et d'affection ;

A tout mes amis (es), pour leur soutien amical et moral, qu'ils soient assurés de ma profonde amitié et ma sympathie ;

Et enfin à toute ma famille et à toutes les personnes que j'aime et qui m'aiment.

RÉSUMÉ

Dans le cadre de la pharmacomodulation, nous avons envisagé la synthèse des bis (N-(5-méthyl)-quinoléin-8-ol) amine N-substituée (HQNBA) à partir de 5-chlorométhyl-quinoléin-8-ol comme donneur du motif 5-méthyl-quinoléin-8-ol. Les produits de synthèse sont caractérisés par leurs Rf, Pf et spectres infra-rouges.

Par ailleurs, nous avons amélioré la stabilité et l'hydrosolubilité de ces composés en les complexant par la β -Cyclodextrine (β -CD) pour permettre une meilleure pénétration membranaire de ces composés en vue d'optimiser leur activité anticancéreuse dont on sait que le facteur pénétration est un facteur limitant pour l'activité recherchée. La formation du complexe a été mise en évidence par suivi spectrophotométrique UV-Visible.

Nous nous intéressons par la suite à la détermination de la stœchiométrie du complexe étudié par la méthode de variation de contenu. Et nous finirons par la caractérisation des complexes β -CD-HQNBA par les méthodes spectroscopiques et spectrophotométriques usuelles (IR, UV-Visible).

Mots clés : Synthèse, 5-méthyl-quinoléin-8-ol, β -cyclodextrine (β -CD), complexe d'inclusion, stœchiométrie, spectroscopie UV.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES.....	
LISTE DES ABREVIATIONS.....	
LISTE DES FIGURES.....	
LISTE DES TABLEAUX.....	
INTRODUCTION GENERALE.....	1

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE 1.

CHIMIOOTHERAPIE ANTICANCEREUSE

1. INTRODUCTION.....	3
2. LE CANCER.....	3
3. RAPPELS SUR LES THERAPEUTIQUES DU CANCER.....	4
3.1. La chirurgie.....	4
3.2. La radiothérapie.....	5
3.3. L'hormonothérapie.....	5
3.4. L'immunothérapie.....	6
3.5. Les thérapies ciblées.....	6
3.6. La chimiothérapie.....	7
4. LES BASE DE LA CHIMIOOTHERAPIE.....	7
5. PRINCIPE DE LA CHIMIOOTHERAPIE.....	8
6. LES PRINCIPALES DROGUENT ANTICANCEREUSES.....	8
6.1. Les agents alkylants.....	8

6.2. Mode d'action des agents alkylants.....	10
7. TOXICITE DES ANTICANCEREUX.....	10
8. CONCLUSION.....	10
9. REFIRENCES.....	11

CHAPITRE 2.

LES 8-HYDROXYQUINOLEINES

1. INTRODUCTION	12
2. LA QUINOLEINE	12
3. METHODES DE SYNTHESE DE LA QUINOLEINE ET SES DERIVES.....	13
3.1. Synthèse à partir d'arylamines et de composés carbonyles α , β - insaturés.....	13
3.1.1. Synthèse de Skraup.....	14
3.1.2. Synthèse de Doebner-Von Miller.....	14
3.2. Condensation d'arylamines (anilines) sur les dérivés 1, 3- Diélectrophiles.....	14
3.2.1. Synthèse de Combes.....	14
3.3. Synthèse à partir d'ortho-aminobenzaldéhyde et de composés carbonylés.....	15
3.3.1. Synthèse de Friedländer.....	15
3.4. Synthèse multi-composants.....	15
4. LA 8-HYDROXYQUINOLEINE.....	16
4.1. Généralités.....	16
4.2. Structure.....	16
4.3. Propriétés physico-chimiques.....	17

4.4. Synthèse de la quinoléin-8-ol (ou 8-hydroxyquinoléine).....	18
4.5. Caractéristiques physiques et chimiques du quinoléin-8-ol.....	18
5. DERIVES DU QUINOLEIN-8-OL.....	19
5.1. Les bis (<i>N</i> -(5-méthyl)-quinoléin-8-ol) amine <i>N</i> -substitués.....	19
6. INTERET BIOLOGIQUE ET CHIMIQUE DES DERIVES DE LA QUINOLEINE.....	21
7. CONCLUSION.....	22
8. REFERENCES.....	22

CHAPITRE 3.

PRESENTATION GENERALE DES CYCLODEXTRINES

1. INTRODUCTION	25
2. CYCLODEXTRINES.....	25
2.1. Caractéristiques structurales.....	25
2.2. Propriétés physico-chimiques.....	27
2.2.1. Solubilité dans l'eau.....	29
2.2.2. Solubilité en solution.....	30
2.3. β -cyclodextrine naturelle.....	30
2.4. Dérivés des cyclodextrines.....	30
3. COMPLEXES D'INCLUSION.....	31
3.1. Formation.....	31
3.2. Force régissant la complexation.....	32
3.3. Conséquences de la complexation.....	33

3.4. Les techniques de préparation des complexes d'inclusion CD/invité.....	33
3.5. Méthodes de caractérisation des complexes d'inclusion.....	34
3.6. Etude des complexes d'inclusion.....	34
3.6.1. Détermination de la stœchiométrie.....	34
3.6.2. Détermination de la constante de stabilité.....	34
4. TOXICITE DES CYCLODEXTRINES.....	35
5. DOMAINES D'APPLICATIONS.....	35
6. CONCLUSION.....	35
7. REFERENCES.....	36

RESULTATS ET DISCUSSION

CHAPITRE 1. SYNTHESE DE DERIVES DU BIS 8- HYDROXYQUINOLEINE

1. INTRODUCTION.....	38
2. ACCES AUX COMPOSES BIS (N-(5-METHYL)-QUINOLEIN-8-OL) AMINE N-SUBSTITUES (HQNBA).....	39
3. CARACTERISATION DES BIS (N-(5-METHYL)-QUINOLEIN-8-OL) AMINE N-SUBSTITUES (HQNBA).....	41
4. CONCLUSION.....	43
5. REFERENCES.....	44

CHAPITRE 2.

ETUDE DU PHENOMENE D'INCLUSION β -CD-HQNBA

1. INTRODUCTION.....	45
2. ETUDE EN SOLUTION DES COMPLEXES D'INCLUSION β -CD-HQNBA.....	45
2.1. Mise en évidence de la formation des complexes d'inclusion β -CD-q issu des quinoléines.....	45
2.2. Détermination de la stœchiométrie du complexe β -CD-HQNBA.....	48
2.2.1. Méthode des variations continues (méthode de Job).....	48
3. Etude à l'état solide des complexes d'inclusion β -CD-HQNBA.....	51
4. CONCLUSION.....	55
5. REFERENCES.....	55

CHAPITRE 3.

MESURE DE L'HYDROSOLUBILITE PAR SPECTROPHOTOMETRIE UV-VISIBLE

1. INTRODUCTION.....	57
2. DETERMINATION EXPERIMENTALE DE L'HYDROSOLUBILITE.....	58
3. MESURE DE L'HYDROSOLUBILITE DES BIS (N-(5-METHYL)-QUINOLEIN-8-OL) AMINE N-SUBSTITUES (HQNBA) ET DE LEURS COMPLEXES D'INCLUSION.....	59

4. CONCLUSION.....	62
5. REFERENCES.....	63
CONCLUSION GENERALE.....	64

PROTOCOLES EXPERIMENTAUX

1. CONDITIONS GENERALES.....	66
1.1 Appareils et instrument de mesure utilises.....	66
1.2. Produits chimiques.....	67
1.2.1. Complexant.....	67
2. SYNTHESE DES COMPOSES BIS (<i>N</i> -(5-METHYL)-QUINOLEIN-8-OL) AMINE N-SUBSTITUES.....	68
3. SPECTROSCOPIE I.R DES DERIVES DU BIS QUINOLEIN-8-OL.....	71
4. POINTS DE FUSION DES DERIVES DU BIS- QUINOLEIN-8-OL.....	71
5. ETUDE EN SOLUTION DES COMPLEXES D'INCLUSION.....	
5.1. Mise en évidence de la formation des complexes d'inclusion (β -CD- HQNBA).....	71
5.2. Détermination de la stœchiométrie des complexes (β -CD- HQNBA).....	72
6. METHODE DE LA PREPARATION DES COMPLEXES D'INCLUSION B-CD- HQNBA A L'ETAT SOLIDE.....	72
7. MESURE DE L'HYDROSOLUBILITE.....	73

LISTE DES ABREVIATIONS

SIDA	Le syndrome de l'immunodéficience humaine acquise
ADN	L'acide désoxyribonucléique
8-HQ	La quinoléin-8-ol ou la 8-hydroxyquinoléine
Anti-VIH	Anti-virus de l'immunodéficience humaine
RMC	Réaction multi-composants
PA	Le principe actif
CD(s)	Les cyclodextrines
α -CD	Alpha-cyclodextrine
β -CD	Béta cyclodextrine
γ -CD	Gamma-cyclodextrine
α -, β - et γ -CD	Alpha-, Béta- et Gama-cyclodextrine
Nm	Nanomètre
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DMF	Diméthylformamide
HQNBA	Bis (N-(5-méthyl)-quinoléin-8-ol) amine N-substitués
HP	Hydroxypropyle
SBE	Sulfobutyle
MF	Méthyle
UV	Ultraviolet
RMN	Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire
HPLC	Chromatographie liquide à haute performance
CPG	Chromatographie en phase gazeuse

IR	Infrarouge
CCM	Chromatographie sur couche mince
DSC	Calorimétrie différentielle à balayage
ITC	La Calorimétrie de Titration Isotherme
PPs	Phénylpropanoïdes
q	Quinoléine
Pf	Point de fusion
Rf	Rapport frontal
Rdt	Le rendement
PKa	La constante d'acidité
PH	Le Potentiel hydrogène
Kf	Constante de formation
Log P	Logarithme de coefficient de partage
λ	Langueur d'onde
OCDE Economiques	Organisation de Coopération et de Développement
Éq	Equivalent
T amb	Température ambiante
ν	Fréquence en I.R. (exprimée en cm^{-1})
°C	Degré(s) Celsius
UICPA	Union internationalc de chimie pure et appliquée
g	Gramme (s)
A	Absorbance UV
δ	Déplacement chimique

ADMET Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion et Toxicité

1q 5,5'-(((4-hydroxyphenyl) azanediyl) bis (méthylène)) bis (quinoléin-8-ol)

2q 5,5'-(((4-méthoxyphenyl) azanediyl) bis (méthylène)) bis (quinoléin-8-ol)

3q 5,5'-(((2-bromophenyl) azanediyl) bis (méthylène)) bis (quinoléin-8-ol)

4q 5,5'-(((2-fluorophenyl) azanediyl) bis (méthylène)) bis (quinoléin-8-ol)

C1 Complexe β -CD-5,5'-(((4-hydroxyphenyl) azanediyl) bis (méthylène)) bis (quinoléin-8-ol)

C2 Complexe β -CD-5,5'-(((4-méthoxyphenyl) azanediyl) bis (méthylène)) bis (quinoléin-8-ol)

C3 Complexe β -CD-5,5'-(((2-bromophenyl) azanediyl) bis (méthylène)) bis (quinoléin-8-ol)

C4 Complexe β -CD-5,5'-(((2-fluorophenyl) azanediyl) bis (méthylène)) bis (quinoléin-8-ol)

LISTE DES FIGURES

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

Figure 1.1. Destruction cellulaire par la radiothérapie.....	5
Figure 1.2. Blocage de la croissance hormonale d'une cellule cancéreuse...6	
Figure 1.3. Thérapie ciblée.....	7
Figure 1.4. Aperçu de la diversité structurales des agents dits alkylants.....	9
Figure 2.1. Structure de quinoléine.....	13
Figure 2.2. Structure de la 8-hydroxyquinoléine.....	16
Figure 2.3. Représentation des trois formes en milieu neutre du 8-hydroxyquinoléine.....	19
Figure 2.4. Quelques exemples des bis (<i>N</i> -(5-méthyl)-quinoléin-8-ol) Amine <i>N</i> -substitués déjà synthétisés.....	21
Figure 3.1. a) Schéma général de la dégradation enzymatique de l'amidon b) Structure chimique et c) Structure tridimensionnelle des cyclodextrines.....	26
Figure 3.2. Structures tridimensionnelles des cyclodextrines naturelles (α , β et γ).....	27
Figure 3.3. Localisation des hydroxyles sur une unité de α -D-glucose et interaction inter-unité.....	28
Figure 3.4. Probabilité de présence des molécules d'eau au voisinage des CDs.....	29

Figure 3.5. Différents types d'inclusions et d'associations. a) inclusion compétitive, b) inclusion axiale, c) inclusion partielle, d) complexe 2 : 1, e) complexe 1 : 2, f) complexe 2 : 2, g) complexe « non spécifique ».....	32
---	----

RESULTATS ET DISCUSSION

Figure 1.1. Structure des Bis (N-(5-méthyl)-quinoléin-8-ol) amine N-substituée.....	38
Figure 1.2. Spectre IR du composé 3q	43
Figure 2.1. Mise en évidence de la formation du complexe β -CD- 1q (C1)...	46
Figure 2.2. Mise en évidence de la formation du complexe β -CD- 2q (C2)...	47
Figure 2.3. Mise en évidence de la formation du complexe β -CD- 3q (C3)...	47
Figure 2.4. Mise en évidence de la formation du complexe β -CD- 4q (C4)...	48
Figure 2.5. Evolution des spectres d'absorption en fonction des rapports molaires pour le C1.....	49
Figure 2.6. Détermination de la stœchiométrie de complexe β -CD-1q (C1).....	49
Figure 2.7. Evolution des spectres d'absorption en fonction des rapports molaires pour le C2.....	50
Figure 2.8. Détermination de la stœchiométrie de complexe β -CD-2q (C2).....	50
Figure 2.9. Spectre IR du composé C3.....	53
Figure 2.10. Superposition des spectres IR de 3q et de complexes C3 aux stœchiométries 1:1	54
Figure 3.1. Spectres UV-Vis de la 1q dans l'eau et dans l'octanol.....	60
Figure 3.2. Spectres UV-Vis du complexe C1 dans l'eau et dans l'octanol	60

LISTE DES SCHEMAS

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

Schéma 1.1. Prolifération anarchique des cellules.....	4
Schéma 2.1. Synthèse de Skraup.....	14
Schéma 2.2. Synthèse de Doebner-Von Miller.....	14
Schéma 2.3. Synthèse de Combes.....	15
Schéma 2.4. Synthèse des dérivés de la quinoléine à partir du α -aminobenzaldhyde.....	15
Schéma 2.5. Synthèse de l'acide quinoléine -4-carboxylique selon une RMC.....	15
Schéma 2.6. Synthèse du quinoléin-8-ol (ou 8-hydroxyquinoléine).....	18
Schéma 2.7. Synthèse des bis (<i>N</i> -(5-méthyl)-quinoléin-8-ol) amine <i>N</i> -substitués.....	20

RESULTATS ET DISCUSSION

Schéma 1.1. Synthèse des bis (<i>N</i> -(5-méthyl)-quinoléin-8-ol) amine <i>N</i> -substitués.....	40
---	----

LISTE DES TABLEAUX PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

Tableau 2.1. Propriétés physico-chimiques de la 8-HQ.....	17
Tableau 3.1. Principales caractéristiques physico-chimiques des CD(s) naturelles.....	28

RESULTATS ET DISCUSION

Tableau 1.1. Propriétés physico-chimiques des bis (N-(5-méthyl)-quinoléin-8- ol) amine N-substitués.....	42
Tableau 2.1. Résultats des longueurs d'ondes maximales	46
Tableau 2.2. Valeurs des Rf des complexes préparés.....	52
Tableau 2.3. Résultats des points de fusion de HQNBA, de la β -CD et des complexes préparés.....	52
Tableau 3.1. Résultats des mesures de l'hydrosolubilité des 8- hydroxyquinoléine dérivés aminés.....	61
Tableau 3.2. Résultats des mesures de l'hydrosolubilité des complexes β -CD- HQNBA.....	61

PROTOCOLES EXPERIMENTAUX

Figure1. Aspect physique de la β -CD.....	67
Tableau 1. Caractéristiques physicochimiques de la β -CD.....	67
Tableau 2. Fractions molaires de la CD utilisées dans la méthode des variations continues.....	72

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

Les glioblastomes font partie des cancers du cerveau les plus agressifs et les plus résistants aux thérapies. Le seul médicament efficace développé à ce jour, le Témazolomide n'est utilisé qu'en combinaison à des traitements lourds (chirurgie et radiothérapie) et ceci pour des résultats mitigés. La recherche de nouveaux médicaments visant à lutter contre les glioblastomes apparaît donc comme une priorité.

Une des voies de recherche dans ce domaine est la préparation de composés susceptibles de présenter un meilleur index thérapeutique est une formulation améliorée, les bis (*N*-(5-méthyl)-quinoléin-8-ol) amine *N*-substitué (**HQNBA**). Par ailleurs, l'évaluation des propriétés pharmacologiques de ces dérivés a présenté une activité très significative. Afin d'introduire une possibilité de pharmacomodulation, nous avons envisagé de greffer le pharmacophore 5-méthyl-quinoléin-8-ol responsable de la cytotoxicité à des amines, du fait qu'ils peuvent jouer un rôle de vecteur vers les cellules cibles et de transporteurs membranaires. Malheureusement, les composés ainsi formés sont peu solubles. Pour parer à ces inconvénients plusieurs techniques ont été mises en œuvre.

De notre part, on s'est intéressé à améliorer les propriétés de ces composés en procédant à leur complexation par la β -Cyclodextrine. Cette dernière a attiré notre attention par sa capacité de former des complexes d'inclusion, et de ce fait son utilisation dans l'encapsulation des molécules biologiques et la protection des molécules fragiles ou d'assurer leur biodisponibilité.

Pour atteindre ces objectifs, on s'est intéressés à la synthèse, l'étude structurale et la complexation par la β -CD d'une série des bis (*N*-(5-méthyl)-quinoléin-8-ol) amine *N*-substituée (**HQNBA**).

Ce mémoire sera divisé en trois grandes parties :

- ❖ La première partie, divisée en trois chapitres, ne présente pas des résultats de ce travail, mais situe le sujet par rapport aux connaissances actuelles et expose quelques notions nécessaires à connaître pour bien comprendre la suite du mémoire.
 - ✓ Le premier chapitre présente un aperçu général sur le cancer, sa détection et ses résistances aux médicaments anticancéreux.
 - ✓ Le deuxième chapitre est consacré aux 8-hydroxyquinoléine, les bis (N-(5-méthyl)-quinoléine) amine N-substitués et leur importance comme nouvelle cible dans le domaine thérapeutique.
 - ✓ Le troisième chapitre présente également les cyclodextrines et les études complexes d'inclusions.
- ❖ La deuxième partie de cette mémoire est consacré aux travaux personnels et elle se divise en trois chapitre qui étalent les résultats et abordent les discussions sur la synthèse, la formation du complexe d'inclusion, la caractérisation des composés obtenus et mesure de l'hydrosolubilité.
- ❖ La troisième partie est réservée à la description des manipulations et des essais que nous avons conduits au cours de ce travail, ainsi que les caractéristiques des produits obtenus.
- ❖ Nous fini ce travail par une conclusion générale.

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE 1.

CHIMIOThERAPIE ANTICANCEREUSE

1. INTRODUCTION

Au cours de ces vingt dernières années, des progrès énormes ont été réalisés pour le traitement de nombreuses maladies humaines. Malheureusement certaines maladies n'ont pas trouvé de thérapie efficace. Jusqu'à ce jour, par exemple nous citerons le syndrome de l'immunodéficience humaine acquise (SIDA) et le cancer [1].

Le traitement du cancer est multidisciplinaire, il repose sur la chirurgie, la radiothérapie et le traitement médical. Ce dernier regroupe la chimiothérapie, l'hormonothérapie, la thérapie ciblée, l'immunothérapie.

La chimiothérapie occupe une place considérable dans le traitement des cancers, notamment pour ceux qui ne peuvent pas être traités par chirurgie ou radiothérapie, comme les lymphomes, leucémies et tumeurs métastatiques. Malheureusement, très peu parmi les patients traités auront une rémission prolongée à cause de la résistance fréquente des cellules cancéreuse à la chimiothérapie.

2. LE CANCER

Le cancer est une maladie caractérisée par une prolifération cellulaire anormale au sein d'un tissu normal de l'organisme (schéma1). Ces cellules dérivent toutes d'un même clone, la cellule initiatrice du cancer qui a acquis certaines caractéristiques lui permettant de se diviser indéfiniment et de pouvoir former des métastases.

Le cancer est un terme général pour n'importe quelle maladie pour lesquelles certaines cellules du corps humain se divisent d'une manière incontrôlée.

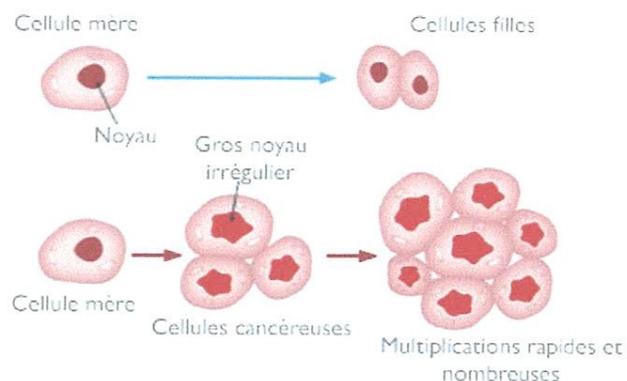


Schéma 1.1. Prolifération anarchique des cellules.

(Pris sur <http://www.membres.multimania.fr/journal science/news/cancer.html>).

On distingue généralement trois types de cancer :

- Les carcinomes ou cancers des cellules épithéliales (cellules de revêtement, peau par exemple) qui représentent la grande majorité des cancers.
- Les sarcomes appelés aussi cancers du tissu conjonctif (tissu de soutien présent dans l'organisme, os ou muscles par exemple).
- Les hémato sarcomes ou cancers des cellules sanguines (leucémies, myélomes et lymphomes) [2].

3. RAPPELS SUR LES THERAPEUTIQUES DU CANCER

Le traitement du cancer regroupe « l'ensemble des soins médicaux destinés à combattre la maladie pour en limiter les conséquences, éviter la mort, rétablir la santé et entraîner la guérison ». Le cancer est une maladie complexe, nécessitant des traitements multiples et variés, d'où une prise en charge multidisciplinaire du patient. On distingue :

3.1. La chirurgie

C'est la première technique utilisée, elle peut servir soit à poser un diagnostic soit à enlever les cellules cancéreuses présentes dans l'organe. Les progrès technologiques ont permis une miniaturisation des outils de travail des chirurgiens qui grâce à des caméras peuvent travailler avec une minutie accrue et donc sauver un maximum de tissus sains (dans

plus de 50 % des cas, une femme traitée pour un cancer du sein n'est pas amputée). Cette technique ne peut donc être utilisée que pour des cancers localisés et avec une progression lente (cancer de la peau par exemple) [3].

3.2. La radiothérapie

C'est une méthode de traitement fondée sur l'action biologique des rayonnements ionisants et plus spécialement les rayons X à haute énergie pour la thérapie du cancer, elle vise l'altération des capacités de prolifération des cellules cancéreuses en les exposant à des doses élevées de radiation tout en préservant le plus possible les tissus sains et les organes avoisinants [4].

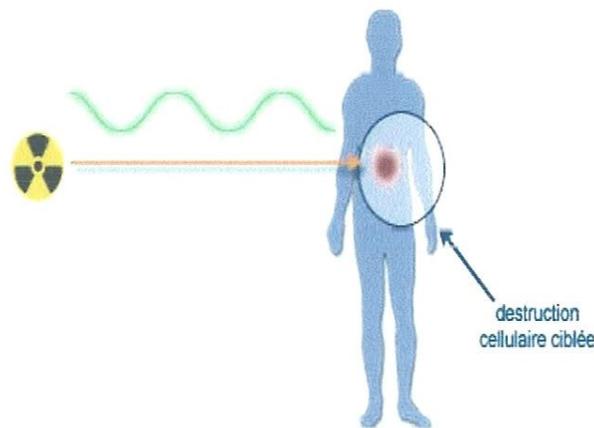


Figure 1.1. Destruction cellulaire par la radiothérapie.

(Pris sur <http://tpe-cancerdusein-pdg.blogspot.com/p/radiotherapie.html>).

3.3. L'hormonothérapie

En médecine, l'hormonothérapie est un traitement médicamenteux à base de différentes hormones parmi lesquelles les hormones de croissance et les hormones sexuelles, les hormones thyroïdiennes et bien d'autres molécules endogènes. Ce traitement visant en principe à remplacer la sécrétion d'une hormone.

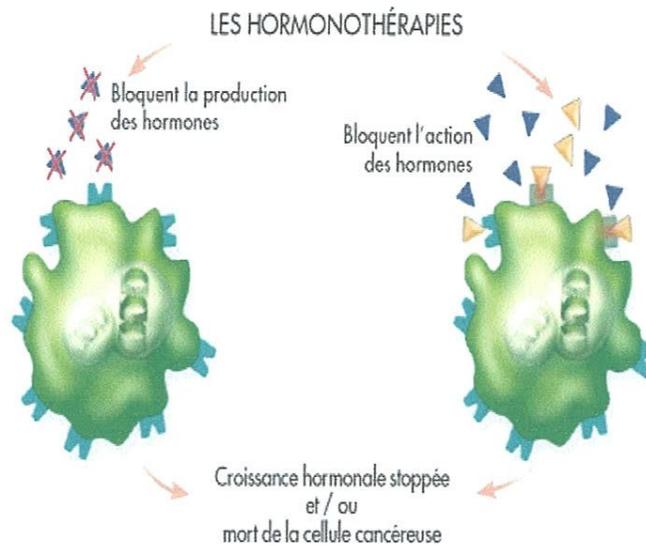


Figure 1.2. Blocage de la croissance hormonale d'une cellule cancéreuse.

(Pris sur <http://centreclaym.com/fr/hormonotherapie/>).

3.4. L'immunothérapie

Tout le monde produit des cellules cancéreuses mais celles-ci sont naturellement éliminées par notre système immunitaire. Si un cancer a pu s'installer c'est que notre système immunitaire connaît une faille. L'immunothérapie met en place des réactions de défenses immunitaires en occasionnant toutefois, de nombreux effets secondaires indésirables. Son but principal est d'empêcher la progression d'un cancer en attendant de pouvoir le traiter [5].

3.5. Les thérapies ciblées

Ces médicaments sont issus des dernières recherches axées sur la compréhension des mécanismes de fonctionnement de la cellule cancéreuse. Ils ont une action ciblée à un niveau précis du développement de la cellule tumorale. En agissant sur des récepteurs spécifiques, ces médicaments peuvent:

- ✓ Bloquer la croissance des cellules cancéreuses.
- ✓ Diriger les réactions immunitaires de l'organisme contre ces cellules cancéreuses.
- ✓ Commander la mort de la cellule cancéreuse [6].

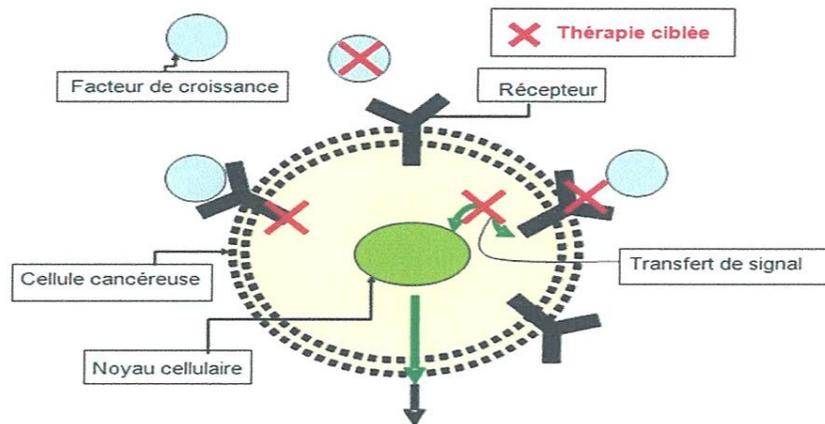


Figure 1.3. Thérapie ciblée.

(Pris sur <http://isabellede lyon.canalblog.com/archives/2010/10/04/19219782.html>)

3.6. La chimiothérapie

Cette partie sera plus approfondie que les précédentes afin d'apporter toutes les informations nécessaires à sa bonne compréhension de la chimiothérapie anticancéreuse, objectif de notre sujet.

4. LES BASES DE LA CHIMIOTHÉRAPIE

La chimiothérapie anticancéreuse correspond « au traitement du cancer par des produits chimiques, médicaments, extraits de végétaux ou produits en laboratoire par synthèse ». La caractéristique de ces composés est qu'ils sont délétères pour les cellules cancéreuses, d'où leur appellation de cytotoxiques. Ils bloquent la reproduction et la division des cellules et entraînent leur mort [7].

Toutefois, les médicaments cytotoxiques, en raison du manque de sélectivité, ont généralement des effets indésirables importants sur les tissus sains. Ils peuvent donc non seulement inhiber le développement du cancer mais aussi endommager les cellules saines.

On distingue plusieurs types de chimiothérapie :

- ✓ A visée curative de manière exclusive.
- ✓ A visée curative en association à la chirurgie.
- ✓ A visée curative en association à la radiothérapie.
- ✓ A visée palliative [8].

5. PRINCIPE DE LA CHIMIOThERAPIE

Vous donner un ou plusieurs médicaments actifs contre les cellules cancéreuses. De nombreux médicaments anticancéreux (on dit aussi anti tumoraux) ont été mis au point, notamment depuis les années 70. Ces médicaments agissent soit en détruisant les cellules cancéreuses, soit en arrêtant leur multiplication. Certains d'entre eux sont plus actifs contre un type de cancer plutôt que d'autres.

6. LES PRINCIPALES DROGUES ANTICANCEREUSES

Les plus importantes drogues anticancéreuses employées actuellement sont classées selon leur mode d'action cellulaire.

- **Les agents alkylants** : Ils agissent sur la duplication de l'ADN ou sur sa transcription ce qui a pour conséquence, d'interdire leur duplication.
- **Les antimétabolites** : Ils inhibent la synthèse des acides nucléiques en se substituant aux bases puriques et pyrimidiques indispensables à cette synthèse.
- **Les antibiotiques** : Se lient à la molécule d'ADN, formant ainsi un complexe qui bloque la synthèse protéique.
- **Les alcaloïdes** : Bloquent la division cellulaire en agissant sur le fuseau cellulaire. Ces dernières années le premier groupe en l'occurrence, celui des agents alkylants a attiré fortement l'attention des chercheurs.

6.1. Les agents alkylants

Cette importante classe de médicaments anticancéreux découverts après l'observation d'une diminution des globules blancs (leucopénie) chez les militaires exposés pendant la seconde guerre mondiale aux gaz moutarde [9]. Ces substances créent un lien chimique covalent forts, entres elles mêmes, et un ou plusieurs groupements d'un acide nucléique, les

groupes les plus sensibles aux agents alkylants sont SH, OH, COOH, NH₂, NH, incluse dans une chaîne linéaire ou dans un cycle comme celui des bases puriques et pyrimidiques, ainsi que les phosphates des liaisons phosphodiester [10]. Lors de la division cellulaire, le dédoublement des deux brins de DNA devient difficile, et surtout, la transcription est arrêtée au niveau de l'agent alkylant, aboutissant à « l'avortement » de la division cellulaire.

Les agents alkylants les plus utilisés sont répertoriés dans (la figure 1.4).

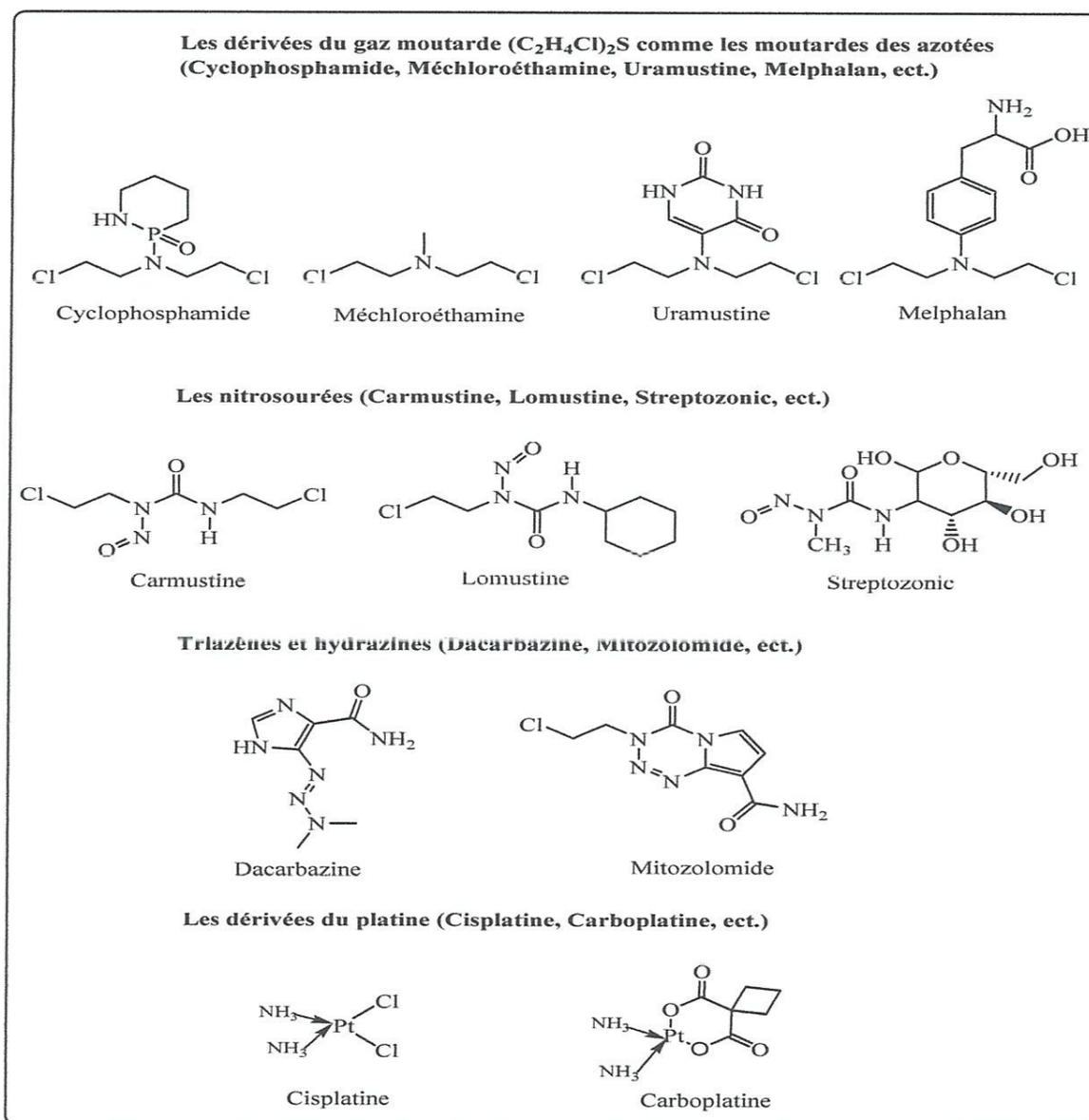


Figure 1.4. Aperçu de la diversité structurales des agents dits alkylants.

6.2. Mode d'action des agents alkylants

Le mode d'action des agents alkylants sur diverses molécules biologiques qu'ils rencontrent a fait l'objet de nombreuses études in vivo, in vitro.

L'effet des alkylants sont différents selon la localisation cellulaire des nucléophiles cibles.

- Les agents alkylants peuvent agir au niveau du cytoplasme de la cellule, par alkylation des chaînes latérales d'acides aminés des protéines telle que la lysine (NH₂), la cystéine (SH), au niveau des enzymes et des glutathions.
- Sur le matériel nucléaire, les alkylants agissent comme agents pontant au niveau de l'ADN sur les sites nucléophiles.

7. TOXICITE DES ANTICANCEREUX

Les différents médicaments utilisés dans les protocoles de chimiothérapie n'agissent pas spécifiquement sur les cellules tumorales mais peuvent aussi être toxiques pour les cellules saines surtout celles à prolifération rapide. Ces effets toxiques peuvent être cités comme suit : cardiotoxicité, neurotoxicité, néphrotoxicité, hépatotoxicité, alopecie, déshydratation, fatigue, stérilité, dénutrition, problèmes cutanés, allergies et bien d'autres [11].

8. CONCLUSION

A l'heure actuelle environ la moitié des cancers sont guéris par les moyens thérapeutiques conventionnels combinant principalement la chirurgie, la radiothérapie et enfin la chimiothérapie. Concernant cette dernière, elle reste le traitement privilégié des situations malheureusement plus graves. Cependant, elle n'offre malheureusement toujours pas d'espoir de curabilité dans la majeure partie des cas. Le vrai défi dans la chimiothérapie des cancers reste la prédiction de la réponse thérapeutique en termes d'amélioration de l'efficacité du traitement, mais aussi du contrôle des effets toxiques qui peuvent, à l'extrême, mettre en danger la vie des patients.

Cependant, certaines tumeurs, en particulier les tumeurs du cerveau restent difficiles à traiter et l'élaboration de nouvelles stratégies est nécessaire.

9. REFIRENCES.

- [1] Gilman, A.; Philips, F.S. *Science*. (1946), p 103-409.
- [2] Schreiber, S. L., Target-oriented and diversity-oriented organic synthesis in drug discovery. *Science* 2000, 287 (5460), 1964-1969.
- [3] Villard, J. F.; Lacombe, F.; Belloc, F.; Pellegrin, J. L.; Reiffers, J., *Cancer/Radiothérapie* (2001), 5, 109-129.
- [4] AMARI, K. & DJELLAL, T., Mémoire master, Université De Bejaia, (2017)
- [5] Albert, B.; Wilson, J.; Collectif; Hunt, T., *Biologie moléculaire de la cellule*, 2 volumes : Livre de cours, Livre: d'exercices, Flammarion Médecine-Sciences 2004.
- [5] Delcourt, J., *Science et Vie* 1998, 968, 100-106.
- [6] Gambhir, S. S., Molecular imaging of cancer with positron emission tomography, *Nat Rev. Cancer* 2002, 2 (9), 683-693.
- [7] Tubiana M. *Dictionnaire humanisé des cancers*. Herne B, Robert J, editors. Paris, France: Éditions Frison-Roche; 2011. 607 p.
- [8] Turpin A, Bonnaterre J. *Cancérologie: module 10*. Paris, France: Vernazobres-Grego; 2013. 384 p.
- [9] Capelcr, P., *Alkylants, le dictionnaire des cancers de A à Z*, (2002).
- [10] Allain, P., *Antinéoplasiques*, Magazine Pharmacorama (2002).
- [11] Ammari, K. & Djalal, T., Mémoire master, Université De Bejaia, (2017).

CHAPITRE 2.

LES 8-HYDROXYQUINOLEINES

1. INTRODUCTION

Les composés hétérocycliques jouent un rôle très important dans le domaine pharmaceutique, dans l'industrie des colorants et leur rôle s'accroît constamment dans le domaine des plastiques, des produits chimiques agricoles et dans divers autres secteurs.

La présence d'une structure hétérocyclique dans le squelette de plusieurs produits naturels ou synthétiques peut être à l'origine de leurs propriétés biologiques ; ce qui justifie le grand nombre de recherches effectuées durant les dernières années pour la synthèse et le développement de nouveaux composés hétérocycliques contenant un ou plusieurs hétéroatomes.

Parmi les plus importantes classes des hétérocycles, on peut citer les hétérocycles quinoléiques qui se développent le plus rapidement pour donner un grand nombre de composés nouveaux présentant de larges applications en chimie médicinale ; parmi ces applications figurent, les agents anti-inflammatoires [1], les antiasthmatiques [2], les antibactériens [3], les antifongiques [4], les antimicrobiens [5], les anti-tumoraux [6], le traitement de la malaria [7] et des maladies cardiovasculaires [8].

Dans le domaine médical, les dérivés de 8-HQ peuvent être utilisés comme insecticides, agents antibactériens, fongicides, neuroprotecteurs et anti-VIH. En outre, en raison de leur capacité à chélater un grand nombre de cations métalliques, les dérivés de 8-HQ ont trouvé de nombreuses applications dans la détection fluorescente des ions métalliques biologiques et environnementaux importants tels que Al^{3+} et Zn^{2+} [9].

Pour notre travail qui consiste à concevoir et développer des chimiothèques focalisées sur les cancers. On s'intéresse plus précisément à la préparation d'un dérivé de la quinoléine : dérivés bis (*N*-(5-méthyl)-quinoléin-8-ol) amine *N*-substitués.

2. LA QUINOLEINE

La quinoléine est un motif structural hétérocyclique rencontré dans une large variété de produits naturels [10], et il est aussi présent dans de nombreux composés à activité biologique confirmée [11]. La quinoléine fut obtenue, pour la première fois, par F. Runge en 1834 à partir du goudron de houille, sa structure chimique a été connue en 1908 et sa synthèse totale réalisée en 1944. Depuis, de nombreuses molécules contenant la sous structure quinoléine ont été découvertes ou synthétisées, et dont certaines présentent des activités biologiques et thérapeutiques remarquables et très diverses.

La quinoléine, également nommée leucoline, 1-azanaphthalène, 1-benzazine, ou benzopyridine et appartenant à la famille des alcaloïdes, est un composé organique aromatique hétérocyclique de formule chimique C_9H_7N (Figure 2. 1).

Elle peut être décrite schématiquement comme étant formée par la "soudure" d'une molécule de benzène et d'une molécule de pyridine. C'est un liquide incolore hygroscopique possédant une odeur forte.

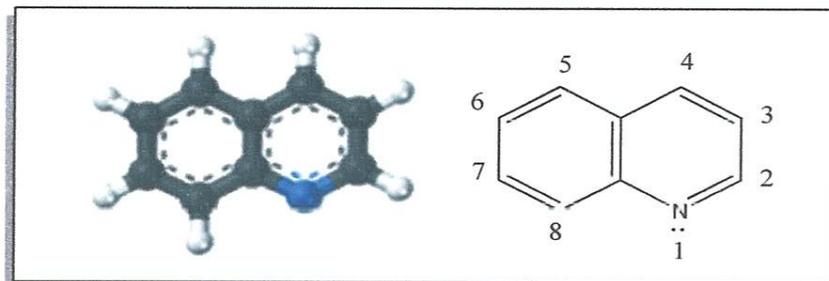


Figure 2.1. Structure de quinoléine.

L'hétérocycle quinoléine est une caractéristique bien établie dans divers composés naturels et médicinaux actifs [12] [13].

3. METHODES DE SYNTHÈSE DE LA QUINOLEINE ET SES DERIVES

En raison de l'intérêt pharmacologique des dérivés de cet hétérocycle, il existe un nombre considérable de méthodes de synthèse. Parmi lesquelles on peut citer :

3.1. Synthèse à partir d'arylamines et de composés carbonyles α , β -insaturés

Deux méthodes de synthèse des quinoléines utilisent les réactions entre une arylamine primaire et des aldéhydes ou des cétones α , β -insaturés : la synthèse de Skraup et celle de Doebner et Von Miller diffèrent par l'emploi d'acroléine synthétisée in situ, pour la première, et de cétones ou aldéhydes α , β -insaturés pour la seconde.

3.1.1. Synthèse de Skraup

La synthèse de Skraup est une réaction chimique utilisée pour créer des quinoléines. Elle tient son nom du chimiste Skraup (1850-1910) qui l'a découverte en 1880 [14]. De l'aniline réagit avec du glycérol en présence d'acide sulfurique et d'un agent oxydant comme le nitrobenzène ; un chauffage à 100°C est nécessaire.

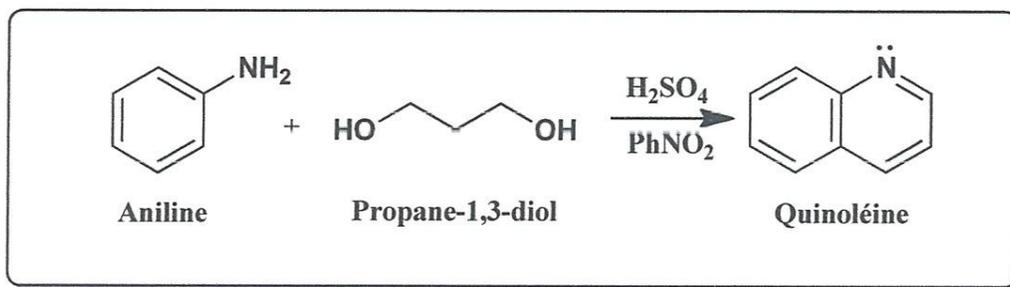


Schéma 2.1. Synthèse de Skraup.

Dans cet exemple, le nitrobenzène est employé à la fois comme solvant et agent oxydant. Du sulfate ferreux peut être ajouté afin de réduire la violence de la réaction.

3.1.2. Synthèse de Doebner-Von Miller

Dans le cas de la réaction de Doebner et Von Miller les aldéhydes ou cétones α , β -insaturés sont directement mis en réaction avec l'aniline ou ses dérivés [15].

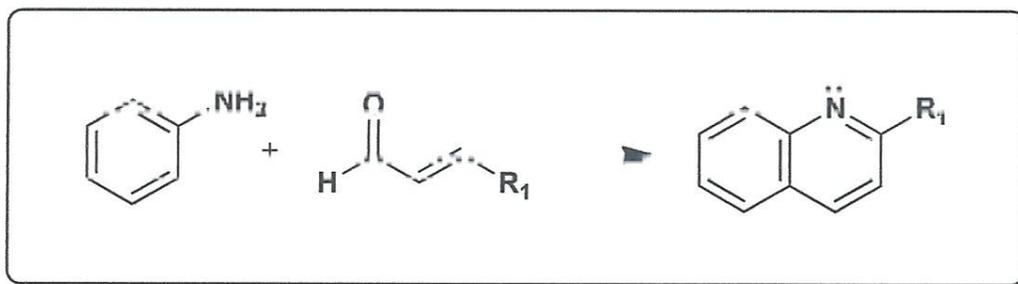


Schéma 2.2. Synthèse de Doebner-Von Miller

3.2. Condensation d'arylamines (anilines) sur les dérivés 1, 3-diélectrophiles

3.2.1. Synthèse de Combes

Cette réaction a d'abord été rapportée par Combes en 1888 [16]. Les β -dicétones ou les aldéhydes β -cétoniques se condensent avec les arylamines par chauffage à 100°C pour former des β -aminoétones. En présence d'acide fort, elles sont O-protonées ce qui permet une substitution électrophile du cycle aromatique avec production de quinoléines.

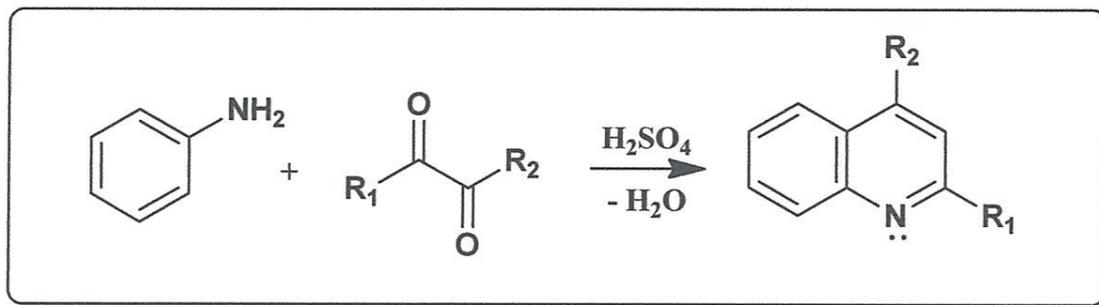


Schéma 2.3. Synthèse de Combes

3.3. Synthèse à partir d'ortho-aminobenzaldéhyde et de composés carbonylés

3.3.1. Synthèse de Friedländer

Friedländer et al. [17], ont mis au point une synthèse simple de la quinoléine, en réalisant la condensation du α -aminobenzaldéhyde avec différents composés carbonylés, en présence d'une base (hydroxyde de sodium).

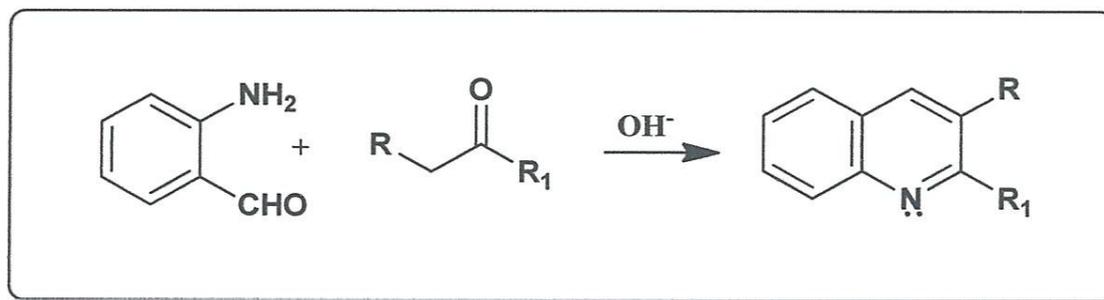


Schéma 2.4. Synthèse des dérivés de la quinoléine à partir du α -aminobenzaldéhyde.

3.4. Synthèse multi-composants

Doebner et al. [18], ont synthétisé l'acide quinoléine-4-carboxylique, en utilisant une réaction multi-composants (RMC), engageant l'aniline, l'acide pyruvique et un aldéhyde.

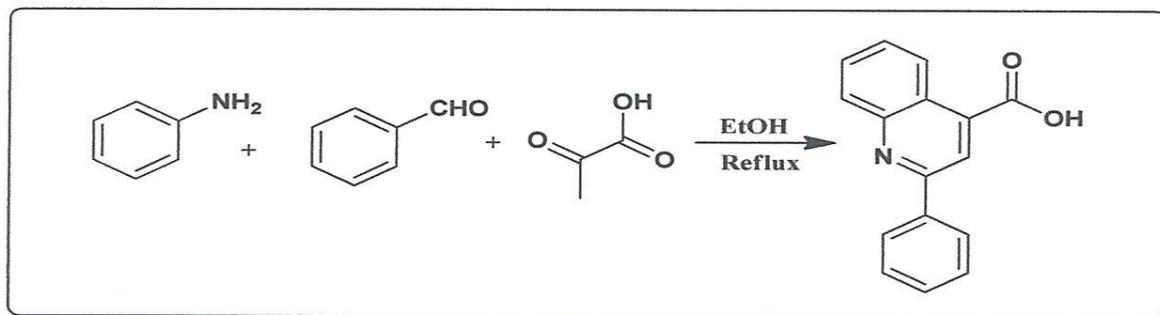


Schéma 2.5. Synthèse de l'acide quinoléine -4-carboxylique selon une RMC.

4. LA 8-HYDROXYQUINOLEINE

4.1. Généralités

La 8-hydroxyquinoléine et ses dérivés sont parmi les hétérocycles quinoléiques les plus importants, qui se développent très rapidement. Le traitement des effluents aqueux contenant des métaux lourds et l'extraction sélective des métaux stratégiques de leurs minerais ainsi que la recherche de produits à des activités antibactériennes et pharmacologiques, demeurent des domaines de recherche d'actualité.

Les chélatants tels que la 8-HQ et ses dérivés permettent de résoudre beaucoup de problèmes d'analyse; du fait de leurs caractères complexant importants, leurs activités biologiques et pharmacologiques [19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26].

4.2. Structure

La 8-Hydroxyquinoléine est un composé organique de formule brute C_9H_7NO , dérivé de la quinoléine hétérocyclique hydroxylé sur le carbone 8, qui se présente sous forme d'un solide à cristaux incolores d'usage très répandu comme chélateur, comme antiseptique ou encore comme pesticide sous un grand nombre de dénominations parallèles.

La 8-Hydroxyquinoléine (Figure 2.2) est un système conjugué, et en même temps une molécule à liaison hydrogène bifonctionnelle. Dans les solvants protiques, l'hydrogène du OH joue le rôle de donneur alors que l'atome N joue le rôle d'accepteur [27].

4.4. Synthèse de la quinoléin-8-ol (ou 8-hydroxyquinoléine)

La quinoléin-8-ol ou 8-hydroxyquinoléine est un composé organique dérivé de la quinoléine hétérocyclique par le placement d'un groupe OH sur le carbone en position 8 [28]. La méthode de synthèse du 8-HQ la plus ancienne et la plus utilisée est la synthèse de Skraup [29, 30, 31] (1880). Elle consiste à faire réagir le 2-aminophénol, en présence d'acide sulfurique, de propane-1, 2,3-triol (glycérol) et d'un oxydant doux en quantité catalytique (2-nitrophénol) à plus de 100 °C. Le glycérol, chauffé avec de l'acide sulfurique à 100 °C, se déshydrate en acroléine. En présence de 2-aminophénol, l'acroléine s'additionne sur l'aniline pour conduire à la formation de 1,2-dihydroquinoléine. Elle est très facilement oxydée et aromatisée en quinoléine par un oxydant doux comme le nitrophénol. L'acroléine ne peut se former qu'in situ du fait de sa tendance très importante à se polymériser.

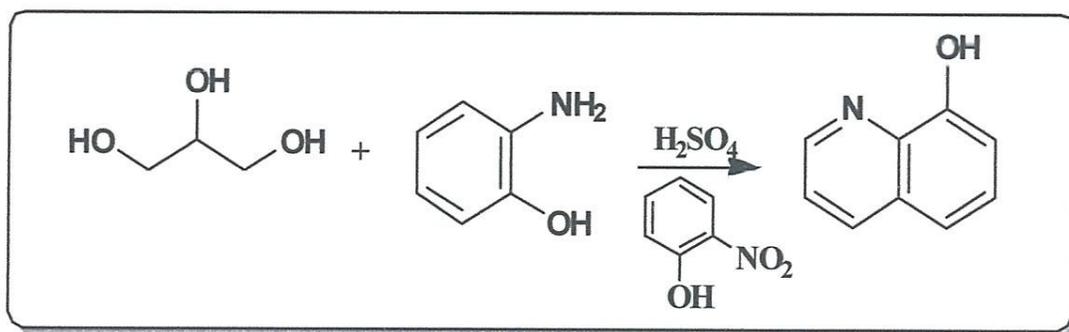


Schéma 2.6. Synthèse du quinoléin-8-ol (ou 8-hydroxyquinoléine).

4.5. Caractéristiques physiques et chimiques du quinoléin-8-ol

La présence d'une pyridine liée à un phénol offre au quinoléin-8-ol à la fois des capacités basique et acide, il s'agit donc d'une molécule amphotère capable de perdre ou gagner un proton selon le pH ambiant. L'aromaticité du quinoléin-8-ol augmente le caractère acide (via la stabilisation par mésomérie de l'ion phénate) et réduit le caractère basique (via une délocalisation partielle de la charge de l'azote) des fonctions alcool et amine, les pK_a sont respectivement de 5,13 et 9,89.

La paire libre de l'azote étant dans une orbitale sp² dans le plan de la molécule, elle n'est pas délocalisée sur le reste du système aromatique et seul un électron dans l'orbital p peut compléter l'arrangement électronique de manière à rendre le cycle aromatique. L'azote ne fait donc pas jouer son caractère mésomère donneur, et seul son caractère

inductif attracteur influence le reste du système p. L'atome d'azote exerce ainsi dans le cycle un effet uniquement attracteur.

La quinoléin-8-ol a la capacité de créer des liaisons intermoléculaires et intramoléculaires. Ce sont des liaisons faibles de type liaison hydrogène qui se forment entre l'alcool et l'azote des quinoléin-8-ol. En effet, l'effet inducteur de l'oxygène entraîne la création d'une charge partielle positive sur l'atome d'hydrogène d'où le caractère acide des alcools. Cette charge partielle positive donne la possibilité à l'hydrogène de former des associations moléculaires inter ou intramoléculaires de type liaisons hydrogènes avec des hétéroéléments porteurs de charges partielles négatives azote, oxygène ou fluor.

Il est à noter que la proximité des fonctions amines et alcools peut entraîner le captage de l'hydrogène de l'alcool par l'atome d'azote pour former un ion zwitteron. La quinoléin-8-ol a ainsi 5 formes : la forme cationique, la forme anionique, la forme neutre (α) [32] alpha, la forme neutre (β) [32] beta et la forme zwitterion. La forme zwitterion ainsi que les formes neutres α et β sont représentées dans (la figure 2.4).

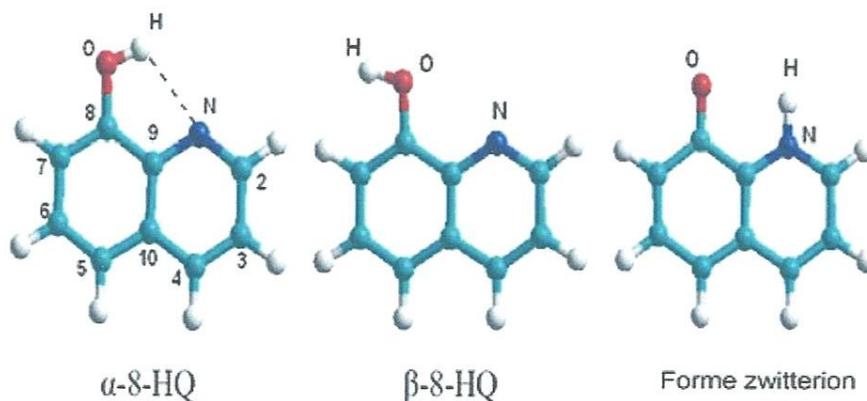


Figure 2.3. Représentation des trois formes en milieu neutre du 8-hydroxyquinoléine.

5. DERIVES DU QUINOLEIN-8-OL

5.1. Les bis (*N*-(5-méthyl)-quinoléin-8-ol) amine *N*-substitués

La réalisation de cette série de molécules focalisées sur la quinoléin-8-ol s'est faite en deux étapes: une première étape de chlorométhylation de la quinoléin-8-ol [33] et une deuxième étape où le dérivé chloré est mis en réaction pour une substitution nucléophile avec des dérivés aminés.

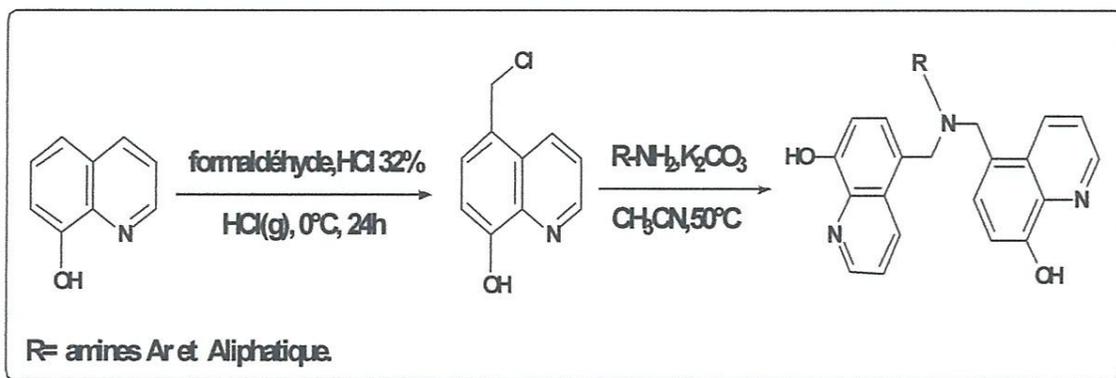


Schéma 2.7. Synthèse des bis (*N*-(5-méthyl)-quinoléin-8-ol) amine *N*-substitués.

Lors de l'étape de chlorométhylation, la quinoléin-8-ol réagit avec le formaldéhyde en présence d'acide chlorhydrique à 0°C pour conduire au 5-chlorométhylquinoléin-8-ol. Après une nuit sous agitation le produit attendu précipite et est récupéré par simple filtration avec 90% de rendement.

Lors de la deuxième étape de la synthèse, l'amine (nucléophile) va attaquer l'atome de carbone électrophile portant le chlore de la 5-chlorométhyl-quinoléin-8-ol et déclencher le départ de l'halogène. Comme le carbonate de potassium est une base faible, la déprotonation a lieu après la substitution nucléophile et se réalisera sur l'intermédiaire ion ammonium dont le pKa est significativement plus acide que celui de l'amine d'origine. L'alkylation compétitive de l'amine sur le dérivé chloré en présence de carbonate mène à la formation d'une amine secondaire puis d'une amine tertiaire.

Dans des travaux antérieurs [34, 35, 36] une série des bis (*N*-(5-méthyl)-quinoléin-8-ol) amine *N*-substitués a été synthétisée. Les essais pharmacologiques réalisés sur cette Nouvelle famille ont été tout à fait encourageants, ils indiquent qu'ils sont doués d'activité cytostatique comparable à celle de docétaxel ce dernier est un anticancéreux déjà utilisé en clinique.

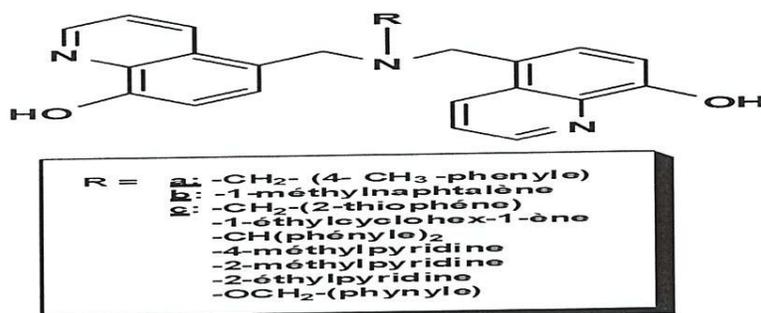


Figure 2.4. Quelques exemples des bis (N-(5-méthyl)-quinoléin-8-ol amine N-substitués déjà synthétisés.

6. INTERET BIOLOGIQUE ET CHIMIQUE DES DERIVES DE LA QUINOLEINE

Les bactéries sont maintenant reconnues comme des micro-organismes avec une énorme diversité et adaptabilité, en raison de leur capacité de survivre dans des conditions extrêmes telles que l'absence d'oxygène (anaérobiose) et la haute température [37]. En outre, aujourd'hui, la résistance à la chimiothérapie est l'une des principales menaces immédiates à la santé humaine [38, 39]. Des études épidémiologiques ont également révélé que l'émergence de nouvelles maladies a eu lieu à des taux alarmants dans les dernières années [40].

Sur la base des données expérimentales provenant de diverses études, les chimistes ont montré que les quinoléines peuvent contribuer dans la recherche médicale. Ceci est dû à un large spectre d'activité biologique et pharmacologique qu'ils possèdent.

7. CONCLUSION

Dans la première partie de ce chapitre nous avons cité quelques méthodes de synthèses des dérivés de la quinoléine.

Dans la deuxième partie de ce chapitre nous avons présenté, les propriétés de la 8-HQ et ses dérivés ont été largement discutés en raison de leur pertinence biologique, leur capacité de coordination et de leur utilisation comme agents d'extraction d'ions métalliques. Les études effectuées sur ces dérivés ont montré que la modification structurale permet d'améliorer son profil pharmacologique lui conférant tout particulièrement des propriétés psychotropes, anti-inflammatoires, anticancéreuses, antipaludiques et anti-hypertensives.

8. REFERENCES

- [1] Doube, D.; Bloun, M.; Brideau, C.; Chan, C.; Desmarais, S.; Ethier, D.; Falgueyret, J.P.; Friesen, R.W.; Girad, M.; Girad, Y.; Guay, J.; Tagari, P.; Yong, R.N., *Bioorg. Med. Chem. Let.* **1998**, 8, 1255.
- [2] Barton, S. D.; Ollis, W. D., *Comprehensive organic chemistry, the synthesis and reactions of organic compound*, 1ere éd. **1979**, 4, 180.
- [3] Pocedalo, J.J., *Les nouvelles quinolones*, éd. Arnett, Paris **1985**.
- [4] Korolkovas, A.; Burckhaltre, J. H., *Essentials of medicinal chemistry*, *J. Chem. Educ.* **1977**, 54, A497
- [5] Khunt, R.; Data, N.; Bharmal, F.; Parikh, A. R., *J. Ind. Chem. Soc.* **2001**, 78, 47.
- [6] Bergh, J. C.; Lazovios, A.; Somogyi, G.; Feher, L., *Cancer invest.* **1997**, 15, 204.
- [7] Foley, M.; Tilley, L., *Pharmacol. Ther.* **1998**, 79, 55–87.
- [8] Beruer, H., *Atlas de la chimie*, Edition la Pochothèque France **2000**, 412.
- [9] Godard, A.; Robin, Y.; Queguiner, G., *J Organometallic Chem.* **1987**, 336, 1-12.
- [10] Iton, M.; Shimura, H.; Watanabe, N.; Tamai, M.; Takahashi, A.; Tanaka, Y.; Arai, I.; Hanada, K., *Agri. Biol. Chem.* **1991**, 55, 2117-2121.
- [11] O'Hagan, D., *Nat. Prod. Rep.* **2000**, 17, 435-446.
- [12] Tempone, A. G.; Silva, A. C. M. P.; Brandt, C. A. ; Martinez, F. S. ; Borborema, S. E. T. ; Silveira, M. A. B. ; Andrade, H. F., Jr. *Antimicrob. Agents Chemotherapy* **2005**, 49, 1076-1080.
- [13] Dijkstra, G. D. H. ; Kellogg, R. M.; Wynberg, H., *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 6121.
- [14] Skraup, Z. H., *Eine Synthese des Chinolins*, *Berichte* **1880**, 13, 2086.
- [15] Doebner, O.; Miller, W.v., *Hueber Phenylchinolin*, *Chemische Berichte*, **1883**, 16, 1664.
- [16] Combes, A., *Compt. Rend.*, **1888**, 106, 142.
- [17] Friedländer, P.; Gohring, C. F., *Beer* **1883**, 16, 1833–1839.
- [18] Doebner, O., *Beer.*, **1887**, 20, 277.
- [19] Albrecht, M.; Witt, K.; Fröhlich, R.; Kataeva, O., *Tetrahedron*, **2002**, 58, 561- 567

- [20] Leroy, D.; Martinot, L.; Mignonsin, P.; Strivay, D.; Weber, G.; Jerome C.; Jerome, R., *Journal of applied polymer science* **2003**, *88*, 352-359.
- [21] Zeevaart, J. R.; Louw, W. K. A.; Kolar, Z. I.; Wagener, J. M., *Journal of radioanalytical and nuclear chemistry*, **2003**, *257*, 83 -91.
- [22] Abderahim, O., Thèse de doctorat, Université De Tlemcen, Algérie **2006**.
- [23] J. Martinez, a fluorescence study. *Carbohydrate Polymers*. **2007**, *69*, 14 -19.
- [24] Juang, R.S.; Chen, M.N., *J. Member. Sci.* **1996**, *119*, 28-37.
- [25] Liu, H.; Chen, Y.; Zhu, D.; Sheen, Z., *React. Funct Polym.* **2007**, *67*, 383–395.
- [26] Oliveira, J.M.; Salgado, A. J.; Sousac, N.; Mano, J.F., *A review Progress in Polymer Science* **2010**, *35*, 1163–1194.
- [27] Somalia, D.A.; Baker, H.; Dewald, J.; Hall, M.; Kallos, G.; Martin, S., Roeck, J.; Ryder, J.; Smith, P., *J. Polym.* **1985**, *17*, 117–132.
- [28] Marchewka, M. K.; Debrus, S.; Pietraszko, A.; Barnes, A. J.; Ratajaczak, H., *J. of Molecular Structure* **2003**, *656*, 265.
- [29] Moret, V.; Laras, Y.; Cresteil, T.; Kraus, J. L., *European Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, *44*, 558-567.
- [30] Skaup, Z. H., *Chem. Beer* **1880**, *13*, 2086.
- [31] Manske, R. H., *Chemical Reviews* **1942**, *30*, 113-144.
- [32] Fillip, E. M.; Humelnicu, I. V., *Acta Chemica* **2009**, *17*, 85-96.
- [33] Nazarov, N.; Semenovskiy, A. V., *Russian Chemical Bulletin* **1957**, *6*, 997-999.
- [34] Vincent, M.; Younes, L.; Thierry, C.; Geneviève, A.; Dou, Q. P.; Chen D.; Magali, B.R.; Christophe, B.; Vincent, P. ; Diane, A. ; Amandine, R. ; Francesca, A. ; Evelina, G. ; Philippe, P., Luca P.; Eleonora P.; Ugo, T. ; Jean-Louis, K., *European journal of medicinal chemistry* **2009**, *44*,558-567.
- [35] Sebastian, M.; Younes, L.; Vincent, M.; Magali, B. R.; Christophe, B.; Aline, M.; Delphine, I. T ; Jacques, D ; Robert, K ; Marie, H. ; David, C. ; Thierry, C. ; Geneviève, A. and Jean-Louis, K., *European journal of medicinal chemistry* **2010**, *45*, 623-638.
- [36] Sebastian, M.; Younes, L.; Vincent, M.; Alain, C. B.; Aubert, G.; Cresteil, T.; Jean-Louis, K., *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2010**, *47*, 719-723.
- [37] Fisher, J. F.; Meroueh S. O.; Mobashery S., *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 395.

- [38] Katz, G. W.; Aleese F.; Seo S. M., *Antimicrob. Agent chemother.*, **2005**, 49, 1857.
- [39] Dyatkina, N. B.; Roberts, C. D.; Keicher, J. D.; Dai, Y.; Nadherny, J. P.; Zhang, W.; Schmitz, U.; Kongpachith, A.; Fung, K.; Novikov, A. A.; Lou, L. I.; Velligan, M.; Khorlin, A. A.; Chen, M. S., *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 805.
- [40] Nayak, N.; Nag, T. C.; Satpathy, G.; Ray, S. B., *Indian. J. Med. Res.* **2007**, 125, 767.

CHAPITRE 3.

PRESENTATION GENERALE DES CYCLODEXTRINES

1. INTRODUCTION

A la fin du XIX^{ème} siècle, depuis l'énoncé de la théorie «Magic Bullet» par l'immunologiste et médecin allemand Paul Ehrlich, les recherches sur la vectorisation ont fait de considérables progrès. Cette théorie consiste en une «balle magique» jouant le rôle d'un hôte pouvant transporter une molécule dans l'organisme, à des concentrations biologiquement actives et ayant une forte affinité avec les sites d'action [1]. Ainsi fut posé le concept de la vectorisation qui est devenu une discipline scientifique à part entière. Le vecteur doit être toléré par le patient et ne présenter aucun risque de toxicité. De plus, le vecteur idéal doit protéger le principe actif (PA) jusqu'à sa cible et permettre sa libération d'une manière dite chronobiologique. Nombreux sont les vecteurs étudiés. Ils sont soit de type biologique vivant (virus modifiés, bactéries, hématies), soit particulaire (nanoparticules, liposomes, etc.), soit encore moléculaire (polymères conjugués, complexes d'inclusion de cyclodextrines (CDs), anticorps conjugués, etc.).

En raison de cette variété, seuls les complexes d'inclusion de CDs seront présentés dans cette partie bibliographique. Les interactions hôte-invité à la base de la formation des complexes d'inclusion de CD font partie des interactions gouvernant la chimie supramoléculaire.

La chimie supramoléculaire est une discipline à l'interface de la chimie, la physique et la biologie. Ainsi, cette chimie est dominée par des interactions intermoléculaires non covalentes formant une association bien organisée [2].

2. CYCLODEXTRINES

2.1. Caractéristiques structurales

Les cyclodextrines sont une famille d'oligosaccharides cycliques, ces produits naturels résultant de la dégradation de l'amidon par la bactérie *Bacillus macerans*, ont été découverts pour la première fois en 1891 par Villiers [3].

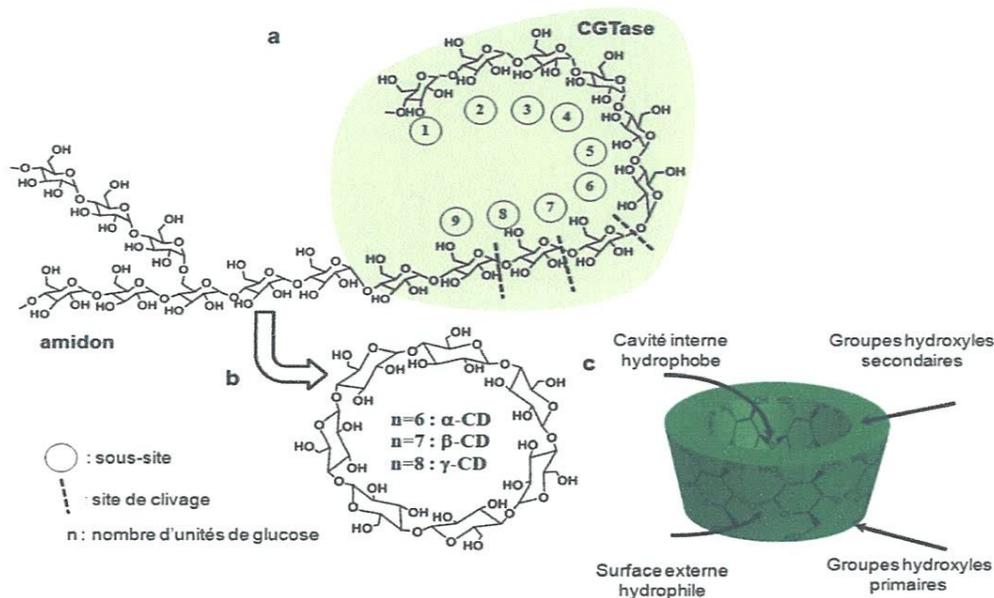


Figure 3.1. a) Schéma général de la dégradation enzymatique de l'amidon
 b) Structure chimique et c) Structure tridimensionnelle des cyclodextrines.
 (Prise sur https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01333585/file/finale_corrige_.pdf)

Ce sont donc des oligosaccharides cycliques formés d'unités α -D-glucopyranose, en conformation chaise, reliés par des liaisons glycosidiques α -(1-4) et ne présentant ainsi aucun pouvoir réducteur. Cet arrangement est à l'origine de la forme d'un cylindre conique des CDE. Les CDE naturelles les plus rencontrées renferment 6, 7 et 8 unités glucosidiques et sont désignées α -, β - et γ -CD (figure 3.2) [4, 5].

Les structures tridimensionnelles des CDs ont pu être obtenues à partir de l'étude de leur monocristaux par diffraction des rayons X (et même, de quelques monocristaux de complexes CD/ invitée ce qui a permis de mettre en évidence la structure tronconique [6] des CDs ainsi que de déterminer les dimensions des cavités de chacune d'elles (figure.3.2), dont la paroi est constituée d'unités glucose en conformation chaise 4C_1 . Sur la partie la plus étroite du cône se trouvent tous les hydroxyles primaires (face primaire) et sur l'autre, plus large, les hydroxyles secondaires (face secondaire). De plus, la formation de deux couronnes de liaisons hydrogène, sur ces deux faces, donne à l'-et la -CD une structure relativement rigide. Selon la numérotation communément employée dans la chimie des sucres, les protons H_3 et H_5 sont orientés vers l'intérieur

de la cavité, tandis que les protons H_1 , H_2 , H_4 et les deux protons H_6 sont dirigés vers l'extérieur.

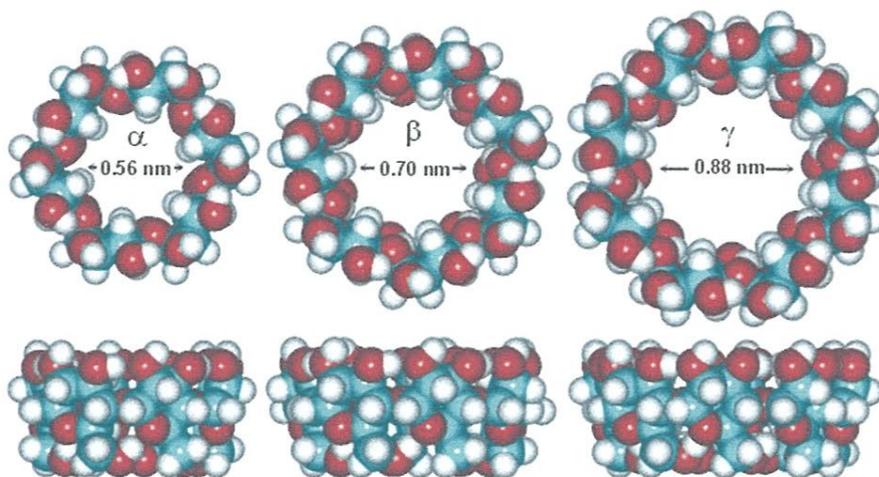


Figure 3.2. Structures tridimensionnelles des cyclodextrines naturelles (α , β et γ).

(Prise sur <http://french.alibaba.com/product-gs/beta-cyclodextrin-Intermediate.html>).

Par conséquent, ces cavités présentent un environnement hydrophobe capable d'accueillir des molécules peu hydrosolubles, tandis que les extrémités et l'extérieur du tore tapissés avec de nombreux groupement hydroxyles, favorisent la solubilisation des cyclodextrines en milieu aqueux [7].

2.2. Propriétés physico-chimiques

La présence des hydroxyles sur la CD lui confère son caractère hydrophile. Les protons des C_3 et C_5 (H_3 et H_5 respectivement) ainsi que les oxygènes interglycosidiques O_4 , pointant vers l'intérieur de la cavité, lui confèrent un caractère hydrophobe, responsable des remarquables capacités d'inclusion de molécules à caractère apolaire (ou partiellement apolaire). De plus, les paires d'électrons non liantes des oxygènes inter-glycosidiques sont également dirigées vers l'intérieur de la cavité, augmentant la densité électronique, conférant un caractère de base de Lewis à l'intérieur de la cavité.

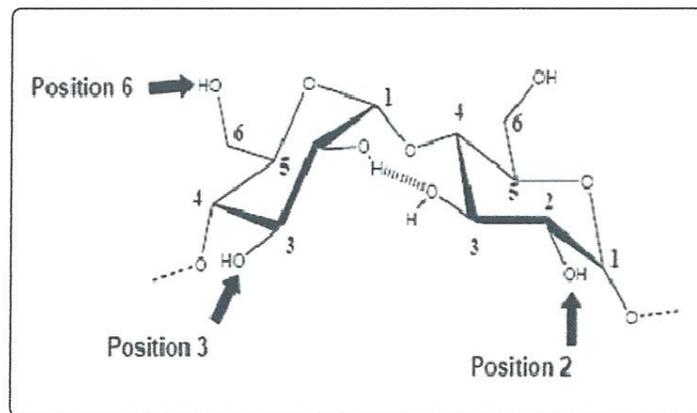


Figure 3.3. Localisation des hydroxyles sur une unité de α -D-glucose et interaction inter-unité. (Prise sur https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01333585/file/finale_corrige_.pdf).

Dans le tableau 3.1 sont regroupées les principales caractéristiques structurales et physico-chimiques des trois CD naturelles les plus couramment utilisées et étudiées:

Tableau 3.1. Principales caractéristiques physico-chimiques des CD(s) naturelles [8].

Propriétés	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 de la cavité (Å°)	4,7-5,3	6,0-6,5	7,5-8,3
Hauteur du tore (Å°)	7,8	7,8	7,8
Diamètre extérieur (Å°)	14,6	15,4	17,5
Volume de la cavité (Å° ³)	174	262	472
Solubilité dans l'eau (g/100ml, 25° C)	14,5	1,85	23,2
Point de fusion (°C)	275	280	275
Hydrolyse enzymatique	Nulle	Lente	Rapide
Nombre de molécules d'eau dans la cavité	6-8	11-12	13-17
pKa à 25°C	12.3	12.2	12.1
Log P à 25 °C	-13	-14	-17
Pouvoir rotatoire à 25°C	+150.5	+162.5	+177.4
Constante de diffusion à 40 °C	3.4	3.2	3

Il est intéressant de noter qu'en augmentant le nombre d'unités glucose, seul le diamètre augmente alors que la hauteur du tore reste constante (7,9Å). Les CDs sont entourées à l'extérieur d'une couche de molécules d'eau qui peut être éliminée assez facilement par lyophilisation. Par contre, en l'absence de toute autre molécule apolaire, la cavité contient de nombreuses molécules d'eau qui ne peuvent être que remplacées, et non éliminée [9,10].

2.2.1. Solubilité dans l'eau

Les groupements hydroxyles des CDs naturelles, conduisent à une bonne solubilité qui est cependant fortement variable selon les composés. Ainsi la β -CD est près de dix fois moins soluble que l' α -CD ou la γ -CD. Cette perte de solubilité peut être expliquée par la formation d'une véritable ceinture de liaisons hydrogène entre les OH-2 d'une unité et les OH-3 de l'unité suivante. Dans le cas de la β -CD, cette ceinture de liaisons hydrogène est complète, rigidifiant la structure, ce qui peut expliquer, au moins partiellement, sa faible solubilité relative dans l'eau [11].

En effet, dans l' α et la γ -CD, les liaisons hydrogènes ne sont pas toutes orientées sur la face secondaire. Il reste donc des fonctions hydroxyles libres pour interagir avec les molécules d'eau. Par conséquent, ces deux CDs sont moins rigides mais plus solubles dans l'eau [12].

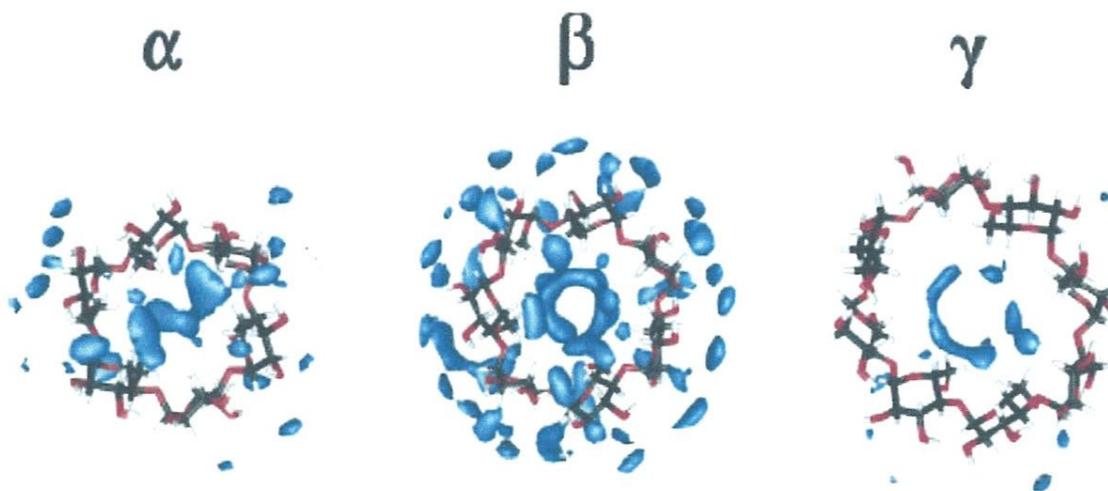


Figure 3.4. Probabilité de présence des molécules d'eau au voisinage des CDs.

(Prise sur <http://www.univ-bejaia.dz/dspace/handle/123456789/5301>).

2.2.2. Stabilité en solution

Les valeurs des constantes d'acidité (PK_a) pour les α , β et γ -CD sont relativement proches les unes des autres comme on peut l'observer dans (le tableau 3.1) c'est la raison pour laquelle les différentes CD ont un comportement similaire vis-à-vis du pH. En fait, la stabilité des CD en solution est relativement peu influencée par les conditions de pH et de température [13]. L'hydrolyse des CDs peut avoir lieu dans certaines conditions de pH très acide (< 1) et à 80 °C. En milieu très basique ($pH > PK_a$), il y a possibilité de former des ions alcoolates plus solubles que les CDs neutres [14].

2.3. β -cyclodextrine naturelle

La β -CD est la plus accessible, la moins coûteuse et généralement la plus utile des CD. Notons que les CD font l'objet de plusieurs dénominations qui varient selon les époques et les auteurs. Ainsi, la β -CD est aussi désignée sous les termes de β -dextrine de Schardinger, cyclomaltoheptaose, cycloheptaamylose, cycloheptaglucone, ou bien encore C7A [15]. Dans cette étude le terme β -CD ou β -cyclodextrine a été utilisé.

2.4. Dérivés des cyclodextrines

Dans le but d'améliorer ou de changer certaines propriétés de CDs, et par conséquence, d'étendre leurs champs d'application, la synthèse de nombreux dérivés de CDs a été entreprise. Les objectifs principaux de ces modifications sont [16,17]:

1. Augmenter la solubilité aqueuse des CDs;
2. Augmenter leur capacité de complexation;
3. Accroître leur affinité pour une molécule donnée;
4. Introduire des groupements spécifiques facilitant la complexation;
5. Synthétiser des polymères;
6. Diminuer les dégâts provoqués au niveau des membranes cellulaires.

Les dérivés hémi-synthétiques obtenus par substitution des hydroxyles des CDs natives sont les plus utilisés [18]. Nous rencontrons surtout des dérivés de type hydroxypropyle (HP), sulfobutyle (SBE) et méthyle (ME).

3. COMPLEXES D'INCLUSION

3.1. Formation

Les cyclodextrines sont des molécules cages qui peuvent former des complexes d'inclusion de type hôte-invité avec des molécules peu solubles en solution aqueuse. Ce complexe se forme de manière non-covalente à l'intérieur de la cavité grâce, soit à des liaisons hydrogène, soit des interactions électroniques de Van der Waals.

En l'absence d'autres molécules, la cavité apolaire de la cyclodextrine est occupée par des molécules d'eau dont la présence est énergétiquement défavorable, dû à des interactions polaires-apolaires. Lors de l'addition de molécules «invitées» moins polaires, les molécules d'eau peuvent être remplacées facilement. D'autres solvants, comme le DMF, le DMSO ou la pyridine, présentent une très bonne affinité avec la cavité. La formation d'un complexe d'inclusion CD/invité peut être décrite en 5 étapes [17]:

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 faibles.
4. le réarrangement des molécules d'eau expulsées.
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 stœchiométrie 1:1. Des complexes de structure et stœchiométrie plus compliqués (2:1, 1:2, 2:2) peuvent également être obtenus [19, 20]. Il faut particulièrement veiller à différencier les complexes d'inclusion (figure 3.5, (a-f)) et les complexes d'association (figure 3.5, (g)).

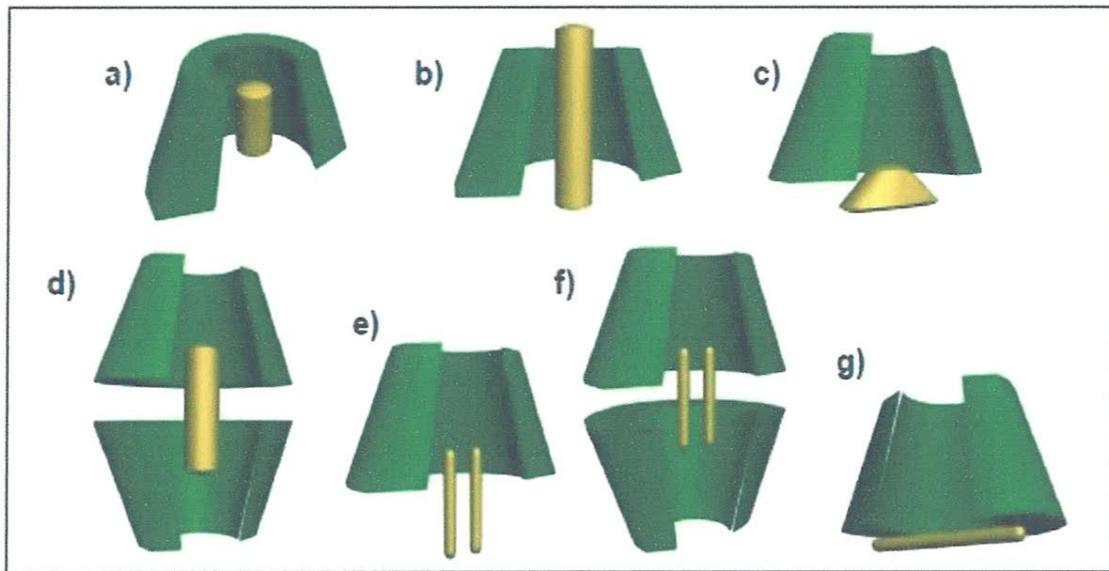


Figure 3.5. Différents types d'inclusions et d'associations. **a)** inclusion complète, **b)** inclusion axiale, **c)** inclusion partielle, **d)** complexe 2 : 1, **e)** complexe 1 : 2, **f)** complexe 2 : 2, **g)** complexe « non spécifique »
(Prise sur <http://docplayer.fr/31652749-These>)

Les molécules complexées peuvent être de nature très variables : acides ou amines, hydrocarbures aliphatiques ou substrats aromatiques, polymères, etc.

3.2. Forces régissant la complexation

Le phénomène de complexation est la résultante de nombreuses interactions mettant en jeu la molécule hôte, la molécule invitée et le solvant conduisant à l'état thermodynamique le plus stable. Les interactions intermoléculaires responsables de la stabilité du complexe sont encore sujettes à discussion. Ainsi plusieurs forces intermoléculaires coexistent simultanément afin de favoriser la stabilité du complexe.

Les interactions les plus étudiées sont les suivantes [21] :

- Interactions électrostatiques (ion-ion, ion-dipôle, dipôle- dipôle).
- Interaction de Van Der Waals (dipôle-dipôle induit, dipôle induit-dipôle induit).
- Interaction hydrophobes.
- Interaction hydrogènes.

3.3. Conséquences de la complexation

L'inclusion des molécules invitées dans la cavité des CD constitue une encapsulation moléculaire et ces molécules voient leurs propriétés physicochimiques modifiées. Parmi ces modifications, on peut citer [22, 23] :

- L'amélioration de la dissolution et de la solubilité du soluté et l'augmentation de sa biodisponibilité (dans le cas de principes actifs),
- La modification de ses propriétés spectrales (déplacements chimiques en RMN, longueur d'onde du maximum d'absorption en UV, intensité de la fluorescence,
- La modification de sa réactivité (en règle générale diminuée). Le soluté bénéficie ainsi d'une protection contre la dégradation thermique ou photochimique, l'oxydation, l'hydrolyse et voit sa stabilité accrue,
- La diminution de sa diffusion, de sa volatilité et de sa sublimation.

3.4. Les techniques de préparation des complexes d'inclusion CD/invité

Il existe diverses techniques de préparation des complexes d'inclusion. La méthode de préparation doit être choisie selon les applications envisagées car elle influence sur les caractéristiques physicochimiques et la dissolution du complexe. La préparation peut s'effectuer en milieu liquide ou solide en allant de simples méthodes de laboratoire jusqu'à l'échelle industrielle. Elle consiste généralement à dissoudre la CD en présence de l'invité puis laisser un équilibre s'établir. Le complexe sera par la suite récupéré sous forme solide. Les méthodes souvent utilisées sont les suivantes: [17,18, 24, 25]

- ✓ L'inclusion par cristallisation de la solution (co-précipitation).
- ✓ L'inclusion par co-mélange [26].
- ✓ L'inclusion en suspension.
- ✓ L'inclusion par pétrissage.
- ✓ L'inclusion en méthode humide.
- ✓ L'inclusion à sec.
- ✓ L'inclusion par neutralisation.
- ✓ L'inclusion par co-évaporation.
- ✓ Séchage par atomisation/ pulvérisation.
- ✓ Séchage par lyophilisation.

3.5. Méthodes de caractérisation des complexes d'inclusion

La spectroscopie UV-visible, la RMN, l'HPLC, l'électrophorèse capillaire, l'ITC (Titration calorimétrie isotherme), la DSC (calorimétrie différentielle à balayage) et la spectrométrie de masse sont des méthodes analytiques permettant de mettre en évidence, de mesurer et de caractériser plus ou moins précisément la stœchiométrie, la constante d'association ainsi que les paramètres thermodynamiques de ces complexes [27].

3.6. Etude des complexes d'inclusion

3.6.1 Détermination de la stœchiométrie

La détermination de la stœchiométrie du complexe est réalisée avec des expériences de titration, appelées méthode des variations continues ou méthode de Job [28]. Cette technique est basée sur l'évolution d'une variable physico-chimique (déplacement chimique, coefficient de diffusion, absorbance...etc.) au cours d'une titration. Elle regroupe deux conditions :

- ✓ La concentration initiale des solutions mères utilisées doit être identique.
- ✓ Le volume du mélange des deux solutions doit rester constant.

3.6.2. Détermination de la constante de stabilité

Après avoir déterminé la stœchiométrie du complexe, il faut évaluer la constante stabilité (constante d'association) qui reflète la force d'interaction entre les deux espèces moléculaires (molécule invitée-molécule hôte) et permet de connaître la proportion de la molécule complexée.

Le calcul de la constante requiert la connaissance de la stœchiométrie. Plus la valeur de la constante de stabilité est élevée, plus le complexe est stable.

Un certain nombre d'études physico-chimiques décrites dans la littérature, pour déterminer la constante d'association reposent sur les techniques suivantes: La chromatographie [29], les méthodes potentiométriques [30], la spectrométrie de fluorescence [31], la spectroscopie UV-visible [32], ou encore la spectrométrie RMN [33].

4. TOXICITE DES CYCLODEXTRINES

Les cyclodextrines naturelles, tout comme l'amidon, sont hydrolysées lentement en unités glucose dans le colon. Cependant, la structure cyclique et l'absence d'extrémité réductrice confèrent à ces dérivés une résistance aux enzymes amylolytiques (amylases salivaire et pancréatique) supérieure à celle des amidons natifs. Elles sont inoffensives lorsqu'elles sont administrées par voie orale car elles ne diffusent quasiment pas au travers des membranes biologiques et ne sont pas absorbées lors du transit intestinal. Par contre, elles se révèlent toxiques (α -, β -CD) par injections intraveineuses ou intramusculaires. En effet, l'administration parentérale de ces CDs présente des effets secondaires hémolytiques liés à la chélation du cholestérol et des acides biliaries [34] et une néphrotoxicité [35].

5. DOMAINES D'APPLICATIONS

Les cyclodextrines sont produites en quantité industrielles depuis 40 ans. De nombreuses branches de l'industrie (pharmaceutique, cosmétique, agroalimentaire, etc.) utilisent régulièrement des CDs dans la formulation de leurs produits. Parallèlement à ces utilisations quotidiennes, les CDs font l'objet de recherches aussi bien dans le domaine public que privé [36, 37]. Les différents domaines, les plus concernés sont .

- Pharmaceutique : Solubilisation, stabilisation, augmentation de la biodisponibilité de principes actifs.
- Agroalimentaire : Stabilisateurs d'arômes, de colorant, d'odeurs.
- Chimie analytique et catalyse : stabilisateurs de substances sensibles à la lumière ou à l'oxygène, catalyseurs chimiques, inducteurs chiraux en synthèse organique asymétrique ou encore en tant que séparateurs énantiométriques en électrophorèse capillaire, en CPG ou en HPLC.

6. CONCLUSION

Beaucoup d'études et de tentatives d'emploi des glucides comme les cyclodextrines dans un but de vectorisation soit par inclusion soit par greffage de principes actifs ont été réalisées.

La structure particulière des cyclodextrines a suscité l'intérêt et la curiosité de nombreux chimistes depuis leur découverte. En effet, nous avons pu voir que les cyclodextrines pouvaient accueillir de nombreuses molécules à l'intérieur de leur cavité et sont donc appelées pour cela molécules cages ou hôtes. Dès lors, les propriétés d'inclusion

et de solubilisation des cyclodextrines ont été mises à profit et ont été largement utilisées dans de nombreux domaines. De plus, les cyclodextrines offrent de nombreuses possibilités de modifications de leur structure, ce qui permet, d'une part d'améliorer l'inclusion et la solubilisation de molécules actives, et d'autre part d'élargir leur champ d'application vers de nouveaux domaines.

7. REFERENCES

- [1] Winau, F.; Westphal, O.; Winau, R., *Microbes Infect.* **2004**, 6, 786–789.
- [2] Lehn, J.M., *Supramolecular chemistry, J. Inclusion Phenomena* **1988**, 6, 351–396.
- [3] Villiers, A., *Acad. Sci.*, **1891**, 112, 536.
- [4] Jacob, J.; Gebler, K.; Hoffmann D.; Sanbe, H.; Koizumi, K.; Smith, S.M.; Takaha, T.; Sanger, W., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 606.
- [5] Sanger, W.; Jacob, J., Gebler, K.; Steiner, T.; Hoffmann, D.; Sanbe, H.; Koizumi, K.; Smith, S. M.; Takaha, T.; Sanger, W., *Angew. Chem. Rev.* **1998**, 98, 1787.
- [6] Szejtli, J., *Cyclodextrins Technology*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **1988**.
- [7] Szejtli, J., *Cyclodextrins in Biotechnology*, *Die Stärke* **1986**, 38, 388-390.
- [8] Szejtli, J., *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1743-1753.
- [9] Szejtli, J., *Pure Appl. Chem.* **2004**, 76, 1825-1845.
- [10] Cal, K.; Centkowska, K., *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2008**, 68, 467-78.
- [11] Martin Del Valle, E., *Process Biochemistry* **2004**, 39, 1033-1046.
- [12] Oulmou, F., *Mémoire de magister*, Université de Bejaia, Algérie **2014**.
- [13] Teffaha, F., *Thèses de Doctorat*, Université d'Oran, Algérie **2010**.
- [14] Hanna, K., *Thèse de Doctorat*, Ecole doctorale de Chimie de Lyon, France 2004.
- [15] Duchenne, D., *New trends in cyclodextrins and dérivatives*, Editions de Santé, Paris **1991**.
- [16] Szente, L.; Szejtli, J., *Adv. Drug Deliver. Rev.* **1999**, 36, 17–28.
- [17] Marques, H.M.C., *A review on cyclodextrin encapsulation of essential oils and volatiles*, *Flavour and Fragrance Journal* **2010**, 25(5), 313–326.
- [18] Del Valle, E.M.M., *Cyclodextrins and their uses, a review*. *Process Biochem.* **2004** 39, 1033–1046.

- [19] Landy, D.; Tetart, F.; Truant, E.; Blach, P.; Fourmentin, S.; Surpateanu, G., *J. Incl. Phenom. Macro.* **2007**, *57*, 409–413.
- [20] Wenz, G., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 803-822.
- [21] Liu, L.; Guo, Q.X., *J. Incl. Phenom.* **2002**, *42*, 1-14.
- [22] Szejtli, J., *Pure Appl. Chem.*, **2004**, *76*, 1825-1845.
- [23] Martin, E., *Proc. Biochem.* **2004**, *39*, 1033-1046.
- [24] Cavallari, C.; Abertini, B., Gonzalez-Rodriguez, M.L.; Rodriguez, L, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2002**, *54*, 65–73.
- [25] Hedges, A.R. Industrial applications of cyclodextrins. *Chem. Rev.* **98**, 2035–2044.
- [26] Guimaraes, A.G.; Oliveira, M.A., Alves, R.D.S.; Menezes, P.D.P.; Serafini, M.R.; Araújo, A.A.; Bezerra, D.P., Quintans, L.J., *Chem. Biol. Interact.* **2015**, *227*, 69–76.
- [27] Szejtli, J.; Yamamura k.; Osa T., Elsevier, Oxford **1996**, *3*.
- [28] Job, P. *Compt.Rend.Acad.Sci.* **1925**, *180*, 928.
- [29] Ravelet, C.; Geze, A.; Villet, A.; Grosset, C.; Ravel, A.; Wouessidjewe, D.; Peyrin E.; *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2002**, *29*, 425.
- [30] Retna Raj, C.; Ramaraj, R., *Electrochimica Acta* **1998**, *44*, 279.
- [31] French, R.R.; Holzer, P.; Leuenberger, M.; Nold, M.C.; Woggon, W.D., *J. Inorg. Biochem.* **2002**, *88*, 295.
- [32] Hirose, K., *J. Incl. Phenom. Macro. Chem.* **2001**, *39*, 193
- [33] Pean, C.; Créminon, C.; Grassi, J.; Pradelles, P.; Perly, B.; Djedaïni Pilard, F., *J. Incl. Phenom. Macro. Chem.* **1999**, *33*, 307.
- [34] Zhang, M.; Rees, D. C., *Expert Opinion on Therapeutic Patents* **1999**, *9*, 1697-1717.
- [35] Irie, T.; Uekama, K., *J. Pharm. Sci.* **199**, *86*, 147–162.
- [36] Loftsson, T.; Duchêne, D., *Int. J. Pharm.* **2007**, *329*, 1-11.
- [37] Hicks, K. B.; Haines, R. M.; Tong, C. B. S.; Sapers, G. M ; El-Atawy, Y ; Irwin, P. L.; Seib, P. A., *J. Agric. Food Chem.*, **1996**, *44*, 2591-2594.

RESULTATS ET DISCUSSIONS

CHAPITRE 1.

SYNTHÈSE DES DÉRIVÉS DU BIS 8-HYDROXYQUINOLÉINE

1. INTRODUCTION

La complexité et la diversité structurale ont une grande importance car faire varier le nombre et la position des fonctions organiques à une influence directe sur les capacités de ces molécules organiques à se lier à des récepteurs ou des enzymes. La diversité structurale influe sur le transport, l'excrétion et la sélectivité tandis que le pharmacophore génère l'activité biologique.

Depuis l'apparition de cette terminologie, de nombreux groupes [1] ont présenté des structures répondant à ces caractéristiques et appartenant à des composés biologiquement actifs. Pour notre travail qui consiste à concevoir et développer des composés focalisés sur les cancers, nous avons sélectionné la structure privilégiée bis (N-(5-méthyl)-quinoléin-8-ol) amine N-substituée.

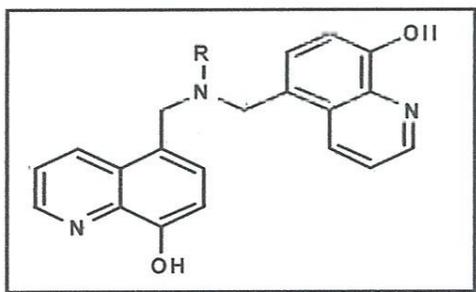


Figure 1.1. Structure des Bis (N-(5-méthyl)-quinoléin-8-ol) amine N-substituée.

Il faut toutefois souligner que même si l'on retrouve le motif quinoléin-8-ol dans de nombreuses molécules biologiquement actives et ce depuis les années 1960 [2, 3, 4, 5, 6] la structure privilégiée bis (N-(5-méthyl)-quinoléin-8-ol) amine N-substituée développée dans ce travail se distingue très largement des autres structures quinoléin-8-ol qui ont été à la base de différents médicaments.

Dans ce cadre, nous avons envisagé la synthèse des bis (N-(5-méthyl)-quinoléin-8-ol) amine N-substituée. Enfin toutes les molécules synthétisées ont été caractérisées par les différentes méthodes physico-chimiques.

2. ACCÈS AUX COMPOSÉS BIS (N-(5-METHYL)-QUINOLEIN-8-OL) AMINE N-SUBSTITUÉS (HQNBA)

Dans ce présent chapitre nous présentons la synthèse de quelques dérivés de la bis-quinoléin-8-ol à partir des amines.

Les composés auxquels nous nous sommes intéressés concernent les bis-quinoléin-8-ol; il s'agit en l'occurrence des composés suivants:

- ✓ **1q** = 5,5'-(((4-hydroxyphenyl) azanediyl) bis (méthylène)) bis (quinoléin-8-ol).
- ✓ **2q** = 5,5'-(((4-méthoxyphenyl) azanediyl) bis (méthylène)) bis (quinoléin-8-ol).
- ✓ **3q** = 5,5'-(((2-bromophenyl) azanediyl) bis (méthylène)) bis (quinoléin-8-ol).
- ✓ **4q** = 5,5'-(((2-fluorophenyl) azanediyl) bis (méthylène)) bis (quinoléin-8-ol).

La synthèse a consisté à créer des molécules possédant deux motifs 5-méthylquinoléin-8-ol (figure 1.2) reliés via un azote central. Le troisième groupement fixé sur l'atome d'azote variera au fil des synthèses.

C'est cette variation qui engendrera des différences d'activités biologiques [7, 8] et qui permettra d'optimiser au mieux les capacités thérapeutiques de nos molécules. Il faut rappeler qu'il est essentiel pour mettre au point une molécule d'intérêt clinique, que celle-ci possède des propriétés ADMET (Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion et Toxicité) requises ainsi qu'une sélectivité suffisante; ces propriétés peuvent être optimisées via des modifications structurales ne touchant pas le pharmacophore.

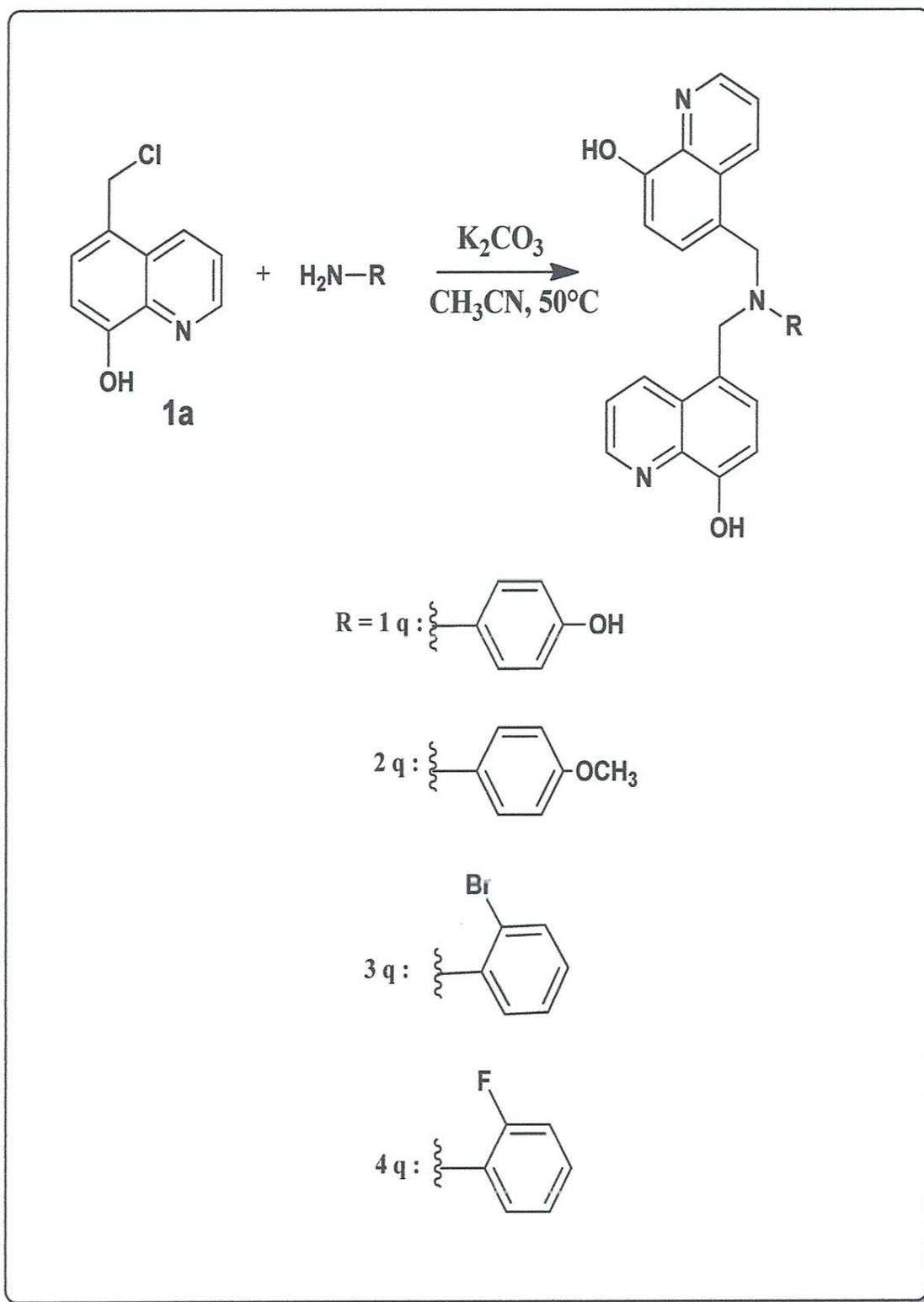


Schéma 1.1. Synthèse des bis (N-(5-méthyl)-quinoléin-8-ol) amine N-substitués.

La réalisation de cette série de molécules focalisées sur le quinoléin-8-ol s'est faite comme suit :

Le dérivé chloré est mise en réaction pour une substitution nucléophile avec un large panel de dérivés aminés. Lors de la synthèse, l'amine (nucléophile) va attaquer l'atome de carbone électrophile portant le chlore de la 5-chlorométhyl-quinoléin-8-ol (composé **1a**) et déclencher le départ de l'halogène.

Lors de la synthèse, l'amine (nucléophile) va attaquer l'atome de carbone électrophile portant le chlore de la 5-chlorométhyl-quinoléin-8-ol (composé **1**) et déclencher le départ de l'halogène. Comme le carbonate de potassium est une base faible, la déprotonation a lieu après la substitution nucléophile.

L'alkylation compétitive de l'amine sur le dérivé chloré en présence de carbonate mène à la formation d'une amine secondaire puis d'une amine tertiaire.

Les résultats de synthèse montrent que les rendements sont très influencés par le degré de pureté des réactifs et des solvants. Une autre difficulté rencontrée au cours de notre travail, et qui réside dans la difficulté de purification chromatographique des produits.

3. CARACTERISATION DES BIS (N-(5-METHYL)-QUINOLEIN-8-OL) AMINE N-SUBSTITUES (HQNBA)

Les composés **1q-4q** ont été isolés sous forme de poudre après plusieurs traitements, et ont été par la suite caractérisés par leur rapport frontal (Rf), son point de fusion (Pf) et son spectre IR.

La chromatographie sur couche mince (CCM) montre à chaque fois la disparition progressive des taches des composés de départ et l'apparition des nouvelles taches plus polaires. Les produits obtenus sont fortement révélés à l'aninhydrine et très visibles en UV.

Toutes les réactions en été contrôlées par chromatographie sur couches minces (CCM) qui montre à chaque fois la disparition progressive des taches des composés de départ. Les produits obtenus sont fortement révélés à l'aninhydrine et très visibles en UV. Les caractéristiques physico-chimiques sont regroupées dans le tableau suivant :

Tableau 1.1. Propriétés physico-chimiques des bis (N-(5-méthyl)-quinoléin-8-ol) amine N-substitués

Réf	Masse (g/mol)	Rd (%)	R _f (*)	Pf (°C)	IR(ν cm ⁻¹)			
					C-O	C=C	=C-H _{Ar}	OH
1q	423	44	0,4	115	1456	1629	3091	3329
2q	437	52	0,88	157	1458	1634	3097	3371
3q	486	65	0,84	151	1467	1639	3100	3400
4q	425	55	0,93	149	1481	1651	3248	3412

(*) : Eluant ; Acétate d'éthyle / dichlorométhane (90/10).

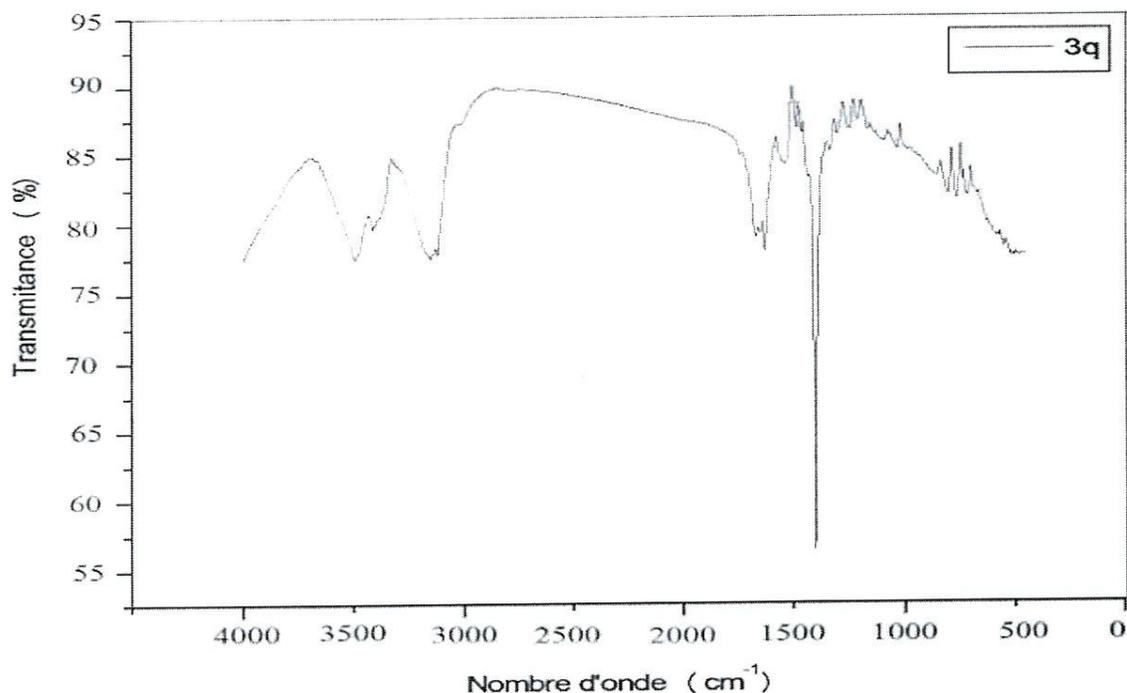


Figure 1.2. Spectre IR du composé 3q.

Le composé **3 q** est caractérisé par l'apparition d'une part d'une large bande d'absorption à 3400 cm⁻¹ attribuée au groupement OH et d'autre part par trois bandes d'absorption : une bande très intense à 1467 cm⁻¹ et deux bandes moyennes à 1639 cm⁻¹ et 3100 cm⁻¹ attribuées respectivement au groupement C=O, C=C du cycle aromatique et au groupement =C-H aromatique.

4. CONCLUSION

Le motif 5-méthyl-quinoléin-8-ol a servi de pharmacophore de base pour l'élaboration de cette nouvelle famille d'agents anticancéreux.

Une série de bis (N-(5-méthyl)-quinoléin-8-ol) amine N-substituée a été préparée. La réalisation de cette nouvelle série de molécules s'est faite à une seule étape où le dérivé chloré est mis en réaction pour une substitution nucléophile avec des dérivés aminés. Les produits de synthèse sont caractérisés par leurs R_f, P_f et spectres infra-rouges.

5. REFERENCES

- [1] Patchett, A. A.; Nargund, R. P., In Annual Reports in Medicinal Chemistry, Academic Press Inc: San Diego **2000**, 35, 289-298.
- [2] Adlard, P. A.; Cherny, R. A.; Finkelstein, D. I.; Gautier, E.; Robb, E.; Cortes, M.; Volitakis, I.; Liu, X.; Smith, J. P.; Perez, K.; Laughton, K.; Li, Q. X.; Charman, S. A.; Nicolazzo, J. A.; Wilkins, S.; Deleva, K.; Lynch, T.; Kok, G.; Ritchie, C. W.; Tanzi, R. E.; Cappai, R.; Masters, C. L.; Barnham, K. J.; Bush, A. I., *Neuron* **2008**, 59, 43-55.
- [3] Thompson, P. E.; Reinertson, J. W., *American Journal of Tropical Medicine* **1951**, 31, 707-717.
- [4] Oien, N. L.; Brideau, R. J.; Hopkins, T. A.; Wieber, J. L.; Knechtel, M. L.; Shelly, J. A.; Anstadt, R. A.; Wells, P. A.; Poorman, R. A.; Huang, A.; Vaillancourt, V. A.; Clayton, T. L.; Tucker, J. A.; Wathen, M. W., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **2002**, 46, 724-730.
- [5] Matsumura, M. I., *J. Org. Chem.* **1963**, 25, 853.
- [6] Chen, D.; Cui, Q. C.; Yang, H.; Berra, R. A.; Sarkar, F. H.; Sheng, S.; Yan, B.; Reddy, G. P.; Dou, Q. P., *Cancer research* **2007**, 67, 44-1636.
- [7] Moret, V.; Laras, Y.; Cresteil, T.; Kraus, J. L., *European Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, 44, 558-567.
- [8] Sebastian, M.; Younes, L.; Vincent, M.; Magali, B. R.; Christophe, B.; Aline, M.; Delphine, L.T.; Jacques, D.; Robert, K.; Marie, H.; David, C.; Thierry, C.; Genevieve, A. and Jean-Louis, K., *European journal of medicinal chemistry* **2010**, 45, 623-638.

CHAPITRE 2.

ETUDE DU PHENOMENE D'INCLUSION β -CD-HQNBA

1. INTRODUCTION

Le développement de formulations pour le domaine pharmaceutique à base de complexes d'inclusion de CDs avec les dérivés du bis 8- hydroxyquinoleine nécessite une première phase de recherche consistant à évaluer et caractériser les interactions entre ces espèces.

Dans ce chapitre nous présentons, en premier lieu, les résultats relatifs à la mise en évidence de la formation du complexe β -CD-HQNBA. Nous nous intéressons par la suite à la détermination de la stœchiométrie du complexe étudié par la méthode de variation contenu. Et nous finirons par la caractérisation, par spectroscopie infrarouge des complexes β -CD-HQNBA.

2. ETUDE EN SOLUTION DES COMPLEXES D'INCLUSION β -CD-HQNBA

Nous avons procédé pour la caractérisation et la confirmation de la formation des complexes d'inclusion entre les dérivés du bis 8- hydroxyquinoleine (HQNBA) et la β -cyclodextrine naturelle (β -CD) à deux approches: l'étude à l'état solide et l'étude en solution.

Cette dernière comprend la mise en évidence de la formation du complexe d'inclusion et la détermination de sa stœchiométrie.

2.1. Mise en évidence de la formation des complexes d'inclusion β -CD-HQNBA

La complexation en solution a été suivie par spectroscopie UV-visible, à température ambiante. Les concentrations des solutions utilisées de la β -cyclodextrine (β -CD) et des dérivés du bis 8- hydroxyquinoleine (HQNBA) sont de l'ordre de 10^{-5} M dans l'eau distillée. Les dérivés du bis 8- hydroxyquinoleine (HQNBA) sont désignés par 1q, 2q, 3q, 4q et les complexes correspondant seront désignés respectivement par C1, C2, C3, C4.

Notre méthodologie consiste à comparé les spectres d'absorptions de la β -CD et ceux des HQNBA avec les spectres de leur complexe correspondant dans les mêmes conditions (l'eau). La formation d'un complexe est accompagnée par une perturbation spectrale.

Les spectres d'absorptions sont représentés sur les figures 2.1, 2.2, 2.3, 2.4. dans le tableau suivant ne relevons les longueurs d'ondes maximales d'absorption de la β -CD, des HQNBA est de leurs complexe d'inclusion :

Tableau 2.1. Résultats des longueurs d'ondes maximales.

	β -CD	1q	2q	3q	4q	C1	C2	C3	C4
λ max (nm)	270	242	235	264	267	269	264	266	241- 270

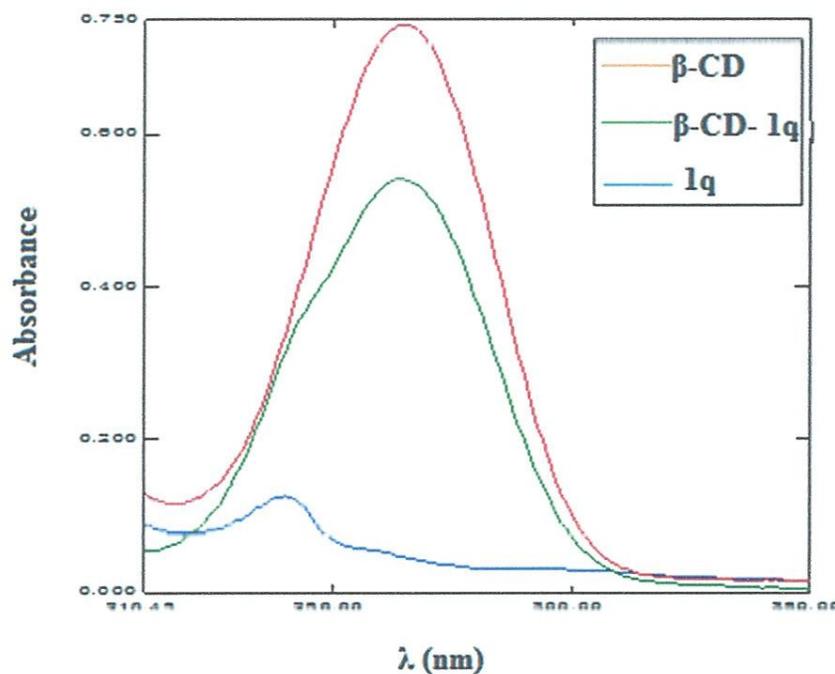


Figure 2.1. Mise en évidence de la formation du complexe β -CD- 1q (C1).

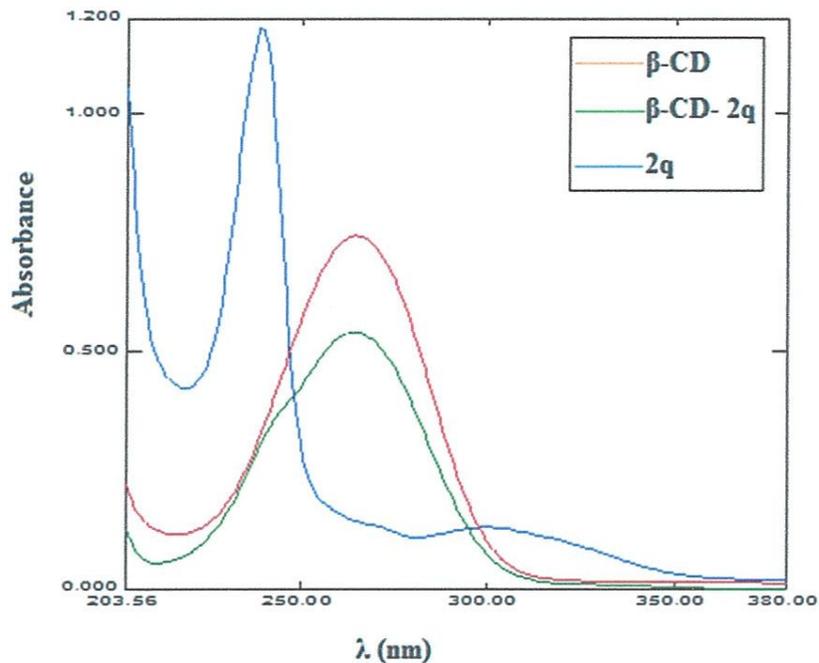


Figure 2.2. Mise en évidence de la formation du complexe β -CD- 2q (C2).

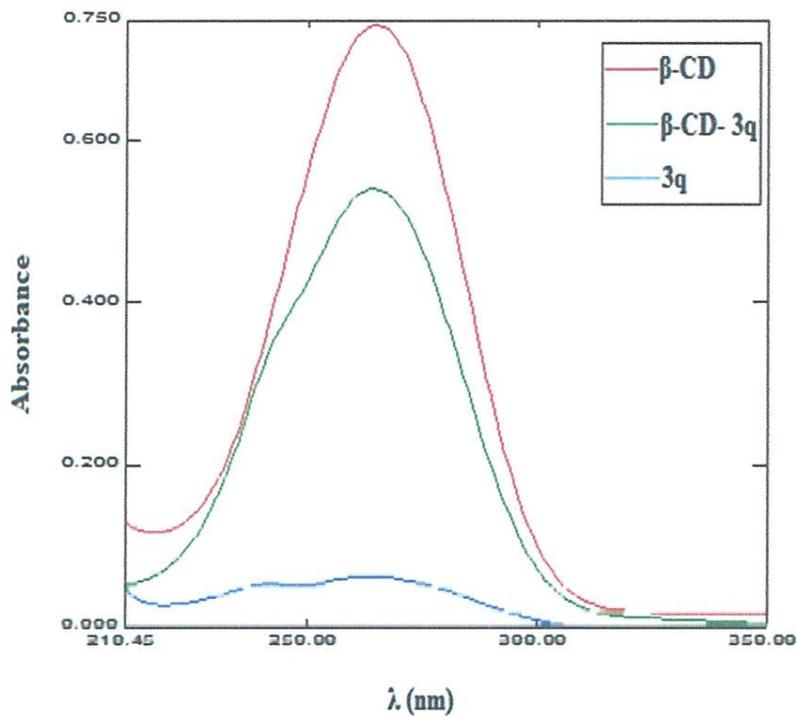


Figure 2.3. Mise en évidence de la formation du complexe β -CD- 3q (C3).

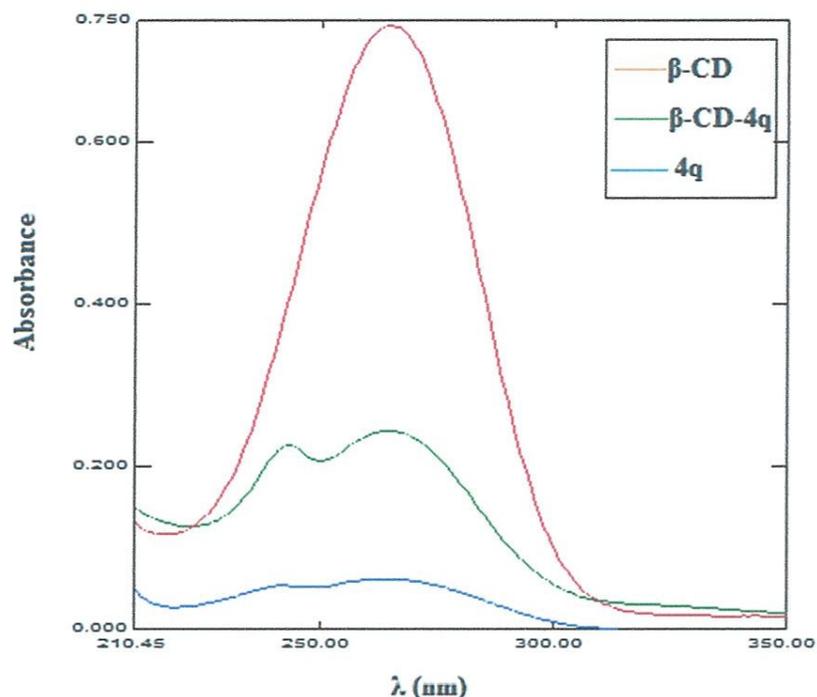


Figure 2.4. Mise en évidence de la formation du complexe β -CD- 4q (C4).

En effet, et comme le montrent les figures 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, qui représentent les spectres d'absorption des solutions du HQNBA, de la β -CD, et de leurs complexes β -CD- HQNBA, les molécules hôtes et invitée donnent chacune des bandes d'absorption différentes pour les formes libres et complexées.

Une comparaison des spectres d'absorption des HQNBA 1q- 4q avec leurs complexes C₁-C₄ a clairement montré un décalage bathochrome (de 2 à 29 nm) accompagné par l'apparition des points isobestiques à 248 nm et 250 nm pour C₂. Ces résultats indiquent la formation d'une nouvelle espèce.

2.2. Détermination de la stœchiométrie du complexe β -CD- HQNBA

2.2.1. Méthode des variations continues (méthode de Job) [1]

La méthode des variations continues (ou méthode de Job) est utilisée afin de déterminer la stœchiométrie des complexes d'inclusion avec les CDs. Dans notre cas, le paramètre expérimental observé pour les molécules hôte et invitée est l'absorbance A en UV, qui est sensible à la formation du complexe. Les données tracées sont sous la forme

A complexe par rapport à la fraction molaire β -CD. Nous avons donc préparé 7 solutions filles, à partir des deux solutions mères 10^{-5} M préalablement préparées de HQNBA et de β -CD, en différentes proportions pour atteindre le volume final constant de 5 ml.

On a laissé les solutions durant 18h pour une complexation optimale, et les résultats de l'analyse UV de ces différentes solutions nous permettent de tracer la courbe.

La courbe montre un point d'inflexion à l'abscisse qui correspondrait au rapport du complexe étudié.

* Complexe C1: [β -CD-1q]

La courbe montre un point d'inflexion à l'abscisse égale 0.5 qui signifie l'existence d'un rapport molaire de 1:1

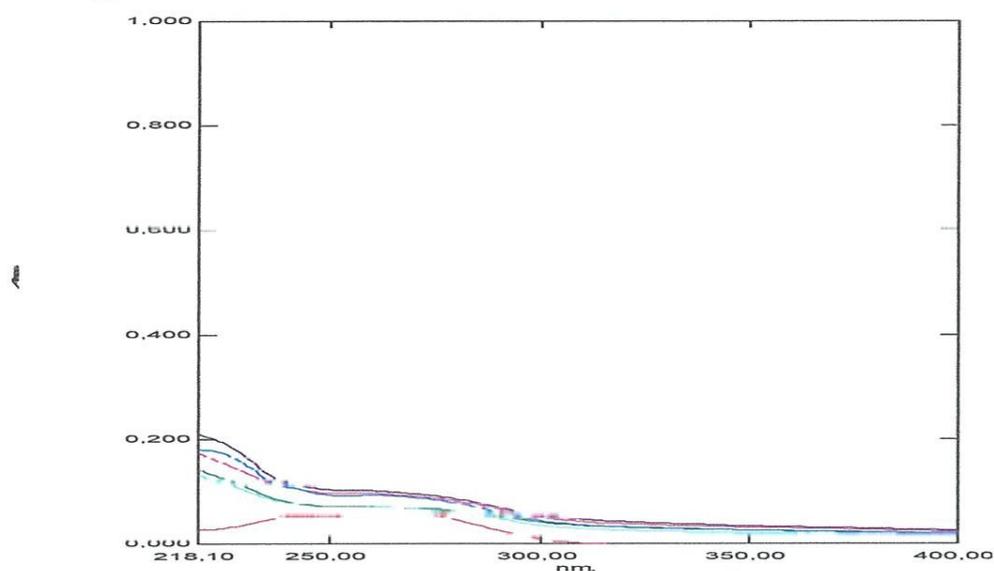


Figure 2.5. Evolution des spectres d'absorption en fonction des rapports molaires pour le C1.

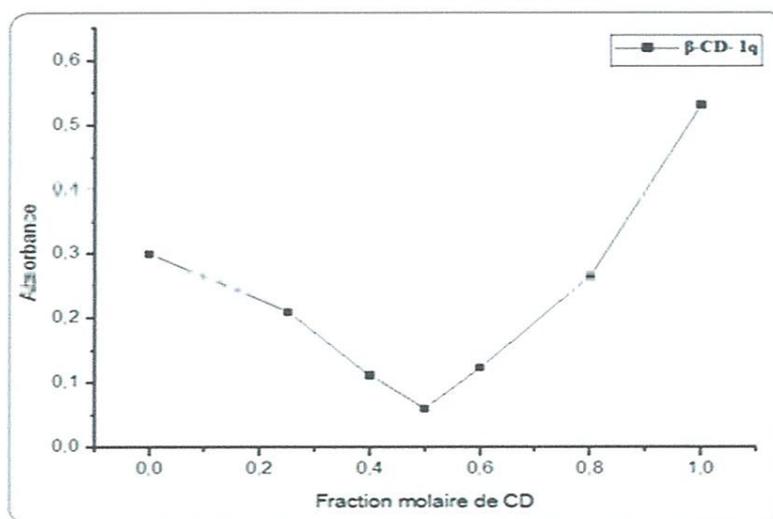


Figure 2.6. Détermination de la stœchiométrie de complexe β -CD-1q (C1).

*** Complexe C2: [β -CD-2q]**

La courbe $A=f(X)$ de la figure 2.8 montre un point d'inflexion à l'abscisse $x=0.5$, c'est-à-dire que le complexe d'inclusion C2 qui s'est formé a une stœchiométrie 1:1.

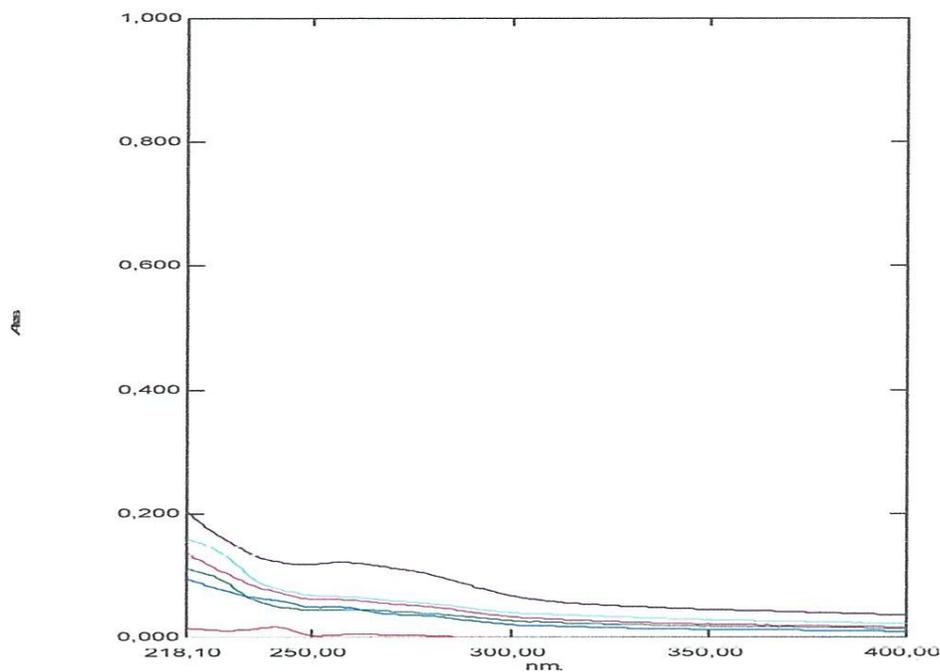


Figure 2.7. Evolution des spectres d'absorption en fonction des rapports molaires pour le C2.

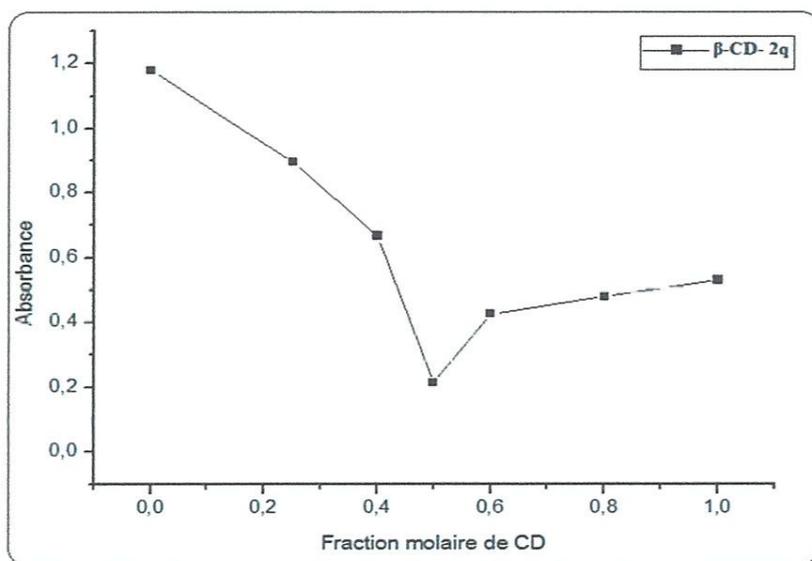


Figure 2.8. Détermination de la stœchiométrie de complexe β -CD-2q (C2).

Les résultats expérimentaux obtenus pour les 4 complexes montrent un point d'inflexion correspondant à l'absorbance minimale est atteint pour une fraction molaire de CD dans le mélange égale à 0,5, ce qui signifie que la stœchiométrie des complexes d'inclusion étudiés est 1:1.

En conclusion, on peut dire que la, montre que la modalité principale d'association pour ce type de complexes est de nature équimolaire.

3. ETUDE A L'ETAT SOLIDE DES COMPLEXES D'INCLUSION β -CD-HQNBA

Parallèlement à l'étude des complexes en solution, une autre étude a été menée sur des complexes d'inclusion à l'état solide.

Les complexes étudiés ont été préparés à partir de la β -CD naturelle par la méthode de Co-précipitation.

✓ Méthode de Co-précipitation:

La complexation entre la β -CD et les HQNBA est réalisée par addition de 1éq de HQNBA dissout dans peu de méthanol sur une solution à 2% de β -CD dans l'eau, le mélange est agité à température ambiante pendant 24 heures.

En solution aqueuse la cavité légèrement apolaire est occupée par des molécules d'eau, énergétiquement défavorisées (interaction polaire-apolaire), et peuvent donc être rapidement remplacé par des molécules invitées moins polaires que l'eau.

Les solutions troubles formées après 24 heures ont été filtrée, une poudre blanche est filtrée séchée puis caractérisée par les méthodes spectroscopique usuelles (IR, UV-visible).

Les complexes d'inclusion auxquels nous nous sommes intéressés sont les suivants:

- ✓ C1 \equiv Complexe (β -CD-1q) \equiv β -CD-5,5'-(((4-hydroxyphenyl) azanediyl) bis (méthylène)) bis (quinoléin-8-ol)
- ✓ C2 \equiv Complexe (β -CD-2q) \equiv β -CD-5,5'-(((4-méthoxyphenyl) azanediyl) bis (méthylène)) bis (quinoléin-8-ol)
- ✓ C3 \equiv Complexe (β -CD-3q) \equiv β -CD-5,5'-(((2-bromophenyl) azanediyl) bis (méthylène)) bis (quinoléin-8-ol).

- ✓ C4 \equiv Complexe (β -CD-4q) \equiv β -CD-5,5'-(((2-fluorophenyl) azanediyl) bis (méthylène)) bis (quinoléin-8-ol).

✓ **Chromatographie sur couche mince (CCM)**

Le tableau suivant regroupe les différentes valeurs des Rf calculés des complexes préparés à partir des β -cyclodextrines naturelles, par la méthode de Co-précipitation.

Tableau 2.2. Valeurs des Rf des complexes préparés

Composé	Rf*
C1	0,62
C2	0,65
C3	0,89
C4	0,94

(*) Eluant : Acétate d'éthyle / Dichlorométhane (90 /10).

✓ **Point de fusion (Pf)**

Il est possible de déterminer la nature d'une substance (identification) par la mesure de sa température de fusion. C'est pourquoi la température de fusion est une propriété caractéristique de la matière.

Le point de fusion est utilisé aussi dans le contrôle de la qualité et la vérification de la pureté des substances les plus diverses [2].

Le point de fusion des complexes β -CD- HQNBA utilisées dans notre travail est mesuré à l'aide d'un banc Koeffler. Le tableau 2.4 regroupe les différentes valeurs mesurées.

Tableau 2.3. Résultats des points de fusion de HQNBA, de la β -CD et des complexes préparés

Composé	β -CD	1 q	2q	3q	4q	C1	C2	C3	C4
Pf (°C)	280	115	157	151	149	168	189	164	156

En comparant les valeurs des points de fusion de la β -CD (280°C) et de HQNBA libre avec ceux de leurs complexes correspondants (Tableau 2.3), on constate qu'ils sont totalement différents, ce qui suppose que l'inclusion ait eu lieu.

✓ **Infra rouge**

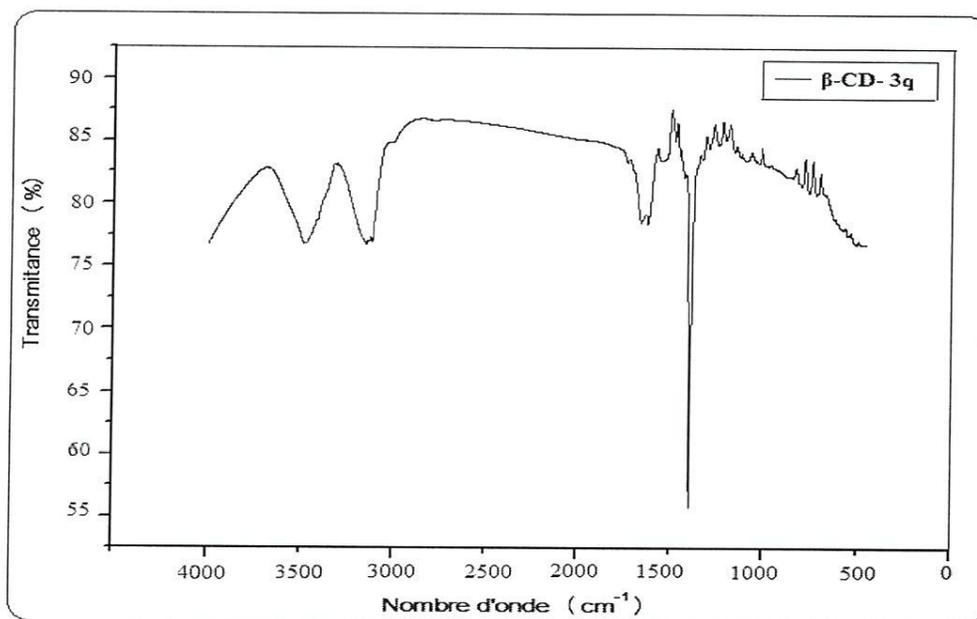


Figure 2.9. Spectre IR du composé C3.

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

Le complexe d'inclusion C3 est caractérisé par l'apparition d'une part d'une large bande d'absorption à 3350 cm^{-1} , attribuée au groupement OH et d'autre part par trois absorptions intenses à 3050 cm^{-1} , 1610 cm^{-1} et 1447 cm^{-1} attribuées respectivement au groupement $=\text{CH}_{\text{Ar}}$, $\text{C}=\text{C}$ et au groupement du $\text{C}=\text{O}$.

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

Notre méthodologie consistait à comparer les spectres de la q libre et de la β -CD avec ceux de leurs complexes correspondants.

La figure 2.10. Représente la superposition des spectres IR de la q, de la β -CD et de leur complexe correspondants, respectivement.

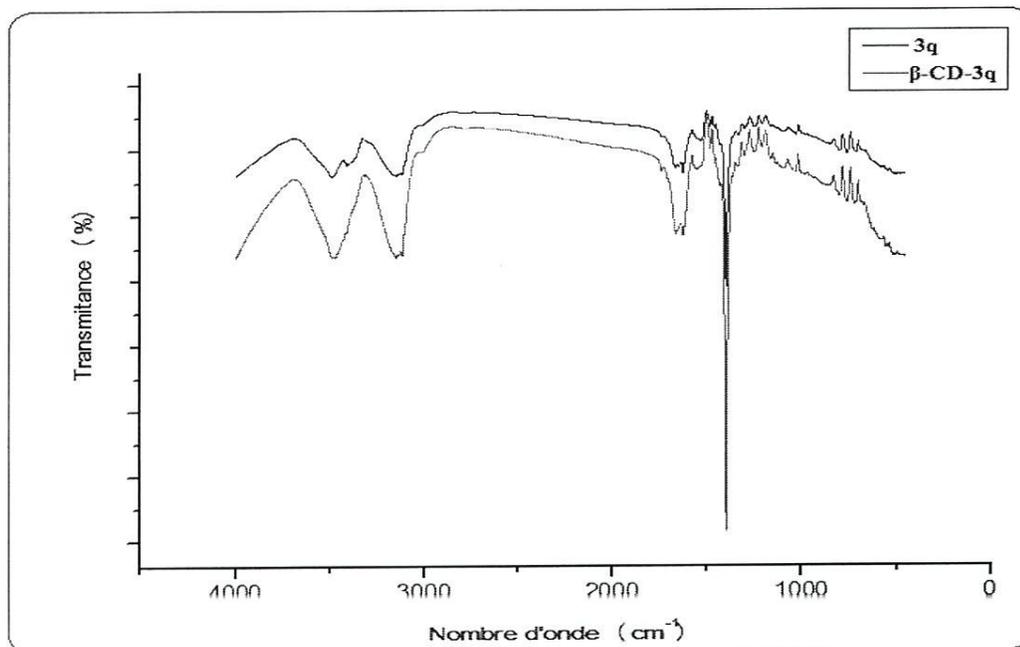


Figure 2.10. Superposition des spectres IR de 3q et de complexes C3 aux stœchiométries 1:1.

Les spectres des complexes présentent généralement un léger déplacement des pics. Ces modifications discrètes indiquent qu'il n'y a pas de liaisons chimiques fortes (type liaison covalente) entre les composés, mais seulement une interaction: différence de géométrie dans la molécule invitée, dissociation de liaisons hydrogènes intermoléculaires dans cette même molécule, ou encore établissement de liaisons hydrogènes de faible énergie entre les deux composés. Chaque bande du spectre caractérise un groupe fonctionnel de la molécule, et leur déplacement permet de désigner quelle partie de la molécule invitée interagit avec la CD [3]

Il n'y a aucunes nouvelles bandes observées dans les spectres, ce qui confirme qu'aucunes nouvelles liaisons chimiques n'ont été formées entre le composé 3 q et la β -CD. Ceci est généralement le résultat de l'interaction entre la molécule invitée et les CD hôtes et s'explique par l'établissement de liaisons non covalentes entre la molécule invitée et chaque CD dans le système complexé.

4. CONCLUSION

Dans ce chapitre, nous avons préparé les complexes d'inclusion des CDs avec les HQNBA en solution et par la méthode de Co-précipitation. Pour cela, nous avons adopté une stratégie qui consistait à étudier la capacité à former des complexes d'inclusion par la spectroscopie UV.

Dans ce chapitre, nous avons également déterminé la stœchiométrie du complexe β -CD- HQNBA (C1-C4). Les caractéristiques physico-chimiques et spectrales des complexes d'inclusion à l'état solide (Rf, Pf et IR) nous ont permis d'élucider les structures propres des composés caractérisés et de conclure à la bonne formation des complexes d'inclusion.

5. RÉFÉRENCES

- [1] Meyer, A. S.; Ayres G. H., J. Am. Chem. Soc. **1957**,79, 49-53.
- [2] Patani, G.A., LaVoie, E.J.: J. Chem. Rev., **1996**, 96, 3147-3176.
- [3] Yung-Huang, L.; Chu-Ping, H.; Tong-Rong, T.,Thau-Ming, C., J. Food drug anal. **2006**, 14, 230-235.

CHAPITRE 3.

MESURE DE L'HYDROSOLUBILITE PAR SPECTROPHOTOMETRIE UV-VISIBLE

1. INTRODUCTION

Pour pouvoir être actifs au niveau des cellules, les 8-hydroxyquinoléines dérivés aminés doivent dans un premier temps être véhiculés jusqu'à ces dernières. Cela ne pourra être fait que s'ils possèdent une hydroslubilité suffisante.

Cependant, avant d'entamer une évaluation approfondie de l'activité biologique il est intéressant d'estimer et de mesurer la lipophilie de ces molécules.

La lipophilie peut se comprendre comme étant une mesure de la tendance relative d'un soluté à préférer un environnement non aqueux à un environnement aqueux. De ce fait elle joue un rôle important dans le comportement biologique et physico-chimique de nombreuses molécules organiques [1].

La lipophilie dépend essentiellement de deux facteurs :

☞ Le volume moléculaire : L'introduction d'une molécule de soluté dans un solvant requiert la création au sein du solvant, d'une cavité de volume égale à celui de la molécule de soluté. Ce processus est défavorisé dans l'eau dont les molécules sont fortement associées par liaison hydrogène. La lipophilie augmente donc avec le volume moléculaire.

☞ La liaison soluté-solvant : liaison de Van Der Waals et liaison hydrogène. Pour évaluer les effets imputables à la lipophilie, on détermine le coefficient de partage ou plus communément le logarithme du coefficient de partage entre une phase aqueuse et une phase lipophile, c'est le système n-octanol /eau le plus souvent utilisé (l'octanol reproduit de manière simplifiée la structure des lipides biologiques et par conséquent le composé lipophile sera le plus soluble dans cette phase (lipide).

2. DETERMINATION EXPERIMENTALE DE L'HYDROSOLUBILITE

L'estimation du caractère hydrophobe est effectuée par une mesure de la solubilité différentielle de composés chimiques dans deux solvants (coefficient de partage (octanol/eau)), exprimée par **Log P**.

Le Log P est égal au logarithme du rapport des concentrations de la substance étudiée dans l'octanol et dans l'eau.

$$\text{Log P} = \text{Log} (C_{\text{oct}} / C_{\text{eau}}) \quad (1)$$

Cette valeur permet d'appréhender le caractère hydrophile ou hydrophobe (lipophile) d'une molécule. En effet, si le Log P est positif, cela exprime le fait que la molécule considérée est bien plus soluble dans l'octanol que dans l'eau, ce qui reflète son caractère lipophile, et inversement. Un Log P nul signifie que la molécule se répartit de manière égale entre les deux phases et $C_{\text{oct}} = C_{\text{eau}}$.

$C_{\text{oct}} > C_{\text{eau}} \Rightarrow P > 1 \Rightarrow \text{Log P} > 0$: le soluté est dit lipophile (hydrophobe)
 $C_{\text{oct}} < C_{\text{eau}} \Rightarrow P < 1 \Rightarrow \text{Log P} < 0$: le soluté est dit hydrophile [2].

La méthode de détermination du Log P utilisée dans notre travail est la méthode dite des flacons agités c'est la méthode la plus classique est la plus fiable, la méthode des flacons agités dite " shake-flask ", reste la méthode de choix pour des molécules organiques originales et de ce fait, elle est préconisée comme procédure standard de caractérisation par l'OCDE (Organisation de Coopération et de Développement Economiques) [3]. Cette méthode consiste à mélanger une quantité connue de soluté dans un volume connu d'octanol et d'eau, puis de mesurer la distribution du soluté dans chaque solvant. La méthode la plus courante pour mesurer cette distribution est la spectroscopie UV/Visible qui se base sur la mesure de l'absorbance. La variation de l'absorbance est due à la répartition de soluté entre les deux phases aqueuse et organique selon la loi de Beer-Lambert:

$$A = \epsilon \cdot C \cdot L$$

C: La concentration en (mol. l⁻¹).

L: Le trajet optique en (cm).

ε: Le coefficient d'absorbance (d'extension) molaire en (l. mol⁻¹. cm⁻¹)

En supposons que le coefficient d'extinction molaire dans l'eau et dans l'octanol sont peu différents, nous pouvons donc définir **P** comme le rapport des absorbances [4].

$$P = \frac{C_{oct}}{C_{eau}} = \frac{A_{oct}/\epsilon' l}{A_{eau}/\epsilon'' l} = \frac{A_{oct}}{A_{eau}}$$

C_{oct} : La concentration de substance dans l'octanol.

C_{eau} : La concentration de substance dans l'eau.

A_{oct} : Absorbance de la substance dans l'octanol.

A_{eau} : Absorbance de la substance dans l'eau.

Le degré d'hydrosolubilité est exprimé par $K = \log P$ qui représente le coefficient de partage, appelé aussi facteur de Hansch.

3. MESURE DE L'HYDROSOLUBILITE DES BIS (N-(5-METHYL)-QUINOLEIN-8-OL) AMINE N-SUBSTITUES (HQNBA) ET DE LEURS COMPLEXES D'INCLUSION

L'hydrosolubilité des 8-hydroxyquinoléines dérivés aminés synthétisés est un facteur important en ce qui concerne leur efficacité en tant qu'anti-tumoraux.

L'objectif principal de notre travail consiste à l'étude expérimentale de l'effet de la complexation sur l'hydrosolubilité des 8-hydroxyquinoléines dérivés aminés. Dans notre étude, nous nous sommes intéressés à la méthode empirique par agitation en flacon pour mesurer l'hydrosolubilité des 8-hydroxyquinoléines dérivés aminés et de ses complexes d'inclusion.

A cet effet, on a préparé des solutions de concentration de 10^{-5} M de chaque 8-hydroxyquinoléine dérivé aminé et de ses complexes avec la β -CD dans l'octanol. On prélève par la suite 2.5 ml de chacune de ces solutions et on y ajoute le même volume d'eau distillée. On agite par un appareil ultrason (UP50 H) pendant 5 min.

Les deux phases sont par la suite séparées par centrifugation et les mesures des absorbances aux longueurs d'onde maximales sont mesurées par un spectrophotomètre UV - Visible à double faisceau Shimadzu model UV1800.

Les figures 3.1 et 3.2 montrent le spectres UV-Vis du composé 1q et C1 dans l'octanol et dans l'eau.

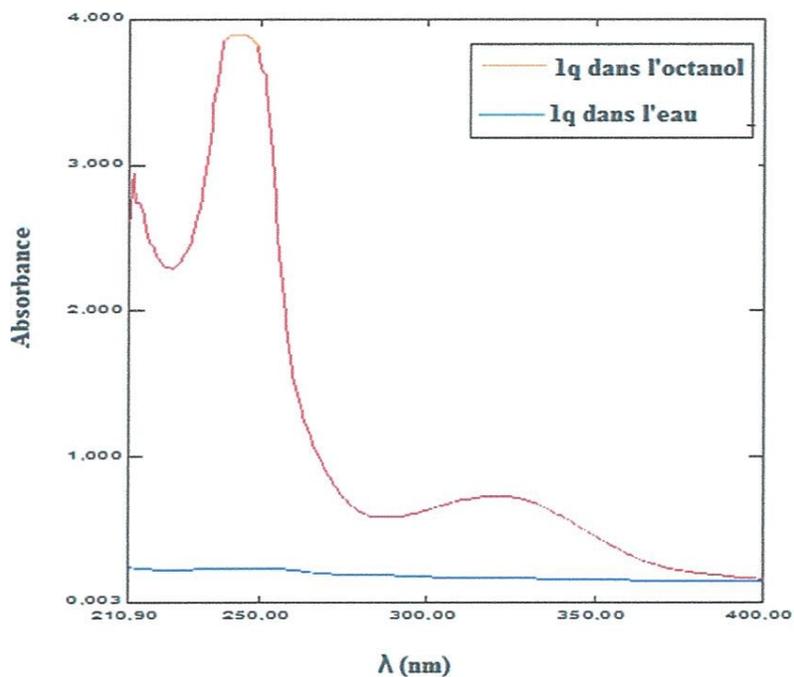


Figure 3.1. Spectres UV-Vis de la 1q dans l'eau et dans l'octanol.

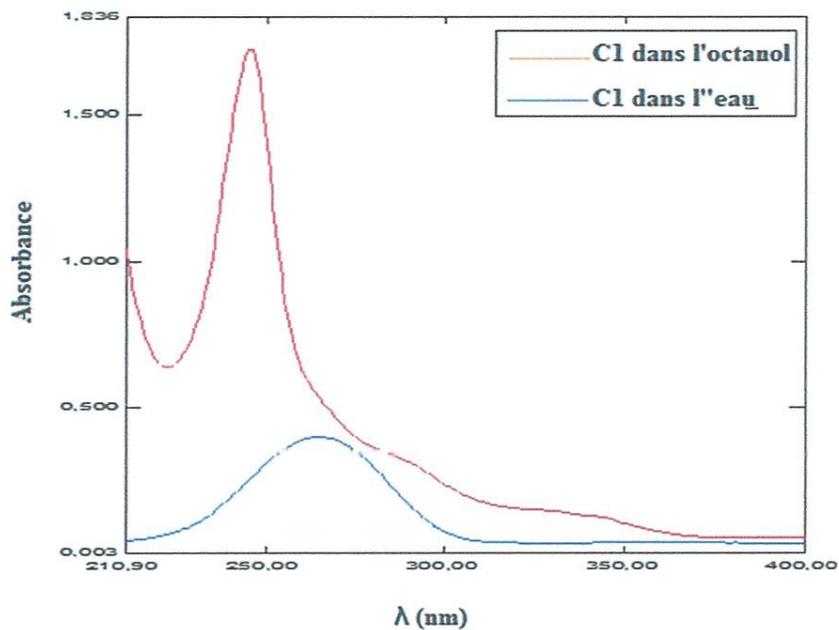


Figure 3.2. Spectres UV-Vis du complexe C1 dans l'eau et dans l'octanol.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans les deux tableaux suivants :

Tableau 3.1. Résultats des mesures de l'hydrosolubilité des 8-hydroxyquinoléines dérivés aminés.

Composé	Abs (A)		Log P _{exp}
	Octanol	Eau	
1q	0,730	0,237	0,488
2q	0,245	0,181	0,13
3q	3,66	0,202	1,26
4q	0,930	0,016	1,76

Tableau 3.2. Résultats des mesures de l'hydrosolubilité des complexes β -CD-HQNBA.

Composé	Abs (A)		Log P _{exp}
	Octanol	Eau	
C1	0,054	0,402	-0,87
C2	0,659	0,775	-0,070
C3	3,911	0,313	1,097
C4	1,930	0,455	0,627

Les résultats figurant dans le tableau montrent que les 8-hydroxyquinoléines dérivés aminés ont un $\log P > 0$ donc ils sont liposolubles.

D'après les mesures de $\log P$ des complexes d'inclusion des 8-hydroxyquinoléines dérivés aminés on constate que la complexation améliore d'une façon remarquable l'hydrosolubilité des 8-hydroxyquinoléines dérivés aminés par diminution en faveur de l'octanol.

Dans le cas de Complexe C1, on observe une nette diminution du coefficient de partage de 3,08 à 0,13 en faveur de l'octanol, c'est-à-dire que l'hydrosolubilité de 1q est améliorée d'une manière significative en présence de β -CD. De même pour les complexes C2 et C4 l'hydrosolubilité a augmentée par rapport aux 8-hydroxyquinoléines dérivés aminés libre (2q et 4q).

Pour le complexe C3 on observe une faible variation de la valeur de coefficient de partage P.

4. CONCLUSION

- ✓ Cette étude nous permettra préalablement de faire le choix des molécules qui peuvent être biologiquement actives.

- ✓ La formation des complexes d'inclusion a permis d'améliorer nettement l'hydrosolubilité des 8-hydroxyquinoléines dérivés aminés.

5. RÉFÉRENCES

- [1] Renxiao, W.; Ying, G., and Luhua, L. J, Chem, Inf Compta. Sci 37 (1997) 615-621.
- [2] Carpy A.: Importance de la lipophilie en modélisation moléculaire. Analysis magazine. 18-21(1999).
- [3] Souny.Y, Propriétés physico-chimiques de colorants organiques, Université Joseph Fourier, (2006).
- [4] Abdaoui, M., Thèse de Doctorat, Université D'Annaba, (1997).

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Ce travail a été réalisé dans le laboratoire de recherche de chimie appliquée (LCA) de l'université de Guelma il porte essentiellement sur la synthèse des bis (N-(5-méthyl)-quinoléin-8-ol) amine N-substituée (HQNBA) par analogie fonctionnelle aux Clioquinol (ou 5-Chloro-7-iodoquinoléin-8-ol), la préparation de leurs complexes d'inclusion par la β -Cyclodextrine.

Ainsi que l'étude comparatives de l'hydrosolubilité des HQNBA et de leur complexes correspondants une série de bis (N-(5-méthyl)-quinoléin-8-ol) amine N-substituée (HQNBA) a été préparé.

Les propriétés physicochimiques des complexes préparés ont fait l'objet d'une étude détaillée en solution et à l'état solide. Plusieurs types de caractérisation ont été utilisés. Chacune de ces caractérisations a apporté plusieurs éléments soutenant la thèse de l'inclusion du bis (N-(5-méthyl)-quinoléin-8-ol) amine N-substituée (HQNBA) au sein de cavité de β -CD.

☞ La mise en évidence de La formation des complexes d'inclusion en solution entre les bis (N-(5-méthyl)-quinoléin-8-ol) amine N-substituée (HQNBA) et la β -CD et confirmée par le changement de l'allure des spectres et l'apparition des points isobestiques, alors que a l'état solide l'infrarouge (IR) nous a permis de confirmée la structure des complexes et de penser a une étude structurale pousser de ses molécules.

☞ Les résultats expérimentaux obtenus montrent que la stoechiométrie pour les quatre complexes montre un point d'inflexion à l'abscisse égale 0.5 qui signifie l'existence d'un rapport molaire de 1:1.

☞ Les mesures de log P obtenues par spectrométrie montrent que la majorité des bis (N-(5-méthyl)-quinoléin-8-ol) amine N-substituée (HQNBA) présentent une lipophilie intéressante.

☞ Les résultats des mesures de l'hydrosolubilité des complexe d'inclusion montre une amélioration de l'hydrosolubilité d'une façon remarquable se qui nous conforte pour l'activité biologique de ses molécules sachant que les cyclodextrine ne présente aucun effet indésirable.

Bien que cette étude ait montré la formation des complexes entre la β -Cyclodextrine et les bis (N-(5-méthyl)-quinoléin-8-ol) amine N-substituée, néanmoins des études supplémentaires sont, bien entendu, nécessaires pour confirmer l'inclusion de ces molécules.

PARTIE PRATIQUE

PROTOCOLES EXPERIMENTAUX

1. CONDITIONS GENERALES

Le présent chapitre est consacré à la description de l'ensemble des expériences effectuées. Celles-ci concernent :

1. 1. Appareils et instrument de mesure utilisés

➤ **Les chromatographies sur couche mince CCM**

Ont été réalisées sur feuilles d'aluminium (0,2 mm) recouvertes de gel de silice Marck 600 F354. Les spots sont détectés à la lumière UV, et révélés par pulvérisation de ninhydrine dans l'éthanol, puis chauffage. Grâce à ce système d'analyse, on peut connaître le Rf d'une molécule. Il s'obtient en calculant le rapport de la distance entre la base et la tache de la molécule sur la distance entre la base et le front de solvant.

➤ **Les spectres UV-visible** Ont été obtenus sur un spectrophotomètre UV-visible à double faisceau Shimadzu model UV 1800, à température ambiante.

➤ **Les spectres IR** Ont été effectués sur un spectromètre Perkin-Elmer FT-IR spectromètre, les échantillons sont analysés sous forme de pastilles avec KBr. Les bandes d'absorption ν sont exprimées en cm^{-1} . Seuls les pics significatifs sont listés.

➤ **Les points de fusion** ont été déterminés à l'aide d'un banc Kofler.

➤ **Pour la centrifugation**, les solutions ont été centrifugées à l'aide d'une centrifugeuse SIGMA Laborzentrifugen.

1.2. Produits chimiques**1.2.1. Complexant**

La β -CD est le complexant utilisé dans ce travail. Elle se présente sous forme d'une poudre blanche non hygroscopique (figure1).



Figure1. Aspect physique de la β -CD.

Le choix de cette molécule, se justifie par sa compatibilité avec la molécule invitée (à complexer). En effet l'adéquation entre la taille de sa cavité et celle de l'invité permet la formation de complexe d'inclusion. L'intérieur de sa cavité apporte un microenvironnement lipophile dans laquelle peuvent se placer des molécules non polaires. Le tableau 1 résume certaines caractéristiques physicochimiques de la β -CD.

Tableau 1. Caractéristiques physicochimiques de la β -CD

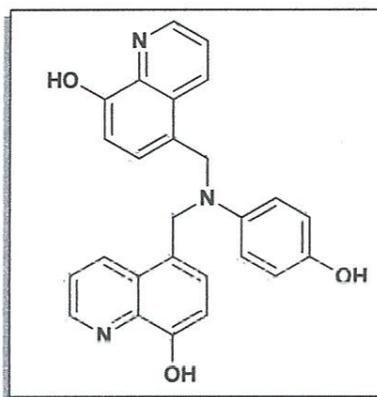
Nom	Formule chimique	Masse molaire (g/mol)	Solubilité dans l'eau (g/l) à 25°C
β -Cyclodextrine (β -CD)	$C_{42}H_{70}O_{35}$	1134,99	18,5

Les modes opératoires des molécules synthétisées au cours de cette mémoire sont décrits ci-dessous avec leurs nomenclatures UICPA et leurs structures chimiques.

2. SYNTHÈSE DES COMPOSÉS BIS (N-(5-MÉTHYL)-QUINOLEIN-8-OL) AMINE N-SUBSTITUÉS

1 eq. de dérivés aminés, 2 eq. du composé 1 et 3 eq de K_2CO_3 ont été solubilisés dans 25 ml d'acétonitrile. Les réactifs ont été chauffés à 50 °C. Après 24 h, le mélange a été refroidi puis filtré, le lavage a été réalisé avec 3 x 30 ml d'AcOEt. Le filtrat a été récupéré et évaporé. Le produit a ensuite été purifié par une chromatographie sur couche CCM préparative (Acétate d'éthyle / dichlorométhane (90/10)). Le produit a été obtenu sous forme d'un solide.

Composé 1q : 5,5'-(((4-hydroxyphényl) azanediyl) bis (méthylène)) bis (quinoléin-8-ol)



Formule chimique : $C_{26}H_{21}N_3O_3$

Poids moléculaire : 423 g/mol

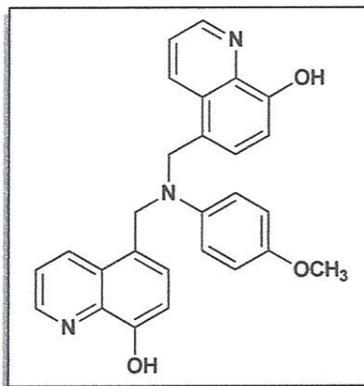
Rf : 0,4 (Acétate d'éthyle / dichlorométhane : 90/10)

Rd : 44 %.

Pf: 115 °C.

IR (KBr) ν (cm^{-1}): 1456(C-O), 1629 (C=C), 3091 (=C-H_{Ar}), 3329 (OH).

Composé 2q : 5,5'-(((4-méthoxyphényl) azanediyl) bis (méthylène)) bis (quinoléin-8-ol).



Formule chimique : $C_{27}H_{23}N_3O_3$

Poids moléculaire : 437 g/mol

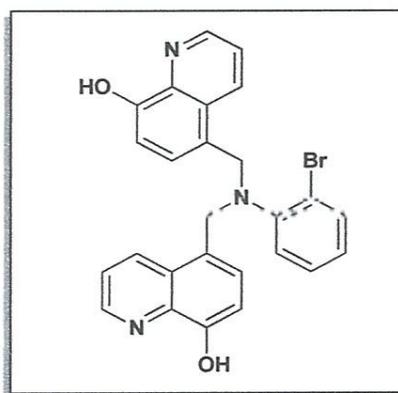
Rf : 0,88 (Acétate d'éthyle / dichlorométhane : 90/10)

Rd : 52 %.

P.fus: 157 °C.

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 1458 (C-O), 1634 (C=C), 3097 (=C-H Δ_r), 3371 (OH).

Composé 3q : 5,5'-(((2-bromophényl) azanediyl) bis (méthylène)) bis (quinoléin-8-ol).



Formule chimique : $C_{26}H_{20}N_3O_2Br$

Poids moléculaire : 486 g/mol

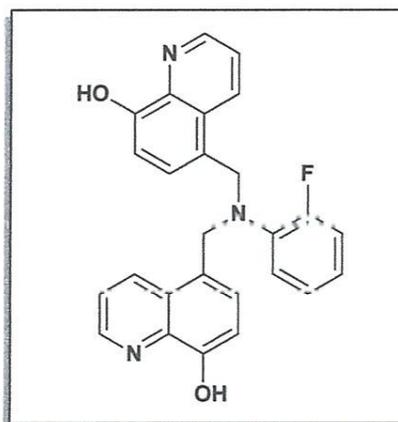
Rf = 0, 84 (Acétate d'éthyle / dichlorométhane : 90/10)

Rd = 65 %.

Pf = 151 °C.

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 1467 (C-O), 1639 (C=C), 3100 (=C-H_{Ar}), 3400 (OH)

Composé 4q : 5,5'-(((2-fluorophényl) azanediyl) bis (méthylène)) bis (quinoléin-8-ol)



Formule chimique : C₂₆H₂₀N₃O₂F

Poids moléculaire : 425 g/mol

Rf : 0, 93 (Acétate d'éthyle / dichlorométhane : 90/10)

Rdt : 55 %

Pf: °C. (P.fus. = 144 - 154 °C)

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 1481 (C-O), 1651 (C=C), 3248 (=C-H_{Ar}), 3412 (OH)

3. SPECTROSCOPIE I.R DES DERIVES DU BIS QUINOLEIN-8-OL

On mélange une faible quantité de dérivés du HQNBA à analyser avec le KBr (support absorbable dans l'IR). Après broyage, le mélange solide est rendu homogène à l'aide d'un mortier.

La poudre obtenue est ensuite placée dans une matrice d'acier inoxydable soumise à une très forte pression à l'aide d'une pression hydraulique spéciale, pour former une pastille de KBr.

Les spectres infra rouges ont été enregistrés sur un spectromètre muni d'un enregistreur.

4. POINTS DE FUSION DES DERIVES DU BIS- QUINOLEIN-8-OL

Les points de fusion sont mesurés à l'aide d'un banc de kofler par une méthode simple :

- ✓ On place quelques cristaux à chaque fois de substance (HQNBA) sur le banc.
- ✓ On fait déplacer un cristal le long de l'appareil à l'aide du curseur.
- ✓ On détermine ensuite l'intervalle de températures renfermant le point de fusion.
- ✓ On refait une deuxième fois l'essai pour plus de précision.
- ✓ Finalement on note la température de fusion du chaque composé.

5. ETUDE EN SOLUTION DES COMPLEXES D'INCLUSION

Les différentes méthodes utilisées ayant conduit à l'observation et à l'étude en solution de la complexation du HQNBA par la β -CD naturelle.

5.1. Mise en évidence de la formation des complexes d'inclusion (β -CD-HQNBA)

Les solutions du HQNBA, de CD et de leurs complexes correspondants sont préparées dans l'eau à une concentration de 10^{-5} M.

Les essais effectués ont été réalisés à température ambiante et ont permis d'obtenir les spectres UV-VIS du HQNBA, des CD et de leurs complexes correspondants.

5.2. Détermination de la stœchiométrie des complexes (β -CD- HQNBA)

Les solutions du HQNBA et de la B-CD ont été préparées dans le même solvant et à la même concentration 10^{-5} M.

On fait varier la teneur en CD dans le mélange à analyser, de la façon représentée ci-dessous, de sorte qu'on obtienne les fractions molaires de CD (FM_{CD}), indiquées dans le tableau suivant :

Tableau 2. Fractions molaires de la CD utilisées dans la méthode des variations continues

Solution	1	2	3	4	5	6	7
V$_{\beta$-CD (ml)	0.00	1.00	2.00	2.50	3.00	4.00	5.00
V$_q$ (ml)	5.00	4.00	3.00	2.50	2.00	1.00	0.00
FM$_{CD}$	0.00	0.20	0.40	0.50	0.60	0.80	1.00

Les données tirées des spectres UV-VIS obtenus nous ont permis de tracer les courbes des variations continues et d'en déduire la stœchiométrie de chaque complexe.

6. METHODE DE LA PREPARATION DES COMPLEXES D'INCLUSION B-CD- HQNBA A L'ETAT SOLIDE

La préparation des complexes d'inclusion par la méthode de Co-précipitation à l'état solide des quinoléines consiste à préparé une solution de 2% de β -CD dans l'eau et sous agitation magnétique on ajoute 1éq de quinoléine dans peu de méthanol. La réaction a été suivie par CCM qui montre l'apparition d'un nouveau produit et disparition des précurseurs.

Le mélange est laissé pendant 24 heures à température ambiante et sous agitation magnétique à l'aire libre pendant 24 heures, jusqu'à l'apparition d'un précipité, ce dernier est filtré, rincé avec peu d'eau distillé pour éliminer l'excès de la β -CD qui na pas réagit puis sèche sous vide.

Les caractéristiques physico-chimiques des quatre complexes d'inclusion sont comme suivant :

C1 ≡ Complexe d'inclusion (β-CD-1q)

M= 1557,99 g/mol
Rf : 0,62 (Acétate d'éthyle /dichlorométhane)
Rd : 46 %
Pf : 168 °C

C2 ≡ Complexe d'inclusion (β-CD-2q)

M= 1571,99 g/mol
Rf : 0,65 (Acétate d'éthyle /dichlorométhane)
Rd : 55 %
Pf : 189°C

C3 ≡ Complexe d'inclusion (β-CD-3q)

M= 1620,99 g/mol
Rf : 0,89 (Acétate d'éthyle /dichlorométhane)
Rd : 79 %
Pf : 164°C

C4 ≡ Complexe d'inclusion (β-CD-4q)

M= 1559,99 g/mol
Rf : 0,94 (Acétate d'éthyle /dichlorométhane)
Rd : 67 %
Pf : 156°C

7. MESURE DE L'HYDROSOLUBILITE

Les solutions du HQNBA (1q -4q) et de leurs complexes correspondants (C1 - C4) sont préparées dans l'octanol à une concentration de 10^{-5} M. On prélève par la suite 2,5 ml de chacune de ces solutions et on y ajoute le même volume d'eau distillée. On agite par un appareil ultrason (UP50 H) pendant 5 min.

Les deux phases sont par la suite séparées par centrifugation et les mesures des absorbances aux longueurs d'onde maximales sont mesurées par un spectrophotomètre UV-visible. Les résultats obtenus sont rassemblés dans les deux tableaux suivants :

ANNEXE

➤ Complexe C3 : [β -CD-3q]

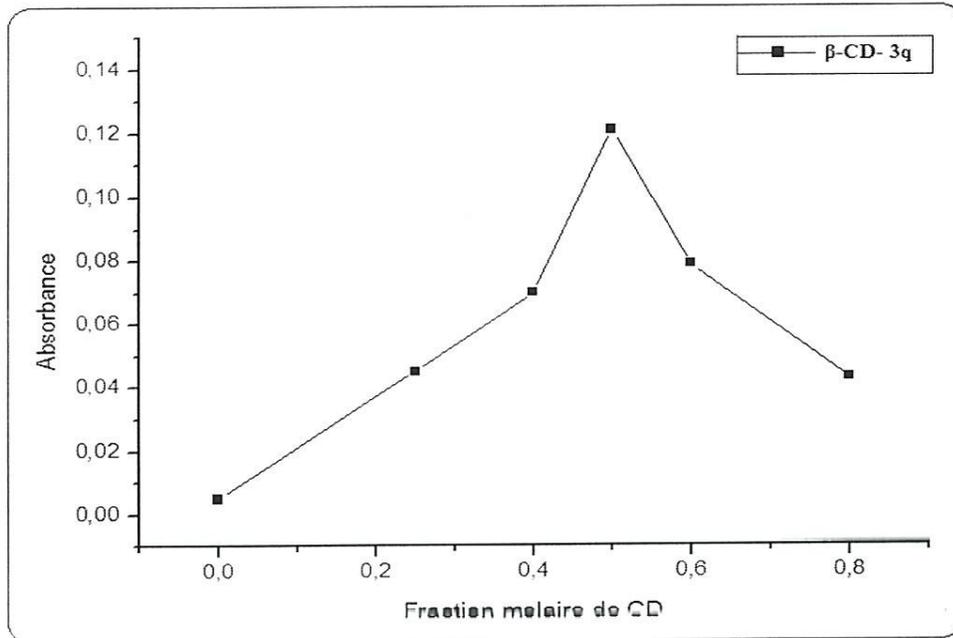


Figure 1. Détermination de la stœchiométrie de complexe β -CD-3q.

➤ Complexe C4 : [β -CD-4q]

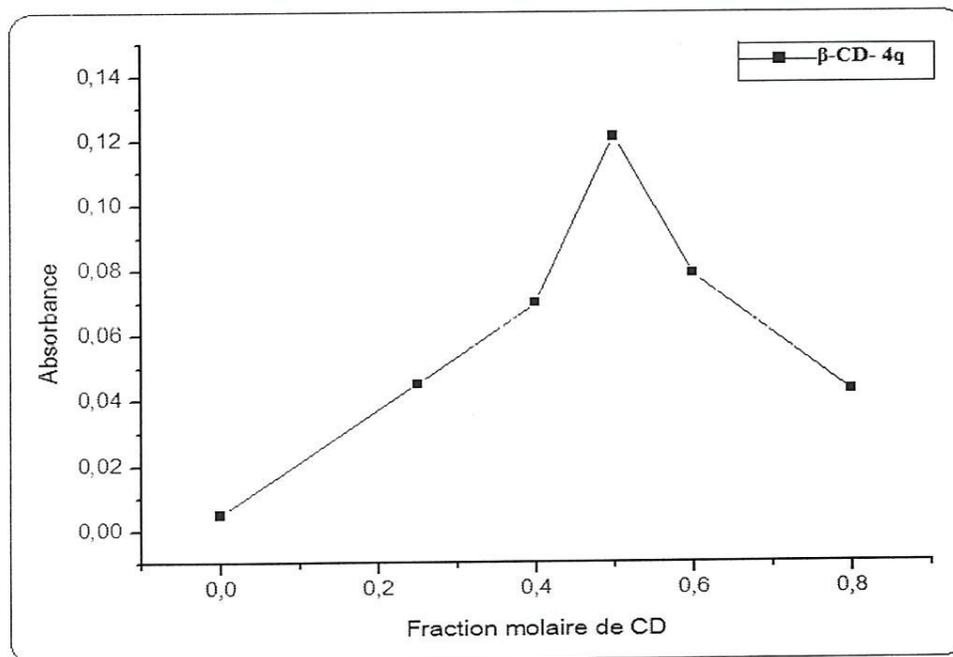


Figure 2. Détermination de la stœchiométrie de complexe β -CD-4q.