

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



Université 08 mai 1945 Guelma
Faculté des Sciences et de l'Ingénierie

Département : Génie des Procédés
Option : Chimie - physique

MEMOIRE

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de

MAGISTER

COMPLEXATION DES N-BENZYLIDENEANILINES PAR LA CYCLODEXTRINE ET ETUDE CINETIQUE DE LEUR HYDROLYSE

Par

Melle HAMOUCHE KARIMA

Directeur de mémoire:
Pr. Mekki KADRI

Composition du jury :

| | | | |
|--------------------|------------|----------------------|------------|
| N.AOUF | Professeur | Université de Annaba | Président |
| M.KADRI | Professeur | Université de Guelma | Rapporteur |
| L. NOUAR | M.C | Université de Guelma | Examineur |
| M.BERREDJEM | M.C | Université de Annaba | Examineur |

2008

Remerciement

Ce travail a été effectué au laboratoire de chimie physique sous le guide du département des Sciences exactes. La synthèse a été effectuée au laboratoire de Chimie Appliquée.

En premier lieu, j'aimerais exprimer toute ma gratitude au Professeur **KADRI Mekki** directeur de thèse, qui m'a donné l'opportunité de réaliser ce travail. Je le remercie chaleureusement de la confiance qu'il m'a toujours accordée durant ces années. Je le remercie également pour sa disponibilité sans faille, ses précieux conseils scientifiques et ses encouragements qui m'ont indiscutablement permis d'évoluer. Merci également pour les nombreuses discussions que nous avons pu avoir...

Je souhaite exprimer toute ma gratitude à tous les membres du jury pour le temps qu'ils ont consacré à évaluer mon travail et toutes les remarques qu'ils ont pu faire lors de la soutenance.

Je tiens à remercier également Monsieur **AOUF Nourreddine**, professeur à l'université d'Annaba, qui a accepté d'être le président de ce jury. Mes remerciements vont également à madame **NOUAR Leila**, Maître de conférences à l'Université de Guelma et à madame **BERREDJEM Malika** Maître de conférences à l'université d'Annaba, qui ont accepté d'être des examinatrices de mon travail.

Je suis également infiniment reconnaissant à Monsieur **ABDAOUI Mohamed**, professeur à l'université de Guelma et responsable du Laboratoire de Chimie appliquée, de m'avoir accueilli dans son laboratoire et de m'avoir aidé lors de la synthèse des imines. A travers nos nombreuses discussions scientifiques, il m'a fait partager ses grandes connaissances et son enthousiasme pour la recherche. Je le remercie pour son aide et sa disponibilité et ses grandes qualités humaines.

Mes remerciements vont également au Professeur **OUMMEDOUR Rabah** pour son aide pour la réalisation des spectres IR, je le remercie pour sa disponibilité et ses grandes qualités humaines.

J'adresse également mes remerciements à Monsieur **NEMOUCHI Amar** Ingénieur d'application au sien du notre département, pour tous les efforts déployés pour nous aider durant toute la période de recherche. J'exprime également ma sincère reconnaissance à toutes les personnes (camarades, chercheurs, enseignants...) qui près ou loin ont contribué à l'accomplissement de cette thèse. Je ne citerai pas de noms afin de n'oublier personne.

Un grand merci à ma mère, pour tout l'amour et le soutien que vous m'avez apportés à tous les moments de ma vie. Vous avez toujours été une source et un modèle de travail, de sagesse et d'humilité. A mes soeurs, et à mon frère Nacer.

Sommaire

| | |
|------------------------------------|---|
| <i>Introduction générale</i> | 1 |
|------------------------------------|---|

Première partie

Chapitre 1-les imines

| | |
|---|----|
| 1.1.Généralités..... | 3 |
| 1.2.Réactions d'obtention des imines | 4 |
| 1.3. Mécanisme réactionnel de la Synthèse des imines..... | 5 |
| 1.4.N-benzylidencanilines et leurs propriétés physico-chimiques | 6 |
| 1.5.Hydrolyse de base de schiff..... | 7 |
| 1.6.Utilisation des imines | 10 |

Chapitre 2 -les cyclodextrines

| | |
|---|----|
| 2.1.Introduction..... | 13 |
| 2.2 .Historique des cyclodextrines..... | 13 |
| 2.3.Caractéristiques des cyclodextrines | 14 |
| 2.3.1. Caractéristiques structurales des cyclodextrines | 14 |
| 2.3.2.Propriétés physico-chimiques des cyclodextrines..... | 17 |
| 2.3.2.1.Solubilité en solution..... | 17 |
| 2.3.2.2.Stabilité des CD en solution | 19 |
| 2.4.Cyclodextrines modifiées | 20 |
| 2.5.Applications des cyclodextrines..... | 20 |

Chapitre3–Les complexes d'inclusion

| | |
|--|----|
| 3.1.Généralités..... | 25 |
| 3.2. Préparation | 25 |
| 3.3.Mécanisme d' inclusion..... | 26 |
| 3.4.Thermodynamique de la complexation | 27 |

| | |
|---|----|
| 3.4.1. La méthode de benessi-hildebrand | 27 |
| 3.4.2.Méthode de Scott..... | 28 |
| 3.5. Méthodes expérimentales d'analyses | 29 |
| 3.5.1. Spectroscopie UV-VIS..... | 30 |
| 3.5.2.Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)..... | 30 |
| 3.5.3.Diffractions des rayons X..... | 31 |

Deuxième partie

Chapitre 4- Résultats et Discussion

| | |
|--|-----------|
| 4.1. LES N,N-Diméthylaminobenzylideneanilines..... | 34 |
| 4.1.1.Synthèse | 34 |
| 4.1.2. Caractérisation physico-chimique des imines étudiées..... | 34 |
| 4.2.Etude en solution des complexes d'inclusion..... | 36 |
| 4.2.1. Visualisation de la formation des complexes Host-Guest en solution..... | 36 |
| 4.2.2 .Détermination de la stoechiométrie..... | 40 |
| 4.2.3.Détermination des constantes de stabilité des complexes..... | 40 |
| 4.2.4.Détermination des paramètres thermodynamiques..... | 42 |
| 4.2.4.1. compensation enthalpie-entropie..... | 45 |
| 4.2.5. Etude de l'influence de β -CD sur la cinétique d'hydrolyse des imines | 48 |
| 4.2.5.1.Les condition cinétique d'hydrolyse | 48 |
| 4.2.5.2.Détermination des constantes de vitesse..... | 50 |
| 4.3.Les complexes d'inclusion des N –benzylideneanilines par la β -CD à l'état solide..... | 52. |
| 4.3.1.-Synthese | 52 |
| 4.3.2. Caractéristiques spectrales physico-chimique des complexes..... | 52 |
| Conclusion générale..... | 56 |

Troisième partie

| | |
|---------------------------------------|-----------|
| Protocoles expérimentaux | 57 |
|---------------------------------------|-----------|

Liste des tableaux

| N° | Titre du tableau | Page |
|----|---|------|
| 01 | Propriétés physico-chimiques des principales CDs | 18 |
| 02 | Les solubilités de β -CD dans différents solvants | 20 |
| 03 | les propriétés physico-chimiques des N-benzylideneanilines | 36 |
| 04 | les longueurs d'onde maximales auxquelles les paramètres thermodynamiques des complexes d'inclusion N-benzylideneanilines - β -CD sont calculés | 41 |
| 05 | constantes de stabilité (l/mol) des complexes N-benzylideneanilines - (β -CD et α - β -CD) dans (MeOH, DMF) | 42 |
| 06 | Paramètres thermodynamiques des complexes dans le méthanol | 45 |
| 07 | Paramètres thermodynamiques des complexes dans le DMF | 45 |
| 08 | les constantes de vitesse des N-benzylideneanilines en absence et en présence de la β -CD | 52 |
| 09 | les propriétés spectrales des complexes d'inclusion β -CD : N-benzylideneanilines | 53 |
| 10 | Les solutions Préparées pour la détermination de la stoechiométrie | 61 |
| 11 | Les solutions Préparées pour la détermination des constantes de stabilité | 61 |
| 12 | Les solutions Préparées pour l'étude cinétiques | 62 |

Liste des schémas

| N° | Titre de schéma | page |
|----|---|------|
| 1 | Formation d'un carbinolamine | 05 |
| 2 | Elimination d'eau | 05 |
| 3 | la tautomérie de N-benzylideneaniline | 07 |
| 4 | Mécanisme réactionnel global d'hydrolyse des imines | 07 |
| 5 | Synthèse des 1, 4-diaryl 2-azetidiones | 11 |
| 6 | Le mécanisme du photochromisme du SA | 23 |
| 7 | Schéma de synthèse des imines utilisées dans ce travail | 35 |

Liste des figures

| N° | Intitule de la figure | Page |
|----|--|------|
| 01 | Structure chimique générale des imines | 03 |
| 02 | Structure chimique des imines cycliques | 03 |
| 03 | Structure chimique de N-benzylideneaniline | 06 |
| 04 | Logarithme des constantes de vitesse d'ordre un pour l'hydrolyse des benzylidene-1,1-diméthylamines substituées en fonction du PH | 09 |
| 05 | Méthodes d'obtention des cyclodextrines natives α , β , γ – cyclodextrines | 16 |
| 06 | Structure tridimensionnelle de la cyclodextrine. | 18 |
| 07 | La dépendance en fonction de température de la solubilité dans l'eau des cyclodextrines. | 20 |
| 08 | Schéma présentant la formation du complexe d'inclusion dans l'eau | 27 |
| 09 | Tracé de Benessi-Hildebrand | 29 |
| 10 | Tracé de Scott | 30 |
| 11 | Spectre infra-rouge du composé I ₄ | 37 |
| 12 | Spectre d'absorption du composé I ₂ (10^{-5} M) dans le DMF en présence des concentrations variées de la β -CD | 38 |
| 13 | Spectre d'absorption du composé I ₄ (10^{-5} M) dans le méthanol en présence de concentrations variées de la β -CD | 39 |
| 14 | Spectre d'absorption du composé I ₃ (10^{-5} M) dans le DMF en présence de concentrations variées de la 2HP β -CD | 39 |
| 15 | Spectre d'absorption du composé I ₃ (10^{-5} M) dans le MeOH en présence de concentrations variées de la β -CD | 40 |
| 16 | Détermination de la stoechiométrie des complexes d'inclusion | 40 |
| 17 | Courbe de compensation enthalpie-entropie (Avec β -CD dans DMF) | 47 |
| 18 | Courbe de compensation enthalpie-entropie (Avec 2HP β -CD dans DMF) | 48 |

| | | |
|----|--|----|
| 19 | Courbe de compensation enthalpie-entropie (Avec β -CD dans MeOH) | 48 |
| 20 | Courbe de compensation enthalpie-entropie (Avec 2HP β -CD dans MeOH) | 49 |
| 21 | Spectre d'absorption de la cinétique de décomposition de I_2 à PH=8 à 20°C | 50 |
| 22 | Spectre d'absorption de la cinétique de décomposition de I_2 en présence $6.10^{-3}M$ β -CD à PH=8 à 20°C | 51 |
| 23 | la dépendance de $\ln \frac{A_{\infty} - A_i}{A_{\infty} - A_0} = f(t)$ pour le composé I_2 en présence de $[\beta\text{-CD}] = 0.6.10^{-2}M$ à PH=8 | 52 |
| 24 | Spectre infrarouge du complexe (C_2) | 54 |
| 25 | Spectre infrarouge du complexe (C_4), I_4 libre, β -CD libre | 55 |

Liste des abréviations

| | |
|-------------------|---|
| SA : | Salysilideneaniline |
| CD _s : | Cyclodextrines |
| CGT ase | La cyclodextrine glucosyltransférase |
| RMN | Résonance magnétique nucléaire |
| DMF | Diméthylformamide |
| HPCD | Hydroxypropyl - cyclodextrine |
| MCD | Méthyl -cyclodextrine |
| CMCD | La carboxyméthyl- β - cyclodextrine |
| CCM | Chromatographie sur couche mince |
| FTIR | Infrarouge par transformation de Fourier |
| 2HP β -CD | 2 Hydroxypropyl β - cyclodextrine |
| MeOH | Méthanol |

ملخص

يتضمن هذا العمل دراسة ترمودينامية لتكوين معقدات الإدخال في المحلول بين *N-benzylideneanilines* (الضعيف) و β -ديكسترين الحلقي (المضيف) (β -ديكسترين الحلقي الطبيعي، 2-هيدروكسي بروبيل β -ديكسترين الحلقي) ودراسة حركية الإماهة لهذه المركبات في حضور وغياب المركب المضيف.

تمت دراسة إظهار معقدات الإدخال في المحلول بواسطة طيف الأشعة ما فوق البنفسجية و المرئية تحت 20 درجة مئوية وتم بواسطتها تعيين ثوابت توازن المعقدات المشكلة بين ديكسترين الحلقي والتي تتأثر بنوع المذيب وطبيعة الضيف والمضيف ولقد لوحظت القيم العظمى لهذه الثوابت في المعقدات المشكلة مع β -ديكسترين الحلقي الطبيعي في الديمثيل الفورماميد.

العناصر ترمودينامية تم تعيينها والنتائج التجريبية دلت أن عملية الإدخال ناشرة للحرارة تحت مراقبة انثاليبي (محتوى حراري) متبوع بتوزيع انتروبي (قصور حراري) موجب وسا لب خفيف. تفاعل الإدخال بين سلسلة *N-benzylideneanilines* و β -ديكسترين الحلقي تخضع لقانون تعويض انثاليبي-انتروبي.

دراسة حركية الإماهة لهذه المركبات في حضور وغياب المركب المضيف β -ديكسترين الحلقي الطبيعي بينت ان تكوين معقدات الإدخال تعمل على إنقاص سرعة تحليل

N-benzylideneanilines.

الخصائص البنيوية لهذه المركبات ومعقداتها المحضرة بطريقة الترسيب المساهم عولجت بواسطة الأشعة ما فوق البنفسجية والمرئية ومطيافية الأشعة ما تحت الحمراء.

كلمات مفاتيح: *N-benzylideneanilines* ، β -ديكسترين الحلقي، معقدات الإدخال، العناصر

ترمودينامية، الإماهة *N-benzylideneanilines*.

Abstract

Abstract

This work, includes a thermodynamic study of inclusion complex formation on solution between N-benzylideneanilines "guest" and cyclodextrines "host"(nature β -CD or 2-hydroxypropyl modified β -CD), and kinetic study of these compounds hydrolysis on present and on absence of macromolecular "host".

In solution, the complexation was carried out by spectrophotometric measurements at 20°C. The stability constants of complex the stoichiometry 1:1 between cyclodextrines(β -CD , 2HP β -CD)and the N-benzylideneanilines have been determined. The stability constants are depending of solvent nature, guest and host molecule nature. The maximum values were obtained on DMF with nature β -CD.

The thermodynamic parameters of inclusion process ($\Delta G, \Delta H, \Delta S$), were determined.

The experimental results indicated that the inclusion process was an exothermic and enthalpy-driven process accompanied with positive or minor negative entropic contribution. The inclusion interaction between CD and N-benzylideneanilines satisfied the law of enthalpy-entropy compensation.

A kinetic study of N-benzylideneanilines hydrolysis on present and on absence of β -CD showed that the formation of inclusion complexes decreases the rate of hydrolysis the N-benzylideneanilines.

The structural characteristics of these compounds and their inclusion complexes formed by co-precipitation are examined by UV-Visible and FTIR.

Key words: N-benzylideneanilines, β -cyclodextrine, inclusion complex, thermodynamics parameters, hydrolysis of N-benzylideneanilines.

Résumé

Résumé

Ce travail comporte une étude thermodynamique de la formation des complexes d'inclusion en solution entre les N-benzylideneanilines "guest" et les cyclodextrines "host" (β -CD native et 2HP β -CD), et une étude cinétique d'hydrolyse de ces composés en présence et en absence de la macromolécule "host".

La complexation en solution à 20°C a été mise en évidence par spectrophotométrie UV-visible. Les constantes de stabilité des complexes de stoechiométrie 1 :1 entre les cyclodextrines native (β -CD) ou modifiée (2HP β -CD) et les benzylideneanilines ont été déterminées. La stabilité des complexes est influencée par la nature du solvant, la nature des molécules invitées et l'hôte. Les complexes les plus stables sont formés dans le DMF avec β -CD native.

Les paramètres thermodynamiques (ΔG , ΔH , ΔS) ont été déterminés, les résultats expérimentaux indiquent que le processus d'inclusion est exothermique sous contrôle enthalpique et accompagné d'une contribution entropique positive ou légèrement négative. L'interaction d'inclusion entre la série de N-benzylideneanilines et la CD (β -CD, 2HP β -CD) est satisfaite à la loi de compensation enthalpie-entropie.

L'étude cinétique d'hydrolyse des N-Benzylideneanilines en absence et en présence de la β -CD, montre que la formation des complexes d'inclusion diminue la vitesse d'hydrolyse des N-Benzylideneanilines.

Les caractéristiques structurales de ces composés et leurs complexes formés par la méthode de co-précipitation sont examinées par UV-visible et FTIR.

Les mots clé : N-benzylideneanilines, β -cyclodextrine, complexe d'inclusion, paramètres thermodynamiques, hydrolyse des N-benzylideneanilines

Introduction générale

Introduction générale

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

Parmi les différents composés d'inclusion identifiés, ceux des cyclodextrines (CDs) occupent une place à part dû principalement au fait que, dans ce cas, le composé est formé par l'inclusion directe de la molécule "invitée" dans la nano-cavité moléculaire de la cyclodextrine. L'inclusion accompagne des modifications physico-chimiques des molécules invités et confère aux cyclodextrines un large champ d'application dans des domaines très variés (pharmacie, agriculture, l'industrie ...).

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

Pour parer à cette inconvénient, plusieurs laboratoires de recherches se sont intéressés à l'élaboration des techniques de stabilisation des imines ou de moins son amélioration, comme l'étude de formation des complexes de transfert de charge entre ces imines comme donneurs et des accepteurs (2,3-dichloro-5,6-dicyano-p-benzoquinone et le tétracyanoéthylène), a permis d'améliorer la stabilité des N-benzylideneanilines.

Notre travail est une contribution de l'amélioration de la stabilité des N-benzylideneanilines moyennant la complexation par la CD.

L'étude de complexation d'une série des N-benzylideneanilines par la CD a été réalisée par deux procédures, en solution et à l'état solide.

En solution, la complexation des N-benzylideneanilines par la β -CD native et modifiée a été mise en évidence par la spectrophotométrie UV-Vis.

La méthodologie suivie pour réaliser ce travail se résume comme suit :

- ❖ Synthèse et caractérisation d'une série de N-benzylideneanilines
- ❖ Mise en évidence de la formation des complexes en solution

Introduction générale

- ❖ Détermination de la stoechiométrie et des constantes de stabilité des complexes en solution aqueuse.
- ❖ Détermination de paramètres thermodynamiques de complexation
- ❖ Etude de l'influence de β -CD sur la cinétique d'hydrolyse des N-benzylideneanilines
- ❖ Synthèse et caractérisation des complexes d'inclusion à l'état solide

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

- ✓ les imines, leurs méthodes de synthèse, leurs utilisations et leurs comportements cinétiques caractérisés par la catalyse acido-basique générale au cours de l'hydrolyse
- ✓ les cyclodextrines : structure, caractéristiques, études physico-chimiques et applications.
- ✓ Les complexes d'inclusion, préparation, étude thermodynamique de la complexation. Les méthodes de détection des complexes ainsi que celles de détermination des constantes de stabilité ont été portées.

La deuxième partie est consacrée aux résultats et discussions sur la synthèse et la caractérisation des N-benzylideneanilines , l'étude thermodynamique en solution des complexes d'inclusion par les cyclodextrines native et modifiée : mise en évidence des complexes, détermination de la stoechiométrie , des constantes de stabilité , des paramètres thermodynamiques , et l'étude cinétique (hydrolyse en présence et en absence de la cyclodextrine). Les complexes solides synthétisés ont été caractérisés.

La troisième partie rassemble les protocoles expérimentaux concernant les axes détaillés dans la partie précédente.

Chapitre 1

Les imines

1-1-Généralités

Les analogues azotés des cétones et des aldéhydes sont appelés imines, azométhines, anils, ou bases de schiff. "Imine" est le nom utilisé préférentiellement. Elles sont des composés organiques, qui contiennent la fonction imine (C=N). Elles proviennent d'une simple condensation d'un composé carbonylé (aldéhyde ou cétone) avec une amine primaire ^[1-3], leur structure générale est la suivante **Figure1**.

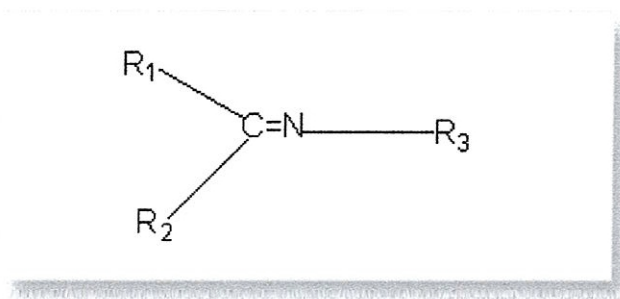


Figure 1 : Structure chimique générale des imines

Les imines sont classées selon deux critères :

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

En plus de ces types des imines, la famille des imines cycliques où la fonction C=N est inclut dans le cycle ^[1.4.5], comme exemple la série de aziridines (a) et le 2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine (b) et leurs dérivées, qui sont des drogues ayant les propriétés sédatives, anticonvulsantes et relaxantes musculaires **Figure 2**

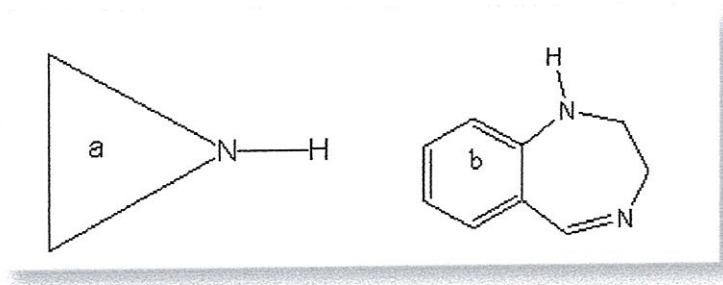
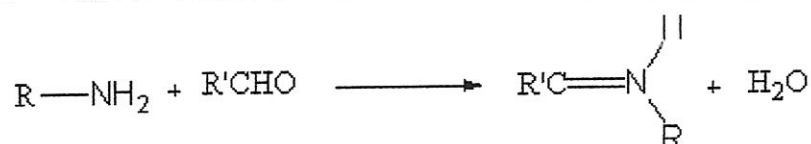


Figure 2: Structure chimique des imines cycliques

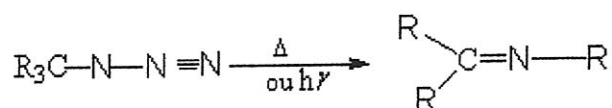
I-2-Réactions d'obtention des imines

Parmi les réactions d'obtention des imines on cite :

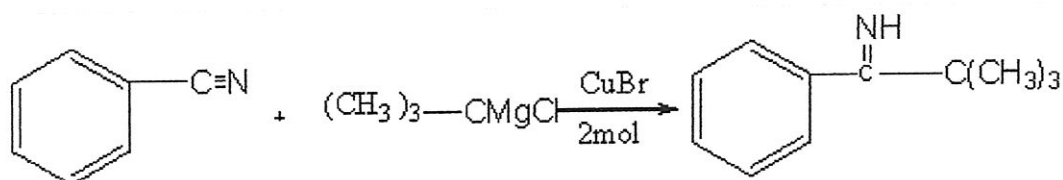
1-La condensation d'une amine primaire sur un aldéhyde ou cétone^[6] :



2-La réaction caractéristique des alkylnitrènes est la migration de l'un des substituants vers l'azote pour donner une imine



3-L'action des organomagnésiens sur les nitriles^[3]



1.3 Mécanisme réactionnel de la synthèse des imines

Les imines sont obtenues généralement par condensation directe du aldéhyde ou cétone avec une amine primaire, dans des conditions strictement anhydres pour éviter, ou limiter l'hydrolyse de l'imine formée.

Cette condensation s'effectue en deux étapes ^[6.7].

1) Formation d'un carbinolamine



Schéma 1 : Formation d'un carbinolamine

2) Elimination d'eau

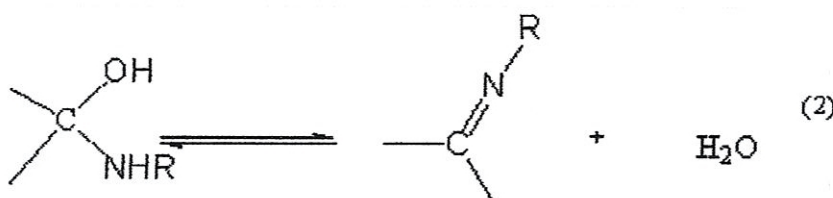


Schéma 2 : Elimination d'eau

La réaction (1) correspond à l'addition nucléophile sur le carbonyle, et la réaction (2) à la déshydratation de la carbinolamine intermédiaire.

En milieu acide, l'étape (1) impose sa vitesse à la réaction globale, alors qu'en milieu alcalin ou neutre, ce serait l'étape (2) la plus lente.

I-4-N-benzylideneanilines et leurs propriétés physico-chimiques

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

D'abord, elles sont des imines aromatiques (**Figure5**) appartenant à des modèles des noyaux moléculaires mésogéniques c'est à dire, composés capables de former les cristaux liquides où X, Y sont des substituants qui peuvent agir en tant que donneurs d'électrons /ou accepteurs d'électrons.

Les propriétés optiques et électriques du cristal liquide se sont avérées sensibles aux changements des substituants et donc entre autre la conformation de la molécule ^[8-10].

Une étude détaillée concerne l'effet de substituant X et Y sur la conformation de ces molécules a été menée dans les articles ^[9,10]. L'étude sur la structure moléculaire et la conformation des molécules de notre travail (N, N dimethylbenzylidenesanielines substituée en para aniline), montre qu'elles sont planaires, et possèdent la configuration trans.,sauf dans le cas de para nitro aniline possédant la configuration cis avec un petit teneur de la forme trans qui coexiste en solution. L'angle de torsion de noyaux aniline substituée est de 28° à 35.6°, de telle sorte que le plus grande angle correspondrait au substituant électroattracteur le plus fort ^[11].

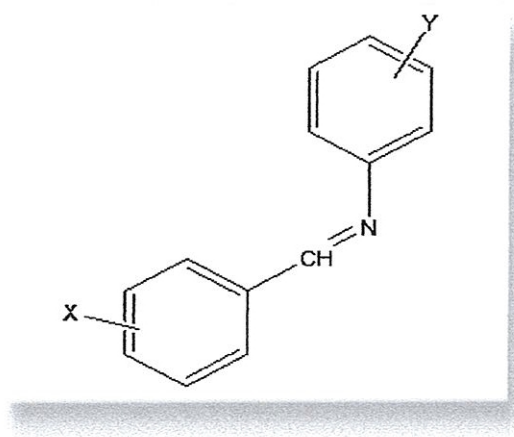


Figure 5; Structure chimique de N-Benzylideneanilines

La basicité de bases de schiff ^[3] est inférieure à celle de l'amine correspondante en raison du changement d'hybridation de l'azote de sp^3 en sp^2 .

La protonation de la fonction imine par addition d'un excès d'acide a été observée par Reeves ^[12], lors d'une étude de la protonation des N-benzylideneanilines. L'effet bathochrome observé sur les spectres UV-visibles a été attribué à la tautomérie selon Schéma 3.

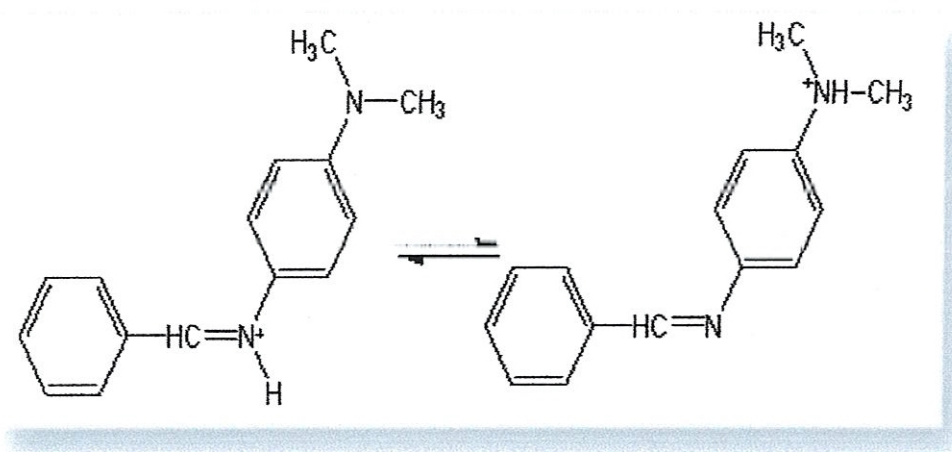


Schéma 3 : la tautomérie de N-benzylideneaniline

1.5 Hydrolyse de base de schiff

L'hydrolyse des imines simples se produit spontanément en milieu acide dilué et a fait l'objet d'études très détaillées par des méthodes cinétiques ^[13.-15]. Le mécanisme précis est fonction de la structure du réactif et de pH de la solution. Le mécanisme global est une addition d'une molécule d'eau sur la double liaison C=N, suivie de l'expulsion de l'amine à partir d'un intermédiaire tétraédrique.

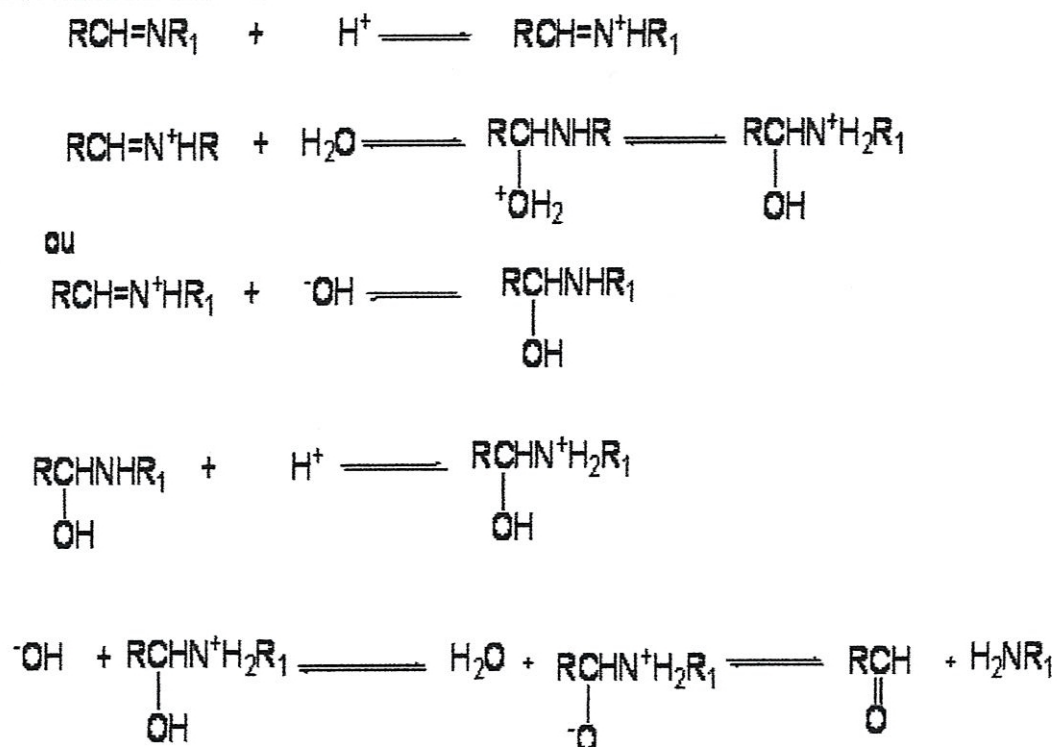


Schéma 4 : Mécanisme réactionnel global d'hydrolyse des imines

Les vitesses relatives des différentes étapes sont fonction du pH de la solution et de la basicité de l'imine. En milieu alcalin, l'étape déterminante de vitesse est habituellement l'attaque nucléophile par l'ion hydroxyde sur la liaison C=N protonnée. Aux pH intermédiaires, l'eau remplace l'hydroxyde comme nucléophile dominant. En milieu acide, la dissociation de l'intermédiaire tétraédrique devient l'étape déterminante de vitesse. On peut étudier ce type de mécanisme, dans lequel la vitesse globale est sensible au pH à l'aide d'une courbe pH-vitesse, en traçant les constantes de vitesse observées en fonction du pH. La **Figure 4** montre le profil de courbe pH-vitesse pour l'hydrolyse d'une série d'imines dérivées d'aldéhydes aromatiques substitués et de tert-butylamine.

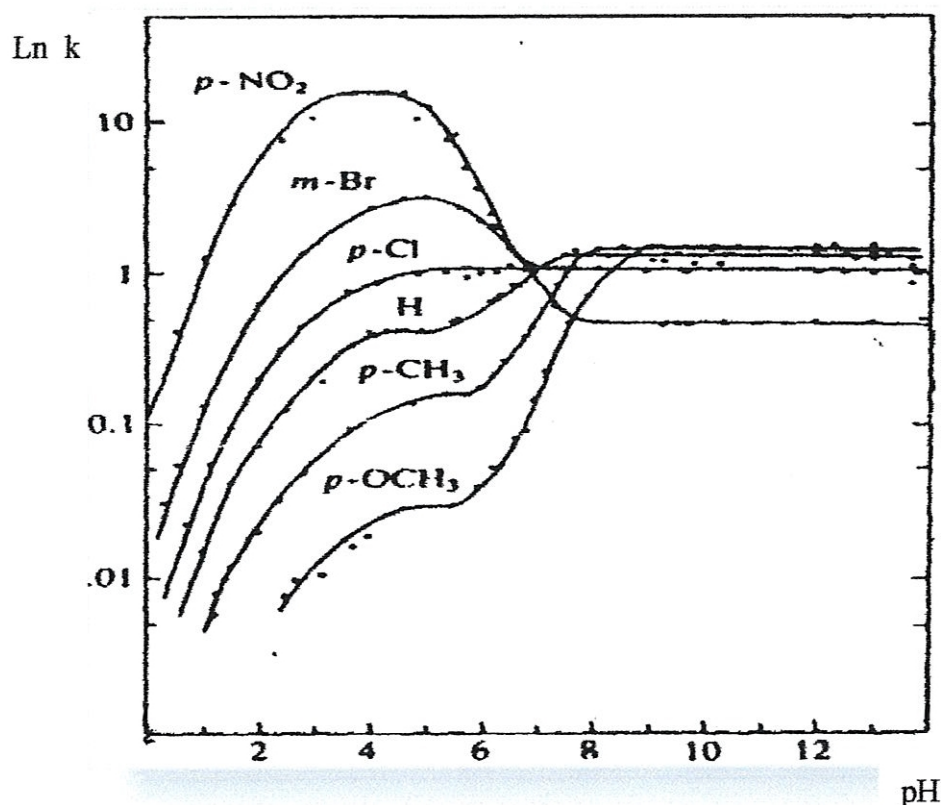


Figure 4 : Logarithme des constantes de vitesse d'ordre un pour l'hydrolyse des benzylidene-1,1-diméthylamines substituées en fonction du pH.

On pourra prévoir le profil de la courbe d'après le mécanisme détaillé de la réaction. On peut calculer quantitativement la valeur de vitesse observée en fonction du pH lorsqu'on connaît un nombre suffisant de constantes de vitesse individuelles et les constantes de dissociation acide des espèces en présence. La concordance entre les profils pH-vitesse calculé et observé peut servir à évaluer l'adéquation du mécanisme postulé. Une autre méthode consiste à commencer par le profil expérimental de la courbe pH-vitesse et en déduire les caractéristiques du mécanisme.

Une parfaite compréhension de la forme des courbes de la **figure 4** nécessiterait une expression cinétique plus détaillée que ce que nous voulons traiter ici. On peut toutefois comprendre la nature des points extrêmes de la courbe en s'appuyant sur des arguments qualitatifs. La vitesse décroît en même temps que le pH dans le domaine acide car l'expulsion de l'amine nécessite la formation d'un intermédiaire tétraédrique zwitterionique.

La concentration de l'entité zwitterionique décroît quand l'acidité augmente, puisque sa concentration est régie par un équilibre acide-base :

$$K = \frac{[H^+][RCHN^+H_2R]}{[RCHN^+H_2R][OH]}$$

A mesure que la concentration en ion hydrogène croît, la concentration de la forme réactive de l'intermédiaire décroît.

Dans le domaine alcalin, la vitesse est indépendante du pH. Dans ce cas l'étape cinétiquement déterminante est l'attaque de l'ion hydroxyde sur l'imine protonnée.

La concentration de ces deux entités dépend du pH mais de façons opposées qui se compensent. La vitesse globale est donc indépendante du pH dans le domaine alcalin.

D'autre part, il a été montré que les substituents en 4,4 N-Benzylidencanilines ayant un effet relativement petit sur l'hydrolyse alors que les groupements électrodonneurs facilitent l'hydrolyse. En plus, les groupes ortho-hydroxyls dans le noyau benzylidene ont un effet d'accélérer l'hydrolyse; ce qui interprète en terme de base catalyse intramoléculaire^[16].

1.6 Utilisation des imines

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

En synthèse organique, les N-benzylideneanilines substituées en para sont utilisées comme des précurseurs dans la synthèse des 1, 4-diaryl 2-azetidines^[17], qui présentent une activité antimicrobienne contre les bactéries Gram⁺ et Gram⁻ **Schéma 5**.

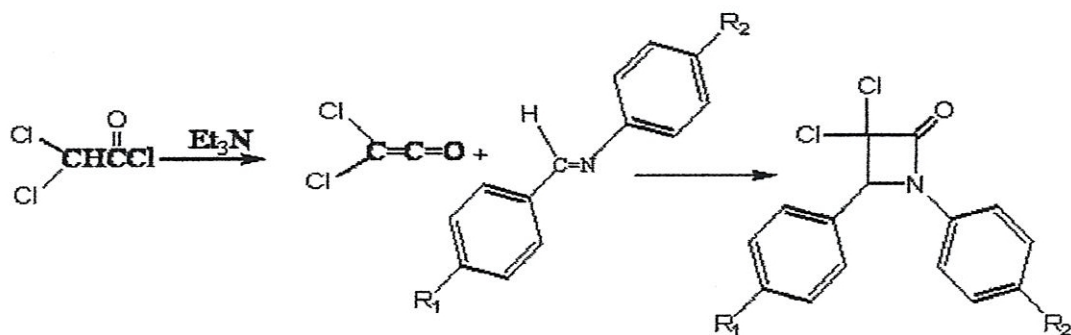


Schéma 5 : Synthèse des 1, 4-diaryl 2-azetidines

L'hydrogénation asymétrique des imines constitue un bon outil pour obtenir les amines α -chirale ^[18]. Par ailleurs, quelques imines peuvent manifester une activité biologique, c'est le cas de par exemple du rhodopsine, molécule constituée d'un chromophore cis-retinal et d'une protéine opsin, liés entre elles par la réaction du groupe aldéhyde de rétinal et le groupe amino de lysine de l'opsine) responsable de la vision. Les imines sont également utilisées comme des protecteurs (inhibiteur de corrosion) de l'acier vis-à-vis la corrosion ^[19.21].

Les complexes formés entre les bases de schiff et les métaux de transition ont diverses applications comme insecticides, fongicides, herbicides ^[22] et peuvent également présenter une activité antimicrobienne ^[23] et une activité catalytique, par exemple l'époxydation d'alcène par le complexe de di-base de schiff (provenant de trans-1,2-cyclohexanediamine et ortho-hydroxyaldéhyde aromatique) avec une série de dioxomolybdène ^[24].

Références

- [1] -W. Robert. Layer, the Chemistry of Imines. B. F. Goodrich Co., Research Center, Breckville, Ohio.
- [2] -R.V.Rao, C.P.Rao, E.K.Wegelius, K.Rissanen, *J.Chem.Crystallogr* **33** (2003)139.
- [3]-A.Kimmann,J.Cantacuzene.P.Duhamel.Edition:N°1605-01-85, chimie organique T2.
- [4]-T.Loftsson,H.Guómundsdóttir,J.F.Sigurjónsdóttir,H.H.Sigurósson,S.D.Sigfússon, M..Másson, E.Stefánsson, *International Journal Of Pharmaceutics* **212** (2001)29-40
- [5] -WON Koo Lee ;Hun-Joon Ha ,*aldrichimicaAc* **36** N°02(2003)57-63.
- [6] - W.D.Basson, P.P.Pille, and A.L. du Preez, *Analyst* 99(1974) 168.
- [7]-J.Koos ,F.Van Saden,A Thomas Van der Merwe.*Aanalyst*,125(2000) 2094-2099.
- [8] -G. A. Gartman, V. A. Glushkov, and A. D. Gordeev , *Journal of Structural Chemistry* **44**, No 2, (2003)306-309.
- [9] - H. Neuvonen, K. Neuvonen, F. Fülöp, *J. Org. Chem* **71** (2006) 3141.
- [10] - H. Neuvonen , K. Neuvonen , A. Koch , E. Kleinpeter ,*Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* **815**(2007) 95-104.
- [11] - V.Koleva, T.Dudev, I.Wawer,*Journal of Molecular Structure* **412** (1997)153-159
- [12] -Richard, L.Reeves, w.F.Smith, *J.Am.Soc* **85**(1962) 724.
- [13] -R.L.Reeves, *J.Am.Chem.Soc* **84** (1962) 3332 .
- [14]-C.V.Mcdonnell, JR., M.S.Michailidis, R.B.Martin, *Journal of Physical Chemistry*, 1969.
- [15] -A.Carey, J.Sundberg, *Chimie Organique Avancée, Tome1, Structure Moléculaire et Mécanismes Réactionnels*, Ed Universitaire (1996)
- [16] -R.L.Reeve, *J.Org.Chem*, **30** (1965) 3129-3135
- [17] -V. Güner et al. *Il Farmaco* **55** (2000) 147–150
- [18] -H.U.Blaser, *Adv.Synth.Catal* **344** (2002)17.
- [19] -K.Ambroziak, R.Pelech, E.Milchert, T.Dziembowska, Z.Rozwadowki, *J.Mol* **211**(2004)9.
- [20] - M.G. Hosseini et al, *Electrochimica Acta* **52** (2007) 3680–3685.
- [21] -C. Kü stü et al, *Corrosion Science* **245** (2007) 121–192
- [22] -A. Nicolae, A. Anghel, *Analele Universităţii din Bucureşti – Chimie, Anul XII (serie nouă) I-II* (2003) 129–136.
- [23] -A. S. Gaballa, M. S. Asker, A. S. Barakat, S. M. Teleb, *Spectrochimica Acta Part A* **67** (2007) 114–121.
- [24] - K. Ambroziak, R. Pelech, E. Milchert , T. Dziembowska, Z. Rozwadowski, *J. Mol, J. Mol. Catalysis* **211** (2004) 9.

Chapitre 2

Les cyclodextrines

2.1 Introduction

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

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

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

2.2 Historique des cyclodextrines

En 1891, Villiers^[1] isolait pour la première fois un groupe d'oligosaccharides non réducteurs provenant de la dégradation enzymatique de l'amidon par une amylase (cyclodextrine glucosyl transférase) produite par différents bacilles dont *Bacillus macerans*. Villiers a isolé 3 g d'une substance cristalline $((C_6H_{10}O_5)_2 \cdot 3H_2O)$ à partir de la digestion de 1 kg d'amidon par une souche de micro-organismes. Ces produits (Villiers met en évidence la présence de deux produits, probablement l' α - et la β - cyclodextrine) possèdent des particularités physico-chimiques proches de celles de la cellulose, il les baptise donc « cellulosines ».

Schardinger, 20 ans plus tard, isole la souche microbienne responsable de la formation de ces « cellulosines », qu'il dénomme *Bacillus Macerans* et, décrit le mode de purification et de préparation de ces oligosaccharides. Il met aussi en lumière la capacité de ces dextrines (appellation générale des produits de dégradation de l'amidon) à former des adduits particuliers avec les molécules de diiode. La distinction entre l' α -dextrine et la β -dextrine est due à leur différence quant aux complexes cristallins formés avec l'iode. Le complexe de l' α -dextrine est gris-vert alors que celui formé par la β -dextrine est rouge-brun.

C'est en 1932 que Prigsheim et son équipe démontre que ces produits ont la propriété de former des complexes avec des molécules organiques, D. French, F. Cramer et K. Freudenberg contribuèrent également grandement à la connaissance des cyclodextrines et à l'élucidation de leur structure durant les années 30-40. Freudenberg et son équipe démontrent alors que ces oligosaccharides sont constitués d'un enchaînement de n unités α -D-glucopyranosidiques, la fraction principale contenant l'alpha et la bêta cyclodextrine (possédant respectivement 6 et 7 unités).

De même le postulat en la capacité des cyclodextrines à former des composés d'inclusion est posé. C'est cette même équipe qui, en 1948, découvre la γ -cyclodextrine (constituée de 8 unités glucose) et qui détermine entièrement sa structure.

Au début des années 1950, les équipes de French et de Cramer étudièrent de façon intensive les productions enzymatiques de cyclodextrines, leurs purifications, et leurs caractérisations physico-chimiques [2-3].

Cette propriété des cyclodextrines à former des complexes d'inclusion devient alors le sujet d'études intensives, notamment par l'équipe de Cramer. C'est ainsi que le tout premier brevet concernant l'application des cyclodextrines pour la mise en forme d'un composé à activité biologique est déposé en 1953. A partir de ce moment, on observe une recrudescence de l'étude des cyclodextrines, tant du point de vue de leur fabrication industrielle, que de l'exploitation de leurs propriétés, de leurs modifications chimiques ou bien encore, de leurs domaines applications [1.4-6].

Aujourd'hui, la production de β -CD est près de 10000 tonnes et son prix s'est abaissé environ aux 5US\$ par kilogramme. D'autres CDs naturelles ou modifiées sont produites industriellement. Enfin, chaque année les cyclodextrines sont sujet de plus 1000 articles en journaux scientifiques internationaux et 30-40 revues [1.7].

2.3 Caractéristiques des cyclodextrines

2.3.1 Caractéristiques structurelles des cyclodextrines

Les CD sont des oligosaccharides cycliques non réducteurs obtenus par dégradation enzymatique de l'amidon à l'aide d'une enzyme, la cyclodextrine glucosyltransférase (CGT ase) **Figure 10**.

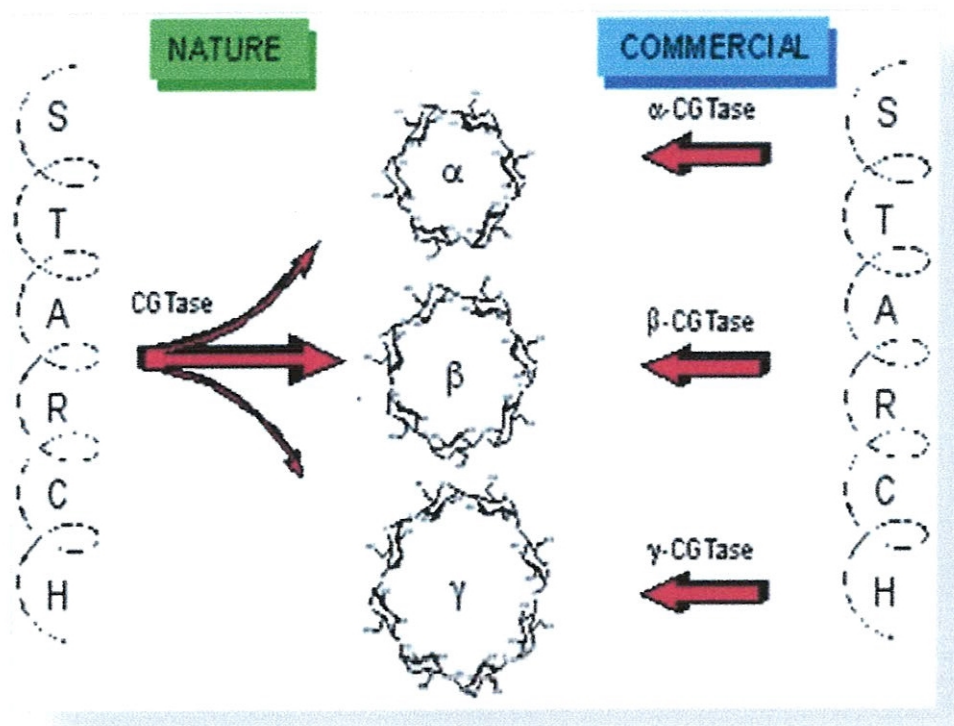


Figure 5: Méthodes d'obtention des cyclodextrines natives α , β , γ -cyclodextrines

les trois types de CD les plus couramment rencontrés sont α , β , γ -CD, qui sont constitués respectivement de 6, 7 et 8 unités glucopyranosiques de la configuration chaise, les unités de glucose étant liées par liaisons glycosidiques de type α -1,4.

De nombreuses nomenclatures différentes sont utilisées pour désigner les cyclodextrines. Ainsi, la β -cyclodextrine est appelée β -dextrine de Schardinger, cyclomaltoheptaose, cycloheptaglucone, cycloheptaamylose, β -cyD ou bien encore C7A [8-11]

La structure tridimensionnelle des CD présente la molécule comme un tronc conique. L'extérieur des CD est tapissé par les fonctions hydroxyles des unités glucose, tandis que les atomes de carbone et d'hydrogène tapissent l'intérieur de la cavité (Figure 6). La structure des cyclodextrines, alliée à l'orientation particulière adoptée par les diverses fonctions hydroxyles des unités glucopyranose, donnent aux CD leur caractère amphiphile caractéristique, du à un extérieur relativement hydrophile (surface de contact avec le solvant) et à un cœur relativement hydrophobe (surface de contact avec la molécule invitée). De plus, les paires d'électrons non liantes des oxygènes inter-glycosidiques sont dirigées vers l'intérieur de la cavité, y produisant une densité électronique élevée et conférant à la cavité un caractère de Base de Lewis [11-13].

Les cyclodextrines présentent donc une forme torique, Le coté le plus étroit étant appelé face primaire (les hydroxyles primaires y étant situés) et le coté le plus large, face secondaire (les deux groupes hydroxyles secondaires de chaque unité y étant localisés). De plus, on entrevoit sur la figure, que les hydroxyles primaires et secondaires forment un réseau dense de liaisons hydrogène, contribuant ainsi à la rigidité du macrocycle, et stabilisant la forme tronc-conique des molécules. Cette structure spatiale des CD est aussi responsable de certaines de leurs caractéristiques physico-chimiques.

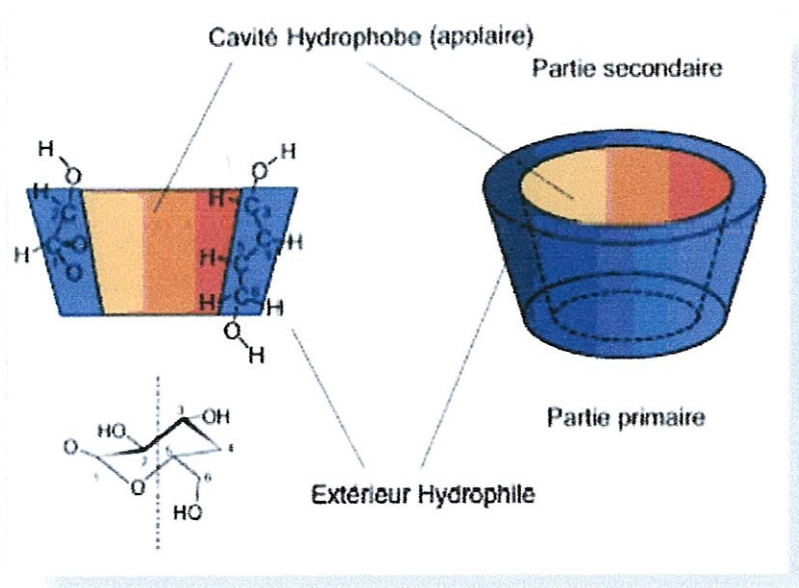


Figure 6: Structure tridimensionnelle de la cyclodextrine.

La cavité interne du tore est relativement apolaire car tapissée de deux couronnes de groupes CH (protons H3 près de la face secondaire et protons H5 près de la face primaire), séparées par les oxygènes glucosidiques. On peut distinguer sur la figure ci-dessus que tous les protons H3 et H5 des différentes unités glucose pointent vers l'intérieur de la cavité des CD, particularité importante pour l'étude par Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) des propriétés d'inclusion de ces molécules.

Le **tableau 1** ci-dessous résume quelques propriétés physico-chimiques de ces cyclodextrines dites « natives» ^[12.14.15] .

| | α -CD | β -CD | γ -CD |
|--|---|---|---|
| N° de glucoses | 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 ⁻¹) | 972 | 1135 | 1297 |
| Solubilité dans l'eau (g.L ⁻¹) | 145 | 18.5 | 232 |
| Φ cavité (Å) | 4.3-5.3 | 6.0-6.5 | 7.5-8.3 |
| Petit coté-grand coté | | | |
| Hauteur du tore (Å) | 7.9±0.1 | 7.9±0.1 | 7.9±0.1 |
| Volume approx.cavité (Å ³) | 174 | 262 | 427 |
| Nombre moyen de molécules d'eau | 6-8 | 12 | 13 |
| pka ,25°C | 12.332 | 12.202 | 12.081 |
| La forme des cristaux (obtenus de l'eau) | Plaques hexagonales | Parallélogrammes monocliniques | Prismes quadriques |

Tableau 1: Propriétés physico-chimiques des principales CDs.

2.3.2 Propriétés physico-chimiques des cyclodextrines

2.3.2.1 Solubilité en solution

La solubilité de α , β , et γ - CD dans l'eau dépend des contraintes dans les anneaux, et de l'orientation et de l'intensité des liaisons hydrogène.

Dans la **Figure 12** nous présentons la dépendance en fonction de la température des solubilités, en indiquant entre parenthèses les valeurs à la température ambiante ^[1,16].

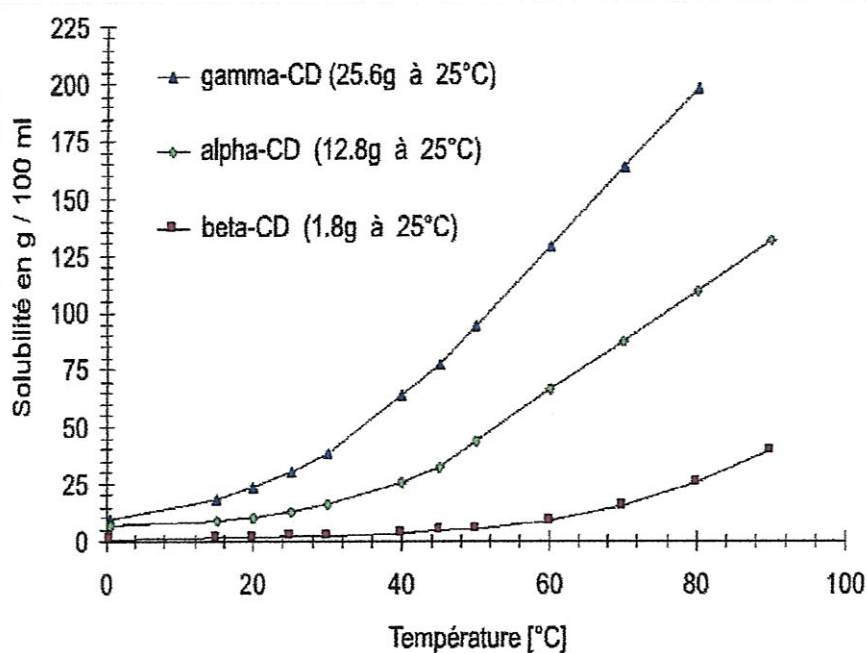


Figure 7: La dépendance en fonction de température de la solubilité dans l'eau des cyclodextrines.

Le **Tableau 2** contient les solubilités de β -CD dans quelques solvants organiques à la température ambiante (25°C). La solubilité des complexes d'inclusion des CD peut varier considérablement en fonction de la molécule invitée. L'ordre des solubilités peut être très différent de celui des CD non complexées. Ainsi quelques composés forment des complexes peu solubles ou même insolubles dans l'eau, tandis que d'autres complexes sont parfois plus solubles que les CD non-complexées.

| <i>Solvant</i> | <i>Solubilité</i> |
|--------------------------|-------------------|
| Diméthylsulfoxyde (DMSO) | 41.0 |
| Diméthylformamide (DMF) | 28.3 |
| N-Méthyl pyrrolidone | 14.8 |
| Ethylène glycol | 7.0 |
| Pyridine | 3.5 |
| Propylène glycol | 0.5 |
| Tétrahydrofurane | 0 |
| Méthyl isobutyl cétone | 0 |
| Méthyl isopropyl cétone | 0 |
| Acétone | 0 |
| Alcools | 0 |

Tableau 2: Les solubilités de β -CD dans différents solvants ^[17].

Bien que la solubilité de la CD soit plus grande dans certains solvants que dans l'eau, parfois le complexe ne se forme pas, car l'affinité de la molécule invitée est plus grande pour le solvant que pour la CD.

En regardant le **Tableau 2** nous observons que β -CD n'est pas soluble dans la plupart des solvants organiques. Pourtant, elle est soluble dans quelques mélanges solvant/eau. Si généralement, pour la majorité des solvants, la solubilité des CD diminue avec l'augmentation de la concentration du solvant non-aqueux, dans l'éthanol, le propanol et l'acétonitrile il existe un maximum dans la courbe concentration solubilité à une concentration de 20 - 30% de solvant organique.

2.3.2.2 Stabilité des CD en solution

La stabilité des CD en solution est relativement peu influencée par les conditions de pH et de température ^[18]. L'hydrolyse des cyclodextrines peut avoir lieu dans certaines conditions de pH très acide (<1) et à 80°C. En milieu très basique (pH > pKa), il y a possibilité de former des ions alcoolates plus solubles que les CD neutres. Les valeurs des constantes pKa sont données dans le **tableau 1** pour les 3 cyclodextrines natives.

2.4 Cyclodextrines modifiées

La modification chimique des cyclodextrines offre à la fois d'énormes opportunités et de réels défis pour les chimistes. La modification des CDs peut en effet permettre d'améliorer leurs propriétés physico-chimiques (e.g augmenter leur solubilité dans un solvant donné) et/ou le pouvoir de complexation de leur cavité avec une molécule invitée. C'est également un moyen de créer des molécules originales avec une des fonctions spécifiques trouvant des applications variées au-delà des frontières de la chimie classique (e.g. une activité catalytique de type enzymatique, des propriétés de vectorisation) ^[19,20].

Les modifications chimiques portent sur:

- La substitution d'un ou de plusieurs groupements hydroxyles par des halogènes, des groupements amines.....
- L'oxydation des alcools primaires pour former des aldéhydes ou des acides carboxyliques.
- La substitution nucléophile interne avec formation d'époxyde.
- La substitution d'un ou de plusieurs atomes d'hydrogènes (des hydroxyles primaires ou secondaires) pour former des éthers ou des esters.

Les CD modifiées les plus étudiées et utilisées sont l'hydroxypropyl- β - cyclodextrine (HPCD), la méthyl- β -cyclodextrine (MCD) et la carboxyméthyl- β - cyclodextrine (CMCD). Ces molécules sont obtenues par substitution de certains hydroxyles par des groupements hydroxypropyl ($-C_3H_7O$), méthyl ($-CH_3$), et carboxyméthyl ($-CH_2COOH$). Ces cyclodextrines substituées ont des performances et des coûts sensiblement différents de ceux de la forme native. Ces molécules chimiquement modifiées ont des masses molaires moyennes qui correspondent à des indices molaires moyens de substitution ^[21,6,20]. Elles possèdent une spécificité et une solubilité aqueuse relativement importante qui peut être de l'ordre de 100 à 1000g.

2.5 Applications des cyclodextrines

L'exploitation des capacités d'inclusion, la biocompatibilité et la biodégradabilité des CD a entraîné un accroissement du nombre et de la diversité des applications scientifiques et industrielles.

Dans l'industrie, les domaines d'application des CD sont par conséquent très nombreux et recouvrent notamment les secteurs de la pharmacie, de la cosmétique, de l'agroalimentaire, de l'agriculture et du textile^[22-25]. Par formation de complexes d'inclusion, les CD peuvent permettre la solubilisation de certains principes actifs présente une faible solubilité dans l'eau^[24].

Par encapsulation, les CD peuvent réduire ou retarder l'activité de certaines substances en augmentant leur efficacité. L'encapsulation est utilisée également pour stabiliser certaines molécules invitées en les protégeant contre l'auto-oxydation, la photolyse, ou l'hydrolyse^[27-28] et la vectorisation d'un principe actif^[29].

Dans les domaines plus fondamentaux et technologiques, les CD trouvent aussi de nombreuses applications. En chimie analytique, les CD ont un potentiel considérable pour la séparation d'énantiomères et de molécules de masses molaires différentes^[30,31]. Les CD sont aussi des catalyseurs chimiques efficaces^[32].

Finalement, certaines études orientées vers la complexation des bases de schiff avec les cyclodextrines afin de conserver leur propriété photochromique (Le mécanisme de photochromisme est induit par différents processus : par isomérisation *cis-trans*, par électrocyclisation, et par tautomérisation résultant d'un transfert de proton le long des liaisons hydrogène) **Schéma 6**; comme l'étude qui a été réalisé par *G.Pistolis* et *D.Gegion* sur une série de base des schiff thermochromiques. Leurs résultats montrent que les complexes formés entre ces composés et β , γ -CD et leurs dérivées perméthylés sont photochromes et fluorescents à une gamme de température de 77- 298 K° contrairement à des imines photochromiques qui sont fluorescente à des basse température seulement^[33]. Dans le même but de recherche, *E.Hadjoudis*, a été étudié la complexation de di-anil de 2-hydroxy-5-méthyl isophtalaldehyde avec la β -CD. Il a été trouvé que les complexes formés sont à la fois photochromes et thermochromes^[34].

En 2002, *Jian Chen* et collaborateurs, en étudiant la formation du complexe d'inclusion en solution aqueuse entre β -CD et 3,4- (methylenedioxyphenyl) benzylideneaniline, ont trouvé que cet processus est plus lent et indépendant de la température ^[35].

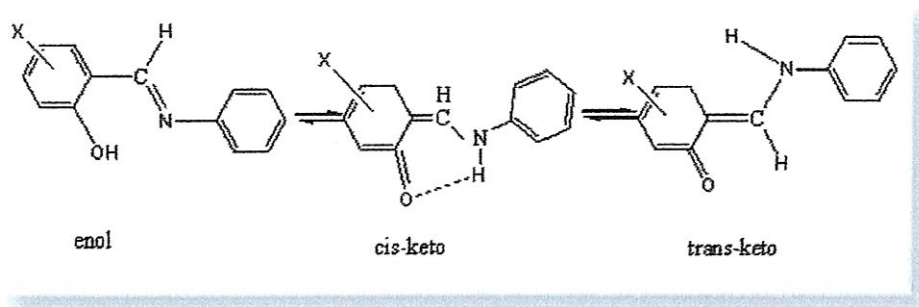


Schéma 6 : Le mécanisme du photochromisme du SA ^[36].

Références

- [1]- T. Loftsson, D. Duchêne, *International Journal of Pharmaceutics* **329**(2007)1-11.
- [2]- M. Stéphane, Thèse de doctorat, Relation entre la structure et les propriétés d'organisation et nouvelles cyclodextrines amphiphiles. Université de Picardie Jules Verne.
- [3]- F. Schardinger, *Zentralbl. Bakteriologie. Parasitenkunde* **29**(1911) 188.
- [4]- Beul, Th, Utilisation des cyclodextrines en formulation.
- [5]- J. Szejtli, L. Szenté, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **61** (2005) 115–125.
- [6]- D. Duchêne et al, *Journal of Controlled Release* **62** (1999) 263 –268
- [7]- *Cyclodextrin News* **4**(2003)17.
- [8]- V. Lemesle-Lamache et al , *International Journal Of Pharmaceutics* **141** (1996) 117-124.
- [9]- Xiu-Kui Qu , Lan-Ying Zhu , Ling Li · Xi-LianWei · Feng Liu · De-Zhi Sun, *J Solution Chem* **36** (2007) 643–650.
- [10]- V.Lemesle-Lamache et al, *J. Chromatogr. A* **735** (1996) 321-331.
- [11]- A.Bochot et Al, *International Journal of Pharmaceutics* **339** (2007) 121–129.
- [12]- T. Loftsson, B.J. Ólafsdóttir, H.FrióSriksdóttir, S. Jónsdóttir ,*European Journal of Pharmaceutical Sciences***1** (1993) 95-101.
- [13]- B.Szabolc, Z.Szakács, O.Csenák, L.Barcza, B.Noszál , *Europien Journal Of Pharmaceutical Sciences***30** (2007)167-174.
- [14]- S. Lesieur et al, *Chemistry and Physics of Lipids***106** (2000) 127–144.
- [15]- J. Szejtli. Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry, *Chem. Rev* **98** (1998)1743–1753.
- [16]- Cyclodextrin for pharmaceutical applications, *International Specialty Products*, 1361 Alps Road, Wayne, New Jersey 07470, USA.
- [17]- W. J. Shieh and A. R. Hedjes. *J.M.S. Pure Appl. Chem*,**A33** (5) (1996) 637–683.
- [18]- V.Stella, R.A.Rajewski, *Pharm .Res* **14** (1997) 556-5567.
- [19]- M. Pumera, R. Matalová, I. Jelínek, J. Jindřich, J. Jůza, *Molecules* **6**(2001) 221-229.
- [20]- M.Singh, R.Sharma, UC.Banerjé, *Biotechnological Application of Cyclodextrins* *Biotechnol Adv* **20** (2002) 341-59.
- [21]- L.Szenté, J.Szejtli, *Advanced Drug Delivery Reviews* **36** (1999) 17-28
- [22]- H.Hashimoto, *J.Incl.Phenom.Macroc.Chem***44** (2003) 57-62.
- [23]- G. Petrović, B. Stojčeva Radovanović, O. Jovanović, *Series: Physics, Chemistry and*

- Technology* 3, No 2 (2005) 151 – 155.
- [24]- T. Loftsson et al, *International Journal of Pharmaceutics* **212** (2001) 29–40.
- [25]- M. E. Brewster, T. Loftsson, J. Baldvinsdóttir and N. Bodor, *International Journal of Pharmaceutics* **15** (1991) R5-R8.
- [26]-P.Monassier, D.Duchêne,M.C.Polman, *International Journal of Pharmaceutics* **153** (1997) 199-209.
- [27]-M.A. Tomren, M. Másson, T. Loftsson, H. H. Tønnesen, *International Journal of Pharmaceutics* **338** (2007) 27–34.
- [28]- H .Ali, Gemeay, *Dyes and Pigments* **54** (2002) 201–212.
- [29]- H. Jeulin, N. Grancher, F. Kedzierewicz, A.E. Le Faou, V. Venard, *Pathologie Biologie* **54** (2006) 541–544.
- [30]- Redondo, J. Blazquez, M. A.Torrens, *AChirality***11** (1999) 694.
- [31]- D. Simler, *Analysts Magazine* **26**, N° 1(1998).
- [32] -R. Breslow, P.Campbell, *Bioorganic Chemistry* **1** (1971)140-156.
- [33] -G. Pistolis et Al, *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* **93** (1996) 179-184.
- [34] -E. Hadjoudis et al, *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* **128** (1999) 97–99
- [35] -J.Chen, D. Sun, C. Feng, *Journal of Solution Chemistry***31**, No. 3 (2002).
- [36] -F .Hadjoudis et Al ,*Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* **162** (2004) 521–530.

Chapitre 3

Les complexes d'inclusions

3.1 Généralités

Un complexe d'inclusion est formé à partir d'une espèce réceptrice qui inclut plus ou moins profondément un substrat moléculaire ou ionique. Cette inclusion n'est en général, pas accompagnée de la formation d'une liaison covalente ou de coordination.

Dans le cas des CD_s, le caractère hydrophobe de la cavité permet d'inclure des molécules dites « invitées » dont l'hydrophobicité et la taille correspondent à celles de la cavité tandis que les fonctions hydroxyles assurent une bonne solubilisation des complexes dans l'eau [1-3].

La nature exacte des interactions mises en jeu dans la formation d'un complexe d'inclusion n'est pas encore parfaitement établie, il semble qu'elle dépend du substrat considéré. Un des facteurs déterminant est d'ordre géométrique ; la partie incluse doit évidemment avoir une taille plus petite que celle de la cavité de la cyclodextrine considérée. Les tailles respectives de la cyclodextrine et du substrat conditionnent généralement la stoechiométrie du complexe [4,5].

Plusieurs contributions énergétiques ont été mises en évidence pour expliquer les interactions en jeu lors de la formation de complexe par des cyclodextrines.

- Adaptation stérique : par des changements conformationnels de la molécule invitée/ou de la cyclodextrine (conformation induite) lors du processus d'inclusion.
- Formation de liaisons hydrogène.
- Interaction de Van der Waals : force de dispersion de London et interactions dipôle-dipôle induit.
- Interactions hydrophobes, dipôle -dipôle, de transfert de charges et électrostatiques.
- Relargage des molécules d'eau à haute -enthalpie de la cavité de la cyclodextrine avec un gain d'entropie.
- Relâchement des tensions du macrocycle [6,7].

3.2 Préparation

Il y a deux méthodes de préparation des complexes d'inclusion : à partir d'une phase liquide ou en phase solide [8,9]. La méthode courante est d'agiter une solution aqueuse de cyclodextrine (froide ou chaude, neutre ou acide) avec la molécule invitée ou avec sa solution. La molécule invitée s'ajoute, le plus souvent, dans la solution chaude de CD. L'équilibre est atteint par agitation intense et refroidissement lent pendant quelques heures.

Pour obtenir le complexe en phase solide, après que l'équilibre ait été atteint, l'eau est enlevée par séchage à froid ou utilisant un spray.

Une autre méthode de préparation du complexe est le pétrissage en phase solide (en anglais, 'kneading'). Dans ce cas les CD ne sont pas dissoutes ; elles se mélangent avec une petite quantité d'eau dans laquelle la substance 'invitée' a été rajoutée préalablement. Grâce au fait que le complexe CD-eau est habituellement moins favorable que celui avec la molécule invitée et, parce que leurs structures cristallines sont différentes, la réaction d'inclusion peut avoir lieu [5.7.8].

3.3 Mécanisme d' inclusion

Les CDs sont connues comme classe de hôte soluble dans l'eau, ils sont formés des complexes d'inclusion stables avec une variété des invités, l'inclusion de l'invité dans la cavité de CD est essentiellement la substitution des molécules d'eau à haute enthalpie qui existent à l'intérieur de leur cavité par l'invité moins polaire. Cette processus est énergétiquement favorisé par l'interaction de la molécule invité non- polaire avec la cavité hydrophobique, bien sur au cours de se processus les modifications d'entropie et d'enthalpie jouent un rôle [9-13]. Dans la Figure 8. Nous présentons un schéma du mécanisme de formation d'un complexe d'inclusion dans l'eau

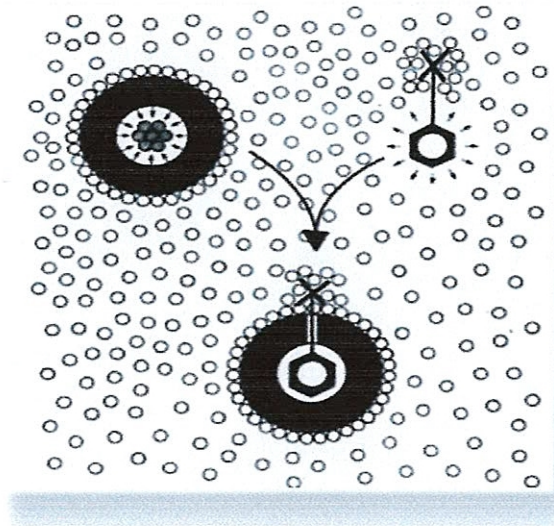
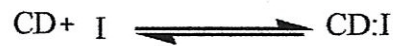


Figure 8 : Schéma présentant la formation du complexe d'inclusion dans l'eau

Ici, les petits cercles représentent les molécules d'eau et les anneaux, les CD. La surface extérieure de l'anneau de CD est hydratée, mais les molécules à l'intérieur de la cavité se trouvent dans une position énergétique défavorable. De façon analogue, la partie hydrophile de la molécule l'invitée potentielle est hydratée, alors que sa partie apolaire repousse les molécules d'eau. Au cours de la formation du complexe la partie hydrophobe de la molécule 'invitée' rentre à l'intérieur de la cavité, réalisant une interaction apolaire favorable, alors que sa partie hydrophile reste à l'extérieur en retenant son coquillage hydraté.

3.4 Thermodynamique de la complexation

Pour une Stoechiométrie host : guest 1 :1, la réaction de complexation par inclusion peut être présentée comme suit :



L'équilibre thermodynamique de tel processus est caractérisé à une température donnée par un constant d'équilibre.

$$K = \frac{[CD : I]}{[CD] [I]}$$

Dans les mêmes conditions les valeurs de la constante d'équilibre nous permettent de comparer les stabilités des différents complexes ^[14-16.3].

Les méthodes les plus fréquemment utilisées pour la détermination de la constante de formation sont :

3.4.1 Méthode de Benessi-Hildebrand

La constante de stabilité des complexes d'inclusion avec la CD peut être déterminée en spectrophotométrie, par la méthode de Benessi-Hildebrand qui est la plus répandue. Cette méthode exprime le rapport de la concentration de l'invité et l'absorbance maximale en fonction de l'inverse de la concentration de la cyclodextrine selon l'équation suivante ^[17.18] :

$$\frac{[I]}{A} = \frac{1}{K \cdot \epsilon} \cdot \frac{1}{[CD]} + \frac{1}{\epsilon}$$

$$[CD] \gg [I] = C^{te}$$

[I] : la concentration de l'invité.

- [CD] : la concentration de la cyclodextrine.
 A : absorbance maximal.
 K : la constante de stabilité du complexe.
 ϵ : le coefficient d'extinction molaire.

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

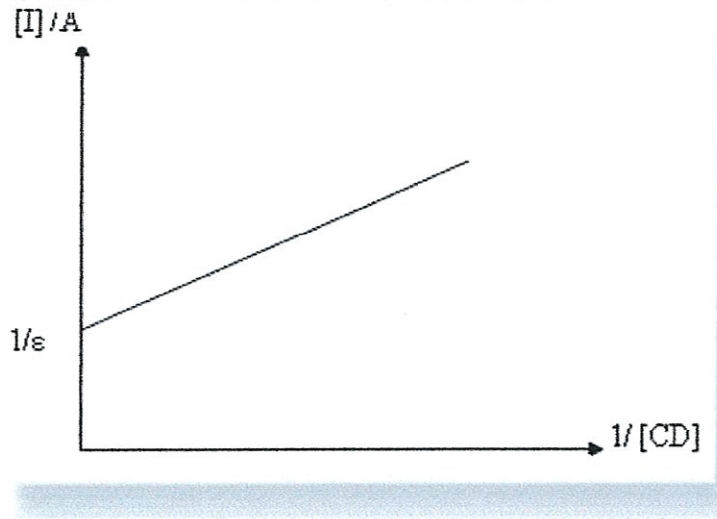


Figure 9 : Tracé de Benesi-Hildebrand.

La variation du rapport de la concentration de l'invité et de l'absorbance maximal $[I]/A$ est une fonction linéaire de l'inverse de la concentration de la cyclodextrine $1/[CD]$ de pente $1/K.\epsilon$ et d'ordonnée à l'origine $1/\epsilon$.

3.4.2 Méthode de Scott

Cette méthode exprime le rapport du produit de la concentration de l'invité et celle de la cyclodextrine et la variation d'absorbance en fonction de la concentration de cyclodextrine selon l'équation suivante^[17] :

$$\frac{[I]}{A_c - A_i} = \frac{1}{K.\epsilon} + \frac{[CD]}{\epsilon}$$

[I] : La concentration analytique de l'invité.

[CD]: La concentration analytique de CD.

ϵ : le coefficient d'extinction molaire.

A_i : l'absorbance de l'invité libre

A_c : Absorbance de l'invité en présence de la β -CD.

$A_c - A_i$: le changement d'absorbance de la molécule invitée causé par l'addition de la CD.

K : la constante de stabilité du complexe.

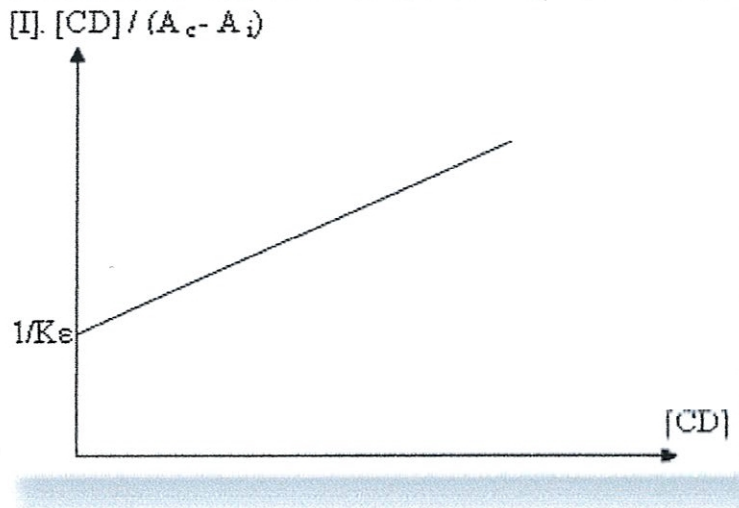


Figure 10 : Tracé de Scott

La variation de $[I] [CD] / [A_c - A_i]$ en fonction de la concentration de la cyclodextrine $[CD]$ est linéaire de pente $1/\epsilon$ et d'ordonnée à l'origine $1/K.\epsilon$.

3.5 Méthodes expérimentales d'analyses

Il existe plusieurs techniques permettant d'étudier ces complexes d'inclusion. Elles permettent, d'une part de mettre en évidence leur formation, et d'autre part, de déterminer leur stoechiométrie et leur stabilité.

Ces différentes techniques reposent sur les modifications des propriétés physicochimiques ou optiques de la molécule complexée liée à la modification de sa solubilité ou de son microenvironnement. Parmi ces méthodes la spectrométrie de résonance magnétique nucléaire qui constitue l'outil le plus utilisé^[18-22], pour les composés qui présentent une activité dans le domaine UV/VIS, les spectroscopies d'absorption^[17, 20, 23] et de fluorescence sont aussi employées^[24, 25].

Les modifications des propriétés vibrationnelles des molécules après l'inclusion sont analysées également en utilisant la spectrométrie infra-rouge^[26, 27, 20]. Parmi d'autres méthodes qui ont été utilisées, on doit mentionner la résonance paramagnétique électronique de spin (RPE), Le dichroïsme circulaire, diffraction du rayon x, spectroscopie de masse et la chromatographie en phase liquide^[22, 28-31].

Nous présentons dans la suite les informations qui peuvent être obtenus par les méthodes de détection des complexes d'inclusions les plus utilisées ou les plus efficaces.

3.5.1 Spectroscopie UV-VIS

Souvent, la formation du complexe produit des modifications dans le spectre d'absorption dans le domaine UV/visible de la molécule "invitée" sous la forme d'un déplacement et d'un élargissement de bande, formation de point isobestique.

3.5.2 Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

La spectrométrie RMN est devenue la méthode la plus importante pour l'élucidation de la structure des composés organiques. Son utilisation pour l'étude des complexes d'inclusion des CD repose sur l'idée suivante : si la molécule "invitée" a pénétré dans la cavité de CD, les atomes d'hydrogène situés à l'intérieur de la cavité (H-3 et H-5) seront considérablement perturbés, tandis que ceux qui se trouvent sur la surface externe (H-2, H-4 et H-6) ne sentent pas d'influence.

Comparé aux techniques spectrophotométriques, la RMN est la seule qui offre la possibilité d'observer les deux espèces en présence simultanément en solution. C'est un facteur décisif dans l'évaluation précise des procédés impliqués dans l'inclusion et des éventuels phénomènes en compétition avec celle-ci. La RMN est intrinsèquement quantitative, puisque l'aire des pics est directement proportionnelle aux nombres de noyaux, mais elle est relativement peu sensible comparée aux techniques spectrophotométriques.

Avec l'amélioration des techniques de détections, l'augmentation de la puissance des champs magnétiques et l'arrivée de la RMN bidimensionnelle, cet écart de sensibilité s'est réduit mais reste significatif : la RMN travaille habituellement à des concentrations de l'ordre de 10^{-3} - 10^{-4} M alors que la spectroscopie UV atteint sans problème 10^{-6} M et la spectrophotométrie de fluorescence 10^{-10} M

La RMN, en plus d'amener une preuve de la réalité de l'inclusion, permet de déterminer les proximités spatiales entre les protons de l'hôte et ceux de la molécule invitée, et donne donc des informations concernant la structure tridimensionnelle du complexe.

3.5.3 Diffractions des rayons X

Parmi les nombreuses techniques utilisées pour mettre en évidence les complexes d'inclusion, la cristallographie est clairement la plus puissante. Cependant, elle est rarement utilisée car elle nécessite d'avoir des monocristaux du complexe moléculaire en question ce qui n'est pas toujours le cas. De plus la géométrie des complexes d'inclusion et les interactions mises en jeu peuvent être différentes à l'état solide et en solution.

Références

- [1] -M. Skiba, F. Puisieux, D. Duchene, D. Wouessidjewe, *International Journal of Pharmaceutics* **120** (1995) 1-11
- [2] - V. Lemesle-Lamache, M. Taverna, D. Wouessidjewe, D. Duchene, D. Ferrier, *Journal of Chromatography A* **735** (1996) 321-331
- [3] - A.Bochot, *Cyclodextrines et formulation* 2003
- [4]-J. R. Grigera, E. R. Caffarena, Santiago de Rosa, *Carbohydrate Research* **310** (1998) 253-259.
- [5]-A.Perrakis, E. Antoniadou-Vyza, P. Tsitsa, V. S. Lamzin, K.S. Wilson, S. J. Hamodrakas, *Carbohydrate Research* **317** (1999) 19–28
- [6]-C.Morari.D.Bogdan.M.Bogdan,*RomJournPhys***50**,Nos.9-10(2005) Bucharest 995-1002.
- [7]-J. Szejtli, L. Szente, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **61** (2005) 115–125.
- [8]-E .Marcus, T.Loftsson, J. Baldvinsdottir and N. Bodor, *International Journal of Pharmaceutics* **15** (1991) R5-R8.
- [9] - H.Aki, T.Nijya, Y.Iwase, M.Yamamoto, *ThermochimicaActa***308** (1998)115-121.
- [10] -G.Petrović, B.Stojčeva, Radovanović, O.Jovanović, *FactaUniversitatis, Series: Physics, Chemistry and Technology* **3**, N° 2 (2005)151-155.
- [11] -L. Szente, J. Szejtli, *Analyst* **123** (1998) 735–741.
- [12] -M.Pumra, R.Matalová, I.Jelínek.J.Jindřich, J.Juza, *Molecules* **6** (2001) 221-229
- [13] -M. Másson et al, *International Journal of Pharmaceutics* **164** (1998) 45–55
- [14] - M. Shamsipur et al. *Spectrochimica Acta Part A* **62** (2005) 372–376.
- [15] - F.D.Anna, P.Lo Meo, S.Riela, M.Gruttadauria and R.Noto, *Tetrahedron* **57** (2001) 6823-6827.
- [16] - S.Ltllier, B.Maupas, J.P.Gramond, F.Guyon, P.Gariel, *Analytica ChimicaActa* **357-363**.
- [17] - M. Sánchez et Al. *Magn. Reson. Chem* **38** (2000) 925–931.
- [18]- S.-C. Yu et al, *International Journal of Pharmaceutics* **261** (2003) 1–8.
- [19] -P.Monassier et Al, *International Journal of Pharmaceutics***153** (1997)199-209.
- [20] -R.Świerzewski, J.Poznański, B.Golankiewicz and W.Zielenkiewicz, *Journal of Molecular Liquids* **95**(2002)339.
- [21] -S. Weisse, thèse de doctorat, Complexes Cyclodextrines / ester de vitamine A :

stabilisation, solubilisation et promotion de l'absorption cutanée. Université Paris XI.2002.

- [22] - J. Chen, D. Sun, C. Feng, *Journal of Solution Chemistry* **31**, No 3 (2002).
- [23] - A. Banerjee et al, *Journal of Molecular Structure* **794** (2006) 181–189.
- [24] - I. Durán Merás, A. Espinosa-Mansilla, D. Airado Rodríguez, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **43** (2007) 1025–1032.
- [25] - Y. Liu et al, *Bioorg. Med. Chem* **12** (2004) 5767–5775
- [26] - F. Glomot, L. Benkerrou, D. Duchêne, *International Journal of Pharmaceutics* **46** (1988) 49-55.
- [27] - V. Lmesl-Lamach, D. Wouessidjwe, M. Chéron, D. Duchêne, *International Journal of Pharmaceutics* **141** (1996) 117-124
- [28] - H. Boudad, P. Legrand, G. Lebas, M. Cheron, D. Duchêne, G. Ponchel, *International Journal of Pharmaceutics* **218** (2001) 113–124
- [29] - J. Vinklársek, J. Honziček, J. Holubová, *Central European Journal of Chemistry* **3** No 1 (2005) 72–81
- [30] - K. C. Anna, J. E. Christopher, F. L. Stephen, L. M. Bruce. Bruce L. May, J. Papageorgiou, *Aust. J. Chem* **50** (1997) 857-859.
- [31] - R. Kobetic, B. S. Jusic, S. Bonnette, S. Tsai, J. S-C, and J. S-C. Salvatore, *Tetrahedron Lett* **42** (2001) 6077-6082.

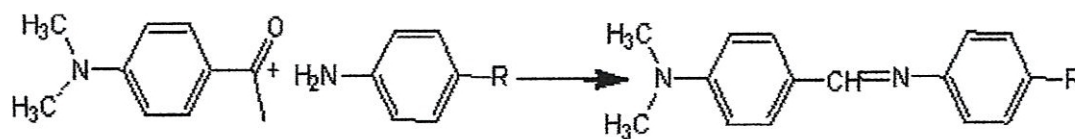
Chapitre 4

Résultats et discussions

4.1 Les N,N-Diméthylaminobenzylideneanilines

4.1.1 Synthèse

Les deux méthodes qui ont été utilisées pour la préparation des N-Benzylideneanilines sont celles de ROE – MONTGOMERY et GILMAN. Dans les deux méthodes la réaction doit s'effectuer dans des conditions strictement anhydres pour éviter, ou limiter l'hydrolyse de l'imine formée selon le schéma réactionnel suivant ^[1] :



(6 heures en reflux dans le MeOH)

- I₁: R= Cl : Diméthylamino 4-benzal p-chloroaniline
- I₂: R=CH₃ : Diméthylamino 4-benzal p-toluidine
- I₃: R=NO₂ : Diméthylamino 4-benzal p-nitroaniline
- I₄: R=OCH₃ : Diméthylamino 4-benzal p-anisidine
- I₅: R=H : Diméthylamino 4-benzalaniline

Schéma 7 : Schéma de synthèse des imines utilisées dans ce travail

4.1.2 Caractérisations physico-chimiques des N,N-diméthylaminobenzylideneanilines

Ces composés généralement jaunes se présentent sous forme de paillettes, aiguilles et poudres, recristalisables dans le méthanol ou l'éthanol leurs points de fusion sont compris entre 100 et 200 °C. Ils sont solubles dans les solvants polaires, donnent des spots jaunes en CCM à la température ambiante et ils sont révélés à la vapeur d'iode.

Les caractéristiques physico-chimiques de ces composés sont regroupées dans le tableau 3.

| Réf | Rend % | P _f (°C) | R _f | IR : ν cm ⁻¹ KBr | | | |
|----------------|--------|---------------------|----------------|---------------------------------|--------|-----------------------|-------------------|
| | | | | C=N | C=C | CH ₃ (ali) | NO ₂ |
| I ₁ | 66 | 146 | 0.7 * | 1617 | 1595 | 2800-3000 | / |
| I ₂ | 50 | 115 | 0.89 ** | 1625 | 1580 | 2800-2950 | / |
| I ₃ | 65 | 212 | 0.68 * | 1610.5 | 1585.5 | 2910.4 | 1500.5- 1535.2 |
| I ₄ | 51 | 140 | 0.8 ** | 1608 | 1580 | 2800-2900 | / |
| I ₅ | 56 | 94 | 0.9 ** | 1607.5 | 1579.6 | 2812.0 | / |

Tableau3 : les propriétés physico-chimiques des N-benzylideneanilines

* éluant employé est le dichloromethane, ** : l'éluant employé est un mélange de AcOEt : MeOH 1 :1.

Ces N-Benzylideneanilines sont caractérisées en FTIR par les bandes de vibration à 1607.5-1625 cm⁻¹ pour la liaison imine(C=N) et à 1579.6-1595cm⁻¹ pour les liaisons (C=C), ainsi que celles qui dues aux groupements (CH₃ aliphatiques)à 2800-3000cm⁻¹ (figure11)

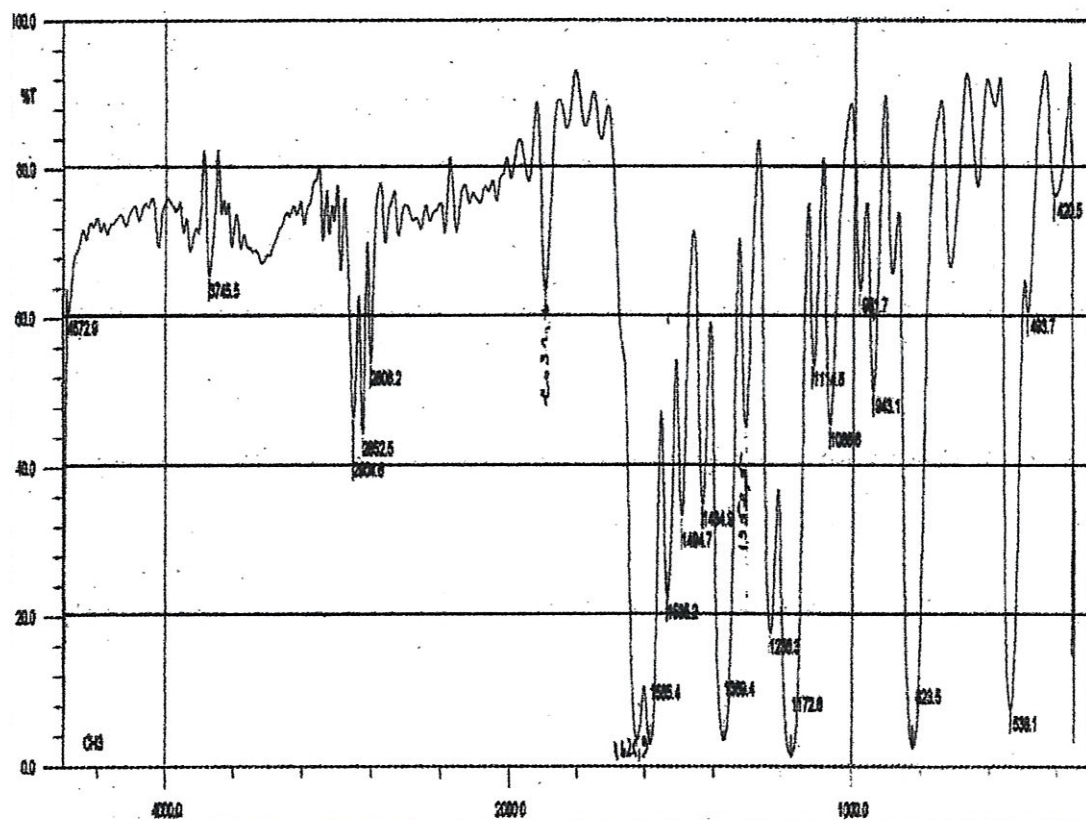


Figure 11 : Spectre infra-rouge du composé I₂

4.2 Étude en solution des complexes d'inclusion

4.2.1 Visualisation de la formation des complexes Host-Guest en solution

La complexation en solution a été suivie par spectroscopie UV-Visible à 20°C. La concentration des solutions utilisées de la β -CD (ou la 2HP β -CD) et des N-benzylideneanilines sont de l'ordre 10^{-5} M dans deux solvants le méthanol(MeOH) et le diméthylformamide(DMF). Les N-benzylideneanilines sont solubles dans les solvants polaires mais elles subissent le phénomène de protonation. Ce qui justifie le choix de solvants avancés.

L'interaction entre les molécules des N-benzylideneanilines et la cyclodextrine native ou modifiée se traduit par les modifications dans les allures des spectres. Pour chaque N- benzylideneaniline I₁-I₅ étudié, le spectre UV-visible est altéré par addition progressive de la β -CD native ou de la 2HP β -CD aux solutions d'invités.

La formation des complexes d'inclusion est caractérisée par un changement dans le maximum d'absorption, la diminution de l'absorbance de façon significative et l'apparition d'un point isobestique, comme c'est montré sur les **figures (12-15)**.

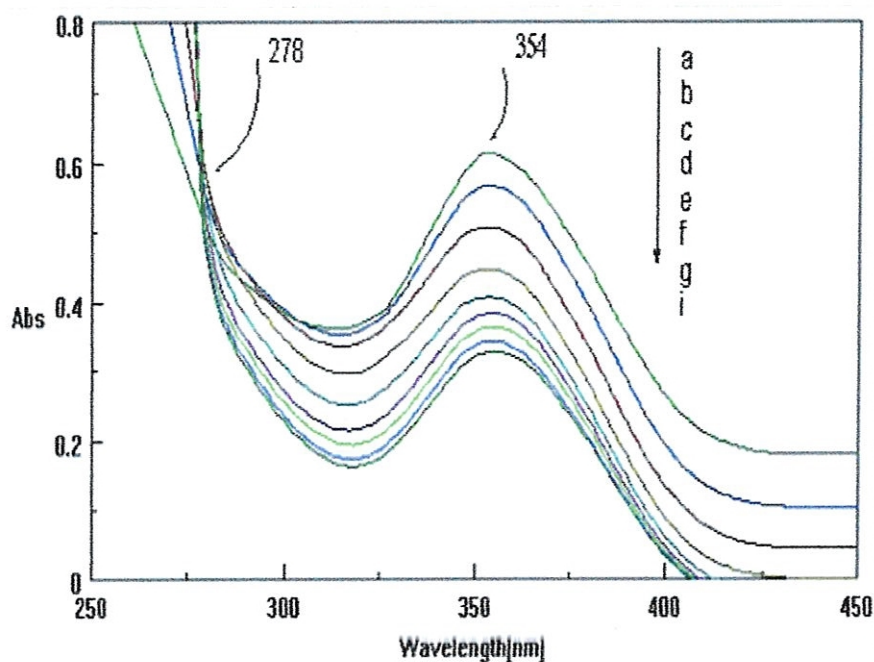


Figure12 : Spectres d'absorption du composé $I_2(10^{-5}M)$ dans DMF en présence des concentrations variées de la β -CD.

La figure 12 montre le spectre d'absorption du composé $I_2(10^{-5} M)$ dans le DMF contenant des concentrations variées de β -CD.

L'addition de β -CD à la solution de l'invité I_2 produit une diminution de l'absorbance avec inchangeant dans le maximum d'absorptions à $\lambda_{max} = 354 \text{ nm}$ et l'apparition d'un point isobest à $\lambda = 278 \text{ nm}$.

La figure 13 montre le spectre d'absorption du composé I_4 dans le méthanol, contenant des concentrations variées de la β -CD.

L'addition de la β -CD à la solution de I_4 produit une diminution de l'absorbance de façon significative (effet hypochrome).le maximum d'absorption est resté inchanger à $\lambda_{max}=358 \text{ nm}$ avec l'apparition d'une point isobestique à $\lambda = 298 \text{ nm}$.

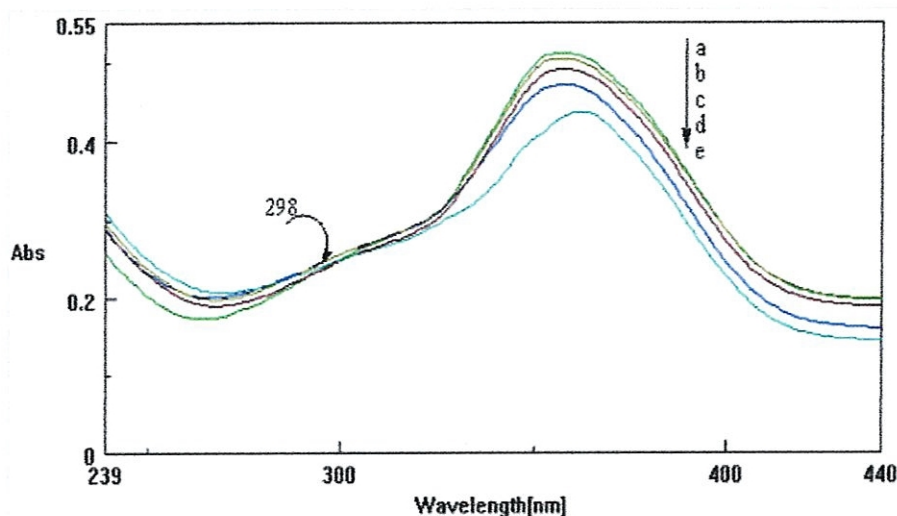


Figure 13: Spectre d'absorption du composé I_4 ($10^{-5}M$) dans le méthanol en présence de concentrations variées de la β -CD

La figure 14 montre le spectre d'absorption du composé I_3 ($10^{-5} M$) dans le DMF contenant des concentrations variées de 2HP β -CD.

L'addition de la 2HP β -CD à la solution de l'invité I_3 produit une diminution de l'absorbance $\lambda_{\text{max}} = 407$ nm avec un léger déplacement de cette bande vers la gauche, l'apparition d'une nouvelle bande à $\lambda = 336$ nm et la formation d'un point isobestique à $\lambda = 277$ nm.

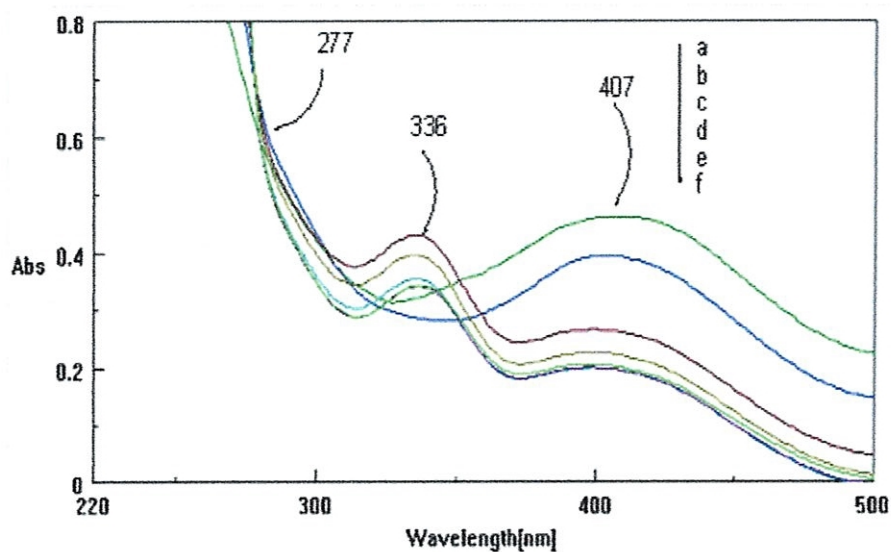


Figure 14 : Spectres d'absorption du composé I_3 ($10^{-5}M$) dans le DMF en présence de concentrations variées de la 2HP β -CD

La figure 15 montre le spectre d'absorption du composé I_3 (10^{-5} M) dans le MeOH contenant des concentrations variées β -CD. L'addition de la β -CD à la solution de l'invité I_3 produit une diminution de l'absorbance dans la région UV visible et d'autre part, un déplacement de la bande d'absorption à $\lambda_{\text{max}} = 387$ nm vers une longueur d'onde petite ($\lambda = 350$ nm), c'est l'effet hypsochrome.

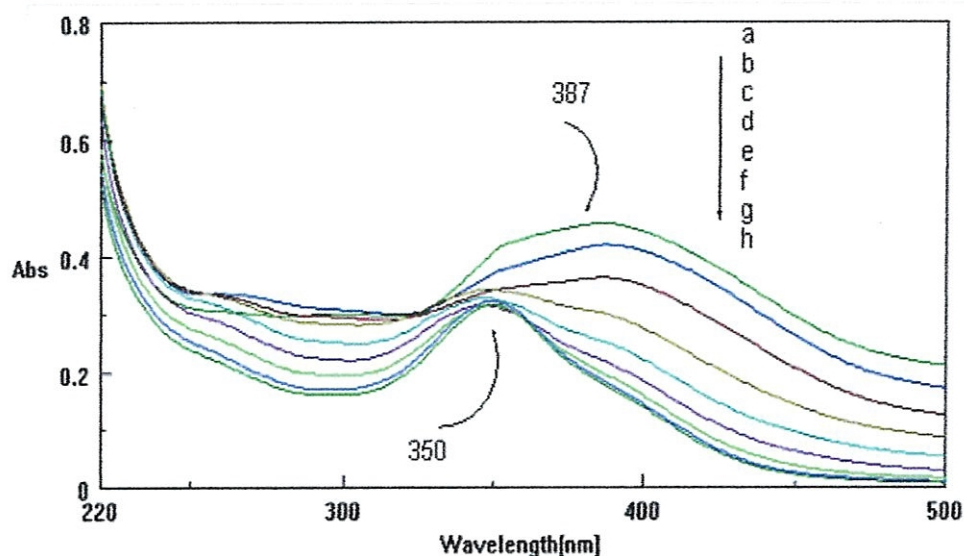


Figure15 : Spectres d'absorption du composé I_3 (10^{-5} M) dans le MeOH en présence de concentrations variées de la β -CD

Choix de λ_{max} de formation des complexes :

Les complexes correspondant aux N-benzylideneanilines (I_1 - I_5) sont désignés par (C_1 - C_5), le **tableau (4)** rassemble les longueurs d'onde maximales de chaque complexe formé dans les deux solvants.

| solvants | | complexe | | | | |
|----------|-----------------|----------|-------|-------|-------|-------|
| | | C_1 | C_2 | C_3 | C_4 | C_5 |
| MeOH | β -CD | 358 | 351 | 393 | 356 | 354 |
| | 2HP β -CD | 358 | 354 | 384 | 358 | 355 |
| DMF | β -CD | 369 | 368 | 376 | 371 | 369 |
| | 2HP β -CD | 369 | 357 | 396 | 367 | 371 |

Tableau 4 : les longueurs d'onde maximales (λ_{max} en nm).

4.2.2 Détermination de la stoechiométrie

La stoechiométrie des complexes a été déterminée par la méthode des rapports molaires ^[2]. En traçant les valeurs de l'absorbance en fonction des rapports molaires, le point d'inflexion correspond au rapport formé.

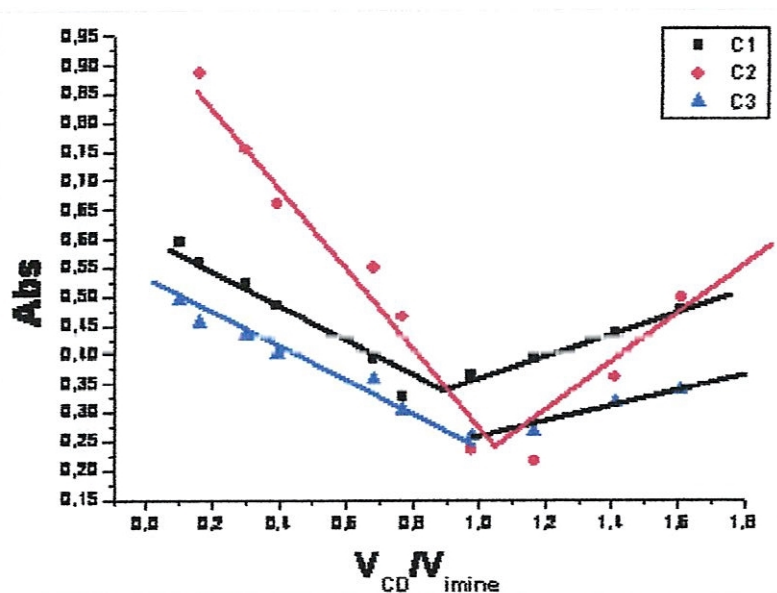


Figure16: Détermination de la stoechiométrie des complexes d'inclusion C₁-C₃

Les résultats montrent que le rapport molaire N-Benzylideneaniline: CD est 1 :1 indépendamment de la nature de la molécule invitée.

4.2.3 Détermination des constantes de stabilité

Les constantes de stabilité des complexes d'inclusion formés avec les N-benzylideneanilines et la β -CD ou la 2HP β -CD ont été calculées dans deux solvants différents (MeOH et DMF) à 20 °C.

Les constantes de stabilité K sont déterminées par la méthode de Benessi-Hildebrand qui exprime le rapport de la concentration des N-Benzylideneanilines et l'absorbance en fonction de l'inverse de la concentration de deux hôtes (β -CD et 2HP β -CD) comme il est présenté par l'équation suivante :

$$\frac{[Invité]}{Abs} = \frac{1}{K\varepsilon} \times \frac{1}{[CD]} + \frac{1}{\varepsilon} \quad \text{Avec } [CD] \gg [Invité] = cte$$

Les résultats expérimentaux obtenus après lissage de la courbe de Benesi-Hildebrand sont linéaires sous forme $y = A x + B$

Où :

A : la pente de la droite est égale $\frac{1}{K\varepsilon}$.

B : l'ordonnée à l'origine obtenue par extrapolation est égale à l'inverse du coefficient d'extinction molaire $\frac{1}{\varepsilon}$

Les valeurs des constantes de stabilité des complexes sont reportées sur **tableau 5** suivant:

| $10^3 \cdot K \text{ (mol/l) à } 20 \text{ }^\circ\text{C}$ | | | | |
|---|-------------|------|-----------------|------|
| Complexe | β -CD | | 2HP β -CD | |
| | MeOH | DMF | MeOH | DMF |
| C_1 | 102 | 111 | 113 | 27.4 |
| C_2 | 227 | 7200 | 256 | 356 |
| C_3 | 201 | 7170 | 300 | 550 |
| C_4 | 107 | 696 | 153 | 215 |
| C_5 | 104 | 169 | 115 | 175 |

Tableau 5 : constantes de stabilité (l/mol) des complexes N-benzylideneanilines – (β -CD et 2HP β -CD) dans (MeOH, DMF).

Les valeurs des constantes de stabilité des complexes host : guest sont influencées par la nature du solvant, la nature du molécule invité (chargée ou non chargée, nature de substituent liés au l'invité) et la molécule hôte.

Dans le MeOH ; les constantes de stabilité des complexes d'inclusion formés avec le 2HP β -CD sont relativement plus grandes que celles des complexes formés avec la β -CD native, par contre dans le DMF ; les constantes de stabilité des complexes d'inclusion formés avec la β -CD native sont plus grandes. La meilleure stabilité est obtenue avec la β -CD native en milieu de DMF.

Ces observations peuvent être expliquées par :

- La complexation réalisée par β -CD native favorise l'inclusion des N-Benzylideneanilines non protonnées. Le méthanol entraîne la protonation de la fonction C=N de l'imine, et par conséquent il est défavorable à la complexation. En revanche, la complexation réalisée par la 2HP β -CD favorise l'inclusion des imines sous forme protonnées.
- Pour un solvant donné, la nature du substituant dans la molécule de N-Benzylideneaniline joue un rôle déterminant. Ainsi dans le DMF, la stabilité des complexes avec la β -CD décroît dans l'ordre :

$$C_2 > C_3 > C_4 > C_5 > C_1$$

Les groupements alkyles accroissent l'affinité des composés à l'insertion dans la cavité intramoléculaire des cyclodextrines.

- Pour le même solvant DMF mais pour la 2HP β -CD, la stabilité des complexes décroît dans l'ordre :

$$C_3 > C_2 > C_4 > C_5 > C_1$$

Cette séquence montre que la stabilité des complexes est d'autant plus élevée que la capacité à former des liaisons hydrogène des N-Benzylideneanilines et la cyclodextrine est plus élevée. Ainsi les complexes C_3 et C_4 sont les plus stables car les substituants NO_2 , OCH_3 peuvent contribuer à former des liaisons hydrogène.

4.2.4 Détermination des paramètres thermodynamiques

Les propriétés de complexation dépendent étroitement de la structure des molécules hôtes et invitées. Il est donc essentiel d'étudier les propriétés de la reconnaissance moléculaire pour toutes les molécules hôtes et invitées.

Ce phénomène de reconnaissance moléculaire en chimie, notamment pour les complexes β -CD/molécule invitée, et en biologie, implique des interactions non-covalentes telles que les interactions hydrophobes, de Van der Waals, électrostatiques (ion-ion, dipôle-dipôle, dipôle-dipôle induit), liaisons hydrogène... Les interactions non-covalentes impliquées dans le processus de complexation avec les β -CD dépendent de la structure de la β -CD (modification chimique), de celle de la molécule invitée et sont directement liées aux grandeurs thermodynamiques déterminées expérimentalement.

La formation d'un complexe d'inclusion à base de β -CD en milieu aqueux implique ^[3] :

- la pénétration de la partie hydrophobe de la molécule invitée dans la cavité de la β -CD et donc la déshydratation de la molécule organique invitée
- la libération de molécules d'eau présentes naturellement dans la cavité de β -CD
- le changement de conformation de la molécule de β -CD dû à la complexation

Les paramètres thermodynamiques (ΔG , ΔH , ΔS) associés à la formation du complexes d'inclusion entre la série des N-Benzylideneanilines I₁-I₅ et les deux hôtes (β -CD, 2HP β -CD) ont été évalués moyennant les mesures spectrophotométriques à six températures différentes (10, 15, 20, 25, 30 et 35°C) dans deux solvants différents (MeOH, DMF)

Les grandeurs thermodynamiques d'enthalpie (ΔH) et l'entropie (ΔS) des complexes C₁-C₅ ont été déterminées par l'équation de van't Hoff suivante :

$$\ln K = -\frac{\Delta H}{RT} + \frac{\Delta S}{R}$$

K : la constante de stabilité de complexes d'inclusion

ΔH : l'enthalpie standard de la complexation

ΔS : l'entropie standard de la complexation

T : température absolue de complexation

R : la constante des gaz parfaits égale à $8.314 \text{ JK}^{-1} \text{ mol}^{-1}$

Le tracé $\ln K = f\left(\frac{1}{T}\right)$ est une droite dont la pente est $-\frac{\Delta H}{R}$ et l'ordonnée est égal $\frac{\Delta S}{R}$.

La linéarisation des données expérimentales sous forme $Y = AX + B$, permet de déterminer les valeurs de ΔH et de ΔS de la complexation. D'autre part, l'enthalpie libre de la réaction, ou énergie de Gibbs ΔG , de complexation est donnée par la relation

$$\Delta G = -RT \ln K$$

Les valeurs sont également insérées dans les tableaux 6 et 7.

| Invité | Hôte | $-\Delta G$, (KJ/mol) | | | | | | $-\Delta H$, (KJ/mol) | ΔS , (J/K.mol) |
|--------|---------------------|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|---------------------------|---------------------------|
| | | 283K | 288K | 293K | 298K | 303K | 308K | | |
| I1 | β -CD | 27,65 | 27,86 | 28,08 | 28,30 | 28,51 | 28,72 | 15,59 | 42,62 |
| I2 | | 29,46 | 29,75 | 30,03 | 30,30 | 30,60 | 30,87 | 13,55 | 56,24 |
| I3 | | 30,23 | 30,02 | 29,73 | 29,48 | 29,23 | 28,95 | 44,53 | -50,51 |
| I4 | | 28,06 | 28,13 | 28,20 | 28,28 | 28,35 | 28,41 | 24,20 | 13,65 |
| I5 | | 28,67 | 28,45 | 28,19 | 28,01 | 27,80 | 27,53 | 41,84 | -46,58 |
| I1 | 2HP β - CD | 27,24 | 27,72 | 28,32 | 28,67 | 29,15 | 29,62 | 0,34 | 95,05 |
| I2 | | 26,83 | 27,30 | 27,76 | 28,24 | 28,68 | 29,15 | 0,54 | 92,90 |
| I3 | | 30,19 | 30,50 | 30,71 | 30,96 | 31,22 | 31,48 | 15,53 | 51,81 |
| I4 | | 28,35 | 28,70 | 29,07 | 29,52 | 29,80 | 30,20 | 7,95 | 72,08 |
| I5 | | 27,44 | 27,92 | 28,40 | 28,86 | 29,35 | 29,83 | 0,34 | 95,76 |

Tableau6 : Paramètres thermodynamiques des complexes dans le MeOH .

| Invité | Hôte | $-\Delta G$, (KJ/mol) | | | | | | $-\Delta H$ (KJ/mol) | ΔS (J/K.mol) |
|--------|---------------------|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------------------------|-------------------------|
| | | 283K | 288K | 293K | 298K | 303K | 308K | | |
| I1 | β -CD | 28,68 | 28,51 | 27,35 | 28,10 | 27,87 | 27,67 | 40,11 | -40,37 |
| I2 | | 37,88 | 38,21 | 38,51 | 38,75 | 39,02 | 39,34 | 21,56 | 57,67 |
| I3 | | 37,52 | 38,06 | 37,11 | 39,30 | 39,35 | 39,82 | 11,41 | 92,21 |
| I4 | | 25,05 | 25,11 | 31,68 | 24,82 | 24,71 | 24,62 | 29,9 | -17,13 |
| I5 | | 34,09 | 33,40 | 38,67 | 32,12 | 31,50 | 30,8 | 71,17 | -131,02 |
| I1 | 2HP β - CD | 33,95 | 34,45 | 24,89 | 35,38 | 35,86 | 36,35 | 6,92 | 95,53 |
| I2 | | 38,26 | 38,51 | 32,19 | 38,90 | 39,12 | 39,40 | 26,06 | 43,10 |
| I3 | | 31,72 | 32,02 | 32,18 | 32,50 | 32,65 | 32,80 | 18,51 | 46,65 |
| I4 | | 29,92 | 29,92 | 29,91 | 29,87 | 29,84 | 29,82 | 31,01 | -3,82 |
| I5 | | 28,4 | 28,92 | 29,41 | 29,87 | 30,36 | 30,84 | 0,98 | 96,96 |

Tableau7 : Paramètres thermodynamiques des complexes dans le DMF .

Les valeurs négatives de ΔG indiquent que la complexation est un phénomène spontané. Bien que toutes les valeurs de ΔH soient négatives (interaction exothermique) ($\Delta H < 0$), celles de ΔS sont parfois négatives, parfois positives.

Grâce à ces résultats expérimentaux, il est possible de préciser les forces contribuant à la formation des complexes. L'enthalpie est liée à la structure du complexe et du solvant tandis que l'entropie est liée à l'ordre. Nous retrouvons une forte contribution exothermique enthalpique (ΔH négatif) et une très faible contribution entropique avec la β -CD. Ce phénomène a été observé pour la majorité des complexes de type hôte-invité à base de β -CD [4, 6], alors qu'avec 2HP β -CD on trouve une faible contribution enthalpique en comparaison au β -CD cela est interprété par ; les groupes d'hydroxyles de 2HP β -CD rendent la partie prolongé de la cavité de CD partiellement hydrophile, ainsi toutes les imines liées à la 2HP β -CD sont moins fortement stables qu'avec la β -CD native.

La forte contribution enthalpique et la faible contribution entropique ont lieu lorsque sont impliquées les interactions de Van der Waals et/ou les liaisons hydrogène intermoléculaires.

Les valeurs négatives de ΔS sont attribuées habituellement à l'insertion partiel de l'invité dans la cavité de la macromolécule du hôte, alors que les augmentations de l'entropie sont principalement dues au désordre causé par la déshydratation de l'invité ou à la libération des molécules d'eau présente naturellement dans la cavité de la CD et leur remplacement par les molécules de l'invité qui pénètrent totalement.

4.2.4.1 Compensation Enthalpie-Entropie

Au sein d'une même série les composés possédant les structures similaires, subissent un mécanisme réactionnel commun et le phénomène de compensation enthalpie – entropie est parvenu [1]. Dans la thermodynamique de la réaction d'inclusion de CD avec des molécules invitées, la variation d'enthalpie joue un rôle prédominant dans la variation de l'énergie libre et le processus d'inclusion qualifié de *processus sous contrôle enthalpique*.

La variation d'entropie dépend du degré de confusion du système. Généralement la diminution d'enthalpie est en faveur d'une réduction de l'énergie libre (ΔG), et l'augmentation d'entropie entraîne également une réduction de ΔG .

Le tracé de compensation est obtenu en traçant $\Delta H = f(\Delta S)$. Les linéarisations des données sous forme $Y = AX + B$ sont obtenues avec des coefficients de régression $R > 0.95$. La pente de chaque droite des figures 17-20 représente la valeur de la température à

laquelle la valeur ΔH est équivalente à celle du ΔS . Cette température appelée *température de compensation*.

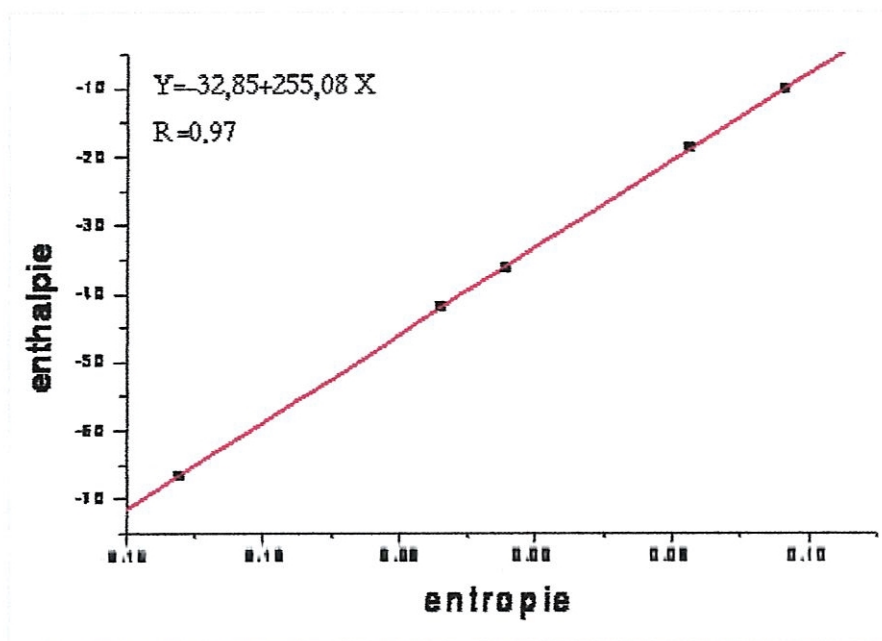


Figure 17: Tracé de compensation enthalpie-entropie (Avec β -CD dans DMF)

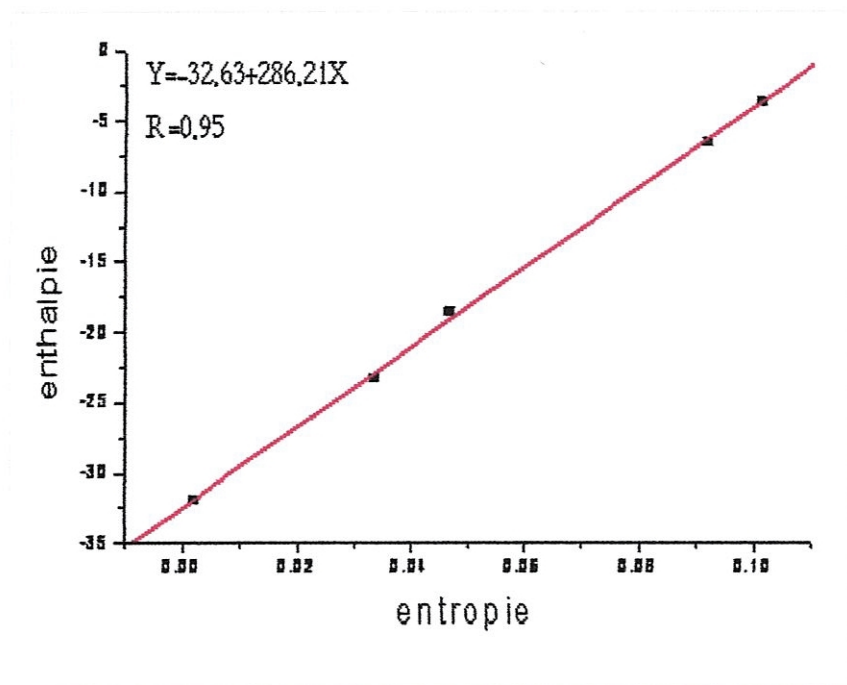


Figure 18 : Tracé de compensation enthalpie-entropie (Avec 2HP β -CD dans DMF)

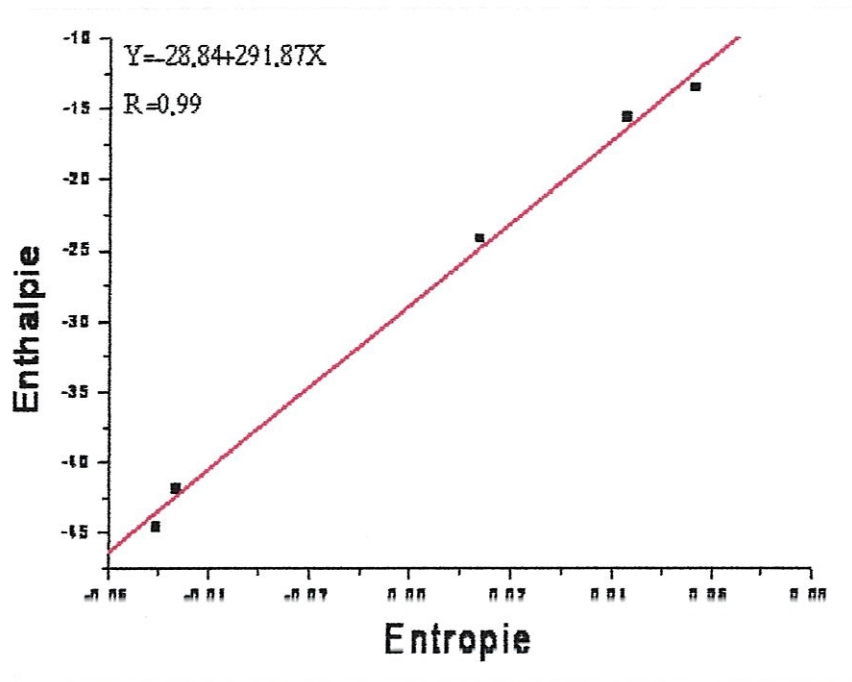


Figure 19: Tracé de compensation enthalpie-entropie (Avec β-CD dans MeOH)

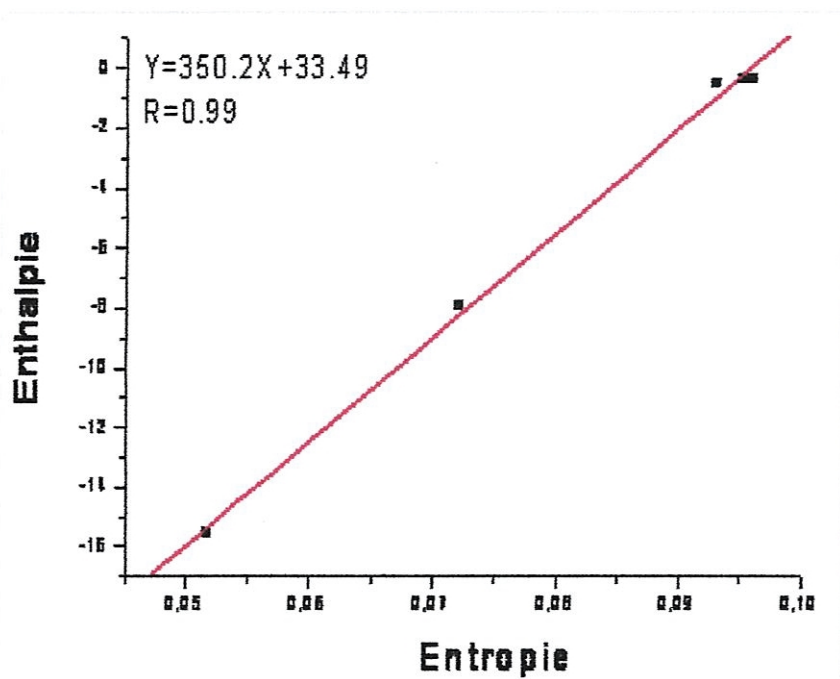


Figure 20: Tracé de compensation enthalpie-entropie (avec la 2HP β-CD dans MeOH)

4.2.5 Étude de l'influence de β -CD sur la cinétique d'hydrolyse de N-Benzylideneanilines

L'hydrolyse de N-Benzylideneanilines est largement étudiée par plusieurs auteurs [8-9]. Le mécanisme global est une addition d'une molécule d'eau sur la double liaison C=N, suivie de la régénération des composés initiaux qui ont permis leur formation (composé carbonylé et l'amine correspondante)



La réaction est du pseudo premier ordre.

Dans cette partie, nous étudions la cinétique d'hydrolyse de N-Benzylideneanilines à différents PH en absence et en présence de la β -CD. Cette étude a pour but de mise en évidence de formation des complexes entre ces N-Benzylideneanilines et la β -CD de manière indirecte, et de déterminer l'effet de β -CD sur la stabilité de ces imines (inhibition ou accélération d'hydrolyse).

Bien que l'hydrolyse du N-Benzylideneaniline subisse une catalyse généralisée, nous avons choisi uniquement les pH où en plus de l'hydrolyse, la complexation des N-Benzylideneanilines est très favorisée (grande affinité de la cyclodextrine pour les molécules neutres), ce qui justifie l'utilisation des solutions tampons pH=7.2 et pH=8.

4.2.5.1 Les conditions cinétiques d'hydrolyse

L'étude cinétique a été réalisée par spectrophotométrie UV-VIS à 20°C dans des deux solutions tampons : pH= 7.2 et pH 8.

Les concentrations des N-benzylideneanilines dans le milieu réactionnel sont de 10^{-5} M. Pour élucider l'effet de la complexation sur la cinétique de décomposition, nous avons effectué de deux séries d'expériences. La première consiste à suivre la cinétique de décomposition de l'imine seule et en présence d'une concentration très élevée de β -CD (6.10^{-3} M) (C_2). La deuxième série consiste à suivre la cinétique en fonction de quantités ajoutées progressivement de cyclodextrine.

Les figures 21 et 22 présentent le comportement cinétique à 20°C de I_2 et C_2 dans des solutions tampon de pH=08.

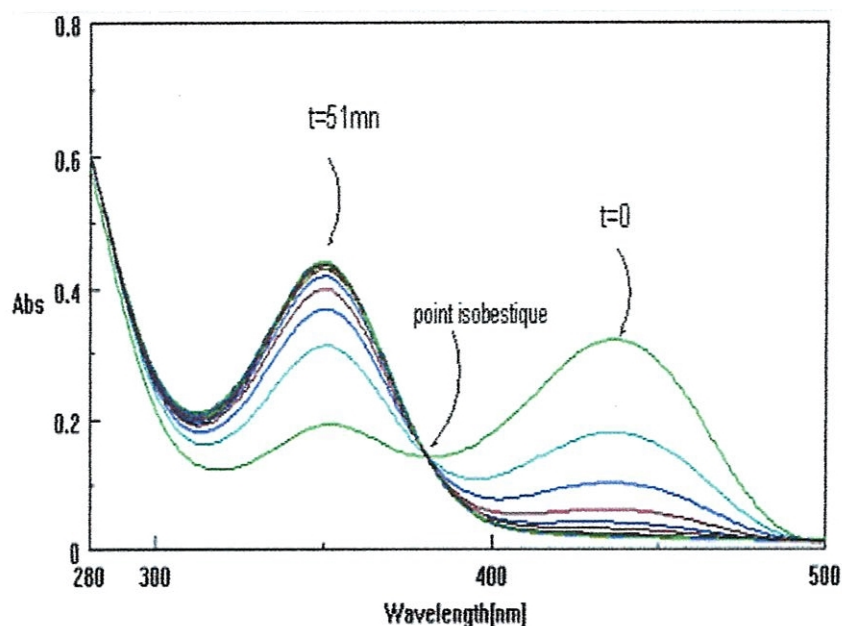


Figure21 : Spectre d'absorption de la cinétique de décomposition à 20°C de I_2 à PH=8

Sur la figure 21, on observe la formation d'un point isobestique à $\lambda=381\text{nm}$, la disparition progressive de la bande à $\lambda=448\text{nm}$ et l'apparition d'une nouvelle bande à 350nm. Ces constatations s'interprètent par la formation d'aldéhyde.

L'évolution cinétique de la décomposition du complexe d'inclusion de N-benzylideneanilines I_2 est montrée sur la figure 22. Pour le complexe on observe la même allure de spectre précédent, avec formation également d'un point isobestique, disparition d'une bande à $\lambda=445\text{nm}$ et apparition d'une nouvelle bande à 350nm.

On peut estimer que le complexe suit le même mécanisme de décomposition que celui de N-benzylideneaniline

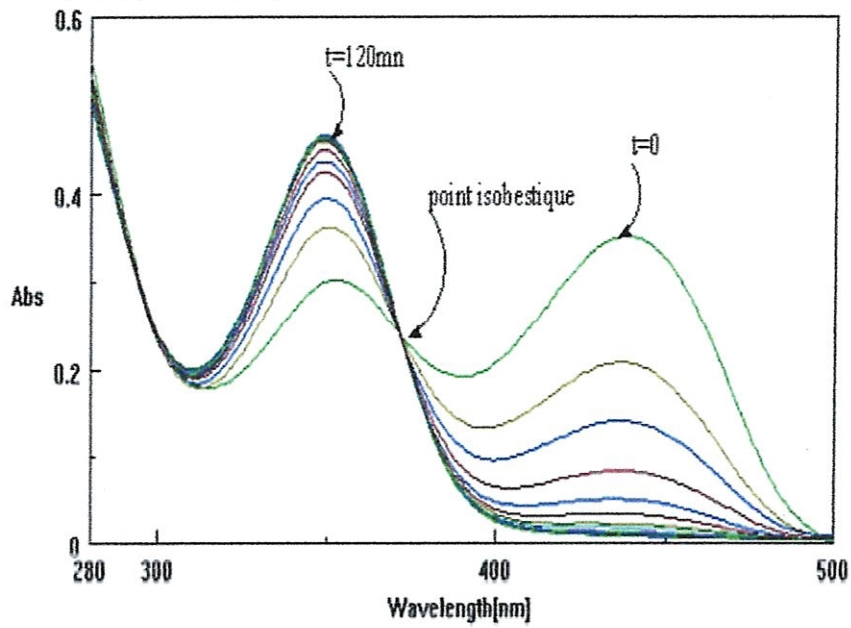


Figure 22 :Spectre d'absorption de la cinétique de décomposition à 20 °C de I_2 en présence 6.10^{-3} de M β -CD à pH=8.

4.2.5.2 Détermination des constantes de vitesse

Les constantes de vitesse sont calculées à partir de l'équation suivante :

$$\ln \frac{A_{\infty} - A_t}{A_{\infty} - A_0} = -kt$$

A_{∞} : L'absorbance à temps infini

A_t : L'absorbance au temps i

A_0 : L'absorbance initiale à $t=0$.

k : Constante de vitesse

t : Temps

Le lissage de la courbe de la fonction $\ln \frac{A_\infty - A_t}{A_\infty - A_0} = f(t)$ est une droite de coefficient de régression : $R > 0.98$ et de pente $-k$.

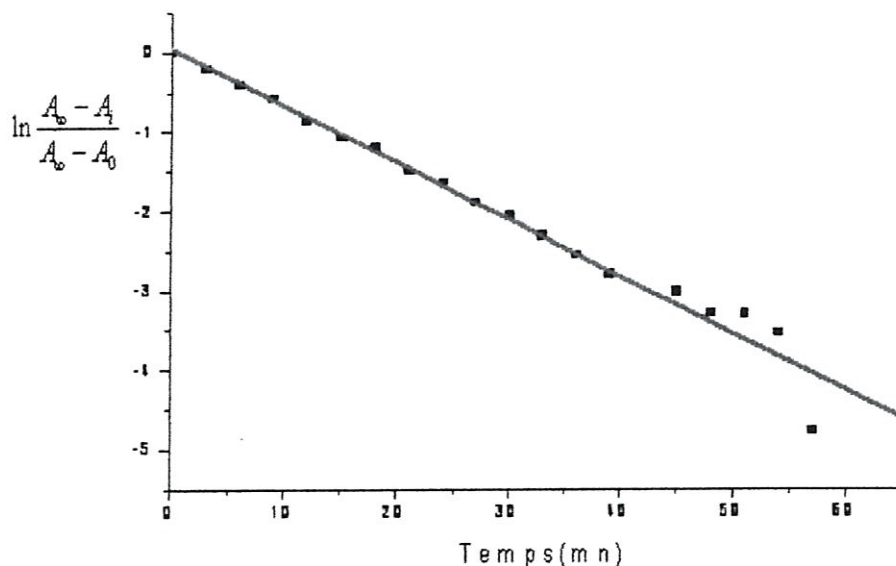


Figure23: Tracé de $\ln \frac{A_\infty - A_t}{A_\infty - A_0} = f(t)$ pour le composé I_2
en présence de $[\beta\text{-CD}]=6.10^{-3}\text{M}$ à $\text{PH}=8$.

Les constantes de vitesses ont été calculées pour les solutions suivantes dans lesquelles les concentrations de la cyclodextrine sont : 10^{-3}M , 3.10^{-3}M , $4,5.10^{-3}\text{M}$, 6.10^{-3}M . Les valeurs des constantes de vitesse sont rassemblées dans le tableau 8 :

| $[\beta\text{CD}].10^2, \text{M}$ | $\text{K}.10^3(\text{mn}^{-1})$ | | | | | |
|-----------------------------------|---------------------------------|------|--------|------|--------|------|
| | I_2 | | I_3 | | I_4 | |
| | pH=7.2 | pH=8 | pH=7.2 | pH=8 | pH=7.2 | pH=8 |
| 0 | 5.29 | 5.26 | 3.84 | 2.79 | 1.74 | 0.78 |
| 0.1 | 4.99 | 4.76 | 3.76 | 2.56 | 1.47 | 0.76 |
| 0.3 | 3.25 | 3.15 | 2.30 | 1.56 | 1.30 | 0.75 |
| 0.45 | 3.23 | 3.19 | 2.33 | 1.53 | 1.36 | 0.76 |
| 0.6 | 3.19 | 3.16 | 2.31 | 1.54 | 1.38 | 0.74 |

Tableau8 : les constantes de vitesse des N-benzylideneanilines
en absence et en présence de la $\beta\text{-CD}$.

L'examen de ces résultats montre que l'addition de la cyclodextrine stabilise les N-benzylideneanilines en solution. Au début, la diminution des constantes de vitesse de décomposition est d'autant plus importante que la concentration de la cyclodextrine est élevée. A partir de la concentration $0.3 \cdot 10^{-2} \text{M}$, les valeurs restent presque constantes.

L'addition de la cyclodextrine entraîne une diminution significative des constantes de vitesses de décomposition des imines I_2 et I_3 alors qu'elle est d'une très faible influence pour I_4 .

En revenant aux constantes de stabilité des complexes d'inclusion de ces N-benzylideneanilines, on peut conclure que la stabilisation des N-benzylideneanilines par la cyclodextrine est d'autant plus importante que la constante de stabilité du complexe d'inclusion est élevée.

$$C_2 > C_3 > C_4$$

4.3 Les complexes d'inclusion des N-benzylideneanilines par la β -CD à l'état solide

4.3.1 Synthèse

Les complexes d'inclusion des N-benzylideneanilines par la β -CD sont synthétisés à l'état solide par la méthode de "co-précipitation".

Pour préparer les complexes correspondant au rapport 1 :1, un équivalent de N-benzylideneaniline dissout dans le méthanol est ajouté progressivement à une solution de β -CD (20 % dans l'eau) sous agitation magnétique et à température ambiante. La solution est laissée sous l'agitation jusqu'à l'apparition de précipité. Ce dernier filtré et lavé par une faible quantité de l'éthanol puis séché à l'air libre et conservé au frigo.

4.3.2 Caractéristiques spectrales et physico-chimique

Les complexes obtenus sont des solides jaunes pour (C_2 , C_3) et blancs pour les autres. Ils ont des propriétés totalement différentes de celles des N-benzylideneanilines et la β -CD libre. ont des températures de fusion supérieur à 160°C .

Les résultats de caractérisation des complexes solides sont regroupés dans le **tableau 9** :

| Complexe | M(g/mol) | IR KBr, ν en cm^{-1} | | |
|----------------|----------|-----------------------------------|---------|-----------------|
| | | OH | C=N | C=C |
| C ₁ | 1393.75 | 3337.25 | 1654.38 | 1597.52-1553.03 |
| C ₂ | 1373.33 | 3308.26 | 1656.91 | 1594.35-1553.06 |
| C ₃ | 1404.3 | 3325.02 | - | - |
| C ₄ | 1389.33 | 3335.32 | 1657.67 | 1597.8-1541.15 |
| C ₅ | 1359.31 | 3336.15 | 1658.53 | 1598.05 |

Tableau 9 : les propriétés spectrales des complexes d'inclusion β -CD : N-benzylideneanilines

En spectroscopie FTIR, les complexes d'inclusion sont caractérisés par l'apparition d'une nouvelle bande à ($3330 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$) attribuées aux groupements OH. Les bandes de vibration caractéristiques se situent pour les groupements C=N à ($1660-1650 \text{ cm}^{-1}$), pour les liaisons C=C à ($1590-1540 \text{ cm}^{-1}$) **Figure 24**.

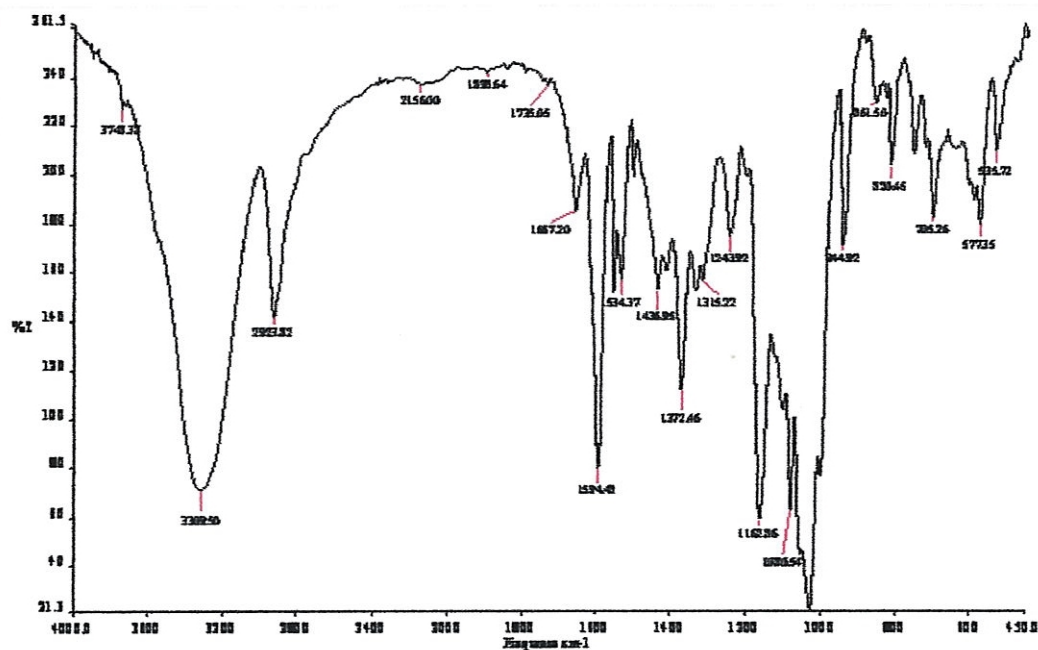


Figure 24 : Spectre infrarouge du complexe (C₂)

A titre exemple, une comparaison entre le spectre de la β -CD libre, celui de la diméthylamino 4-benzal p-anisidine (I_4) et celui de leur complexe est représentée sur la figure 25.

Le spectre IR du complexe peut être considéré comme un assemblage de spectre IR de β -CD libre et la molécule invitée seule avec une perturbation dans les fréquences des bandes caractéristiques.

- les OH libres de la CD à 3336.10 cm^{-1} , sont apparus à 3335.32 cm^{-1} dans le complexe.
- pour les OH liés de CD à 2924 cm^{-1} , sont apparus à 2923.39 cm^{-1} et qui peut être confondu au CH_3 aliphatique de l'invité.
- à $1500\text{-}2900\text{ cm}^{-1}$, la β -CD n'absorbe pas alors que dans le spectre du complexe, il y'a l'apparition des nouvelles bandes, 1657.67 cm^{-1} correspond au fonction C=N qui apparaît dans le spectre d'invité à 1608 cm^{-1} et $1541.15\text{-}1597.8\text{ cm}^{-1}$ correspond au C=C.

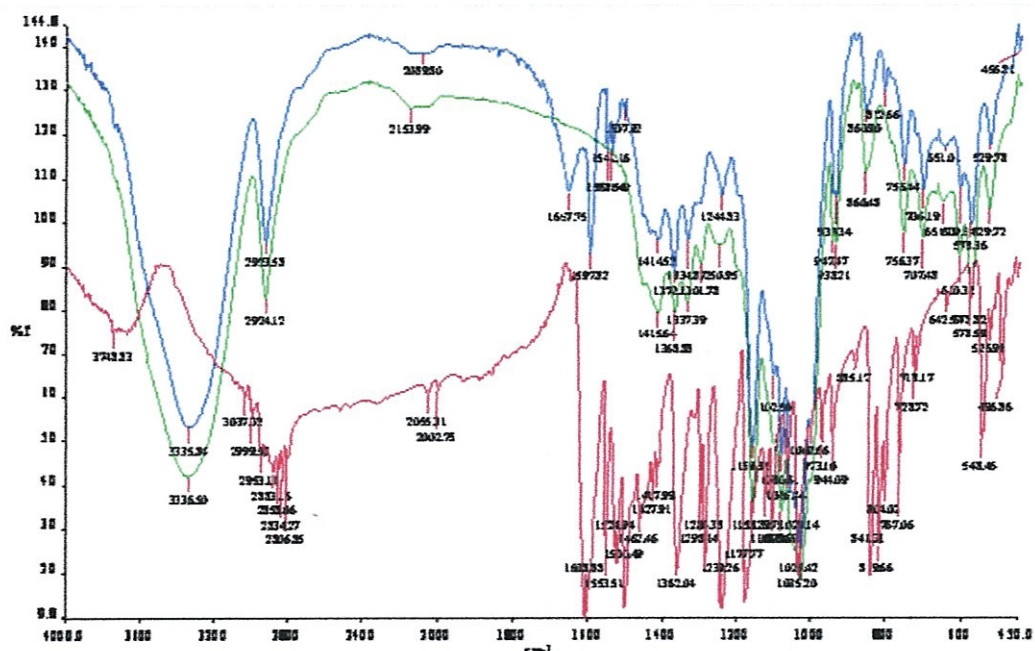


Figure 25 : Spectre infrarouge du complexe (C_4), I_4 libre, β -CD libre

Références

- [1] –M.Abdaoui .thèse de magister, étude physico-chimique et réactivité des complexes de transfert de charge entre les imines substituées et les p-benzoquinones ,1990.
- [2]-P.Job,*Ann.Chim***9** (1928)113-203.
- [3] - Breul, Th, Utilisation des cyclodextrines en formulation
- [4] -C.M. Moraes , al. *International Journal of Pharmaceutics* **331** (2007) 99–106
- [5] - R.Chadha, D.V.S. Jain, A.Aggarwal, S.Singh, D.Thakur , *Thermochimica Acta* **459** (2007) 111–115
- [6] - C. Alvariza, R.Usero, F. Mendicuti , *Spectrochimica Acta Part A* **67** (2007) 420–429
- [7] –F. Yuexian, Y. Yu,S.Shaomin,D.Chuan, *SpectrochimicaActa Part* **61**(2005)953-959.
- [8]- R.L.Reeves, *J.Am.Chem.Soc* **84** (1962) 3332 .
- [9]-C.V.Mcdonnell, JR., M.S.Michailidis, R.B.Martin, *Journal of Physical Chemistry* 1969.

Conclusion générale

Conclusion générale

L'étude de la complexation en solution d'une série de N-benzylideneanilines avec la β -CD native et modifiée 2HP β -CD est suivie par la spectrophotométrie UV-visible sous des conditions expérimentales optimisées. Les résultats des mesures montrent des complexes de stœchiométrie 1:1 se forment entre les molécules invitées N-benzylideneanilines et les cyclodextrines. Les constantes de stabilité des complexes sont influencées par la nature de solvant, de l'entité chimique abritée et de celle de la macromolécule hôte.

Nous avons confirmé l'inclusion par la détermination des paramètres thermodynamiques (ΔH , ΔG , ΔS) et à partir de laquelle nous avons précisé les forces contribuant la formation de ces complexes.

L'étude cinétique d'hydrolyse des N-benzylideneanilines en absence et en présence de la β -cyclodextrine en deux PH= 7.2, 8 ; a permis de mettre en évidence la complexation des N-benzylideneanilines par la β -cyclodextrine et de prévoir l'influence de cette complexation sur la vitesse d'hydrolyse de l'invité dans ces milieux.

L'addition de la cyclodextrine entraîne une diminution significative des constantes de vitesses de décomposition des imines. La stabilisation des imines par la cyclodextrine est d'autant plus importante que la constante de stabilité du complexe d'inclusion est élevée.

La série des imines synthétisés et leur complexes sont caractérisés par : FTIR et UV-visible.

Protocoles expérimentaux

Condition générale

➤ **La chromatographie sur couche mince**

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été réalisées sur plaques de silice à font d'aluminium. Les produits ont été révélés à la lumière UV (254) et de la vapeur d'iode

➤ **Points de fusion**

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

➤ **Les spectres UV-Visible**

Les mesures spectrophotométriques ont été effectuées à l'aide d'un spectrophotomètre à double faisceaux de type jasco V-530 relié à un micro ordinateur qui est doté d'un logiciel pour l'enregistrement et le traitement des spectres et équipé d'un bain thermostaté avec un contrôleur de température jasco EHCT (précision $\pm 0.05C^{\circ}$)

➤ **La spectrométrie FTIR**

Les spectres infrarouges sont obtenus au moyen d'un spectromètre infrarouge à transformée de Fourier (IRTF), de type Perkin Elmer « spectrum one ». Les spectres sont enregistrés en mode transmission dans le domaine des nombres d'onde de 400 cm^{-1} à 4000 cm^{-1} et avec une résolution de 4 cm^{-1} et un nombre de balayage égal 10.

Mode opératoire général

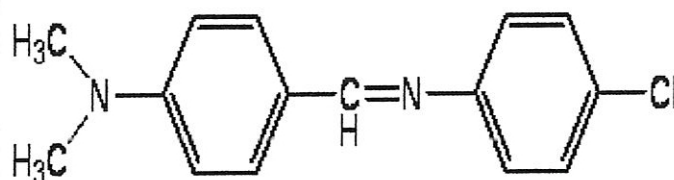
1. Préparation des N,N diméthylaminobenzylideneanilines

Dans un ballon de 250ml, surmonté d'un réfrigérant on dissout un équimolaire de diméthylamino4-benzaldéhyde et l'arylamine correspond dans le méthanol anhydre.

Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 6 heures, et la réaction est suivie par la chromatographie sur couche mince qui montre l'apparition d'un nouveau produit.

Après refroidissement de la solution on obtient un précipité. Ce dernier est filtré, séché et recristallisé dans l'éthanol absolu.

I₁ : Diméthylamino 4-benzal p-chloroaniline



M: 258.75g/mol

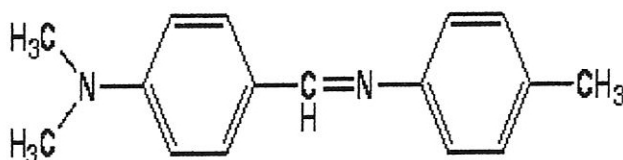
R_d: 66%

R_F: 0.7

P_f: 146°C

IR (KBr,ν en cm⁻¹) 1617(C=N),1595(C=C),2800-3000(CH₃ aliph)

I₂: Diméthylamino 4-benzal p-toluidine



M: 238.33g/mol

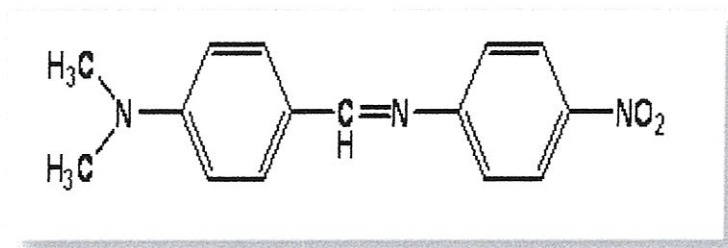
R_d: 50%

R_F: 0.89

P_f: 115°C

IR (KBr, ν en cm^{-1}) 1615(C=N), 1580(C=C), 2800-3000(CH₃ aliph)

I₃: Diméthylamino 4-benzal p-nitroaniline



M: 269.3g/mol

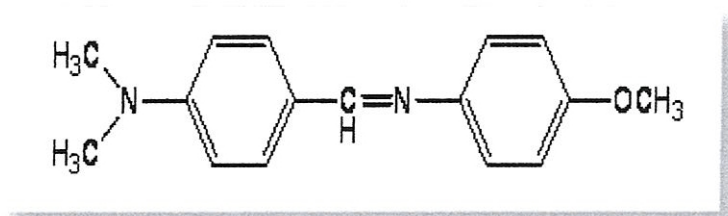
R_d: 65%

R_F: 0.68

P_f: 212°C

IR (KBr, ν en cm^{-1}) 1610,5(C=N), 1595(C=C), 2800-2950(CH₃ aliph) , 1500-1575.7(NO₂)

I₄: Diméthylamino 4-benzal p-anisidine.



M: 254.33g/mol

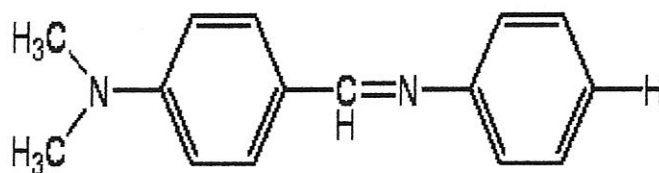
R_d: 51%

R_F: 0.8

P_f: 140°C

IR (KBr, ν en cm^{-1}) 1608,5(C=N), 1529,4(C=C), 2895-3000(CH₃ aliph)

I₅: Diméthylamino 4-benzalaniline.



M: 224.31g/mol

R_d: 56%

R_F : 0.9

P_f: 94°C

IR (KBr,ν en cm⁻¹) 1607.6(C=N),1580(C=C),2800-2900(CH₃ aliph).

2-Détermination de la stoechiométrie

La stoechiométrie des complexes a été déterminée en dissolvant la N-benzylideneaniline dans le méthanol. La méthode utilisée est celle des rapports molaires. Les concentrations initiales des N-benzylideneaniline et de la βCD sont de 10⁻⁵ M. Les volumes pris pour les différents rapports sont reportés dans le **tableau10**.

| Solution | V _{II} (ml) | V _{β-CD} (ml) | V _{II} /V _{β-CD} |
|----------|----------------------|------------------------|------------------------------------|
| 0 | 0,1 | 0.5 | 0.2 |
| 1 | 0,2 | 0.5 | 0.4 |
| 2 | 0,3 | 0.5 | 0.5 |
| 3 | 0.4 | 0.5 | 0.8 |
| 4 | 0.5 | 0.5 | 1 |
| 5 | 0.6 | 0.5 | 1.2 |
| 6 | 0.8 | 0.5 | 1.6 |
| 7 | 1 | 0.5 | 2 |
| 8 | 1.2 | 0.5 | 2.4 |
| 9 | 1.4 | 0.5 | 2.8 |

Tableau10 : Les solutions Préparées pour la détermination de la stoechiométrie

3- Détermination des constantes de stabilité

Les constantes de stabilité ont été déterminées dans les deux solvants (MeOH, DMF) en utilisant la méthode de *Benessi-Hildbrand*, qui consiste à faire varier les concentrations de la CD(β-CD,2HPβ-CD) tout en fixant celles des N-benzylideneanilines.

Pour chacune de solution (1 jusqu'à 7) on prélève 1ml de la solution mère du N-benzylideneaniline de concentration $10^{-5}M$ et un volume déterminé de la CD de la solution mère à $10^{-3}M$ et l'on ajuste avec le solvant.

| Solution | V _{CD} (ml) | V _{Invité} (ml) | [CD]M | [Invité]M |
|----------|----------------------|--------------------------|---------------|-----------|
| 1 | 0.04 | 1 | 2.10^{-5} | 10^{-5} |
| 2 | 0.06 | 1 | 3.10^{-5} | 10^{-5} |
| 3 | 0.08 | 1 | 4.10^{-5} | 10^{-5} |
| 4 | 0.1 | 1 | 5.10^{-5} | 10^{-5} |
| 5 | 0.16 | 1 | 8.10^{-5} | 10^{-5} |
| 6 | 0.2 | 1 | 10^{-4} | 10^{-5} |
| 7 | 0.24 | 1 | $1.2.10^{-4}$ | 10^{-5} |

Tableau 11 : Les solutions Préparées pour la détermination des constantes de stabilité

4. Étude cinétique d'hydrolyse des N-benzylideneanilines

La cinétique d'hydrolyse des N-benzylideneanilines en absence et en présence de la β -CD a été réalisée par la spectrophotométrie UV-VIS à $20^{\circ}C$.

Les constantes de vitesse d'hydrolyse des N-Benzylideneanilines I_2 , I_3 et I_4 ont été déterminées dans le méthanol en milieu tampon de PH=7.2 et 8

Les solutions 1 jusqu'à 5 ont été préparées à partir des solutions des N-Benzylideneanilines de $10^{-3}M$ et de la β -CD de concentration $10^{-2}M$.

On prélève un volume fixe (25 μ l) des N –benzylideneaniline et un volume variable de la β -CD et on ajuste avec le tampon.

| Solution | V _{β-CD} (ml) | V _{Invité} (μ l) | [β -CD]* 10^3 M | [Invité]M |
|----------|---|--------------------------------|--------------------------|-----------|
| 1 | 0 | 25 | 0 | 10^{-5} |
| 2 | 0.25 | 25 | 2 | 10^{-5} |
| 3 | 0.75 | 25 | 3 | 10^{-5} |
| 4 | 1.12 | 25 | 4.5 | 10^{-5} |
| 5 | 1.5 | 25 | 6 | 10^{-5} |

Tableau12 : Les solutions Préparées pour l'étude cinétique

5-Complexation a l'état solide

Ces complexes ont été préparés par la méthode dite de "Co- précipitation". Un équivalent du N-Benzylideneaniline dissout dans le méthanol est ajouté à une solution de β -CD (20 % dans l'eau) sous agitation magnétique et à température ambiante. La solution

est laissée sous l'agitation jusqu'à l'apparition de précipité. Ce dernier filtré et lavé par une faible quantité de l'éthanol puis séché à l'air libre et conservé au frigo.

Les caractéristiques physico-chimiques des complexes d'inclusion et la β -CD sont comme suivant:

- β -CD

M=1135g/mol

Pf=280°C

Rf= au start

IR (KBr ν Cm^{-1}): 3482 (OH)

- **C₁: complexe d'inclusion (β CD+I₁).**

M=1393.75 g/mol

Rf=0.56 (Dichloromethane)

IR (KBr ν Cm^{-1}): 3337.25 (OH) ; 1654.38(C=N); 1597.52-1553.03 (C=C)

- **C₂: complexe d'inclusion (β CD+I₂).**

M= 1373.33 g/mol

Rf=0. (Dichloromethane)

IR (KBr ν Cm^{-1}): 3308.26(OH); 1656.91 (C=N); 1594.35-1553.06 (C=C)

- **C₃: complexe d'inclusion (β CD+I₃).**

M=1404.3g/mol

Rf=0.76 (Dichloromethane)

IR (KBr ν Cm^{-1}): 3325.02(OH); (C=N); (C=C).

- **C₄: complexe d'inclusion (β CD+I₄).**

M=1389.33 g/mol

Rf=0.73 (Dichloromethane)

IR (KBr ν Cm^{-1}): 3335.32 (OH); 1657.67(C=N); 1597.8-1541.15 (C=C).

- **C₅: complexe d'inclusion (β CD+ I₅).**

M=1359.31 g/mol

Rf=0.79(Dichloromethane)

IR (KBr ν Cm^{-1}): 3336.15(OH); 1658.53(C=N); 1598.05 (C=C).