



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID – TLEMCEN

MEMOIRE

Présenté à :

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

MASTER EN CHIMIE

Spécialité : Chimie pharmaceutique

Par :

Melle DALI YUCEF Soraya

Sur le thème

Modification de β -cyclodextrine, complexation de Thymol

Soutenu publiquement le 26 juin 2019 à Tlemcen devant le jury composé de :

Mme BENDIABDALLAH Amel	MCB	Université de Tlemcen	Présidente
Mme DRICI Wassila	MCA	Université de Tlemcen	Examinatrice
Mme BENSMAIN BENKHALED Amal	MCA	Université de Tlemcen	Encadrante

Laboratoire de Toxicomed

Dédicace

Je dédie ce modeste travail,

A ma douce mère et mon très chère père, que nulle dédicace ne puisse exprimer mes sincères sentiments, pour leur patience illimitée, leur soutien sans faille et leur encouragement qu'ils ont voulu m'apporter tout au long de mon existence. L'amour que j'éprouve envers eux est incomensurable. Que dieu les préserve pour nous et leur procure santé et longue vie.

A mes très chères sœurs Kamila, Nassima, Imane, Naziha et surtout à Ibtissam aucune dédicace ne peut exprimer mon amour et ma gratitude de t'avoir comme sœur. Tu m'as soutenu, réconforté et encouragé. Puissent nos liens fraternels se consolider et se pérenniser encore plus.

A mes très chères amies, surtout à l'adorable Imene.

A mes neveux.

A tous ceux que j'aime.

Remerciements

J'exprime en premier lieu mes sincères remerciements à Dieu le tout puissant, de m'avoir donné le courage, la patience et la volonté pour réaliser ce travail.

Mes vifs remerciements et ma reconnaissance vont à Mme la professeure **SEKKAL SAMIRA** Directrice du laboratoire Toxicomed pour m'avoir accueillie et avoir mis à ma disposition tous les moyens et matériels du laboratoire pour mener à bien mon travail.

Je désire exprimer ma très grande reconnaissance à mon encadrante Mme **BENSMAIN AMAL** pour avoir bien voulu diriger ce travail, de m'avoir fait bénéficier de son expérience, et de m'avoir guidé avec patience et tout particulièrement pour sa grande qualité humaine.

J'adresse mes sincères remerciements à Mme **BENDIABDALLAH AMEL** pour l'honneur qu'elle m'a fait d'avoir acceptée de présider ce jury et Mme **DRICI WASSILA** pour avoir accepté d'examiner ce mémoire.

Je remercie tous les enseignants qui ont contribué à la formation, Master Chimie, spécialité Chimie Pharmaceutique.

Je remercie l'ensemble des membres du laboratoire Toxicomed pour leur accueil, en particulier l'ingénieur de laboratoire Mr **TALEB ZOHEIR** pour son aide et sa disponibilité constante dans une ambiance amicale et toujours encourageante.

Un grand merci pour les doctorants **BELKHODJA ABDELMADJID** et **GHERRAZ ZHOR** pour leurs aides et leurs présences.

Les caractérisations FTIR sont réalisées au laboratoire de Recherche sur les Macromolécules, je tiens à remercier son directeur Mr le professeur **BERRAYAH ABDELKADER** ainsi que Mr **SID AHMED** ingénieur du laboratoire pour les échantillons analysés.

Les caractérisations DRX sont réalisées au Département de chimie, Faculté des Sciences. Je tiens à remercier Mme **OUMILOUDE SOUMIA** Ingénieur au département des Sciences pour ces analyses effectuées.

Je remercie également tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

Résumé :

Dans ce travail de master, une stratégie de modification chimique de la β -cyclodextrine afin d'obtenir les dérivés β -CD portant des fonctions iodes, des groupements thioethyle amine ou des chaines alkyles a été réalisé avec de hauts rendements. La caractérisation de ces derniers a été effectuée par spectroscopie FTIR. L'étude de la complexation de la β -CD et le dérivé β -CDSNH avec le Thymol, un antibactérien, a été effectuée en utilisant la spectrophotométrie UV-Visible.

La formation d'un complexe de type 1 :1 a été établie pour les deux complexes β -CDSNH/TM et β -CD/TM avec une constante d'association $K = 343 \text{ M}^{-1}$ calculée pour ce dernier. Le complexe solide β -CD/TM a été obtenu par co-précipitation avec un rendement de 80 % et un taux d'encapsulation en TM de 63 %. La formation du complexe β -CDSNH/TM en solution s'avère plus stable par rapport au complexe β -CD/TM, ce qui demande plus d'investigations et ouvre des perspectives dans ce domaine.

Mots clés : β -cyclodextrine, modification chimique, complexe d'inclusion, Thymol, spectroscopie FTIR, spectrophotométrie UV-Visible.

Abstract :

In this master's work, was carried out with high yields a strategy for chemical modification of β -cyclodextrin in order to obtain the β -CD derivatives carrying iodine functions, thioethyl amino groups or alkyl chains. Their characterization was done by FTIR spectroscopy. The study of the complexation of β -CD and the β -CDSNH derivative with Thymol (an antibacterial agent) was performed using UV-Visible spectrophotometry.

The formation of a complex of type 1 :1 was established for the two complexes β -CDSNH/TM and β -CD/TM with a constant of association $K = 343 \text{ M}^{-1}$ calculated for this one. The β -CD/TM solid complex was obtained by co-precipitation with a yield of 80 % and a TM encapsulation rate of 63 %. The formation of the β -CDSNH/TM complex in solution proves more stable compared to the β -CD/TM complex, which requires more investigation and opens perspectives in this field.

Key words : β -cyclodextrin, chemical modification, inclusion complex, Thymol, FTIR spectroscopy, UV-Visible spectrophotometry.

ملخص :

في هذا الماستر، تم تنفيذ إستراتيجية تعديل كيميائي لـ (β -cyclodextrine) من أجل الحصول على مشتقات (β -CD) تحمل وظائف اليود، مجموعات أمينو ثيو إيثيل أو سلاسل ألكيل. بمرودود عال. تم تمييز هذه الأخيرة عن طريق التحليل الطيفي للأشعة تحت الحمراء.

تمت دراسة تناسقية ال (β -CD) ومشتق (β -CDSNH) مع الثيمول (عامل مضاد للجراثيم) باستخدام قياس ضوئي فوق بنفسجي مرئي.

تشكيل مركب من النوع 1 :1 للمعقدين التناسقيين (β -CDSNH/TM) و (β -CD/TM) مع ثابتة اشتراك $K = 343 \text{ M}^{-1}$ محسوبة بالنسبة لهذا الأخير. تم الحصول على المعقد التناسقي الصلب (β -CD/TM) من خلال تنقل مشترك مع مرودود بنسبة 80 % و نسبة كبسلة بالثيمول مقدرة بـ 63 %. تبين بأن تكوين المعقد التناسقي (β -CDSNH/TM) المنحل أكثر استقرار بالنظر للمعقد التناسقي (β -CD/TM)، ما يتطلب تحقيقات أكثر و يخلق أنظارا جديدة في هذا الميدان.

الكلمات المفتاحية : السكريات الحلقية ب، تعديل كيميائي، معقد تناسقي احتوائي، ثيمول، التحليل الطيفي للأشعة تحت الحمراء، قياس

ضوئي فوق بنفسجي مرئي.

Table des Matières

Introduction générale	1
Chapitre I : Rappels bibliographiques	3
I. Introduction.....	3
II. Cyclodextrines	3
II.1. Historique des cyclodextrines	3
II.2. Propriétés et caractéristiques des cyclodextrines.....	4
II.3. Propriétés complexantes des cyclodextrines	6
II.3.1. Principe d'inclusion des cyclodextrines.....	6
II.3.2. Stœchiométrie du complexe d'inclusion.....	7
II.3.3. Détermination de la constante d'association	7
II.4. Toxicité des cyclodextrines	8
III. Chimie des cyclodextrines	8
III.1. Modifications sélectives des cyclodextrines	9
III.2. Cyclodextrines à caractères hydrophiles.....	11
III.3. Cyclodextrines à caractères amphiphiles.....	11
III.3.1. Cyclodextrines méduses.....	12
III.3.2. Cyclodextrines jupes.....	13
III.3.3. Cyclodextrines bouquets	13
III.3.4. Cyclodextrines monosubstitués	13
IV. Applications des cyclodextrines.....	13
V. Conclusion	14
Chapitre II : Résultat et discussion	15
I. Introduction	15
II. Modification des Cyclodextrines.....	15
II.1. Synthèse de per-6-iodo- β -CD (b).....	17
II.2. Synthèse de per-6-thioéthylamine- β -CD (c).....	17
II. 3. Synthèse de per-6-thiopeptide- β -CD (d)	17
II. 4. Synthèse de per-6,2-O-hexyl- β -CD (f)	19
III. Analyses spectroscopiques FTIR des dérivés β -CD synthétisés.....	19
III. 1. Spectre FTIR de per-6-iodo- β -CD (b)	20
III.2. Spectre FTIR de per-6-thioéthylamine- β -CD (c)	21

Table des Matières

III.4. Spectre FTIR de per-6,2-O-hexyl- β -CD (f)	21
III.4 Spectre FTIR du greffon peptidique	22
IV. Complexation de β -cyclodextrine avec le Thymol	23
IV. 1. Thymol.....	23
IV. 2. Etude du complexe d'inclusion β -CD/TM en solution par spectrophotométrie UV Visible	24
IV. 3. Détermination de la stœchiométrie du complexe β -CD/Thymol.....	24
IV. 4. Détermination de la constante du complexe β -CD/Thymol	27
IV. 5. Etude du complexe d'inclusion β -CDSNH/TM en solution par spectrophotométrie UV-Visible	28
V. Préparation de complexes solides	30
V. 1. Complexe par co-précipitation.....	30
V. 2. Complexe physique	30
V. 3. Détermination de la quantité de Thymol encapsulé.....	30
V. 4. Caractérisation des complexes solides par diffraction des rayons X	32
V.5. Complexation par co-précipitation de β -CDSNH (c) et Thymol	32
VI. Conclusion	33
Chapitre III : Partie expérimentale	34
I. Matériels et méthodes	34
I.1. Caractéristiques des produits utilisés.....	34
II.2. Caractérisation de la β -CD et des produits synthétisés	35
II.2.1. Spectrophotométrie UV-Visible	35
II.2.2. Chromatographie	35
II.2.3. Température de fusion.....	35
II.2.4. Caractérisation par spectroscopie infrarouge.....	35
II.2.5. Caractérisation par diffraction de rayons X.....	36
III. Protocoles de Synthèses.....	36
III.1. Synthèse de per-6-iodo- β -CD (b).....	36
III.2. Synthèse de per-6-thioethylamine- β -CD (c).....	36
III.3. Synthèse de per-6-thiopeptide- β -CD (d)	37
III.4. Synthèse de per-6,2-O-hexyl- β -CD (f)	38
IV. Complexation de β -cyclodextrine avec le Thymol	38
IV.1. Complexe d'inclusion β -CD/Thymol.....	38

Table des Matières

IV.2. Complexe d'inclusion β -CDSNH (c)/Thymol.....	39
IV.3. Complexation par co-précipitation de β -CD	39
IV.4. Complexation par co-précipitation de β -CDSNH (c)	40
Conclusion générale	41
Références bibliographiques	
Annexe	

Liste des Figures

Chapitre I

Figure 1	Les trois types de CD les plus courantes	05
Figure 2	Structure tridimensionnelle de la CD	05
Figure 3	Complexe d'inclusion entre la CD et le para-nitrophénol	07
Figure 4	Représentation de quelques types de complexes « hôte/invitée»	07
Figure 5	Schéma général des différentes stratégies de modifications des CDs	10
Figure 6	CDs modifiées à caractères hydrophiles, les plus importantes	11
Figure 7	Différentes formes de cyclodextrines amphiphiles	12

Chapitre II

Figure 1	Stratégie de modification de la β -CD	15
Figure 2	Réaction d'halogénéation de la β -CD	16
Figure 3	Synthèse de per-6-thio-ethylamine- β -CD	17
Figure 4	Formation du greffon peptidique	18
Figure 5	Synthèse de per-6-thiopeptide- β -CD	18
Figure 6	Synthèse de per-6,2-O-hexyl- β -CD	19
Figure 7	Spectre FTIR de la β -CD (a)	20
Figure 8	Spectres FTIR de la β -CD et de son dérivé composé (b)	20
Figure 9	Spectres FTIR des produits (b) et (c)	21
Figure 10	Spectres FTIR des produits (a) et (f)	22
Figure 11	Spectres FTIR de l'acide stéarique, 1-thioethylamine et le produit (e)	23
Figure 12	Structure de Thymol	23
Figure 13	Spectres d'absorption du Thymol, β -CD et de leur complexe	24
Figure 14	Courbes de Job du complexe β -CD/TM aux deux longueurs d'onde maximales (a), (b)	25
Figure 15	Courbes de Job du complexe β -CD/TM à différents temps à $\lambda_{\max} = 275$ nm	26
Figure 16	Courbe de Benesi-Hildebrand du complexe β -CD/Thymol	28
Figure 17	Spectres d'absorption du Thymol, β -CDSNH et de leur complexe	29
Figure 18	Courbes de Job du complexe β -CDSNH/TM à différents temps à $\lambda_{\max} = 275$ nm	29
Figure 19	(a) Spectre d'absorption du TM dans l'éthanol, (b) courbe d'étalonnage de TM dans l'éthanol à $\lambda_{\max} = 275$ nm	31
Figure 20	Spectres DRX : (a) TM, β -CD et complexe β -CD/TM(CS), (b) TM, β -CD et le mélange physique (MP)	32

Liste des Tableaux

Chapitre I

Tableau 1	Quelques propriétés physiques des cyclodextrines	6
------------------	--	---

Chapitre II

Tableau 1	Synthèse de dérivé per-(6-iodo)- β -CD dans le DMF à 80 °C pendant 17 h	16
Tableau 2	Absorbances UV du complexe β -CD/Thymol à différentes proportions à $\lambda_{\max}=275$ nm	25
Tableau 3	Absorbances du complexe β -CD /TM à différentes concentrations de β -CD	27
Tableau 4	Valeurs expérimentales du maximum et coefficient d'extinction molaire du TM	31

Chapitre III

Tableau 1	Caractéristiques des solvants utilisés	34
Tableau 2	Caractéristiques des produits utilisés dans les synthèses	35

Liste des Abréviations

CD : Cyclodextrine.

α -CD : Alpha-cyclodextrine.

β -CD : Béta-cyclodextrine.

γ -CD : Gama-cyclodextrine.

UV : Ultraviolet.

DRX : Diffraction de Rayons X.

FTIR : Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier.

t.a : Température Ambiante.

pH : Potentiel hydrogène.

TM : Thymol.

Ph₃P : Triphénylphosphine.

DCM : Dichlorométhane.

DMF : Diméthylformamide.

DMSO : Diméthylsulfoxyde.

DCC : Dicyclohexyl-carbodiimide.

DCU : Dicyclohexylurée

THF : Tétrahydrofurane.

I₂ : Iodine.

MeOH : Méthanol.

EtOH : Ethanol.

MeONa : Méthalonate de sodium.

TM : Thymol.

β -CDSNH : Per-6-thioethylamine- β -CD.

Introduction générale

Inroduction générale

La chimie supramoléculaire est une des branches de chimie basée sur les interactions non-covalentes ou faibles entre molécules au sein d'un ensemble moléculaire. Cette chimie est à la base de la formation de complexes d'inclusion entre des molécules hôtes telles que les cyclodextrines et des principes actifs. Depuis leur découverte en 1891 par Villiers, les cyclodextrines (CDs) ont reçu une grande attention de la communauté scientifique. Obtenues par dégradation enzymatique de l'amidon, les CDs sont des oligosaccharides cycliques qui possèdent au sein de leur structure une cavité hydrophobe. Celle-ci leur permet de former des complexes d'inclusion avec un grand nombre de molécules dont les propriétés physicochimiques sont alors modifiées : solubilité dans l'eau, réactivité, stabilité, etc.

Ces molécules cages s'utilisent dans la solubilisation et le transport ou la protection de principes actifs volatiles, photosensibles. Aussi, la protection de certains principes actifs vis à vis des agressions chimiques ou biologiques lors de leur transport à la porte de leur cible, constitue un des objectifs de grande envergure dans le domaine de recherche.

La modification chimique des cyclodextrines est également d'actualité car elle permet de synthétiser de nouveaux dérivés cyclodextrines par la fixation de nouveaux groupements chimiques pouvant apporter ou améliorer leur activité biologique.

Cette étude a été menée, donc, dans un premier lieu dans le but de modifier la β -CD avec des synthèses directes sans passer par des étapes de protections/déprotection. Les nouvelles cyclodextrines obtenues sont caractérisées par spectroscopie FTIR.

La deuxième partie de ce travail consiste à tester le pouvoir de complexation de β -CD native, et d'un dérivé β -CD native portant des groupements thioéthylamine avec un anti bactérien naturel qui est le Thymol.

L'objectif de cette étude est de comparer également le pouvoir de complexation de ces deux molécules en utilisant la méthode de détermination de la stœchiométrie de Job, et le calcul du taux d'encapsulation du Thymol par spectrophotométrie UV-visible.

Dans le chapitre I de ce manuscrit, une étude bibliographique rappelant les propriétés et caractéristiques physicochimiques des CDs est donnée, suivie par les méthodes de modifications de ces molécules et leurs applications.

Introduction générale

Le second chapitre décrit en premier lieu les différentes synthèses et leurs caractérisations effectuées. En deuxième lieu, l'étude est consacrée aux résultats et discussions de la complexation de CD avec le Thymol.

Le dernier chapitre récapitule les protocoles de synthèses et les méthodes de préparation des complexes réalisés ainsi que le matériel et solvants utilisés.

Une annexe est à la fin du manuscrit comportant les spectres et tables DRX supplémentaires.

I. Introduction

Les cyclodextrines sont parmi les molécules cages les plus utilisées. Grâce à leurs cavités apolaires, les cyclodextrines sont capables de former des complexes d'inclusion en milieu aqueux avec une grande variété de molécules-invitées hydrophobes.

Elles forment des complexes avec des molécules organiques ou des principes actifs ce qui permet l'augmentation de la solubilité et de la biodisponibilité de ces derniers. Cependant, les simples complexes d'inclusion peuvent être inefficaces pour des libérations prolongées et contrôlées, puisque la dissociation du complexe s'effectue généralement dès la dilution entraînant ainsi, une libération précoce par exemple dans le cas du médicament chez le patient.

La modification de ces macromolécules cages est toujours d'actualité et d'un grand intérêt afin d'obtenir de nouveaux dérivés cyclodextrines plus hydrophile ou amphiphile.

Les cyclodextrines amphiphiles peuvent s'auto-organiser en édifices plus complexes, des nanoparticules. En effet, des groupements hydrophobes stables en milieu biologique, peuvent être greffés sur ces molécules. Le caractère amphiphile de ces cyclodextrines est ainsi accentué leur permettant de former des assemblages supramoléculaires capables d'envisager une amélioration du taux de molécules transportées, une meilleure stabilisation du principe actif et même une meilleure compatibilité avec les membranes biologiques. En plus de leurs capacités de complexer et de s'auto-organiser en assemblage supramoléculaire, les cyclodextrines modifiées peuvent avoir une activité biologique et être donc un bon candidat pour des applications thérapeutiques.

L'objectif de ce travail est une initiation à la chimie des cyclodextrines qui constitue en la modification sélective de l'une de ces deux faces primaire ou secondaire, totalement ou partiellement par des groupements hydrophobes ou hydrophiles.

II. Cyclodextrines

II.1. Historique des cyclodextrines

Les cyclodextrines furent découvertes il y a plus d'un siècle. Villiers [1] était le premier qui découvrait leurs structures en 1891, il a réussi à isoler une substance cristalline obtenue par 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 $((C_6H_{10}O_5)_2 \cdot 3 H_2O)$ à partir de la digestion de 1 kg d'amidon par une souche

couche micro-organisme. Du fait que leurs particularités physico-chimiques soient proches de celles de la cellulose, il les baptisa donc « celluloses ».

20 ans plus tard, Schardinger [2] isola la souche microbienne responsable de la formation de ces « cellulosines », et décrit le mode de purification et de préparation de ces oligosaccharides, Il met en lumière la capacité de ces dextrines (produits de dégradation de l'amidon) à former des adduits particuliers avec les molécules d'iode. Vers 1930 Pringsheim et collaborateurs [3], démontrent que ces dextrines cristallines ont la propriété des complexes avec des molécules organiques.

Vers 1938 Freudenberg et collaborateurs [4] ont mis en évidence que les cyclodextrines sont constituées à partir d'unités de D-glucose liées entre elles par des liaisons α -1,4-glucosidiques. Ils découvrent que les cyclodextrines sont capables de former des complexes d'inclusion, et déterminent la structure de γ -CD.

Au début des années 1950, Freudenberg Cramer et Plieninger [5] déposent les aspects les plus importants des CDs dans la formulation pharmaceutique, et décrivent que la complexation des principes actifs par la CD peut protéger les substances oxydables par l'oxygène de l'air, l'augmentation de la solubilité dans l'eau de composés moins solubles, et la réduction des pertes des substances volatiles.

En 1957, French [6] rapporte l'existence de CDs plus grandes et publie la première revue sur les cyclodextrines.

À partir de ce moment l'étude de cyclodextrines prend un essor considérable. Leurs structures, leurs propriétés physico-chimiques, et leurs capacités à former des complexes d'inclusion, ainsi l'encapsulation de certains principes actifs insolubles en milieu aqueux à l'intérieur de ces CDs afin d'obtenir une large gamme de médicaments pour l'usage humain ne cessent d'attirer les chercheurs.

II.2. Propriétés et caractéristiques des cyclodextrines

Les cyclodextrines sont des oligosaccharides cycliques obtenues par la dégradation enzymatique de l'amidon [7], ou l'amylose par une enzyme spécifique qui est la CD-glucosyltransférase; elles sont constituées par l'assemblage de 6 à 13 motifs glucose liées en α -1,4. Les cyclodextrines α , β et γ constituées respectivement de 6, 7 et 8 unités D-glucopyranosiques sont les plus couramment rencontrés (Fig.1).

Chapitre I : Rappels bibliographiques

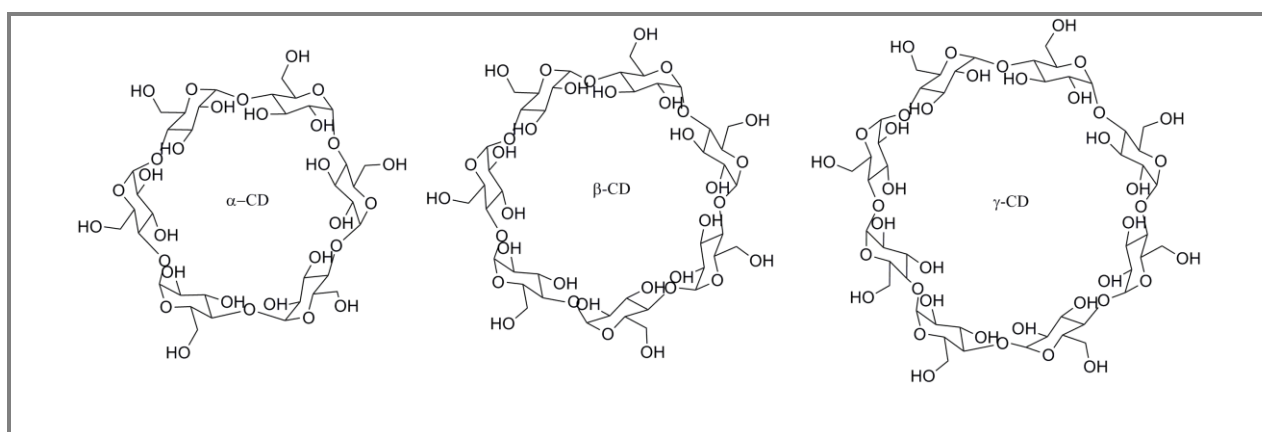


Fig.1 : Les trois types de CD les plus courantes [8].

Les structures tridimensionnelles des CDs (Fig.2) ont pu être obtenues à partir de l'étude de leurs monocristaux par diffraction des rayons X et même, de quelques monocristaux de complexes CD-invité, le réseau de liaisons hydrogènes inter-glucosidiques des hydroxyles primaires et secondaires, ainsi les CDs sont des molécules chirales, dans les quelles chaque unité de glucose possède cinq centres asymétriques permettant de mettre en évidence la structure tronconique des CDs ainsi que les dimensions des cavités de chacune d'elles [9].

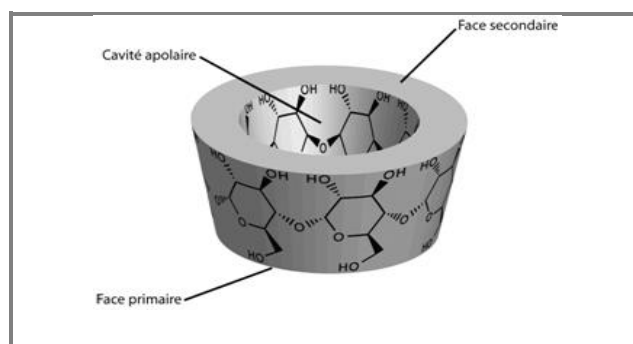


Fig.2 : Structure tridimensionnelle de la CD.

Ces molécules se présentent sous une forme conique tronquée dont les dimensions varient selon le nombre d'unités de glucose. La face la plus étroite est constituée par les groupements hydroxyles primaires (un par glucose en position C₆) alors que les groupements hydroxyles secondaires (en position C₂ et C₃) sont situés à l'opposé sur la partie large de la couronne. Les hydroxyles primaires et secondaires forment un réseau dense de liaisons hydrogène, contribuant ainsi à la rigidité du macrocycle, et stabilisant la forme tronconique des molécules. Cette structure spatiale de CD est aussi responsable de certaines de leurs caractéristiques physico-chimiques. La cavité interne du tore est relativement apolaire car elle est tapissée de deux couronnes de groupes CH.

Chapitre I : Rappels bibliographiques

Les propriétés physico-chimiques essentielles et les dimensions moléculaires des trois principales CDs sont données dans le (Tableau 1).

Tableau 1 : Quelques propriétés physiques des cyclodextrines [10, 11].

Propriétés des CDs	α	β	γ
Nombre de D-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)	972	1135	1297
Longueur de la cavité Å	7,9±0,1	7,9 ±0,1	7,9 ±0,1
Diamètre de la cavité Å	4,7-5,3	6,0-6,6	7,5-8,4
Diamètre extérieur Å	14,6±0,4	15,4±0,4	17,5±0,4
Solubilité (eau, 25 °C) g/L	145	18,5	232

II.3. Propriétés complexantes des cyclodextrines

II.3.1. Principe d'inclusion des cyclodextrines

En général un complexe d'inclusion est l'association entre une ou plusieurs molécules, l'une est hôte (récepteur) comme les éthers couronnes, les cavitands et l'autre invitée (substrat) qui est encapsulée de façon partielle ou totale. Les interactions faibles hôte-invité, de nature non-covalente permet la dissociation douce et aisée [8]. Les CDs sont des molécules cages car elles sont capables d'encapsuler d'autres molécules grâce à leur cavité hydrophobe. En solution aqueuse, la cavité de la CD est occupée par des molécules d'eau qui se trouvent dans un état énergétique défavorable, du fait des interactions polaire-apolaire [12]. Les molécules d'eau sont remplacées facilement par des molécules appropriées, qu'elles doit être moins polaire que l'eau [13]. La (Fig.3) est un schéma représentant le complexe d'inclusion entre la cyclodextrine et le para-nitrophénol.

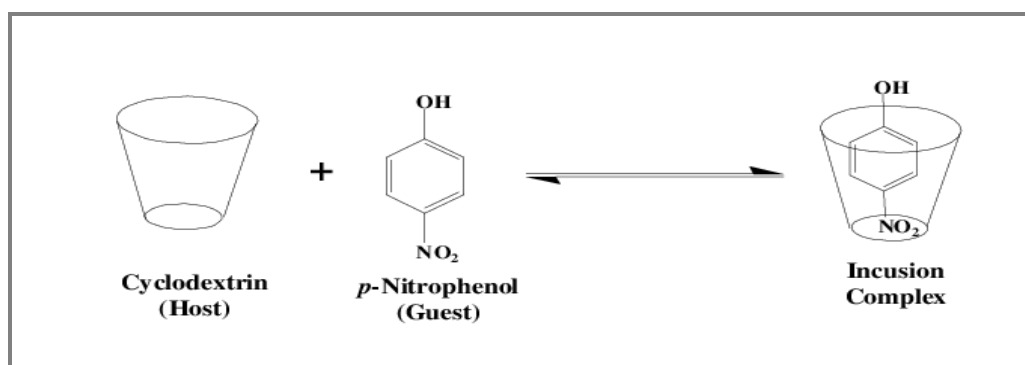


Fig.3 : Complexe d'inclusion entre la CD et le para-nitrophénol [8].

II.3.2. Stœchiométrie du complexe d'inclusion

L'association entre la molécule hôte (CD) et l'invitée (D) est un équilibre chimique en solution. Cette association a lieu entre une ou plusieurs molécules hôte et invitée. Des complexes de stœchiométries diverses peuvent être formés, le type le plus fréquent c'est le type 1 :1 lorsqu'une molécule de cyclodextrine interagit avec une seule molécule (Fig.4) [14]. Plusieurs paramètres peuvent influencer la formation du complexe d'inclusion la taille de la molécule invitée, et le diamètre de la cavité de la cyclodextrine.

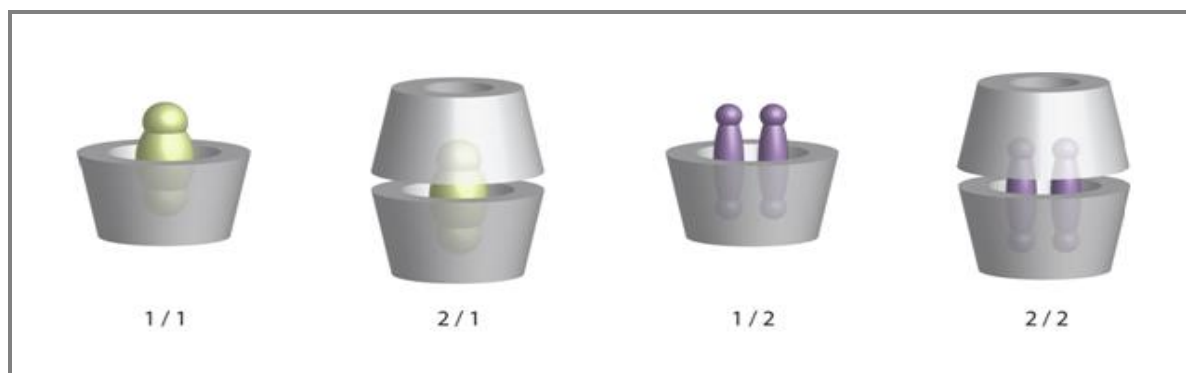
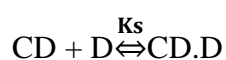


Fig.4 : Représentation de quelques types de complexes « hôte/invitée».

II.3.3. Détermination de la constante d'association

L'association du complexe formé entre la cyclodextrine (CD) et l'invitée (D) est alors gouvernée par l'équilibre thermodynamique suivant [15] :



Dans le cas d'une complexation entre une molécule de cyclodextrine et une molécule invitée pour un complexe de stœchiométrie type 1 :1.

La stabilité du complexe peut être exprimée par la constante de stabilité K_s par l'équation suivante :

$$K_s = \frac{[CD.D]}{[CD][D]}$$

CD : la molécule hôte soit la CD.

D : la molécule invitée.

CD/D : complexe formé.

K_s : la constante de stabilité ou d'association du complexe pour un rapport entre la CD et la molécule invitée.

II.4. Toxicité des cyclodextrines

Les cyclodextrines natives et leurs dérivés hydrophiles traversent difficilement les membranes biologiques lipophiles. Le seuil de toxicité en concentration des CDs est assez élevé chez l'homme en l'occurrence la prise journalière ne doit pas excéder 2 g. Elles peuvent, néanmoins, au-delà de ce seuil extraire le cholestérol ou les lipides des membranes [16]. Les études ont montrées que l'administration par voie orale n'est pratiquement pas toxique du fait de leur faible absorption au niveau du gasrto-intestinale [17]. Après administration par voie orale, peu d'effets secondaires sont attribuables aux CDs elles mêmes, en raison de leur faible diffusion dans la circulation générale. Les principaux effets indésirables suite à l'administration de fortes doses de CDs sont similaires à ceux des carbohydrates faiblement digérés, provoquant des selles liquides.

III. Chimie des cyclodextrines

La grande spécificité des cyclodextrines est leur réactivité vis-à-vis d'autres molécules via leurs fonctions alcools. Ces dernières peuvent subir des réactions analogues à celles de petites molécules organiques portant elles aussi des fonctions alcools de classe primaire ou secondaire. Cependant, la réactivité de ces oligomères cycliques est beaucoup plus complexe à cause du nombre important de fonctions alcools et de leur classe différente. De ce point de vue, nous pouvons envisager des modifications sélectives des fonctions hydroxyles sur l'une des deux faces ou éventuellement une modification totale comprenant l'ensemble des fonctions alcools. Le défi posé aux chimistes c'est de développer des méthodes efficaces pour modifier de manière sélective les nombreuses fonctions hydroxyles portées par les CDs.

La nature structurale de la cyclodextrine, sa capacité à former des complexes avec les réactifs et les solvants utilisés, ainsi que le caractère nucléophile de groupements hydroxyles sont les facteurs influents sur la modification sélective de la CD.

III.1. Modifications sélectives des cyclodextrines

La réalisation d'une modification sélective, et plus spécialement, la per-substitution sélective s'avère compliquée à cause du grand nombre de fonctions hydroxyle. Les difficultés rencontrées lors des modifications sélectives résident dans la différence de réactivité des fonctions hydroxyles vis-à-vis des réactifs. Cinq raisons peuvent expliquer ce comportement[18] :

- 1- Fonctions alcools de classes différentes : primaire pour les OH en position 6 et secondaire pour les OH en positions 2 et 3 ;
- 2- Les fonctions hydroxyles OH-2 et OH-3 d'une part et les OH-6 d'autre part ne sont pas du même côté de la CD ;
- 3- Les OH-2 sont à l'extérieur de la cavité alors que les OH-3 sont à l'intérieur de la cavité de la CD, par conséquent les OH-3 vont être moins accessibles et donc les moins réactifs par rapport aux OH-2 et OH-6 ;
- 4- La nature nucléophile des fonctions hydroxyles ;
- 5- La difficulté de la cyclodextrine à former des complexes avec les réactifs ;

Etant donné que le caractère nucléophile des fonctions hydroxyles, la réaction initiale qui oriente la régiosélectivité et l'extension de la modification (mono, di, tri, etc.) de toutes les réactions ultérieures, ne peut être qu'une attaque électrophile sur ces positions.

Trois méthodes vont être employées pour modifier les CDs :

- La méthode dite «courte ou intelligente» qui permet d'obtenir le produit souhaité par une voie de synthèse rapide et efficace mettant à profit les connaissances en chimie des CDs
- La méthode dite « longue » qui va consister à réaliser une série d'étapes de protection et de déprotection des fonctions hydroxyles afin de les modifier sélectivement.
- Une dernière méthode qui va utiliser un réactif non discriminatoire et qui va conduire à un mélange de produits finaux qu'il faudra séparer par colonne chromatographique.

Khan et al. [19] ont schématisé d'une façon générale les différentes stratégies employées lors des modifications sélectives de la cyclodextrine voir (Fig.5).

Chapitre I : Rappels bibliographiques

Dans la réactivité normale (cas I Fig.5), un réactif électrophile réagit spécifiquement avec les OH-6.

Il est important de noter que plus l'électrophile est réactif et plus son attaque sur les hydroxyles ne sera pas sélective. A titre d'exemple, le chlorure de tert-butyldiméthylsilyle réagit sélectivement avec les OH-6 [20] à cause de sa faible réactivité. En revanche, le chlorure de triméthylsilyle, plus actif, réagira sans discernement [21] avec tous les groupes hydroxyles.

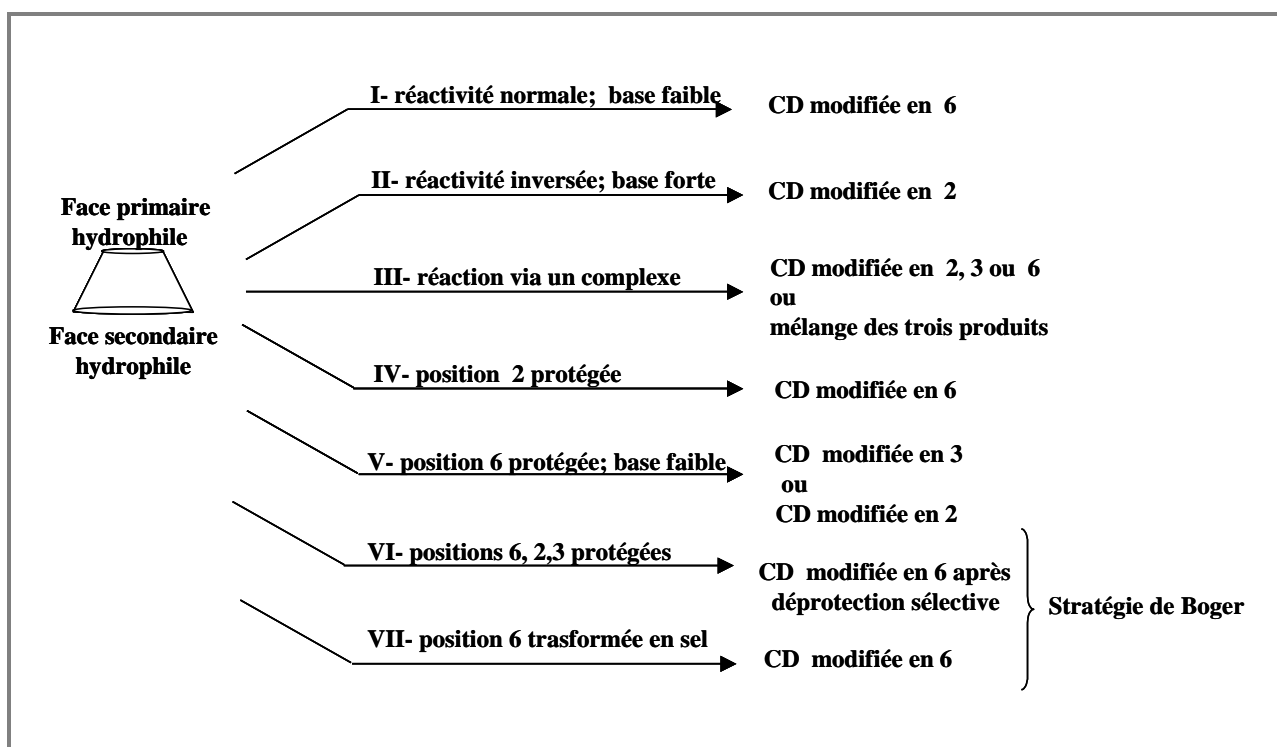


Fig.5 : Schéma général des différentes stratégies de modifications des CDs.

Dans le (cas II Fig.5), en présence de bases fortes les OH-2 se déprotonent [22] en premier. En effet, le pKa [23] des OH secondaires est plus faible que celui des OH primaires à cause des liaisons intramoléculaires, et d'autre part les OH-2 sont plus accessibles que les OH-3. Ainsi les oxanions formés sont plus nucléophiles que les groupements hydroxyles primaires non déprotonés et réagissent en premier. En réalité cette situation est plus complexe à cause du transfert de protons entre ces deux positions (OH-2 et OH-6). Le produit final est généralement un mélange de cyclodextrines modifiées en positions 2 et 6.

Chapitre I : Rappels bibliographiques

Le troisième facteur important pouvant perturber la modification est la complexation du réactif ou du solvant avec la CD [24] (cas **III** Fig.5). Si le complexe formé est fort, le produit prédominant sera contrôlé par l'orientation du complexant à l'intérieur de la CD.

Parmi les stratégies adoptées pour remédier aux problèmes de la complexation, il y a la méthode de protection des fonctions OH-2 (cas **IV** Fig.5).

Un exemple spécifique d'une telle situation est illustré par la per-alkylation de la face primaire de la CD. Cette synthèse se fait en deux étapes : tout d'abord la protection des OH-2 par estérification puis l'alkylation de la face primaire par des halogénures d'alkyle [25].

Par le même principe, des réactions de modification des positions 2 et 3 ont été réalisées (cas **V** Fig.5). D'une manière générale, des agents de silylation sont utilisés pour protéger les positions 6. Le tert-butyldiméthylsilyle [25] est le plus fréquemment employé du fait de la facilité avec laquelle il se fixe à certains groupements hydroxyles et de l'aisance avec laquelle il s'enlève dans l'étape de déprotection.

III.2. Cyclodextrines à caractères hydrophiles

En termes de quantité produite ou d'utilisation, les dérivés CDs hydrophiles les plus importants sont les dérivés ayant une grande solubilité dans l'eau, en particulier : β -CDs méthylées, β -CDs et γ -CDs hydroxypropylées, β -CDs sulfobutylées, CDs sulfatées, CDs branchées (glucosylées, maltosylées) (Fig.6).

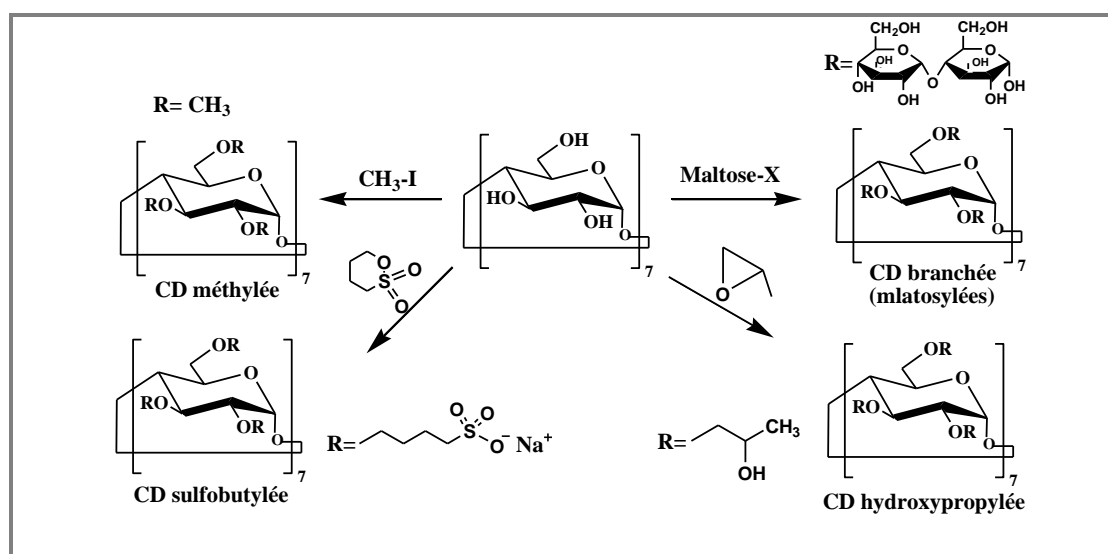


Fig.6 : CDs modifiées à caractères hydrophiles, les plus importantes [26].

III.3. Cyclodextrines à caractères amphiphiles

Chapitre I : Rappels bibliographiques

La première cyclodextrine amphiphile a été synthétisée par Kawabata et al. [27]. L'hydrophobicité a été introduite en substituant les hydroxyles primaires des β -CDs par des groupements alkylsulfinyl de différentes longueurs. Ces molécules ne sont pas solubles dans l'eau et peuvent former des monocouches à l'interface air-eau.

D'après la littérature, les CD amphiphiles peuvent être classées suivant la face modifiée de la CD (primaire ou secondaire) ou le type de groupement hydrophobe greffé sur la CD.

En considérant le type de greffon, nous pouvons avoir les quatre familles suivantes:

Cyclodextrines amphiphiles aliphatiques, amphiphiles fluorées, amphiphiles organosiliciées et la quatrième famille regroupe d'autres types de greffons lipophiles.

En considérant le concept de la face primaire et/ou la face secondaire modifiée par des chaînes lipophiles, nous pouvons distinguer donc trois grandes classes de cyclodextrines comme le montre la (Fig.7).

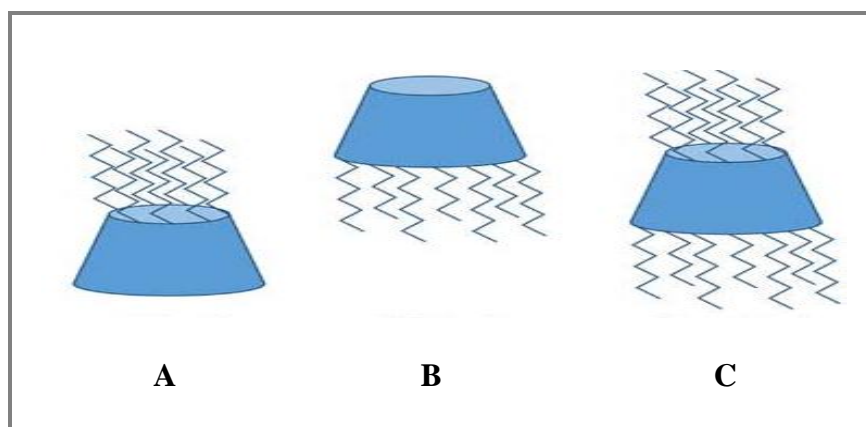


Fig.7 : Différentes formes de cyclodextrines amphiphiles.
A : CD type medusa-like, B : CD type skirt-shaped, C : CD type bouquet.

III.3.1. Cyclodextrines méduses

Les CDs types « méduse » per-substituées sur la face primaire sont les plus nombreuses, elles sont obtenus généralement en deux étapes par la substitution des groupements hydroxyles primaire de la CD par un bon groupe partant (Br ou I). La per substitution de la face primaire par les dérivées per halogénés [28], est favorable pour les substitutions nucléophiles. Dans cet optique, la chimie des peptides a été utilisée également pour la synthèse la β -cyclodextrine amphiphiles portant sur le côté hydroxyle primaire sept unités d'acide adipique, chacune avec une unité de D-glucamine à l'extrémité [29]. Cette modification a permis d'agrandir la cavité hydrophobe, et a considérablement amélioré la capacité d'accueillir les grands invités.

III.3.2. Cyclodextrines jupes

Les CDs types «jupes» consistent à per-substituer la face secondaire de la CD. Ces macromolécules sont obtenues en trois étapes à partir de la CD native, la première étape c'est de protéger les hydroxyles primaires, la deuxième étape c'est l'acylation des hydroxyles secondaires par un chlorure ou anhydride d'acide, et la dernière étape c'est la déprotection des hydroxyles primaires.

En 1991 Zhang et al. [30] décrivent les per-2,3-di-o-acyl- β -CD, cette méthode conduit au composé sur-acylé.

En 2000 Lesieur et al. [31] décrivent les conditions pour greffer uniquement 14 chaînes hexanoyles sur les β -CD en présence d'anhydride hexanoïque, et le tertbutyldiméthylsilane pour protéger les hydroxyles primaires.

III.3.3. Cyclodextrines bouquets

Les CDs types «bouquets» per-substituées sur les deux faces primaires et secondaires. Cette dernière famille a été obtenue par l'équipe de J-M. Lehn [32] à partir d'une méthode convergente qui consiste à greffer 14 chaînes poly(méthylène) ou poly(oxyde d'éthylène) sur des cyclodextrines ayant subi une perméthylation de la position 3. Par ailleurs, A. Benkhaled [18] a synthétisé des cyclodextrines amphiphiles, thiolées en position 6 et comprenant des groupements triméthylsilane en position 2 et 3.

III.3.4. Cyclodextrines monosubstitués

D'autres types de cyclodextrines amphiphiles sont obtenus par la mono-substitution de la cyclodextrine en greffant une chaîne hydrophobe, le plus souvent cette modification est sur le côté primaire de la CD qui est accessible et le côté secondaire restera libre afin d'accueillir une molécule invitée dans la cavité.

L'inconvénient de ce type de cyclodextrine est dû au fait que la chaîne lipophile s'insère dans la cavité pour donner un complexe intramoléculaire.

IV. Applications des cyclodextrines

Au cours de ces dernières années, les cyclodextrines et leurs dérivés ont été reconnues comme un groupe d'excipients pharmaceutiques et de formulation galénique. Nous pouvons citer la

β -cyclodextrine méthylée (Me- β -CD) utilisée dans de nombreux domaines pour sa capacité à inclure dans sa cavité de nombreuses molécules insolubles ou peu solubles dans l'eau.

La β -cyclodextrine méthylée est actuellement disponible commercialement n'existant que sous forme de mélanges de CDs plus ou moins méthylées.

La sulfobutyléther- β -cyclodextrine (SBE- β -CD) a été initialement développée pour solubiliser et stabiliser les principes actifs peu solubles dans l'eau [33, 34], elle est disponible actuellement sur le marché sous le nom de Captisol[®]. Les SBE- β -CDs présentent également toutes les qualités nécessaires à un agent vecteur de principes actifs utilisable par voie parentérale [35].

Les CDs sont utilisés dans des réactions catalytiques vu leur faculté à mimer les enzymes.

En chimie analytique les CDs sont utilisés dans les méthodes séparatives (séparation d'isomères et d'énantiomères) et dans le garnissage de colonne de séparation en HPLC.

Les dérivés CDs amphiphiles s'auto-assemblent, les cavités conservent leur capacité de complexation, ce qui permet d'envisager l'encapsulation de petites molécules à usage thérapeutiques. La capacité d'auto-assemblage de ces amphiphiles font de ces molécules un matériau idéal à l'interface entre des assemblages supramoléculaires et des structures macroscopique comme des membranes, des surfaces métalliques ou des matériaux poreux [36, 37]. Les cyclodextrines sont appliquées également dans la cosmétologie et l'alimentaire.

V. Conclusion

Les cyclodextrines sont des molécules intéressantes dans le domaine de la technologie pharmaceutique, vu leur capacité à former des complexes avec une variété de molécules peu hydrosolubles et présentent un bon moyen pour véhiculer une molécule active dans un organisme vivant. Elles sont, notamment, utilisées pour favoriser la solubilité de substances actives insolubles en milieu aqueux, pour augmenter leur biodisponibilité, pour améliorer dans certains cas leur stabilité ou diminuer leur effet secondaire. De nouvelles propriétés et avantages sont obtenus lors de la modification de ces CDs en espèces plus hydrophiles ou plus amphiphiles en jouant sur la balance hydrophile/hydrophobe par greffage de groupements chimiques différents. Le défi posé aux chimistes c'est de développer des méthodes efficaces pour modifier de manière sélective les nombreuses fonctions hydroxyles portées par les CDs pour l'usage dans divers domaines, pharmaceutique, cosmétique ou agroalimentaire.

I. Introduction

La solubilisation et le transport de principes actifs de polarité moyenne constituent des objectifs de grande envergure dans le domaine pharmaceutique. La protection du principe actif vis-à-vis des agressions chimiques ou biologiques, sa solubilisation dans l'eau ou encore sa libération contrôlée dans le temps sont des enjeux majeurs pour les pharmacologues. Les cyclodextrines représentent un candidat idéal pour une telle application, puisque ces molécules sont capables de former des complexes d'inclusion avec de nombreux principes actifs.

L'objectif de ce travail porte deux volets, le premier est de modifier chimiquement la β -CD afin d'obtenir une nouvelle série de cyclodextrines dotées de nouvelles propriétés physicochimiques grâce au greffage de nouveaux groupements hydrophiles ou hydrophobes sur leurs face primaire ou secondaire. Ces modifications sont régiosélectives et directes. Le deuxième volet, est de tester le pouvoir de complexation de ces dérivées cyclodextrines avec un principe actif en l'occurrence le Thymol.

II. Modification des Cyclodextrines

La (Fig.1) représente un schéma globale des modifications optées à partir de la β -CD native afin d'obtenir des dérivées de β -CD ayant de nouvelles propriétés physicochimiques à explorer. Chaque intermédiaire cyclodextrine peut constituer une molécule potentielle à tester dans la complexation de principes actifs.

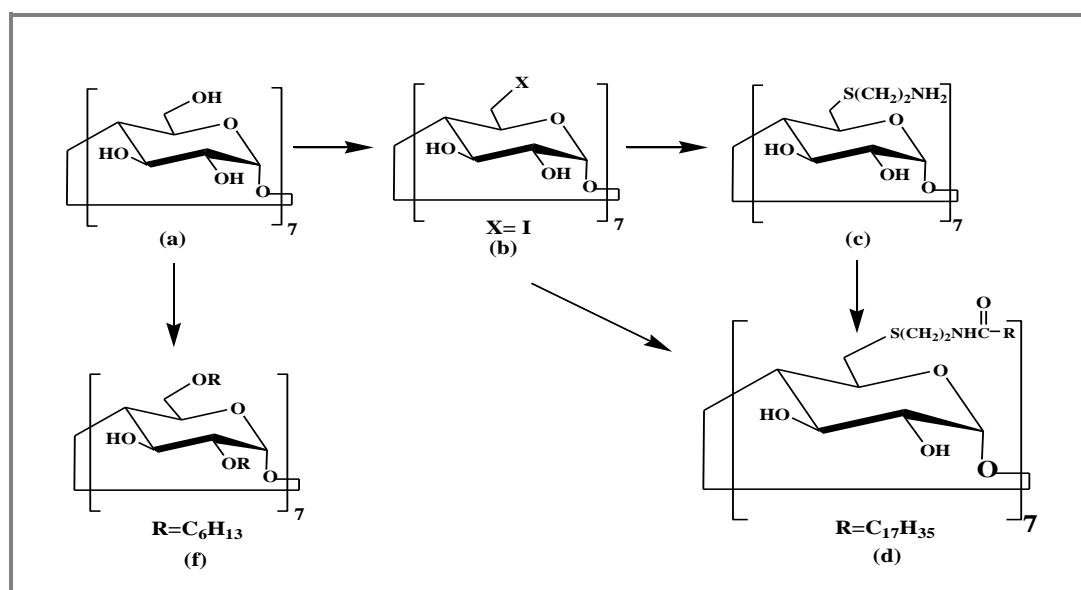


Fig.1 : Stratégie de modification de la β -CD.

Chapitre II : Résultats et discussions

II.1. Synthèse de per-6-iodo- β -CD (b)

La β -CD possède sept fonctions alcools de classe primaires du côté étroit du cône tronqué et quatorze autres de classe secondaire du côté le plus large du cône. La nucléophilie de ces fonctions primaires est plus importante que celle des hydroxyles secondaires et leur réactivité est plus importante.

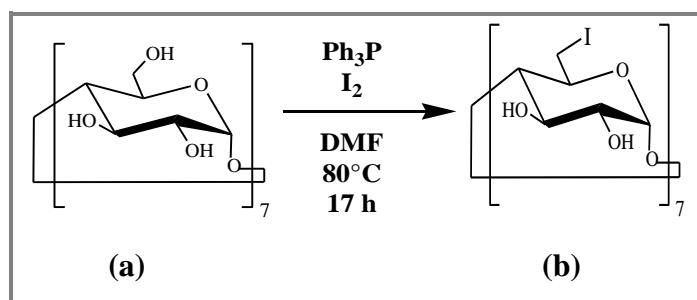


Fig.2 : Réaction d'halogénéation de la β -CD.

Les conditions de réaction de substitution des fonctions alcools primaires par des fonctions iodées (Fig.2) données dans le (Tableau 1) sont analogues à celles décrites par Defaye et Gadelle [28], en y ajoutant une méthode de purification plus appropriée par précipitation du produit final dans un mélange eau glacée et méthanol. La réaction d'iodation est réalisée à partir de la β -CD native dans le diméthylformamide en présence diiode et la triphénylphosphine.

Tableau 1 : Synthèse de dérivé per-(6-iodo)- β -CD dans le DMF à 80°C pendant 17 h.

N° éch	$\text{N}(\text{I}_2)/\text{N}(\text{CD}_{\text{éq}})$	$\text{N}(\text{P}(\text{Ph})_3)/\text{N}(\text{CD}_{\text{éq}})$	Rdt ^a
DS ₁	3	3	83 %

a : rendement en poids, **N** : nombre de mole.

La réaction est arrêtée au bout de 17 heures d'agitation à 80°C . Le produit final est obtenu après traitement au méthanolate de sodium (3 M) et purification avec un rendement final de 83 %. Cette réaction permet une halogénéation sélective des sept fonctions alcools primaires de β -CD sans passer par une étape de protection des fonctions alcools secondaires. Le produit (b) est le heptakis-(6-désoxy-6-iodo) β -CD selon la nomenclature conventionnelle ou plus simplement le per-6-iodo- β -CD, produit (b).

II.2. Synthèse de per-6-thioéthylamine- β -CD (c)

La première étape de cette réaction consiste à activer le 1-thioéthylamine en faisant réagir ce dernier pendant deux heures à température ambiante avec une solution de méthanolate de sodium (1 M) fraîchement préparée afin de rendre l'atome de soufre plus nucléophile. La substitution nucléophile des fonctions d'iodes par le groupement 1-thioéthylamine est favorable car l'iode est un bon nucléofuge. La transformation du composé (b) en per-6-thioéthylamine- β -CD, composé (c) se fait dans le diméthylformamide (DMF) à 70 °C en présence d'un excès en thioéthylamine.

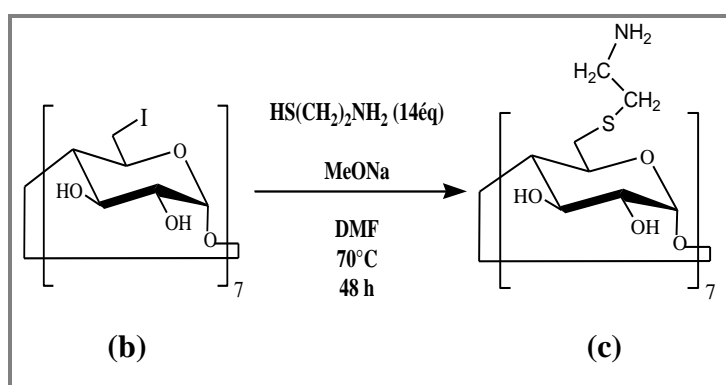


Fig.3 : Synthèse de per-6-thio-ethylamine- β -CD.

A la fin de la réaction, le produit est précipité par addition de l'acétone puis purifié dans l'éthanol. Après séchage à l'étuve à 60 °C pendant deux jours, un haut rendement de 92 % a été obtenu. Le contrôle de la pureté du produit a été vérifié par une chromatographie sur couche mince indiquant la présence d'un seul produit et son point de fusion est $T_f = 218^\circ\text{C}$. Ce composé (c) très soluble dans l'eau est noté β -CDSNH afin de simplifier son écriture.

II. 3. Synthèse de per-6-thiopeptide- β -CD (d)

L'intermédiaire β -CDSNH (c) a été réalisé également dans le but de pouvoir greffer un groupement hydrophobe, l'acide stéarique, via un couplage peptidique entre l'extrémité amine portée par la face primaire de β -CDSNH (c) et la fonction acide du composé stéarique pour obtenir le composé peptidique (d). Cependant, le composé (c) synthétisé s'est avéré insoluble dans différents solvants organiques ce qui a rendu la réalisation de cette synthèse hétérogène, difficile à mettre en œuvre.

La deuxième voie entreprise pour réaliser le produit (d) est composée de deux étapes. La première consiste à synthétiser un greffon peptidique nommé (e) comme le montre la (Fig.4)

Chapitre II : Résultats et discussions

en utilisant un agent de couplage le dicyclohexylcarbodiimide (DCC). Ce dernier active l'acide stéarique avant d'ajouter une quantité équivalente de thioéthylamine dans le dichlorométhane (DCM). La précipitation du sous produit dicyclohexylurée (DCU) un solide blanc est observé. Ce qui confirme la formation du couplage peptidique comme il est décrit dans la littérature [38].

A la fin de la réaction le DCU est éliminé facilement par filtration, tandis que le produit (e) est récupéré après évaporation du DCM à l'évaporateur rotatif puis séchage. Un haut rendement de 97 % est obtenu.

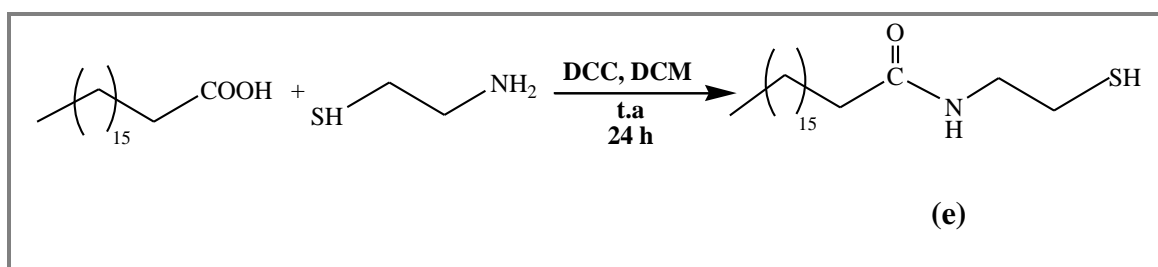


Fig.4 : Formation du greffon peptidique.

La deuxième étape (Fig.5) consiste à faire réagir l'intermédiaire per-6-iodo- β -CD (b) avec ce greffon peptidique (e) dans le DMF pendant 5 jours.

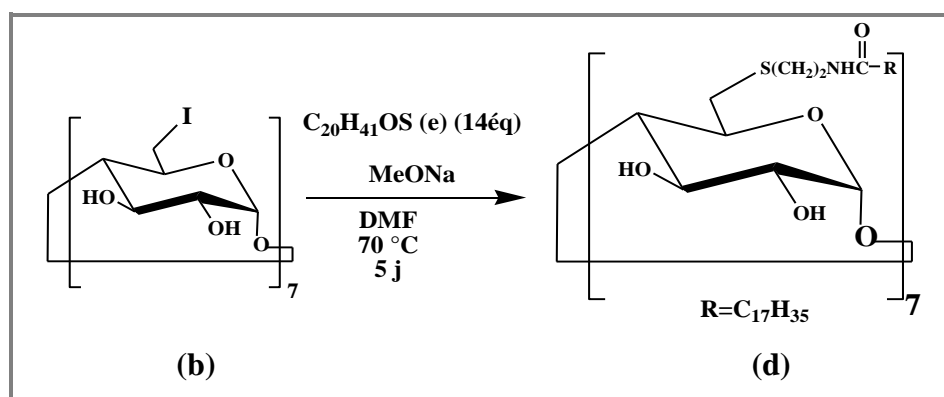


Fig.5 : Synthèse de per-6-thiopeptide- β -CD.

Pour cela, le greffon peptidique (e) est dissout dans le diméthylformamide (DMF) avec une solution de méthaloate de sodium (1 M) fraîchement préparée, pendant 4 heures. Ensuite, la substitution nucléophile des fonctions d'iodes par le greffon peptidique (e) est réalisée à reflux sous atmosphère inerte. Après trois jours une quantité de tétrahydrofurane (THF) est rajoutée afin de mieux solubiliser le produit hydrophobe formé. La réaction est ensuite extraite à l'eau/chloroforme. Un très faible rendement de 5 % est obtenu.

II. 4. Synthèse de per-6,2-O-hexyl- β -CD (f)

Dans le but de fonctionnaliser la β -CD avec des chaînes alkyles sur la face primaire et secondaire pour obtenir une cyclodextrine amphiphile, une réaction a été réalisée selon le protocole de Wenz et al. [39]. Le composé (f) est synthétisé dans le DMSO en présence d'une base forte NaOH et le bromure d'hexyle en larges excès (Fig.6).

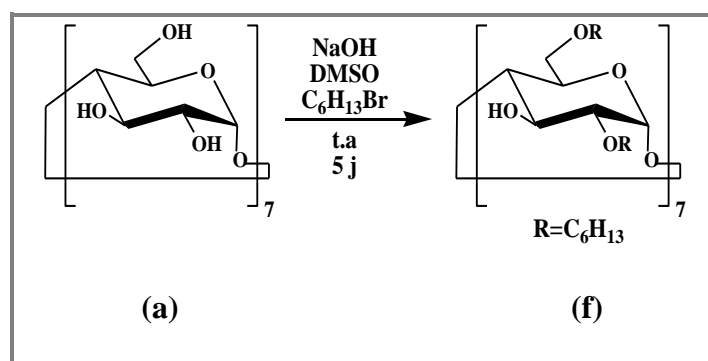


Fig.6 : Synthèse de per-6,2-O-hexyl- β -CD.

Le mélange est mis sous agitation à température ambiante sous atmosphère inerte pendant 5 jours. A la fin de la réaction, une quantité d'eau est ajoutée pour éliminer l'excès de NaOH qui n'a pas réagi puis le produit est extrait à l'éther diéthylique. La phase organique est évaporée et séchée pour obtenir à la fin le produit (f) sous forme de liquide jaune visqueux avec un rendement de 72,60 %.

III. Analyses spectroscopiques FTIR des dérivés β -CD synthétisés

Le spectre FTIR du CD (Fig.7) montre les pics caractéristiques des bandes de vibrations des liaisons O-H à 3306 cm^{-1} et celles de C-H à 2924 cm^{-1} . Les sommets des pics à 1650 , 1152 , 1022 et 851 cm^{-1} correspondent aux signaux des groupements; O-H, C-O, C-O-C appartenant respectivement aux unités de glucose et C-O-C de la jonction cyclique de la CD[40].

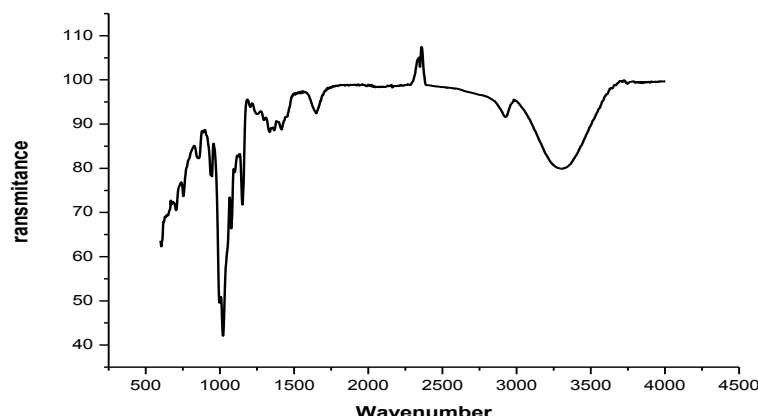


Fig.7 : Spectre FTIR de la β -CD (a).

III. 1. Spectre FTIR de per-6-iodo- β -CD (b)

Les spectres FTIR de la β -CD (rouge), et le produit (b), per-6-iodo- β -CD (noir), sont représentés sur la (Fig.8).

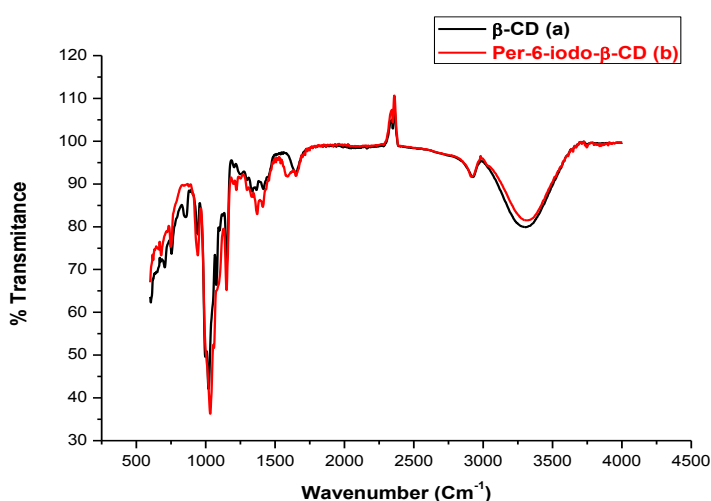


Fig.8 : Spectres FTIR de la β -CD et de son dérivé composé (b).

La superposition des deux spectres montre une diminution ($\Delta\delta = 16,15$) dans l'intensité d'absorption de la bande de vibration d'absorption des fonctions OH à 3306 cm^{-1} dans le cas du produit (b) ce qui est cohérent avec la substitution des fonctions alcools primaires par des fonctions d'iodes. Ces dernières sont malheureusement difficiles à mettre en évidence par spectroscopie IR, car d'après la littérature une fonction d'halogénure d'alkyl (RX) absorbe vers 450 cm^{-1} .

III.2. Spectre FTIR de per-6-thioethylamine- β -CD (c)

Les spectres FTIR du per-6-iodo- β -CD et β -CDSNH sont représentés en noir et rouge respectivement sur la (Fig.9).

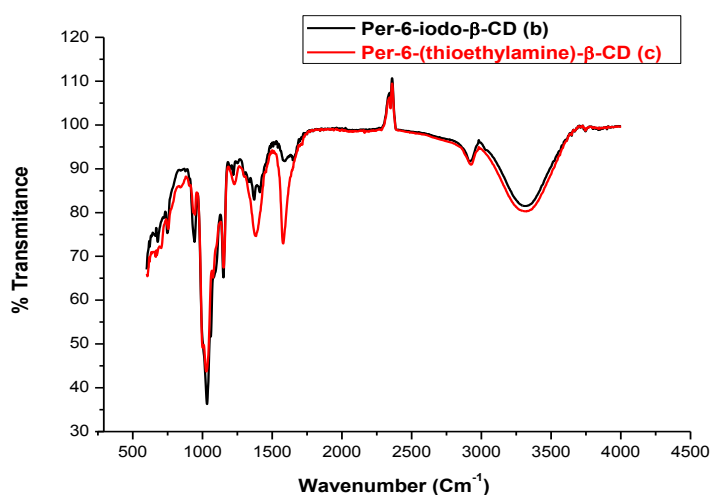


Fig.9 : Spectres FTIR des produits (b) et (c).

La superposition des deux spectres montre une légère augmentation ($\Delta\delta = 4,18$) de la bande d'absorption entre 3306 cm^{-1} attribuée au OH et qui peut chevaucher avec la bande d'élongation du groupement NH_2 . Par ailleurs, l'apparition de deux bandes intenses à 1579.03 cm^{-1} et à 1383.80 cm^{-1} est en cohérence avec le greffage du groupement thioéthylamine. En effet, la première bande d'intensité moyenne indique l'absorbance de la bande déformation de N-H et la deuxième bande d'intensité moyenne peut être associée à l'élongation de la liaison C-N. Néanmoins, la technique IR ne permet pas de déterminer le taux de greffage.

III.4. Spectre FTIR de per-6,2-O-hexyl- β -CD (f)

Les spectres FTIR de la β -CD (a) (rouge), et la per-6,2-hexyl- β -CD(f)(noir) sont représentés sur la (Fig.10). La comparaison des deux spectres montre une diminution considérable de la bande d'absorption entre 3306 cm^{-1} correspondant à la vibration des OH primaires et secondaires de la β -CD, ce qui est signe de disparition d'une partie de ces fonctions suite au greffage du groupement alkyle. D'autre part, il y a augmentation de la bande caractéristique aux élongations symétrique et asymétriques des liaisons CH_2 entre 2957.36 cm^{-1} et 2858.88 cm^{-1} dans le spectre du produit (f) par rapport à celui de la β -CD.

Chapitre II : Résultats et discussions

Ce résultat confirme également le greffage du groupement hexyle d'où la présence de nouveaux groupement CH_2 et intensification de leur bande d'absorption. Cette forte diminution de la bande des fonctions OH est probablement due à la substitution des OH primaire mais également secondaire. Cependant, le taux de greffage reste difficile à déterminer par IR.

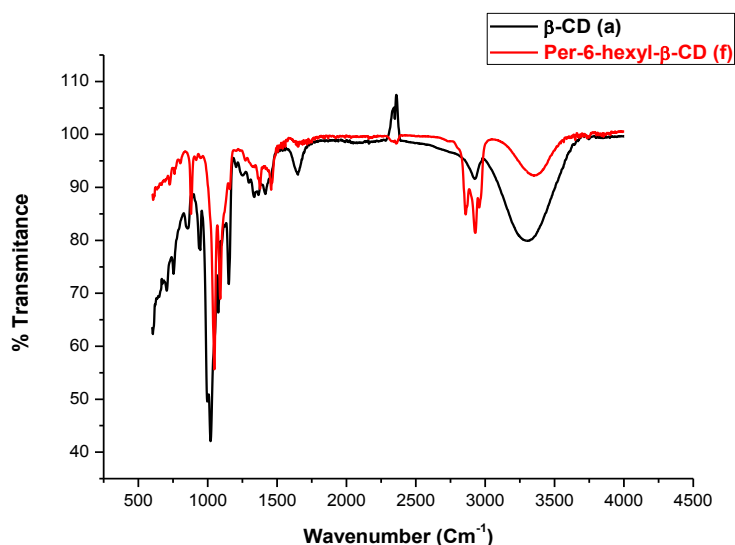


Fig.10 : Spectres FTIR des produits (a) et (f).

III.4 Spectre FTIR du greffon peptidique

La (Fig.11) montre la superposition des trois spectres correspondant à l'acide stéarique (noir), 1-thioethylamine (rouge) et le produit de couplage (e) en (bleu).

En comparant le spectre de 1-thioethyl-amine avec le greffon peptidique (e) nous pouvons constater que les deux bandes 3746.96 cm^{-1} et 3000 cm^{-1} propre à la fonction amine primaire se sont rétrécies en une seule bande suite à la disparition de cette fonction en faveur de la formation de la fonction NH amide. Aussi la comparaison du spectre du greffon peptidique avec celui de l'acide permet de voir l'apparition de fortes bandes à 2928 cm^{-1} et 2875.22 cm^{-1} correspondant aux vibrations des liaisons des CH_2 de la longue chaîne alkyle apporté par l'acide.

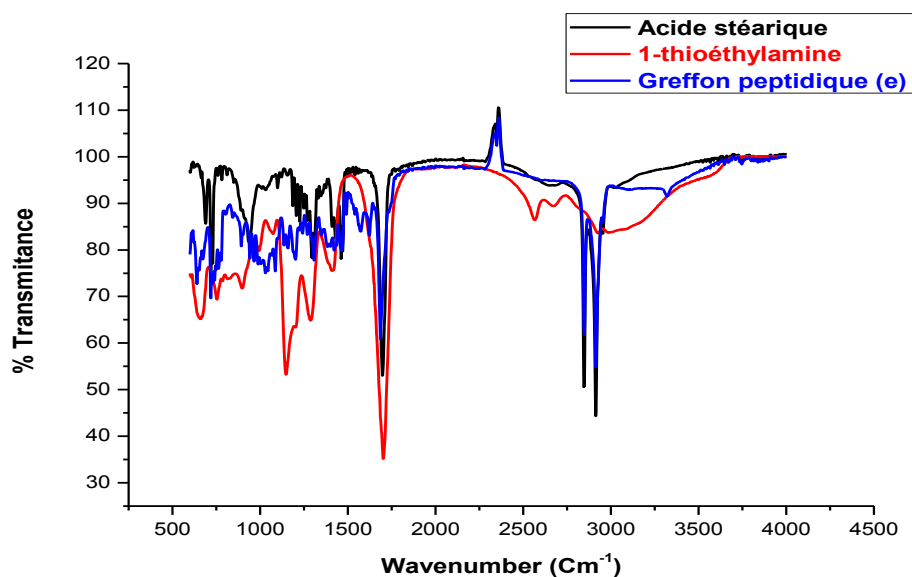


Fig.11 : Spectres FTIR de l'acide stéarique, 1-thioéthylamine et le produit (e).

IV. Complexation de β -cyclodextrine avec le Thymol

IV. 1. Thymol

Le 2-isopropyl-5-méthylphénol (IPMP) connu sous le nom **Thymol** (Fig.12) est un dérivé monoterpénoïde naturel du phénolde cymène, C₁₀H₁₄O, trouvé dans l'huile de thym et extrait de *Thymus vulgaris* [41] et divers autres types de plantes sous forme de substance cristalline blanche.

Il est connu comme un agent efficace contre les maladies microbiennes, présente une faible solubilité dans l'eau, et un fort goût amer / irritant et d'une capacité aromatique prononcée qui limitent son application dans les systèmes alimentaires. Ces caractéristiques physico-chimiques doivent être améliorées pour développer des préparations pharmaceutiques. En effet, l'encapsulation de Thymol par la CD peut aboutir à une augmentation considérable de sa solubilité et de sa stabilité, tout en conservant ou améliorant ses activités biologiques [42].

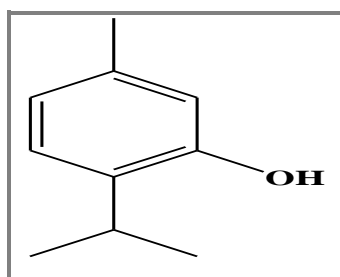


Fig.12 : Structure de Thymol.

IV. 2. Etude du complexe d'inclusion β -CD/TM en solution par spectrophotométrie UV-Visible

Les spectres UV des deux solutions mères β -CD et Thymol (TM) ainsi que celui du complexe formé en mélangeant 2 mL de chaque solution mère à 10^{-5} M ont été enregistrés entre 190 et 400 nm. Deux longueurs d'onde d'absorption maximales sont observées à $\lambda_{\max} = 200$ nm et $\lambda_{\max} = 275$ nm pour le Thymol et absence d'absorption pour la β -CD. La superposition des trois spectres (Fig.13) permet également, de voir une nette diminution de ces deux bandes maximales dans le cas du mélange des deux solutions β -CD et TM. Cet effet hypochrome peut être expliqué par la diminution de l'intensité d'absorption des groupements chromophores du TM suite à leur encapsulation par la cavité hydrophobe de la CD et par conséquent la formation du complexe β -CD/Thymol.

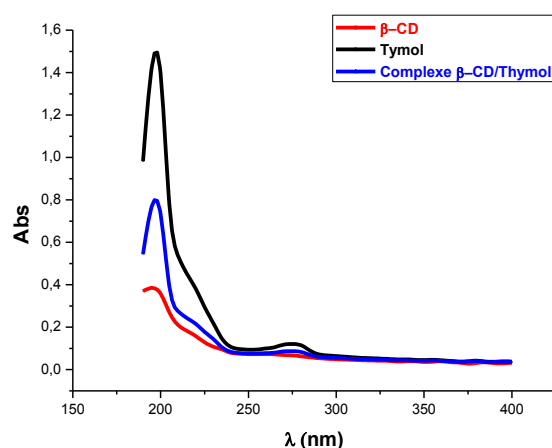


Fig.13 : Spectres d'absorption du thymol, β -CD et de leur complexe.

IV. 3. Détermination de la stœchiométrie du complexe β -CD/Thymol

La méthode de Job [43] permet de déterminer la formule d'un complexe en solution à un facteur près. Le principe consiste à préparer une série de mélanges en proportions variables de solutions équimolaires des deux entités susceptibles de se complexer et à en mesurer une propriété physique additive en se basant sur des données de spectroscopie d'absorption.

Dans notre cas, 11 tubes de proportions différentes sont préparés à partir des solutions mères précédentes β -CD et TM. Les proportions sont calculées suivant le (Tableau 2) pour un volume total final pour chaque tube égalant les 4 mL. Le paramètre X_i représente la fraction du TM dans le mélange dans chaque tube variant entre 0 à 1.

Chapitre II : Résultats et discussions

Ces tubes sont agités aux ultrasons pendant 30 min puis laisser au repos un certains temps afin que l'équilibre s'établisse. L'enregistrement de l'absorbance de chaque tube à $\lambda_{\max} = 200 \text{ nm}$ et $\lambda_{\max} = 275 \text{ nm}$ est ensuite effectué.

Tableau 2 : Absorbances UV du complexe β -CD/Thymol à différentes proportions à $\lambda_{\max}=275 \text{ nm}$.

N° Tubes	V β -CD (mL)	V Thymol (mL)	[β -CD] (M)	[Thymol] (M)	X_i	Abs
1	4	0	$1 \cdot 10^{-5}$	0	0	0,097
2	3,6	0,4	$9 \cdot 10^{-5}$	$1 \cdot 10^{-6}$	0,1	0,071
3	3,2	0,8	$8 \cdot 10^{-6}$	$2 \cdot 10^{-6}$	0,2	0,076
4	2,8	1,2	$7 \cdot 10^{-6}$	$3 \cdot 10^{-6}$	0,3	0,086
5	2,4	1,6	$6 \cdot 10^{-6}$	$4 \cdot 10^{-6}$	0,4	0,082
6	2	2	$5 \cdot 10^{-6}$	$5 \cdot 10^{-6}$	0,5	0,087
7	1,6	2,4	$4 \cdot 10^{-6}$	$6 \cdot 10^{-6}$	0,6	0,094
8	1,2	2,8	$3 \cdot 10^{-6}$	$7 \cdot 10^{-6}$	0,7	0,098
9	0,8	3,2	$2 \cdot 10^{-6}$	$8 \cdot 10^{-6}$	0,8	0,099
10	0,4	3,6	$1 \cdot 10^{-6}$	$9 \cdot 10^{-6}$	0,9	0,106
11	0	4	0	$1 \cdot 10^{-5}$	1	0,208

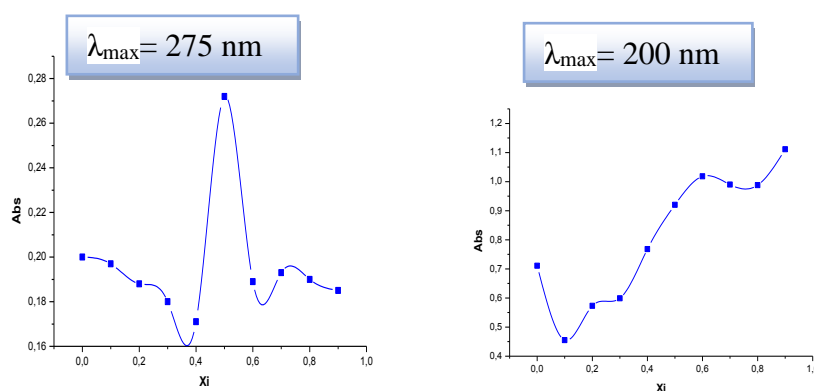


Fig.14 : Courbes de Job du complexe β -CD/TM aux deux longueurs d'onde maximales (a) , (b).

Chapitre II : Résultats et discussions

Selon la courbe de Job tracée, la longueur d'onde à 200 nm est inexploitable, ne permettant pas de mettre en évidence la formation du complexe. En revanche, la longueur d'onde $\lambda_{\max} = 275$ nm montre une absorption maximale pour la fraction de $X_i = 0,5$, ce qui correspond à la formation d'un complexe de stœchiométrie 1 :1. Ce résultat est bien en accord avec les travaux effectués dans ce domaine [44, 45]. Il faut noter que l'étude des complexes qui suit va être réalisée à 275 nm car c'est la bande d'absorption caractéristique du Thymol indiqué dans la littérature [46].

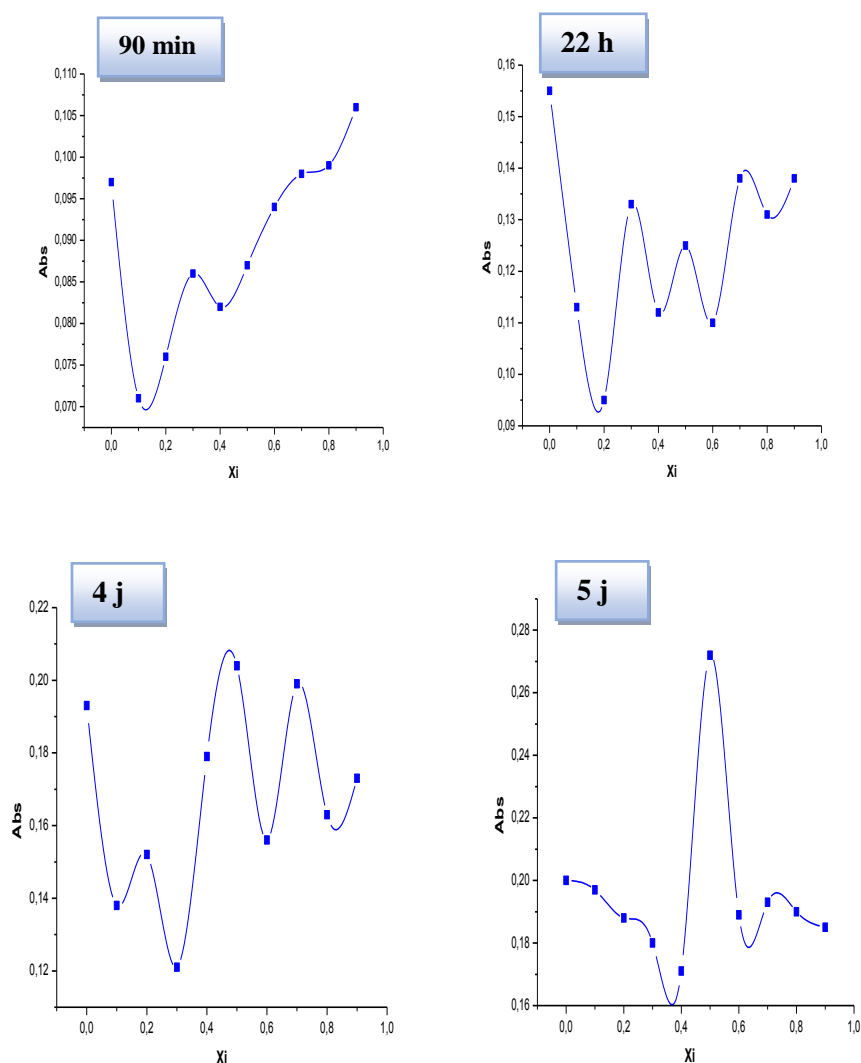


Fig.15 : Courbes de job du complexe β -CD/TM à différents temps à $\lambda_{\max} = 275$ nm.

Afin de voir la stabilité de formation du complexe β -CD/TM, des courbes de Job ont été réalisées en variant le temps de repos des complexes formés comme le montre la (Fig.15).

Chapitre II : Résultats et discussions

Ces spectres montrent qu'il y a formation d'un complexe 1 :1 au bout de 5 jours et présence d'un équilibre dynamique entre des complexes de stœchiométries variables.

IV. 4. Détermination de la constante du complexe β-CD/Thymol

La méthode Benesi-Hildebrand (BH) [47] est une approche largement utilisée pour déterminer les constantes de stœchiométrie et d'équilibre des interactions non liées, en particulier les interactions de type 1 :1 et 1 :2 par spectrophotométrie UV-Visible.

L'équation de Benesi-Hildebrand (eq.1) permet de rapporter $\frac{1}{\Delta A}$ en fonction de $\frac{1}{[\beta CD]}$

$$\frac{1}{\Delta A} = \frac{1}{[PA] \times K \times \Delta \epsilon \times [\beta CD]} + \frac{1}{[PA] \times \Delta \epsilon} \quad \dots\dots (eq.1)$$

ΔA : variation d'absorbance avant et après formation du complexe.

$\Delta \epsilon$: variation du coefficient d'extinction du principe actif

[PA] : concentration du principe actif en l'occurrence le Thymol.

[βCD] : concentration de β-CD.

K_a : constante de formation du complexe.

Tableau 3 : Absorbances du complexe β-CD /TM à différentes concentrations de β-CD.

V β-CD (mL)	V Thymol (mL)	[β-CD] (M)	[Thymol] (M)	A [Complexe]	1/ [β-CD]	1/ΔA
0	4	0	1.10 ⁻⁴	0,243	∞	∞
2	2	1.10 ⁻⁵	5.10 ⁻⁵	0,128	100000	8,695
2	2	3.10 ⁻⁶	5.10 ⁻⁵	0,129	333333,33	8,771
2	2	1.10 ⁻⁶	5.10 ⁻⁵	0,131	1000000	8,928

En rapportant les données du (Tableau 3) pour tracer la courbe selon l'eq1, on obtient une droite (Fig.16). La pente de cette droite correspond à la valeur **2,53727.10⁻⁷** et l'ordonnée à l'origine à la valeur **8,67678**.

Ainsi, les calculs suivants permettent de déterminer la K_a du complexe de β-CD/TM :

Sachant que $[PA] = [Thymol] = 5.10^{-5} M$.

Chapitre II : Résultats et discussions

$$\Delta\varepsilon = \frac{1}{[\text{PA}] \times b} = \frac{1}{5.10^{-5} \times 8,67678} = 2305,00$$

La constante de formation du complexe peut être déduite à partir de la formule suivante :

$$Ka = \frac{1}{[\text{Thymol}] \times \Delta\varepsilon \times tg\alpha} = \frac{1}{5.10^{-5} \times 2305,00 \times 2,53727 \cdot 10^{-7}}$$

$$K a = 342,03 \text{ M}^{-1}$$

Beaucoup de travaux d'actualités [44, 45], sont réalisés dans la complexation de Thymol avec β -CD mais sans donner une valeur de la constante du complexe.

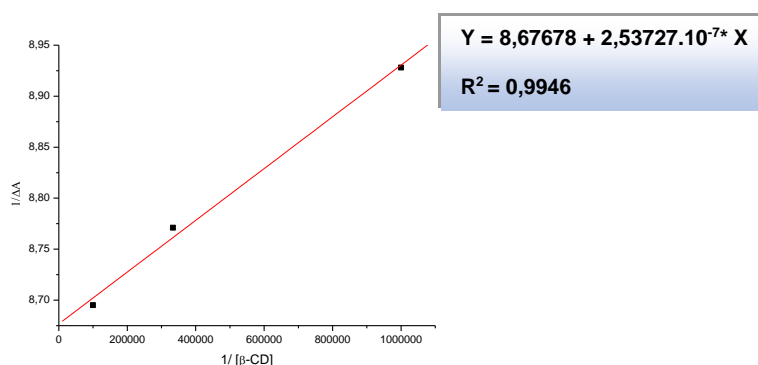


Fig.16 : Courbe de Benesi-Hildebrand du complexe β -CD/Thymol.

IV. 5. Etude du complexe d'inclusion β -CDSNH/TM en solution par spectrophotométrie UV-Visible

La préparation pré-optimisée d'un complexe per-6-thio-ethyl-amine- β -CD/Thymol a été réalisée en remplaçant β -CD par son dérivé β -CDSNH, composé (c) en suivant le même protocole précédent. Les spectres UV des deux solutions mères à 10^{-5} M ainsi que celui du complexe formé en mélangeant 2 mL de chaque solution mère ont été enregistrés entre 190 et 400 nm (Fig.17). Cette analyse montre l'absence d'absorption pour le dérivé β -CDSNH. Cependant, la superposition des trois spectres permet de noter un léger effet hypochrome de l'intensité d'absorption de la bande à 275 nm.

Chapitre II : Résultats et discussions

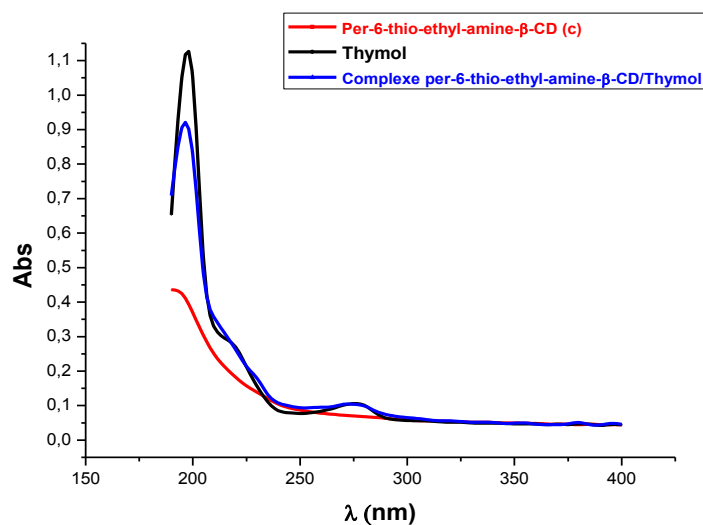


Fig.17 : Spectres d'absorption du Thymol, β -CDSNH et de leur complexe.

En se basant sur le même protocole précédant pour déterminer la stœchiométrie du complexe par la méthode de Job. Ainsi, 11 tubes de proportions différentes en solution TM et solution β -CDSNH sont préparés (Tableau 2), en remplaçant β -CD par β -CDSNH. Les résultats présentés sur la (Fig.18) montrent la formation d'un complexe de type 1 :1 au bout de 90 min en équilibre dynamique avec d'autres complexes en augmentant le temps à 5 j. Ces résultats montrent également la formation de complexe plus rapide avec la molécule β -CDSNH par rapport à la β -CD.

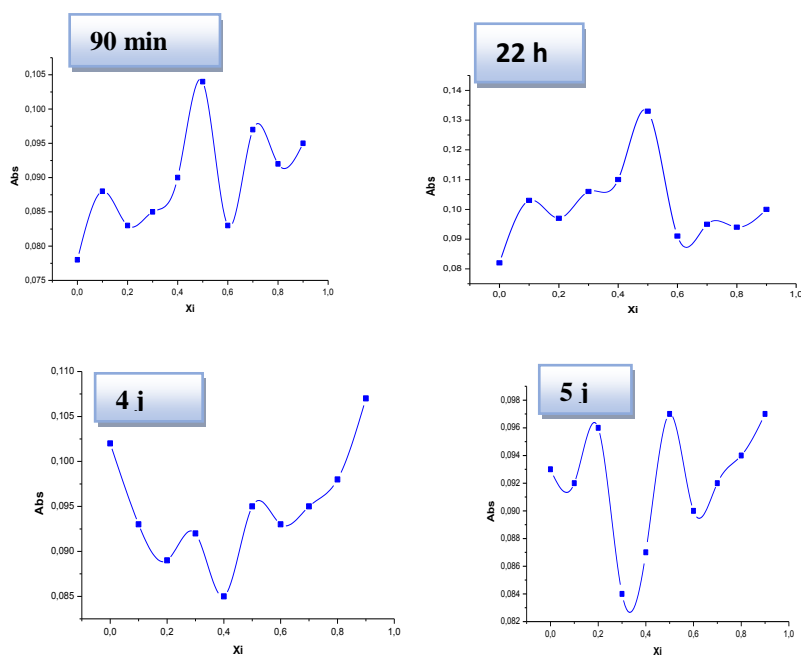


Fig.18: Courbes de Job du complexe β -CDSNH/TM à différents temps à $\lambda_{\max} = 275$ nm.

V. Préparation de complexes solides

V. 1. Complexe par co-précipitation

Le complexe β -CD/Thymol a été préparé avec un rapport équimolaire (1 :1) de β -CD et de TM par l'utilisation de co-solvant tel que l'éthanol pour aider à la dissolution [45].

Une quantité β -CD est dissoute dans l'eau et chauffée à 55 °C avant l'ajout de la quantité appropriée de Thymol dissoute dans l'éthanol. Après 4 heures d'agitation la solution est refroidie et maintenue 4 °C, un précipité blanc apparaît après 12 heures. Ce dernier recueilli par filtration puis séché pendant 5 jours à température ambiante.

V. 2. Complexe physique

Le mélange physique β -CD-TM est aussi préparé dans un rapport équimolaire et obtenu par une simple dispersion et broyage du TM dans β -CD dans un mortier en agate.

V. 3. Détermination de la quantité de Thymol encapsulé

➤ Rendement du complexe

Le rendement du complexe β -CD/TM formé, exprimé en pourcentage en poids, est le rapport de la masse du complexe obtenu sur la masse théorique qui est la somme des masses TM et β -CD utilisées initialement. Un rendement de 80 % a été obtenu. Ce rendement est très proche de celui trouvé par les auteurs El Nasir et al. [45].

➤ Efficacité d'inclusion

Le rendement de la complexation ou efficacité d'inclusion (EI) est défini par le rapport de la quantité de PA déterminée par extraction sur la quantité initiale.

$$EI(\%) = \left(\frac{m_{PA\text{ extrait}}}{m_{PA\text{ initial}}} \right) \times 100 \dots \dots \text{(eq.2)}$$

$m_{PA\text{ extrait}}$: masse de principe actif extraite

$m_{PA\text{ initial}}$: masse de principe actif initial

Afin de déterminer l'efficacité d'inclusion (EI), la quantité du Thymol encapsulé par la CD est déterminée par la technique d'extraction dans l'éthanol. Pour cela, une courbe d'étalonnage de TM a été préalablement réalisée dans l'éthanol à $\lambda_{\text{max}} = 275 \text{ nm}$ (Fig.19 (b))

Chapitre II : Résultats et discussions

après avoir réalisé le spectre d'absorption de TM dans ce milieu (Fig.19 (a)). L'analyse quantitative du TM extrait est basée sur la loi de Beer-Lambert ;

$$A = \epsilon LC$$

A : absorbance de la solution de Thymol

L : longueur de la cuve en quartz (1 cm)

ϵ : coefficient d'extinction

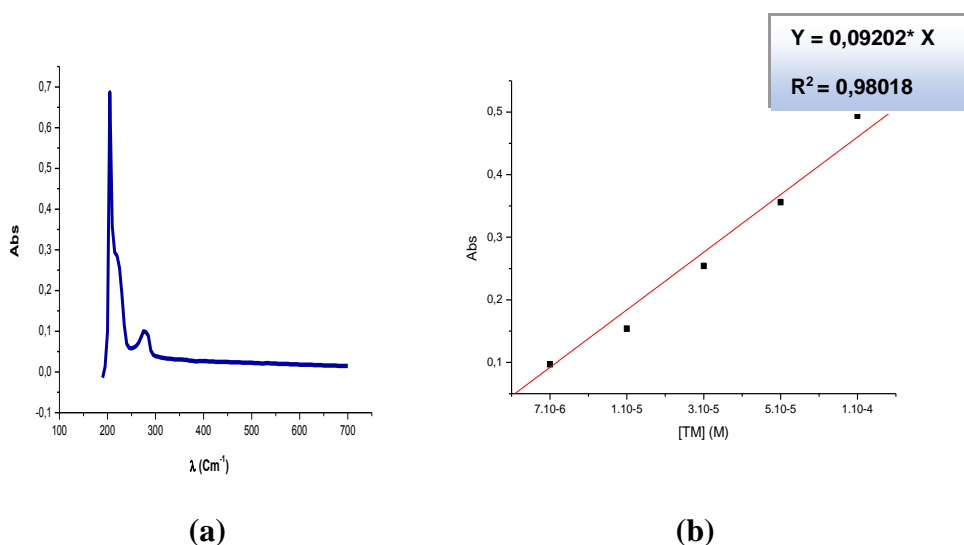


Fig.19 :(a) Spectre d'absorption du TM dans l'éthanol, (b) courbe d'étalonnage de TM dans l'éthanol à $\lambda_{\max} = 275$ nm.

Tableau 4 : Valeurs expérimentales du maximum et coefficient d'extinction molaire du TM.

Milieu	λ_{\max} (nm)	ϵ (L.cm ⁻¹ .mol ⁻¹)
Ethanol	275	9202

Pour réaliser l'extraction du TM, 40 mg du complexe solide β -CD/TM est mise dans 25 mL d'éthanol dans un ballon bien fermé sous agitation. Après 2 heures, le mélange est filtré et le filtrat contenant le TM libéré est analysé, après dilution, par UV-Visible à $\lambda_{\max} = 275$ nm.

Ainsi, en utilisant l'équation de la courbe d'étalonnage (Fig.19(b)) : $y = 0,09202 x$

On trouve une concentration égale à 78.10^{-5} M après multiplication par le facteur de dilution.

L'équation 2 permet donc, de calculer une efficacité d'inclusion de **EI % = 63 %**.

Ce pourcentage est inférieur à celui trouvé par el Nassiri et al.[45] (99 %) ou de Dou et al.[48] (73 %) cette différence dans notre cas peut être due à la grande volatilité de Thymol pendant la synthèse du complexe.

V. 4. Caractérisation des complexes solides par diffraction des rayons X

L'analyse par diffraction de rayons X du complexe solide β -CD/TM et le mélange physique (Fig.20) entre 2 et 60 ° montre la présence de 23 pics pour le complexe et 31 pics pour le mélange physique. Dans le premier, les pics enregistrés sont décalés par rapport à ceux de β -CD ou le TM. En revanche, dans le mélange physique, il y a superposition de l'ensemble des pics de TM et β -CD ce qui indique qu'il n'a pas eu lieu d'interaction entre les deux espèces ce qui est en accord avec les résultats de Dou et al. [48]. L'ensemble des pics sont donnés dans des tableaux dans l'annexe.

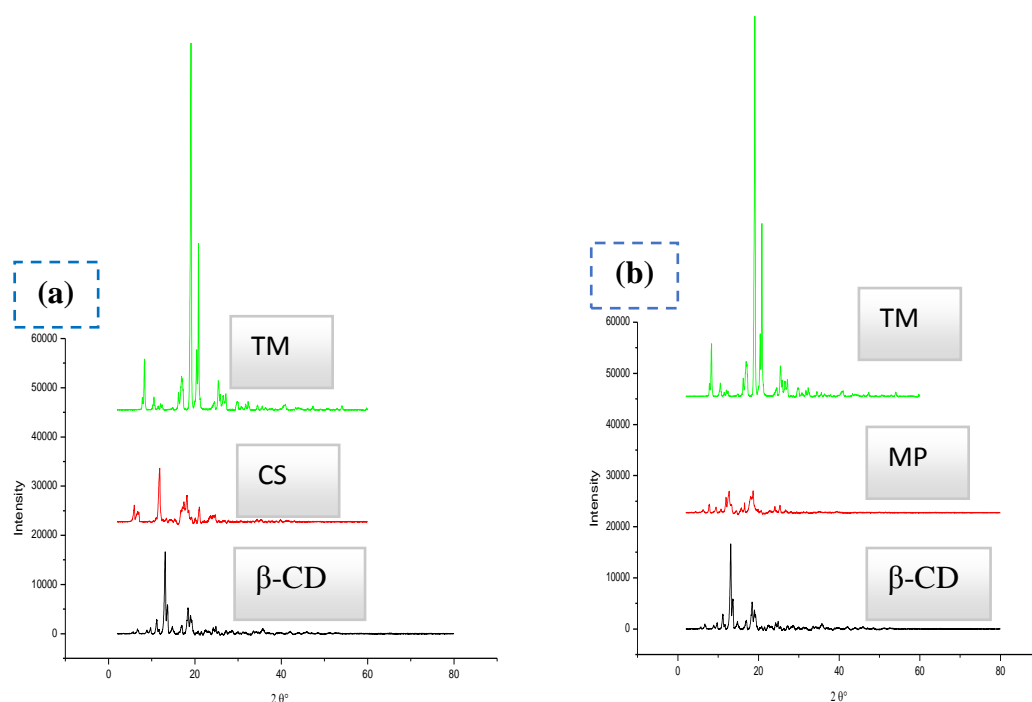


Fig.20 : Spectres DRX : (a) TM, β -CD et complexe β -CD/TM (CS),
(b) TM, β -CD et le mélange physique (MP).

V.5. Complexation par co-précipitation de β -CDSNH (c) et Thymol

Nous avons poursuivi le même protocole décrit précédemment, pour préparer le complexe solide avec la molécule hôte β -CDSNH. Mais, après avoir laissé le mélange sous agitation à 55 °C pendant 4 heures puis refroidissement, aucun précipité ne s'est formé.

Chapitre II : Résultats et discussions

Nous avons procédé à une autre méthode de complexation qui est le pétrissage (Kneading method) [46]. Le TM est solubilisé dans très peu d'éthanol avant d'ajouter une quantité équimolaire en β -CDSNH, l'ensemble est pétri dans un mortier en agate pendant 20 min jusqu'à obtention d'une pâte (Fig.1 dans Annexe).

Les résultats DRX sont donnés en Annexe, ils montrent que la cristallinité de la molécule β -CDSNH a diminué considérablement avec présence de trois pics seulement (Fig.2 dans Annexe). Dans le spectre DRX du complexe il y a présence de trois pics également avec un décalage par rapport au spectre de β -CDSNH seule (Fig.3 dans Annexe).

VI. Conclusion

Les résultats obtenus à partir de ce travail sont satisfaisants, très prometteurs et nécessite plus de caractérisation et d'explorations.

I. Matériels et méthodes

I.1. Caractéristiques des produits utilisés

Les solvants et les réactifs des réactions proviennent des sociétés Sigma-Aldrich et Biochem Chemopharma (France).

Le (Tableau 1) présente quelques caractéristiques des solvants utilisés dans les différentes étapes de synthèses.

Tableau 1 : Caractéristiques des solvants utilisés.

Solvants	Densité à 25 °C (g/L)	Point d'ébullition (°C)	Masse molaire (g/mol)
DMF	0,950	153	73,09
Méthanol	0,792	64,7	32,04
Ethanol	0,789	78,37	46,07
DCM	1,330	39,5	84,93
DMSO	1,100	190,85	78,13
Acétonitrile	0,786	82	41,05
Diethyl ether	1,714	34,6	74,12
Hexane	0,655	68	86,18
Acétone	0,784	56	58,08
Chlorofrome	1,492	61	119,38
THF	0,889	66	72,10

Le (Tableau 2) présente quelques caractéristiques des produits utilisés dans les différentes étapes de synthèses.

Tableau 2 : Caractéristiques des produits utilisés dans les synthèses.

Réactifs	Point d'ébullition (°C)	Masse molaire (g/mol)
β -CD	18,5	1135
Thymol	232,9	150,22
HS(CH ₂) ₂ NH ₂	-	77
Acide stéarique	361	284,48
C ₆ H ₁₃ Br	154	164
DCC	122	206,32
Ph ₃ P	377	262,28
NaOH	1388	40
I ₂	184,2	253,81

II.2. Caractérisation de la β -CD et des produits synthétisés

II.2.1. Spectrophotométrie UV-Visible

Les analyses UV-Visible, réalisées lors de cette étude ont été effectuées au laboratoire TOXICOMED sur un spectrophotomètre « Optizen View UV ».

II.2.2. Chromatographie

Chromatographie sur Couche Mince (CCM), réalisée sur des plaques d'Aluminium recouvertes de gel de silice 60 F₂₅₄. (Epaisseur 0,2 mm, Merck, Allemagne). Les composés ont été révélés par I₂.

II.2.3. Température de fusion

Les températures de fusion (T_f) ont été effectuées au laboratoire COSNA, elles ont été mesurées sur un appareil Banc Kofler.

II.2.4. Caractérisation par spectroscopie infrarouge

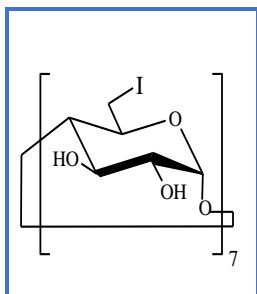
Les analyses spectroscopie infrarouge (FTIR) ont été effectuées au laboratoire LRM de faculté des sciences sur un spectromètre « Agilent Technologie Carry 600 ».

II.2.5. Caractérisation par diffraction de rayons X

Les analyses cristallographiques par Diffraction de Rayons X (DRX) ont été effectuées sur un appareil type (RigaKuminiFlex 600) de la faculté des sciences.

III. Protocoles de Synthèses

III.1. Synthèse de per-6-iodo- β -CD (b)



Mettre 2,2 g de la triphénylphosphine (Ph_3P) et 2,1 g de I_2 dans un ballon tricol surmonté d'un réfrigèrent, ajouter 0,450 g de β -CD dissout dans 7,75 mL de diméthylformamide (DMF), mettre le mélange sous agitation à 80 °C pendant 17 heures de reflux. Le mélange réactionnel obtenu est refroidi puis traité, en ajoutant goutte à goutte la solution de méthalonate de sodium (1 M) pour ajuster le pH à 10-11 avec refroidissement simultané sous agitation pendant 30 min. Laisser le mélange réactionnel à température ambiante. Précipiter le produit dans un mélange d'eau froide et méthanol glacés. Recueillir le précipité par filtration, ce dernier est séché à l'étuve à 80 °C pendant 1 jour. Le produit final est sous forme d'une poudre blanche.

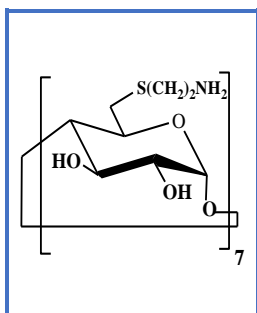
Formule brute : $\text{C}_{42}\text{H}_{69}\text{O}_{34}\text{I}_7$; **MM** = 1905 g/mol ; **Rdt** : (0,625 g, 83 %) ;

CCM: l'éluant : (acétonitrile/dichlorométhane : 5/5) ; **révélateur :** I_2 ; **Rf** : 0,6

Point de fusion : 235 °C.

FTIR (cm^{-1}) : 3322,299 (OH) ; 2915,368 (CH_2) asymétrique du carbone 6 ; 1653,22 (O-H)déformation ; 1152 (C-O) ; 1022 (C-O-C) ; 851 (C-O-C) de la jonction cyclique de la CD.

III.2. Synthèse de per-6-thioethylamine- β -CD (c)



Dans un ballon, mettre 0,142 g de thioethylamine ($\text{HS}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$) et 4mL de méthanol (MeOH) ajouter 4,381 mL de solution de méthalonate de sodium (MeNaO), le mélange est mis sous agitation à température ambiante pendant 2 heures. Après évaporation du solvant, le mélange est mis dans 2 mL de DMF et sous barbotage d'azote pendant 30min. Ensuite, additionner goutte à goutte 0,250 g de le produit (b) dissout dans 12 mL de diméthylformamide (DMF), le milieu réactionnel est maintenue sous agitation pendant 48 heures à 70 °C de reflux. La réaction est stoppée avec 30 mL d'acétone le précipité formé est

recueilli par filtration, ce dernier est séché à l'étuve à 60 °C pendant 2 jours. L'obtention du composé sous forme d'une poudre blanche est purifié dans l'éthanol à pH = 10-11.

Formule brute : $C_{56}H_{105}N_7O_{28}S_7$; **MM** = 1548 g/mol ; **Rdt** : (0,1874 g, 0,121 mmol, 92 %) ;

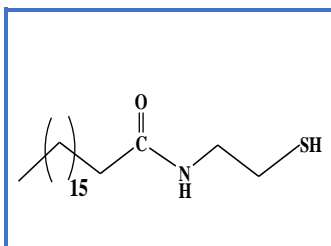
CCM : l'éluant : (acétonitrile/méthanol : 5/5) ; **révélateur** : I_2 ; **Rf** : 0,38

Point de fusion : 218 °C.

FTIR (cm^{-1}) : 3318,042 (OH) ; 2925,212 (CH_2) asymétrique du carbone 6 ; 1579,030 (N-H) déformation dans le plan ; 1383,807 (C-N).

III.3. Synthèse de per-6-thiopeptide- β -CD (d)

1^{ère} étape : Synthèse de greffon peptidique (e)



Dans un ballon monocol, mettre 0,250 g de thioethylamine ($SH(CH_2)_2NH_2$), additionner 0,725 g de dicyclohexylcarbodiimide (DCC) et 0,91 g d'acide stéarique, dissout le tout dans 45 mL de dichlorométhane (DCM). L'agitation est ensuite maintenue pendant 24 heures à température ambiante. Une fois celle-ci terminée, la dicyclohexylurée (DCU) formée est éliminée par une simple filtration, le solvant est évaporé à 40 °C à l'aide d'un évaporateur rotatif est récupéré sous forme d'une poudre blanche, ce dernier est séché à l'étuve pendant un certain temps.

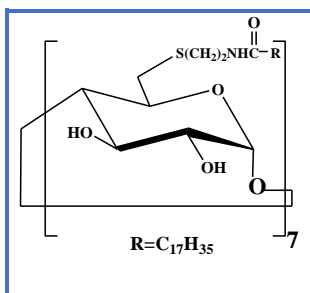
Formule brute : $C_{20}H_{41}NOS$; **MM** = 343 g/mol ; **Rdt** : (1,0707 g, 3,1215 mmol, 97 %) ;

CCM : l'éluant : (dichlorométhane/chloroforme : 9/1) ; **révélateur** : I_2 ; **Rf** : 0,46

Point de fusion : 52 °C

FTIR (cm^{-1}) : 3746,964-3320,488 cm^{-1} ; N-H (amide) ; 1658,716 cm^{-1} ; C=O (amide) ; 2847,959-2915,159 cm^{-1} (CH_2).

2^{ème} étape : Synthèse de per-6-thiopeptide- β -CD (d)

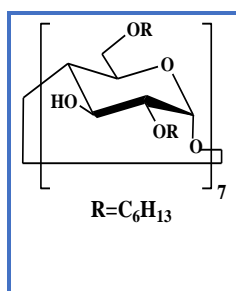


Dans un ballon tricol, mettre 0,6 g de greffon peptidique dissout dans 3 mL de diméthylformamide (DMF), ajouter 4,21 mL de la solution de méthalonate de sodium (1 M). Laisser le mélange réagir pendant 4 heures à température ambiante. Une fois celle-ci terminée, le mélange est mis sous azote dans 5 mL de diméthylformamide (DMF).

Ensuite, on additionne goutte à goutte 0,080 g de produit **(b)** dissout dans 3 mL de diméthylformamide (DMF), le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant 5 jours à 70 °C, ensuite on ajoute 10 mL de tétrahydrofurane (THF) et on laisse réagir pendant 2 heures. La réaction est arrêtée et le produit est extrait au chloroforme. Un très faible rendement est obtenu.

Rendement : 5 %.

III.4. Synthèse de per-6,2-O-hexyl- β -CD (f)



Dans un ballon tricol, mettre 9,8 mL de DMSO et 0,4 g de NaOH en poudre, ajouter 0,4 g de β -CD et 1,61 g de $C_6H_{13}Br$, la réaction est maintenue sous agitation pendant 3 jours à température ambiante sous atmosphère contrôlée d'azote. Après avoir laissé le mélange réagir pendant 3 jours, on additionne 0,2 g de NaOH et 0,808 g de $C_6H_{13}Br$.

La réaction est stoppée après 5 jours par addition de l'eau distillée. La phase organique est lavé 3 fois avec le diéthyl ether. Evaporer le solvant à 50 °C à l'aide d'un évaporateur rotatif. Le produit est obtenu sous forme d'un liquide jaune visqueux.

Formule brute : $C_{84}H_{154}O_{35}$; **MM** = 1723 g/mol ; **Rdt** : (0,440 g, 0,255 mmol, 72,6 %) ;

CCM : l'éluant : (acétonitrile/méthanol : 5/5) ; **révélateur** : I_2 ; **Rf** : 0,6

FTIR (cm^{-1}) : 3355,025 (OH) ; 2957,367 (CH_2) ; 1047,004 (C-O-C) ; 680,454 (CH_2) déformation dans le plan.

IV. Complexation de β -cyclodextrine avec le Thymol

IV.1. Complexe d'inclusion β -CD/Thymol

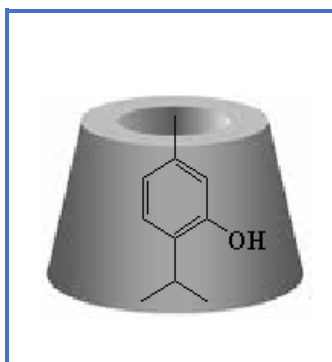
Nous avons préparés deux solutions mères équimolaires de 10^{-5} M pour les deux molécules la β -CD et le Thymol. La solubilisation du Thymol se fait à 30 °C pour avoir une solution homogène. Nous avons préparé dans des tubes à essais une série de solutions à partir des solutions mères de β -CD et de Thymol pour atteindre un volume total constant de 4 mL avec un prélèvement précis, les tubes à essais ont été scellés par des bouchons et du parafilm pour éviter la volatilité du Thymol. Mettre 30 min dans l'ultrason. Pour chaque solution préparée, un spectre UV-Visible est enregistré entre 190 et 400 nm. Les absorbances ont été enregistrées à $\lambda_{max} = 275$ nm et $\lambda_{max} = 200$ nm en fonction de l'absorbance afin de tracer la courbe de Job du complexe β -CD/Thymol.

Afin de déterminer la constante de formation (K_a) du complexe β -CD/Thymol par la méthode de benesi-Hildeberand, nous avons préparé deux solutions mères équimolaires de β -CD et le Thymol avec des concentrations de 10^{-4} M, à partir de ses solutions mères on a préparé une série de mélange β -CD et Thymol dans des tubes à essais avec un prélèvement précis à l'aide d'une pipette jaugée pour atteindre le volume de 4 mL, en gardant la concentration du Thymol constante et la concentration de β -CD allant de 10^{-5} M, 8.10^{-6} M, 1.10^{-6} M, après avoir laisser s'établir l'équilibre de la complexation, nous avons fait passer les solutions dans l'UV-Visible à $\lambda_{\max} = 275$ nm afin de tracer l'inverse de la variation de l'absorbance ($1/\Delta A$) en fonction de l'inverse de la concentration de la β -CD ($1/[\beta\text{-CD}]$).

IV.2. Complexe d'inclusion β -CDSNH (c)/Thymol

Pour la préparation du complexe β -CDSNH/Thymol, nous avons poursuivi le même protocole décrit précédemment pour le complexe β -CD/Thymol en remplaçant à chaque fois la β -CD par le dérivé β -CDSNH.

IV.3. Complexation par co-précipitation de β -CD



Le complexe solide β -CD/Thymol a été préparé par la méthode de co-précipitation. Dans un ballon monocol, 0,300 g β -CD a été désoute dans 2 mL d'eau distillée, et 0,0397 g du Thymol dissout dans une goutte d'éthanol est ajouté. L'agitation est maintenue pendant 4 heures à 55 °C. La réaction est refroidi doucement puis mise dans le réfrigérateur à 4 °C pendant 12 heures. Après ce temps nous avons remarqué formation d'un précipité blanc qui est filtré par une simple filtartion et séché pendant 5 jours à température ambiante.

Rendement : (0,27 g, 80 %).

➤ Extraction du Thymol

40 mg du complexe solide β -CD/Thymol a été placé dans un ballon monocol, 25 mL d'éthanol a été ajouté. Le ballon a été scellé et le mélange est mis sous agitation pendant 2 heures à température ambiante. Le solide blanc obtenu est filtré. Le filtrat riche en Thymol libéré a été dilué avec l'éthanol et le spectre Thymol dans l'éthanol a été identifié avec une longueur d'onde d'absorption maximale (λ_{\max}) à 275 nm.

IV.4. Complexation par co-précipitation de β -CDSNH (c)

Nous avons poursuivie le même protocole décrit précédemment, dans un ballon monocol, 0,1g de produit β -CDSNH (c) est solubilisé dans 2 mL de l'eau distillée, ajouter 0,0098 g du Thymol solubilisé dans quelques gouttes d'éthanol. Après avoir laisser mélange sous agitation à 55 °C pendant 4 heures puis refroidi, aucun précipité ne s'est formé. Le produit est resté sous forme d'un liquide jaune.

Conclusion générale

Dans le cadre de ce travail nous avons entrepris la modification de la β -CD native, une macromolécule possédant 21 fonctions alcools de classe et réactivité différentes. L'objectif était d'effectuer une stratégie de modification directe sans passer par des étapes de protections/déprotections nécessitant plus de réactifs ou étape de purification. Ainsi, la synthèse de β -CD substituée par des fonctions iode en face primaire a été réalisée avec un haut rendement de 83 %. Cet intermédiaire favorisant la modification nucléophile a conduit à un dérivé β -CDSNH avec un haut rendement de 92 %, une cyclodextrine portant des groupements amine en face primaire très hydrophile. Ce même intermédiaire iodé a été mis en réaction avec un greffon peptidique synthétisé, préalablement, avec un rendement de 97 % afin de substituer les groupements iode par ce greffon. La réaction a donné un très faible rendement ce qui demande de revoir son protocole de synthèse.

D'autre part, la β -CD a été directement utilisée en présence de base forte pour greffer des groupements alkyle de six carbones sur la face primaire et secondaire afin d'apporter à la β -CD plus de caractère hydrophobe. Le rendement de cette réaction est de 72.6 %.

Les modifications de β -CD sont importantes afin de modifier la balance hydrophile /hydrophobe de cette dernière. Les dérivés obtenus ont été caractérisés par FTIR.

Le deuxième volet de ce travail consistait à étudier la complexation de β -CD et β -CDSNH avec le Thymol, un dérivé monoterpénoïde naturel du phénolde cymène. Ce principe actif est doté de propriétés anti septiques, antibactériennes.

Cette étude a été réalisée en utilisant la technique de spectrophotométrie UV-Visible. Des complexes de type 1 :1 ont été obtenus avec les deux molécules hôtes β -CD et β -CDSNH.

La comparaison de la formation du complexe β -CDSNH /Thymol et β -CD/Thymol montre que le premier complexe est plus stable après 5 jours et se forme plus rapidement que le complexe avec la molécule β -CD.

Ce résultat est très encourageant mais nécessite plus d'investigations pour confirmer ces premières observations.

Le calcul de la constante d'association du complexe a été également établi pour le complexe β -CD/TM et a donné une valeur de 342 M^{-1} .

Par la méthode de co-précipitation, un complexe solide β -CD/TM formé par co-précipitation a été obtenu avec un haut rendement de 83 %, valeur très proche de celle de la littérature.

Conclusion générale

L'extraction du Thymol encapsulé par β -CD a été réalisé également ce qui a permis le calcul d'un taux d'encapsulation de l'ordre de 63 %, inférieur à celui trouvé dans la littérature mais peut à priori être amélioré en travaillant dans un montage plus adapté afin d'éviter la perte due à la volatilité de ce principe actif.

enfin, une caractérisation du complexe solide β -CD/TM et le mélange physique par diffraction de rayon X a permis de constater que le mélange physique ne permet pas l'interaction entre la cyclodextrine et le Thymol à l'inverse du complexe.

Beaucoup de tests ont été réalisés avec la nouvelle molécule obtenu la β -CDSNH, mais nécessite plus de caractérisation pour avoir des résultats concluants.

Le travail réalisé ouvre plusieurs perspectives de recherche notamment dans l'étude de l'activité antibactérienne et antifongique du complexe β -CD/TM mais aussi pour le nouveau complexe β -CDSNH/TM. Egalement, l'étude du complexe à partir des autres dérivés cyclodextrines obtenus.

Références Bibliographiques

Références bibliographiques

1. Villiers, A., *Sur la fermentation de la fécule par l'action du ferment butyrique*. Compt. Rend. Acad. Sci, 1891. **112**: p. 536-538.
2. Schardinger, F., *Acetongärung*. Wien. Klin. Wochenschr, 1904. **17**: p. 207-209.
3. Pringsheim, H., *A Comprehensive Survey of Starch Chemistry*. Chemical Catalog Co., Inc., New York, NY, 1928.
4. Freudenberg, K. and M. Meyer-Delius, *Über die Schardinger-Dextrine aus Stärke*. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series), 1938. **71**(8): p. 1596-1600.
5. Freudenberg, K., F. Cramer, and H. Plieninger, *Verfahren zur Herstellung von Einschlussverbindungen physiologisch wirksamer organischer Verbindungen*. German Pat, 1953. **895**: p. 769.
6. French, D., *The schardinger dextrans*, in *Advances in carbohydrate chemistry*. 1957, Elsevier. p. 189-260.
7. Szejtli, J., *Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry*. Chemical reviews, 1998. **98**(5): p. 1743-1754.
8. CRINI, G., M. MORCELLET, and N. MORIN, *Quelques applications des complexes d'inclusion cyclodextrine/substrat*. L'Actualité chimique, 2001(11): p. 18-25.
9. Saenger, W., *Inclusion Compounds, Vol. 2*, edited by JL Atwood, KE Davies and DD MacNicol. 1984, London: Academic Press.
10. French, D., et al., *Studies on the Schardinger dextrans. The preparation and solubility characteristics of alpha, beta and gamma dextrans*. Journal of the American Chemical Society, 1949. **71**(1): p. 353-356.
11. Szente, L. and J. Szejtli, *Molecular encapsulation of natural and synthetic coffee flavor with β -cyclodextrin*. Journal of Food Science, 1986. **51**(4): p. 1024-1027.
12. Muñoz-Botella, S., B. Del Castillo, and M. Martyn, *Cyclodextrin properties and applications of inclusion complex formation*. Ars Pharm, 1995. **36**(2): p. 187-198.
13. Yang, R., et al., *Inclusion complex of GA-13315 with cyclodextrins: Preparation, characterization, inclusion mode and properties*. Carbohydrate polymers, 2012. **89**(1): p. 89-97.
14. Kodaka, M., *Application of a general rule to induced circular dichroism of naphthalene derivatives complexed with cyclodextrins*. The Journal of Physical Chemistry A, 1998. **102**(42): p. 8101-8103.
15. Connors, K.A., *The stability of cyclodextrin complexes in solution*. Chemical reviews, 1997. **97**(5): p. 1325-1358.
16. Davis, M.E. and M.E. Brewster, *Cyclodextrin-based pharmaceuticals: past, present and future*. Nature reviews Drug discovery, 2004. **3**(12): p. 1023.
17. Stella, V.J. and R.A. Rajewski, *Cyclodextrins: their future in drug formulation and delivery*. Pharmaceutical research, 1997. **14**(5): p. 556-567.
18. Benkhalel, A., *Synthèse de cyclodextrines amphiphiles appliquées à la modification des surfaces métalliques ou des membranes biologiques modèles*. 2004, Evry-Val d'Essonne.
19. Khan, A.R., et al., *Methods for selective modifications of cyclodextrins*. Chemical Reviews, 1998. **98**(5): p. 1977-1996.
20. Takeo, K.I., K. Ueraura, and H. Mitoh, *Derivatives of α -cyclodextrin and the synthesis of 6-O- α -D-glucopyranosyl- α -cyclodextrin*. Journal of Carbohydrate Chemistry, 1988. **7**(2): p. 293-308.
21. Cramer, F., G. Mackensen, and K. Senses, *On ring compounds. XX. ORD-spectra and conformation of the glucose ring in cyclodextrins*. Chemische Berichte, 1969. **102**(2): p. 494-508.
22. Rong, D. and V.T. D'Souza, *A convenient method for functionalization of the 2-position of cyclodextrins*. Tetrahedron Letters, 1990. **31**(30): p. 4275-4278.

Références Bibliographiques

23. Smolkova-Keulemansova, E., *Cyclodextrins as stationary phases in chromatography*. Journal of Chromatography A, 1982. **251**(1): p. 17-34.
24. Ueno, A. and R. Breslow, *Selective sulfonation of a secondary hydroxyl group of β -cyclodextrin*. Tetrahedron Letters, 1982. **23**(34): p. 3451-3454.
25. Takeo, K., H. Mitoh, and K. Uemura, *Selective chemical modification of cyclomalto-oligosaccharides via tert-butyldimethylsilylation*. Carbohydrate Research, 1989. **187**(2): p. 203-221.
26. Monser, L.I. and G.M. Greenway, *Chromatographic resolution of enantiomers on a chiral stationary phase physically anchored to porous graphitic carbon*. Analytical Communications, 1996. **33**(2): p. 65-68.
27. Kawabata, Y., et al., *Formation and deposition of monolayers of amphiphilic β -cyclodextrin derivatives*. Chemistry Letters, 1986. **15**(11): p. 1933-1934.
28. Gabelle, A. and J. Defaye, *Selective Halogenation at Primary Positions of Cyclomaltooligosaccharides and a Synthesis of Per-3, 6-anhydro Cyclomaltooligosaccharides*. Angewandte Chemie International Edition in English, 1991. **30**(1): p. 78-80.
29. Kraus, T., M. Buděšínský, and J. Závada, *General approach to the synthesis of persubstituted hydrophilic and amphiphilic β -cyclodextrin derivatives*. The Journal of organic chemistry, 2001. **66**(13): p. 4595-4600.
30. Zhang, P., et al., *Formation of amphiphilic cyclodextrins via hydrophobic esterification at the secondary hydroxyl face*. Tetrahedron letters, 1991. **32**(24): p. 2769-2770.
31. Lesieur, S., et al., *Phase behavior of fully hydrated DMPC-amphiphilic cyclodextrin systems*. Chemistry and physics of lipids, 2000. **106**(2): p. 127-144.
32. Canceill, J., et al., *Channel-Type Molecular Structures. Part 2. Synthesis of Bouquet-Shaped Molecules Based on a β -Cyclodextrin Core*. Helvetica chimica acta, 1992. **75**(3): p. 791-812.
33. Caron, I., C. Elfakir, and M. Dreux, *Correlation between the chromatographic properties of silica phenyl packing materials and the retention behaviour of methylated β -cyclodextrins*. Chromatographia, 1998. **47**(7-8): p. 383-390.
34. Caron, I., C. Elfakir, and M. Dreux, *Partially methylated β -cyclodextrin analysis: a systematic approach to appropriate RP column selection*. Journal of High Resolution Chromatography, 1998. **21**(10): p. 554-560.
35. Amini, A., et al., *Characterization of sulfated β -cyclodextrins and determination of enantiomeric purity of (1R, 2S)-ephedrine by capillary zone electrophoresis*. Journal of separation science, 2004. **27**(13): p. 1102-1108.
36. Hu, Q.-D., G.-P. Tang, and P.K. Chu, *Cyclodextrin-based host-guest supramolecular nanoparticles for delivery: from design to applications*. Accounts of chemical research, 2014. **47**(7): p. 2017-2025.
37. Méndez-Ardoy, A., et al., *β -Cyclodextrin-based polycationic amphiphilic "click" clusters: Effect of structural modifications in their DNA complexing and delivery properties*. The Journal of organic chemistry, 2011. **76**(15): p. 5882-5894.
38. Gamet, J.-P. and R. Jacquier, *Etude de la racémisation induite par la dmap dans les réactions de couplage peptidique*. Tetrahedron, 1984. **40**(11): p. 1995-2001.
39. Wenz, G., *Synthesis and characterisation of some lipophilic per (2, 6-di-O-alkyl) cyclomalto-oligosaccharides*. Carbohydrate research, 1991. **214**(2): p. 257-265.
40. Yallapu, M.M., M. Jaggi, and S.C. Chauhan, *β -Cyclodextrin-curcumin self-assembly enhances curcumin delivery in prostate cancer cells*. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2010. **79**(1): p. 113-125.
41. Goodner, K., et al., *Aromatic profiles of Thymus hyemalis and Spanish T. vulgaris essential oils by GC-MS/GC-O*. Industrial Crops and Products, 2006. **24**(3): p. 264-268.
42. Sá Couto, A., P. Salústio, and H. Cabral-Marques, *Cyclodextrins*. Polysaccharides: Bioactivity and Biotechnology, 2015: p. 247-288.

Références Bibliographiques

43. Bakkour, Y., *Étude par RMN des complexes d'inclusion avec des cyclodextrines natives et polymérisées*. 2005, Lille 1.
44. Chai, X.H., et al. *Characterization of β -Cyclodextrin-Thymol Inclusion Complexes*. in *Advanced Materials Research*. 2011. Trans Tech Publ.
45. Al-Nasiri, G., et al., *Optimisation of β -cyclodextrin inclusion complexes with natural antimicrobial agents: thymol, carvacrol and linalool*. *Journal of microencapsulation*, 2018. **35**(1): p. 26-35.
46. Tao, F., et al., *Synthesis and characterization of β -cyclodextrin inclusion complexes of thymol and thyme oil for antimicrobial delivery applications*. *LWT-Food Science and Technology*, 2014. **59**(1): p. 247-255.
47. Yang, C., et al., *The performance of the Benesi-Hildebrand method in measuring the binding constants of the cyclodextrin complexation*. *Analytical sciences*, 2000. **16**(5): p. 537-539.
48. Dou, S., et al., *An inclusion complex of thymol into β -cyclodextrin and its antifungal activity against *Geotrichum citri-aurantii**. *Postharvest biology and technology*, 2018. **138**: p. 31-36.

Annexes

Listes des pics de DRX du mélange physique MP, Thymol, complexe β -CD/TM et β -CD

Mélange physique

No.	2-theta(deg)	d(ang.)	Height(cps)	FWHM(deg)	Int. I(cps deg)
1	6.63(3)	13.32(5)	325(37)	0.56(2)	204(8)
2	8.099(10)	10.908(13)	889(61)	0.351(10)	356(9)
3	9.673(15)	9.136(14)	773(57)	0.36(2)	416(13)
4	11.012(15)	8.028(11)	767(57)	0.315(16)	284(14)
5	11.54(7)	7.66(4)	218(30)	0.41(9)	104(22)
6	12.06(2)	7.333(12)	715(55)	0.32(3)	262(26)
7	12.956(7)	6.827(4)	4070(130)	0.413(7)	1994(42)
8	13.593(9)	6.509(4)	2414(100)	0.408(17)	1180(43)
9	14.630(17)	6.050(7)	271(34)	0.47(6)	154(18)
10	15.744(18)	5.624(6)	220(30)	0.35(7)	87(15)
11	16.750(15)	5.289(5)	1179(70)	0.272(15)	401(20)
12	18.340(19)	4.834(5)	3053(113)	0.64(3)	2116(73)
13	18.842(11)	4.706(3)	3214(116)	0.484(12)	1695(69)
14	20.666(19)	4.294(4)	476(45)	0.27(7)	201(28)
15	22.2421	3.9936	75.4757	0.412863	70.4224
16	22.8978	3.88071	381.125	0.412863	93.7664
17	24.13(4)	3.685(5)	575(49)	0.42(6)	257(30)
18	24.76(4)	3.592(6)	346(38)	0.29(7)	109(26)
19	25.507(18)	3.489(2)	963(63)	0.306(17)	317(20)
20	27.066	3.29179	67.3445	0.412863	80.2373
21	28.5178	3.12742	84.3661	0.412863	45.2076
22	29.4545	3.03006	10.8825	0.412863	8.89708
23	29.9697	2.97914	42.1549	0.412863	24.0606
24	31.0468	2.87819	176.738	0.412863	45.3922
25	32.3113	2.76838	39.2257	0.412863	38.4716
26	35.3555	2.53668	359.398	0.412863	124.267
27	39.60(7)	2.274(4)	198(29)	0.57(9)	141(23)
28	41.8186	2.15836	83.3356	0.412863	60.2187
29	43.9261	2.05957	54.7718	0.412863	32.0033
30	48.4221	1.87832	13.8395	0.412863	25.2063
31	50.62(13)	1.802(4)	77(18)	1.0(2)	146(15)

Annexes

TM

No.	2-theta(deg)	d(ang.)	Height(cps)	FWHM(deg)	Int. I(cps deg)
1	7.815(11)	11.304(16)	1395(76)	0.207(13)	340(19)
2	8.321(5)	10.618(7)	6880(169)	0.246(4)	2018(33)
3	10.549(13)	8.379(10)	1376(76)	0.425(11)	654(15)
4	11.51(2)	7.685(16)	461(44)	0.33(2)	171(9)
5	12.046(15)	7.341(9)	763(56)	0.204(19)	175(19)
6	12.43(2)	7.114(11)	654(52)	0.28(3)	205(19)
7	14.90(4)	5.941(15)	244(32)	0.33(5)	120(11)
8	16.219(7)	5.461(2)	2030(92)	0.242(6)	571(16)
9	16.890(10)	5.245(3)	2766(107)	0.404(12)	1275(483)
10	17.125(4)	5.1738(13)	2496(102)	0.31(2)	872(131)
11	17.297(9)	5.123(3)	2451(101)	0.25(4)	693(131)
12	19.128(5)	4.6361(11)	48725(451)	0.283(3)	15426(154)
13	20.405(14)	4.349(3)	7672(179)	0.223(17)	2541(116)
14	20.837(9)	4.2596(18)	24698(321)	0.150(9)	5532(136)
15	24.556(7)	3.6222(10)	927(62)	0.57(2)	574(25)
16	25.418(6)	3.5013(8)	3945(128)	0.350(6)	1581(26)
17	25.833(8)	3.4460(11)	1857(88)	0.221(8)	459(18)
18	26.550(11)	3.3545(14)	1713(84)	0.422(15)	841(23)
19	27.194(8)	3.2766(9)	2207(96)	0.290(12)	768(28)
20	29.789(15)	2.9968(15)	1163(70)	0.493(13)	610(17)
21	30.73(3)	2.907(3)	367(39)	0.48(3)	189(10)
22	31.73(2)	2.8176(17)	682(53)	0.277(17)	201(9)
23	32.282(16)	2.7709(14)	938(63)	0.358(14)	357(11)
24	34.510(16)	2.5969(12)	665(53)	0.274(12)	194(9)
25	35.56(3)	2.522(2)	455(44)	0.24(2)	128(10)
26	36.32(5)	2.472(3)	253(32)	0.37(4)	105(10)
27	37.37(14)	2.404(8)	85(19)	0.65(15)	62(11)
28	40.971(7)	2.2010(4)	924(62)	0.325(17)	628(20)
29	43.94(8)	2.059(4)	208(29)	1.37(7)	308(17)
30	45.947(12)	1.9736(5)	203(29)	0.27(4)	59(6)
31	47.374(8)	1.9174(3)	427(42)	0.39(2)	177(11)
32	50.517(19)	1.8052(6)	126(23)	0.54(6)	72(10)
33	52.882(11)	1.7299(3)	173(27)	0.26(4)	48(6)
34	54.015(14)	1.6963(4)	666(53)	0.244(12)	189(6)

β -CD

No.	2-theta(deg)	d(ang.)	Height(cps)	FWHM(deg)	Int. I(cps deg)
1	5.749(14)	15.36(4)	223(30)	0.289(15)	85(3)
2	6.696(12)	13.19(2)	583(49)	0.382(13)	288(6)
3	8.86(2)	9.97(2)	365(39)	0.40(2)	163(8)
4	9.765(11)	9.051(10)	697(54)	0.342(12)	271(10)
5	11.165(12)	7.919(8)	1731(85)	0.363(10)	669(24)
6	11.69(2)	7.566(14)	530(47)	0.25(3)	139(14)
7	13.153(4)	6.7258(18)	10322(207)	0.343(3)	3965(45)
8	13.680(7)	6.468(3)	3789(126)	0.372(11)	1583(33)
9	14.78(2)	5.988(9)	757(56)	0.57(2)	486(15)
10	17.014(15)	5.207(4)	1018(65)	0.459(13)	498(18)

Annexes

11	18.440(9)	4.808(2)	3244(116)	0.434(10)	1497(50)
12	18.98(2)	4.672(6)	2021(92)	0.33(4)	704(114)
13	19.20(3)	4.619(7)	1763(86)	0.41(8)	761(140)
14	20.80(3)	4.267(6)	200(29)	0.33(10)	71(28)
15	22.39(9)	3.968(15)	387(40)	0.6(2)	249(79)
16	23.31(12)	3.813(19)	210(30)	0.4(2)	90(69)
17	24.24(4)	3.669(6)	694(54)	0.38(5)	304(34)
18	24.86(3)	3.579(5)	796(58)	0.28(3)	251(31)
19	27.16(6)	3.281(7)	346(38)	0.33(5)	122(23)
20	28.70(2)	3.108(3)	318(36)	0.69(9)	232(33)
21	31.05(5)	2.878(5)	143(24)	0.62(17)	95(35)
22	33.51(5)	2.672(4)	339(38)	0.29(5)	114(19)
23	34.15(5)	2.623(4)	212(30)	0.66(13)	161(24)
24	35.77(4)	2.508(3)	616(51)	0.63(4)	436(21)
25	39.81(13)	2.263(7)	130(23)	0.80(11)	110(22)
26	42.00(6)	2.150(3)	261(33)	0.53(5)	153(16)
27	43.97(8)	(133(24)	0.43(8)	64(8)
28	45.92(2)	1.9748(9)	206(29)	0.77(6)	175(16)
29	52.9(2)	1.729(7)	64(16)	1.8(2)	125(24)

Complexe Solide CS

No.	2-theta(deg)	d(ang.)	Height(cps)	FWHM(deg)	Int. I(cps deg)
1	5.9964(13)	14.727(3)	1933(90)	0.327(4)	738(9)
2	6.705(12)	13.17(2)	1046(66)	0.510(10)	620(31)
3	7.043(5)	12.541(10)	1292(73)	0.28(2)	425(33)
4	10.3932	8.50465	3.5139	0.435809	20.0654
5	10.96(8)	8.07(6)	408(41)	0.6(2)	348(74)
6	11.850(14)	7.462(9)	7194(173)	0.375(15)	3278(105)
7	13.41(3)	6.596(12)	432(42)	0.25(6)	128(25)
8	14.2804	6.19719	507.974	0.435809	142.724
9	15.3576	5.76486	414.579	0.435809	136.227
10	16.86(6)	5.255(19)	1511(79)	0.5(5)	917(982)
11	17.47(12)	5.07(4)	2069(93)	0.6(3)	1363(1102)
12	18.15(4)	4.884(11)	2973(111)	0.38(6)	1301(202)
13	18.58(6)	4.773(15)	1078(67)	0.24(7)	292(101)
14	19.2916	4.59722	640.747	0.435809	242.801
15	20.1346	4.40661	468.62	0.435809	189.274
16	20.99(2)	4.228(5)	1869(88)	0.31(2)	612(46)
17	23.47(10)	3.787(16)	440(43)	0.44(12)	204(97)
18	24.59(4)	3.618(6)	749(56)	1.12(18)	893(97)
19	34.4657	2.60011	150.153	0.435809	110.122
20	35.39(3)	2.534(2)	224(31)	0.62(12)	251(25)
21	37.1352	2.4191	45.4594	0.435809	60.744
22	39.84(4)	2.261(2)	272(34)	0.31(3)	89(10)
23	41.21(10)	2.189(5)	113(22)	0.81(9)	98(14)

Annexes

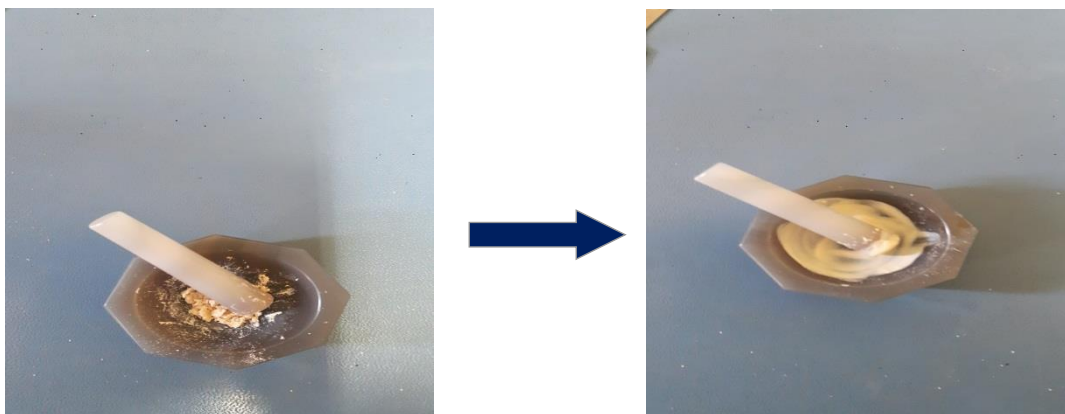
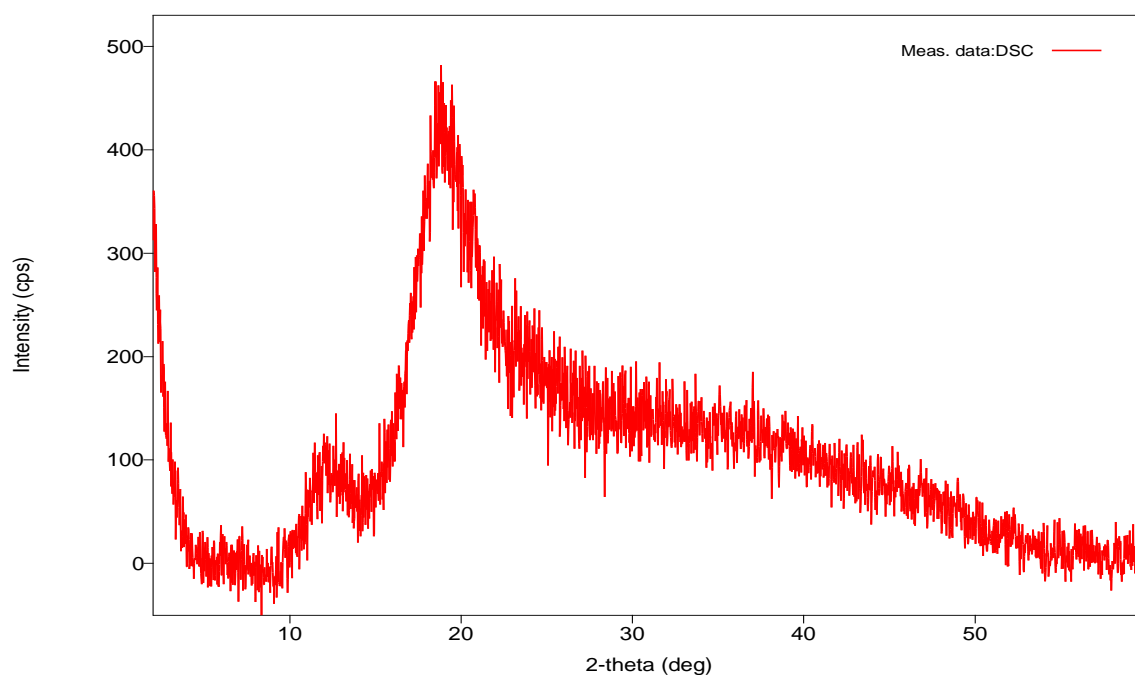


Fig.1 : Pétrissage (Kneading Method) β -CDSNH/TM.

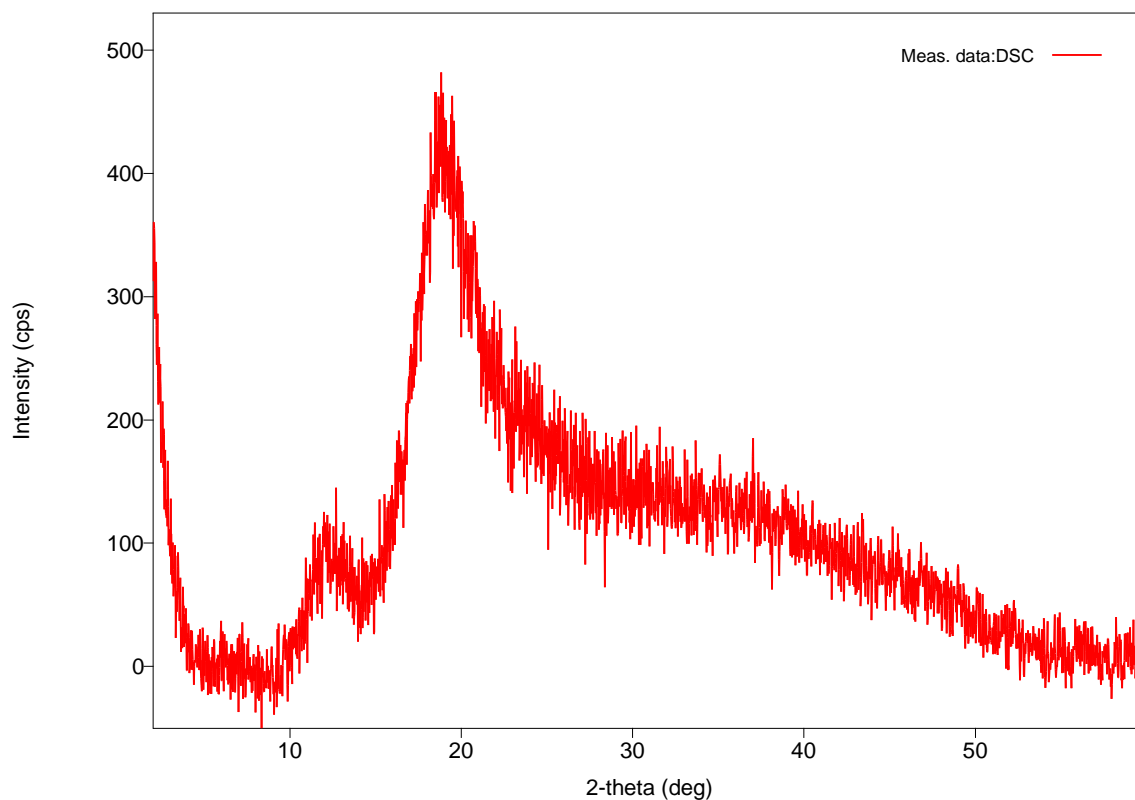


Peak list

No.	2-theta(deg)	d(ang.)	Height(cps)	FWHM(deg)	Int. I(cps deg)	Int. W(deg)	Asym. factor
1	2.66567	33.1164	157.092	2.47629	212.103	1.350179	1.66251
2	12.6412	6.99685	4.6474	1.93553	64.1503	13.803469	1.03307
3	18.91(6)	4.690(16)	220(19)	4.05(9)	1337(35)	6.1(7)	0.62(5)

Fig.2 : DRX du dérivé β -CDSNH synthétisé et la liste des pics enregistrés.

Annexes



Peak list

No.	2-theta(deg)	d(ang.)	Height(cps)	FWHM(deg)	Int. I(cps deg)	Int. W(deg)	Asym. factor
1	12.0792	7.3211	9.5331	2.21794	240.529	25.230960	1.32626
2	18.37(9)	4.83(2)	281(22)	7.37325	4295.5	15.3(12)	0.192189

Fig.3 : DRX du complexe β -CDSNH/TMet la liste des pics enregistrés.