

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République algérienne démocratique et populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement supérieur et de la recherche scientifique
جامعة سعد دحلب - البليدة 1
UNIVERSITE Saad Dahlab Blida 1



Faculté des sciences
Département de chimie

MEMOIRE

Présenté pour l'obtention du diplôme de **Master**

En : Chimie appliquée

Thème

**Extraction et caractérisation des complexes d'inclusion à base de
substrat naturel et de la 2-hydroxy propylée- β -cyclodextrine**

Préparé Par

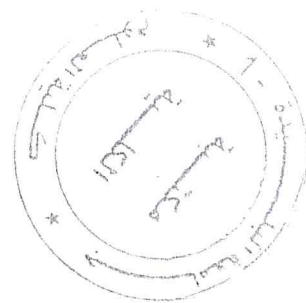
Bellache Ali

Membre du jury :

Mr R.AïAD	Président	Université Blida 1
Mr A. BOULAHOUACHE	Examineur	Université Blida 1
Mr A.AIT YAHIA	Promoteur	Université Blida 1

Blida, Décembre 2017

MA-540-173-1



Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier DIEU tout puissant pour m'avoir donné le courage et la détermination nécessaire afin de finaliser ce travail de recherche.

Ce mémoire de master n'aurait pu voir le jour sans la contribution de plusieurs personnes à qui nous voudrions exprimer ici toute notre reconnaissance.

Toute ma gratitude va vers mon directeur de recherche docteur, **AIT YAHIA AHMED** qui a encouragé ce mémoire dès son début et qui m'a aidé à mener à terme ce travail, je le remercie pour la qualité de ses conseils, pour sa disponibilité, sa pertinence, ses encouragements, je le remercie de m'avoir accordé une grande liberté dans le développement de mes idées, je ne saurais jamais assez la remercier.

Mes sincères remerciements s'adressent à **Mr. BOULAHOUACHE.A**, chef de département de chimie à l'université blida 1, pour ses précieux conseils ces années de formation.

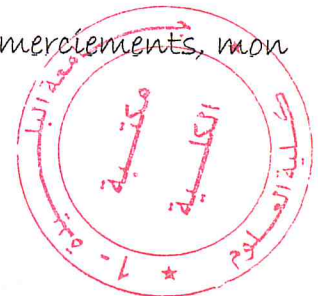
Et le **Mr. BAL.Y** pour leur accueil bienveillant et leur conseil et les efforts fait pour développer cette spécialité

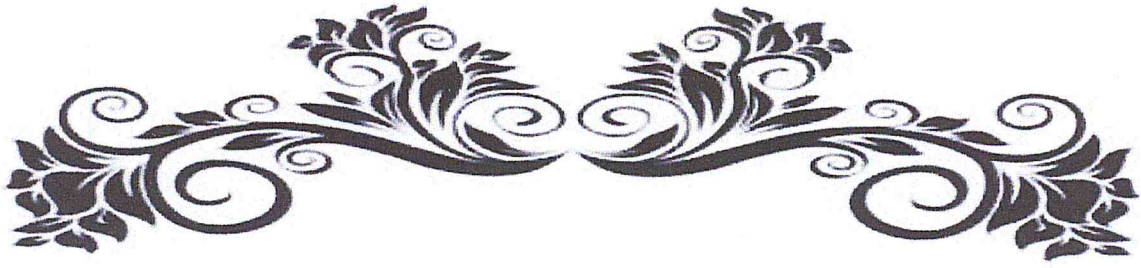
Je tiens à remercier les membres de jury pour l'honneur qu'ils nous font en acceptant de juger ce travail et à tous les enseignants et les ingénieurs de laboratoire du département de chimie.

Je tiens à m'exprimer toute ma gratitude à mes parents, ma sœur et mes frères, mes chères amies qui m'ont encouragé et soutenu tout au long de mes études.

Enfin, je remercie tous mes camarades de la promo,

À tous ces intervenants de près et de loin, je présente mes remerciements, mon respect et ma gratitude





Dédicace

Je dédie ce modeste travail à :

A mes parents. Aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de
L'amour Dont ils ne cessent de me combler. Que dieu leur procure

Bonne santé et longue vie.

A celui que j'aime beaucoup et qui m'a soutenue tout au long de
ce projet : ma sœur et mes frères, mes amis Lotfi, Hakim et Aïssa

que j'aime.

A toute ma famille, et mes amis,

Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce

projet soit possible, je vous dis merci

Sommaire

Introduction générale

Partie bibliographique

Chapitre I

I - Les huiles essentielles.....	5
I-1 introduction.....	5
I-2 Définition des huiles essentielles.....	5
I-3 Composition chimique des huiles essentielles.....	5
I-3-1 Les monoterpènes.....	5
I-3-2 Les sesquiterpènes.....	6
I-3-3 Les oxydes.....	6
I-3-4 Les hydroxydes.....	7
I-3-5 Les phénols méthyl-éthers.....	8
I-3-6 Les éthers-oxydes.....	8
I-3-7 Les aldéhydes.....	9
I-3-8 Les cétones.....	10
I-3-9 Les esters.....	10
I-3-10 Les lactones.....	11
I-3-11 Les coumarines.....	11
I-3-12 Les phtalides.....	12
I-4 Caractères physico-chimique des huiles essentielles.....	12

Chapitre II

II-Cyclodextrine.....	14
II-1 Introduction.....	14
II-2 Obtention et structure des cyclodextrines.....	14
II-2-1 structure des cyclodextrines.....	15
II-3 Les Application des cyclodextrines.....	16

II-3-1 Application alimentaire.....	17
II-3-2 Application agrochimiques.....	17
II-3-3 Application cosmétologiques.....	18
II-3-4 Application pharmaceutique.....	18
II-4 Les cyclodextrines modifiées.....	19
II.4.1. But des modifications.....	19
II.4.2. Difficultés des modifications.....	19
II.4.3. Exemples de CDs modifiées.....	20
II.4.3.1 Les β -CDs hydroxypropylées.....	20

Chapitre III

III-Les complexes d'inclusion.....	21
III-1 introduction.....	21
III-2 Le phénomène de complexation.....	21
III-3 Avantage de la complexation.....	22
III-4 différents type de complexes.....	22

Partie expérimentale

Chapitre IV-Matérielles et méthodes

IV-1 Synthèse des complexes d'inclusion substrat/2-HP- β -CD.....	26
IV-1-1 Synthèse des complexes en solution	26
IV-1-2 Synthèse des complexes sous forme solide	27
IV-2 Caractérisation des complexes d'inclusion par FTIR.....	27

Chapitre V-Résultats et discussion

V-1 Analyse par infra-rouge IR	30
V-1-1 spectre KBr de la 2-HP- β -CD.....	30
V-1-2 spectre KBr de la β -CD.....	31
V-1-3 Étude spectroscopique dans le cas des monoterpènes bicycliques Insaturés.....	32
Cas de l' α -pinène	32

Cas du β -pinène	33
Cas du camphène	34
V-1-4 Étude spectroscopique dans le cas des monoterpènes monocycliques	
Insaturés.....	36
Cas du limonène	36
V-1-5 Étude spectroscopique dans le cas des monoterpènes benzéniques.....	37
Cas du p-cymène	37
V-1-6 Étude spectroscopique dans le cas des monoterpènes insaturés.....	40
Cas du mycène	40
cas de l'ocimène	42
V-1-7 Étude spectroscopique dans le cas des dérivés acétyle de la famille des Propénylphénols.....	44
Cas de l'eugényl acétate	44
V-1-8 Étude spectroscopique dans le cas des cétones monoterpéniques	
Bicycliques.....	49
Cas du camphor	49
V-1-9 Étude spectroscopique dans le cas des phénolsmonoterpénoïde.....	51
Cas du carvacrol	51
Cas du thymol	54
V-1-10 Étude spectroscopique dans le cas des alcools monoterpéniques.....	56
Cas du linalool	56
V-1-11 Étude spectroscopique dans le cas des alcools monoterpénique	
Monocyclique.....	58
Cas du menthol	58
V-1-12 Étude spectroscopique dans le cas des phénols monoterpénique di-benzénique.....	60
Cas du naphthol.....	60

Conclusion générale

Liste des tableaux

Tableau 1 : propriétés physico-chimiques des trois principales cyclodextrines.....	16
Tableau 2 : Applications potentielles des cyclodextrines.....	17
Tableau 3 : Exemples de propriétés améliorées par l'utilisation de cyclodextrines dans des applications alimentaires.....	17
Tableau 4 : Exemples de propriétés améliorées par l'utilisation de cyclodextrines dans des applications agrochimiques.....	18
Tableau 5 : Exemples de propriétés améliorées par l'utilisation de cyclodextrines dans des applications cosmétologiques.....	18
Tableau 6 : Exemples de propriétés améliorées par l'utilisation de cyclodextrines dans des applications pharmaceutiques.....	19
Tableau 7 : quantité des réactifs dans la synthèse en solution des complexes d'inclusion.....	26
Tableau 8 : quantité des réactifs dans la synthèse sous forme solide des complexes d'inclusion	27
Tableau 9 : modes de vibration en IR de la 2-HP- β -CD.....	30
Tableau 10 : modes de vibration en IR de la β -CD.....	31
Tableau 11 : modes de vibration en IR de l' α -pinène	33
Tableau 12 : modes de vibration en IR du β - pinène.....	34
Tableau 13 : modes de vibration en IR du camphène.....	35
Tableau 14 : modes de vibration en IR du limonène.....	36
Tableau 15 : modes de vibration en IR du p-cymène	38
Tableau 16 : modes de vibration en IR du mycène.....	41
Tableau 17 : modes de vibration en IR de l'ocimène	43
Tableau 18 : modes de vibration en IR de l'eugényl acétate.....	44
Tableau 19 : modes de vibration en IR du camphor	49
Tableau 20 : modes de vibration en IR du carvacrol.....	52
Tableau 21 : modes de vibration en IR du thymol.....	54
Tableau 22 : modes de vibration en IR du linalool.....	57
Tableau 23 : modes de vibration en IR du menthol.....	59
Tableau 24 : modes de vibration en IR du naphthol.....	61

Liste des figure

Figure 1 : structure du limonène.....	6
Figure 2 : structure du germacrène.....	6
Figure 3 : structure du 1,8-cinéole.....	7
Figure 4 : structure du linanol.....	8
Figure 5 : structure du viridiflorol.....	8
Figure 6 : structure du l'eugénol.....	8
Figure 7 : structure de l'estragole.....	8
Figure 8 : structure de la myristicine.....	9
Figure 9 : structure du citral.....	9
Figure 10 : structure du cinnamaldéhyde.....	9
Figure 11 : structure de la thujone alpha et béta.....	10
Figure 12 : structure du salicylate de méthyle.....	11
Figure 13 : structure de l'alantolactone.....	11
Figure 14 : structure du bergaptène.....	11
Figure 15 : caractéristique structurale des cyclodextrines.....	14
Figure 16 : structure tridimensionnelle des cyclodextrine.....	15
Figure 17 : la structure de la β -cyclodextrine.....	15
Figure 18 : Schéma des unités glucose formant le cycle des CDs. Les groupes hydroxyle se situent aux positions 2, 3 et 6 de chaque unité glucose.....	19
Figure 19 : Exemple d'un complexe d'inclusion entre le para-nitrophénol et une cyclodextrine.....	21
Figure 20 : les différents type de complexe formé a base CD.....	22
Figure 21 : spectre IR de la 2-HP- β -CD avec R=CH ₂ CH(CH ₃)OH.....	31
Figure 22 : spectre IR de la β -CD avec R= H.....	32
Figure 23: superposition des spectres IR correspondants, selon la couleur du spectre, à : α -pinène (bleu); α -pinène/ 2-HP- β -CD (rouge); 2-HP- β -CD (vert).....	32
Figure 24 : superposition des spectres IR correspondants, selon la couleur du spectre, à : β -pinène (bleu); β -pinène/ 2-HP- β -CD (rouge); 2-HP- β -CD(vert).....	33
Figure 25: superposition des spectres IR correspondants, selon la couleur du spectre, à : camphène (bleu); camphène / 2-HP- β -CD (rouge); 2-HP- β -CD (vert).....	34

Figure 26: superposition des spectres IR correspondants, selon la couleur du spectre, à : Limonène (bleu); limonène / 2-HP- β -CD (rouge); 2-HP- β -CD (vert).....	36
Figure 27: superposition des spectres IR correspondants, selon la couleur du spectre, à P- cymene (bleu); p-cymene / 2-HP- β -CD (rouge); 2-HP- β -CD (vert).....	38
Figure 28 : superposition des spectres IR correspondants, selon la couleur du spectre, à : p- cymene (bleu) ; p-cymene / 2-HP- β -CD (rouge); 2-HP- β -CD (vert) et p-cymene / 2-HP- β -CD (vert claire) et mise en évidence de l'absorbance à $\nu = 815\text{cm}^{-1}$	39
Figure 29 : superposition des spectres IR correspondants, selon la couleur du spectre, à : p- cymene (bleu); p-cymene / 2-HP- β -CD (rouge); 2-HP- β -CD (vert) et p-cymene / 2-HP- β -CD (vert claire) et mise en évidence de l'absorbance à $\nu = 1515\text{ cm}^{-1}$	40
Figure 30: superposition des spectres IR correspondants, selon la couleur du spectre, A Myrcène (bleu); myrcene / 2-HP- β -CD (rouge); 2-HP- β -CD(vert).....	41
Figure 31: superposition des spectres IR correspondants, selon la couleur du spectre, à : ocimène (bleu); ocimène / 2-HP- β -CD(rouge); 2-HP- β -CD(vert).....	42
Figure 32 : superposition des spectres IR correspondants, selon la couleur du spectre, à : eugényl acétate (bleu); eugényl acétate / 2-HP- β -CD (rouge); 2-HP- β -CD (vert).....	44
Figure 33 : agrandissement au voisinage de $\nu = 1604\text{ cm}^{-1}$ de la superposition des spectres IR correspondants, selon la couleur du spectre, à : eugényl acétate (bleu); eugényl acétate / 2- HP- β -CD (rouge); 2-HP- β -CD (vert)	46
Figure 34 : agrandissement au voisinage de $\nu = 1510\text{ cm}^{-1}$ de la superposition des spectres IR correspondants, selon la couleur du spectre, à : eugényl acétate (bleu); eugényl acétate / 2- HP- β -CD (rouge); 2-HP- β -CD (vert)	46
Figure 35: agrandissement au voisinage de $\nu = 1766\text{ cm}^{-1}$ de la superposition des spectres IR correspondants, selon la couleur du spectre, à : eugényl acétate (bleu); eugényl acétate / 2- HP- β -CD (rouge); 2-HP- β -CD (vert).....	47
Figure 36: agrandissement entre 1981 et 1388 cm^{-1} de la superposition des spectres IR correspondants, selon la couleur du spectre, à : eugényl acétate (bleu); eugényl acétate / β -CD (rouge); β -CD (vert)	47
Figure 37: agrandissement entre 1190 et 1090 cm^{-1} de la superposition des spectres IR correspondants, selon la couleur du spectre, à : eugényl acétate (bleu); eugényl acétate / 2- HP- β -CD (rouge); 2-HP- β -CD (vert)	48
Figure 38: superposition des spectres IR correspondants, selon la couleur du spectre, à : camphor (bleu); camphor / 2-HP- β -CD (rouge); 2-HP- β -CD (vert).....	49
Figure 39 : agrandissement entre 2200 et 1282 cm^{-1} de la superposition des spectres IR correspondants, selon la couleur du spectre, à : camphor (bleu); camphor / 2-HP- β -CD (rouge); 2-HP- β -CD (vert)	50
Figure 40 : agrandissement entre 1964 et 1440 cm^{-1} de la superposition des spectres IR correspondants, selon la couleur du spectre, à : camphor (bleu); camphor / β -CD (rouge); β - CD (vert).....	51

Figure 41: superposition des spectres IR correspondants, selon la couleur du spectre, carvacrol (bleu); carvacrol / 2-HP- β -CD (rouge); 2-HP- β -CD (vert).....	52
Figure 42 : agrandissement entre 1852 et 975 cm^{-1} de la superposition des spectres IR correspondants, selon la couleur du spectre, à: carvacrol (bleu); carvacrol / 2-HP- β -CD (rouge); 2-HP- β -CD (vert)	53
Figure 43: agrandissement entre 1743 et 1456 cm^{-1} de la superposition des spectres IR correspondants, selon la couleur du spectre, à: carvacrol (bleu); carvacrol / β -CD (rouge); β -CD (vert)	53
Figure 44 : superposition des spectres IR correspondants, selon la couleur du spectre, à: thymol (bleu); thymol / 2-HP- β -CD (rouge); 2-HP- β -CD (vert).....	54
Figure 45 : agrandissement entre 1815 et 1343 cm^{-1} de la superposition des spectres IR correspondants, selon la couleur du spectre, à: thymol (bleu); thymol / 2-HP- β -CD (rouge); 2-HP- β -CD (vert).....	55
Figure 46 : agrandissement entre 1688 et 1418 cm^{-1} de la superposition des spectres IR correspondants, selon la couleur du spectre, à: thymol (bleu); thymol / β -CD (rouge); β -CD (vert).....	56
Figure 47: superposition des spectres IR correspondants, selon la couleur du spectre, à: linalool (bleu); linalool / 2-HP- β -CD (rouge); 2-HP- β -CD (vert).....	57
Figure 48: superposition des spectres IR correspondants, selon la couleur du spectre, à: Menthol(bleu); menthol/2-HP- β -CD(rouge); 2-HP- β -CD (vert).....	59
Figure 49 : superposition des spectres IR correspondants, selon la couleur du spectre, à: naphthol (bleu); naphthol / 2-HP- β -CD(rouge); 2-HP- β -CD(vert).....	60
Figure 50 : agrandissement entre 1948 et 1386 cm^{-1} de la superposition des spectres IR correspondants, selon la couleur du spectre, à: naphthol (bleu); naphthol / 2-HP- β -CD (rouge); 2-HP- β -CD (vert)	62
Figure 51 : agrandissement entre 1822 et 1089 cm^{-1} de la superposition des spectres IR correspondants, selon la couleur du spectre, à: naphthol (bleu); naphthol / 2-HP- β -CD (rouge); 2-HP- β -CD (vert)	62

Liste des abréviations

C°	Degré calculs
CD	cyclodextrine
HE	Huile essentielle
HC	Huile composé
HP	hydroxypropyl
IR	Infra-rouge
GC	Chromatographie en phase gazeuse
g	Gramme
L	Litre
m	Masse
M	Masse molaire
min	Minute
mg	Milligramme
ml	Millilitre
Qs	Quantité suffisante
S	Substrat
T	Température
S	Seconde
V	Volume
α	Alpha
β	Beta
γ	Gamma
μ l	Microlitre
%	Pourcentage

ملخص

عملنا الذي يتمحور حول تحضير وتحليل نتائج الجزيئات المدمجة (مركبات الزيوت الطبيعية/2-هيدروكسي بربيل بيطا سيكلودكسترين) و اخذن العناية لفهم مرفو لجية الجانب الهيكلية للجزيئات المدمجة المحضرة. لذا وبفضل الدراسة التي اجرينها بالأشعة تحت الحمراء كنا قادرين على ان نبينوا ان معدل الادمج للجزيئ يقع على عاتق الجزء المشحون كهربائيا لمختلف مكوناته الهيكلية. هذا الجزء لا يمكن ادراجه داخل تجويف 2-هيدروكسي بربيل بيطا سيكلودكسترين كما في حالة الاجينيل اسيتات و الكمفورت . كما ان قمنا بمقارنة النتائج المتحصل عليها مع النتائج لدى التحضير بواسطة البيطا سيكلودكسترين و التي اكده النتائج.

Résumé

Notre travail qui consiste à synthétiser et a caractérisé des complexes d'inclusions substrat pur/2-hydroxypropyl beta cyclodextrin nous a permis de mieux comprendre l'aspect structurel des complexes d'inclusion formées. Ainsi, grâce à l'étude par FTIR nous avons pu montrer que le taux d'inclusion des molécules invité repose sur le caractère polaire de ses différentes parties structurelles et que les parties polaires ne peuvent être incluse à l'intérieure de la cavité de la 2-hydroxypropyl beta cyclodextrin comme dans le cas de l'eugényl acétate et du comphor. L'étude comparative à celle-ci mené sur la beta cyclodextrin corrobore nos résultats.

Summary

Our work which consists in synthesizing and characterized complexes of inclusions beta pure / 2-hydroxypropyl cyclodextrin substratum allowed us to understand better the structural aspect of the complexes of inclusion formed. So, the study by FTIR we were able to show that the rate of inclusion of molecules invited rests on the polar character of structural parts and that the polar parts cannot be included in the internal of the cavity of the beta 2-hydroxypropyl cyclodextrin as in the case of the eugényl acetate and the comphor. The comparative study in this one led on cyclodextrin confirms our results.

Introduction générale

Chapitre I

Les huiles essentielles

I - Les huiles essentielles

I-1 introduction

Les huiles essentielles se forment dans la cellule végétale et s'accumulent dans les divers organes de la plante : péricarpe des fruits, feuilles, pétales des fleurs d'où elles sont extraites par expression à froid ou par distillation, sont l'objet d'une exploitation et d'un commerce très actifs. Leur composition a été normalisée pour lutter contre les fraudes et les adultérations. Elles sont utilisées comme aromatisant dans les boissons douces ou alcoolisées, en biscuiterie et en confiserie. Dans les produits pharmaceutiques, elles servent à masquer le goût désagréable des médicaments. En parfumerie, elles forment la base de nombreuses compositions, pures ou le plus souvent associées à des molécules synthétiques.

Bien que d'origine naturelle, les huiles essentielles peuvent se révéler dangereuses pour la santé. Pour les utiliser à bon escient, il est donc important de bien les connaître, de faire appel à des produits de qualité (non falsifiés, non contaminés par des pesticides) et de respecter scrupuleusement les doses, à la goutte près. Le choix du mode d'administration est également important, et varie selon l'effet recherché.

I-2 Définition des huiles essentielles

Les huiles essentielles sont des produits de composition généralement assez complexe renfermant les principes volatils contenus dans les végétaux et plus ou moins modifiés au cours de la préparation. Les huiles essentielles n'existent quasiment que chez les végétaux supérieurs : il y aurait, selon Lawrence [1], 17 500 espèces aromatiques. Les genres capables d'élaborer les constituants qui composent les huiles essentielles sont répartis dans un nombre limité de familles, par ex. : Myrtaceae, Lauraceae, Rutaceae, Lamiaceae, Asteraceae, Apiaceae, Cupressaceae, Poaceae, Zingiberaceae, Piperaceae, etc...

Ils peuvent être stockées dans tous les organes végétaux : fleurs, mais aussi feuilles et, bien que cela soit moins habituel, dans des écorces (cannelier), des bois, des racines, des rhizomes, des fruits, des graines. Si tous les organes d'une même espèce peuvent renfermer de l'huile essentielle, la composition de cette dernière peut varier selon sa localisation. [1]

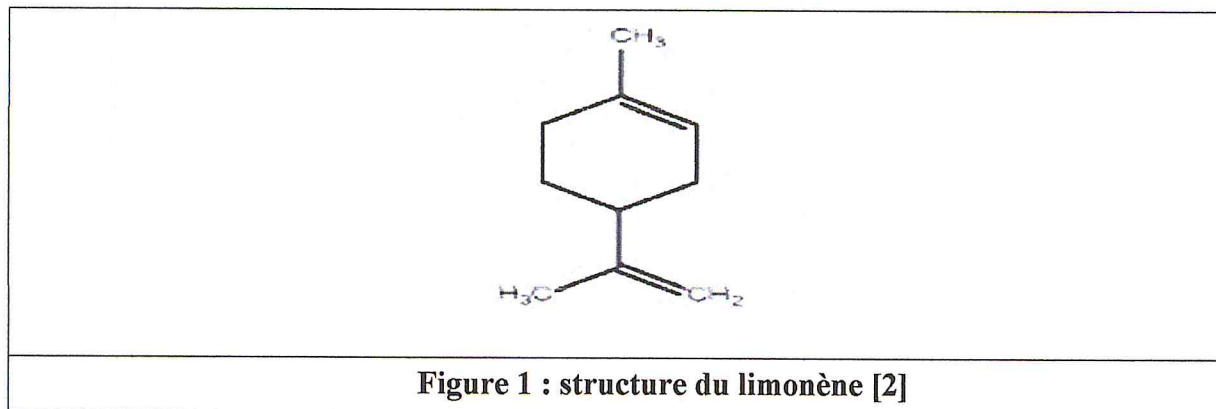
I-3 Composition chimique des huiles essentielles

La composition chimique d'une huile essentielle est très complexe et soumise à de très nombreuses variables. Connaître avec exactitude les constituants d'une huile essentielle est fondamental, à la fois pour vérifier sa qualité, expliquer ses propriétés et prévoir sa toxicité potentielle. Une huile essentielle renferme majoritairement des terpènes volatils, issus de la condensation d'unités isopréniques, et des dérivés aromatiques dérivés du phénylpropane. [2]

I-3-1 Les monoterpènes

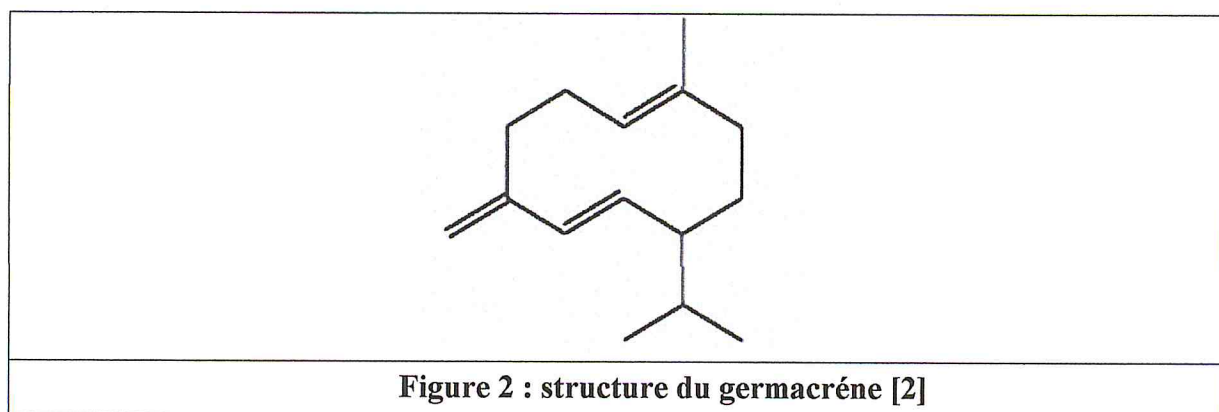
Sont surtout présents chez les conifères. Composés anti-infectieux (bactéricides, virucides et fongicides), qui doivent être utilisés parallèlement aux phénols, selon les cas, lors d'infections, ce sont également d'excellents immuno stimulants. Ils ont une action révulsive sur la peau et sont utiles en cas de douleurs localisées : ce sont de bons antalgiques à action

percutanée. Moins violents que les phénols, ils constituent de remarquables toniques généraux, plus spécifiquement neurotoniques. Moins hyperthermisants et hypertensifs que les phénols, ils ne présentent pas leur toxicité et sont ainsi moins dermocaustiques (sauf en usage topique prolongé où ils seront alors irritants pour les muqueuses), non hépatotoxiques pour la plupart mais, parfois, néphro toxiques (HE de genièvre). (Figure 1)



I-3-2 Les sesquiterpènes

Sont légèrement hypotenseurs, calmants et anti-inflammatoires. Les azulènes confèrent aux HE qui les renferment une couleur bleu sombre (HE de matricaire). Ils peuvent être dermocaustiques et néphrotoxiques. (Figure 2)



I-3-3 Les oxydes

Possèdent des propriétés assez spécifiques qui varient selon les structures : stimulants des glandes exocrines, expectorants, mucolytiques, antiviraux, antiparasitaires, antibactériens, antifongiques... Ils sont souvent toxiques : l'ascaridole présente une toxicité nerveuse et hépatique (se manifestant par une ataxie, des troubles visuels et auditifs, et une bradycardie), l'apiol et la myristine sont convulsivants, alors que l'anéthole est stupéfiant à fortes doses (figure 3)

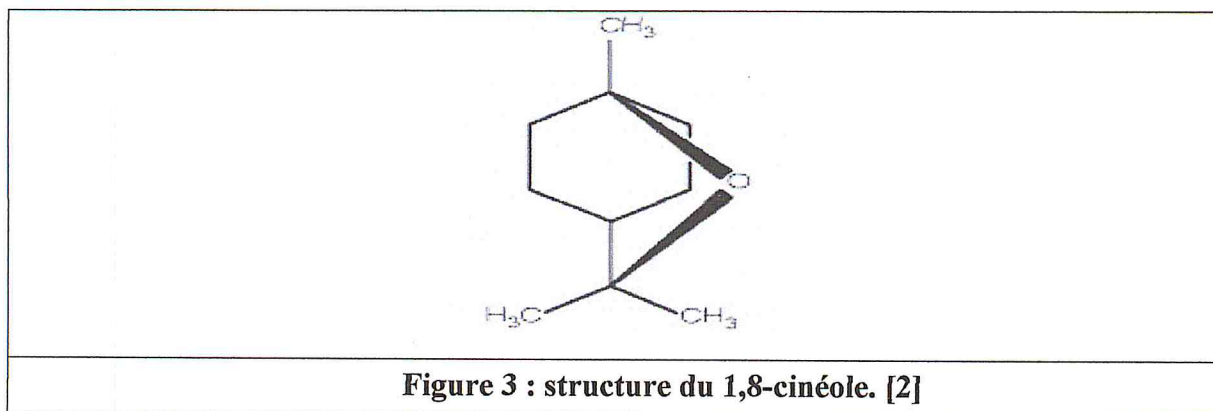


Figure 3 : structure du 1,8-cinéole. [2]

I-3-4 Les hydroxydes

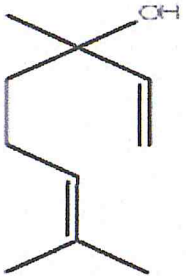
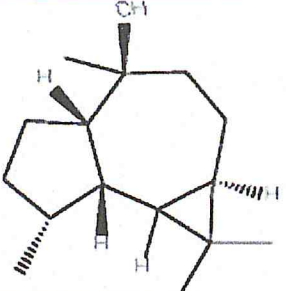
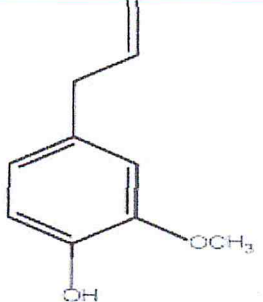
Sont de très bons stimulants généraux et nerveux, des bactéricides à large spectre, de bons virucides, des anesthésiants (linalol, géranol, bornéol), des fongicides et des immunomodulants. Les HE qui en sont riches sont absorbés de préférence le matin. Les hydroxydes sont eux-mêmes subdivisés en différents groupes :

• les alcools :

les monoterpénols (figure 4) : thujanol (hépatostimulant), menthol (hépatostimulant, vasoconstricteur, anesthésiant), bornéol (cholagogue), alpha-terpinéol, géranol, citronellol, pipéritol et linalol ;

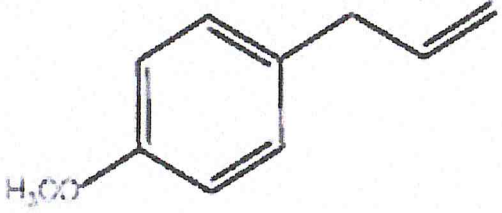
les sesquiterpénols (figure 5) : toniques, décongestionnants veineux et lymphatiques : viridiflorol, cédrool, carotol (hépatotonique), santalol (cardiotonique), nérolidol, farnésol, lédol, cédrool, globulol, patchoulol et viridiflorol ;

• **les monophénols (figure 6) :** molécules stimulantes et énergisantes retrouvées dans les HE de girofle (eugénol), de sarriette, de thym à thymol et carvacrol, et de cannelle, sont surtout de très bons antibactériens (plus de 90 % de bactéries pathogènes y sont sensibles), virucides, fongicides et parasitocides. Ils sont aussi hyperthermisants, anti-inflammatoires, antalgiques, immuno-modulants et anesthésiants. Cependant, ils présentent une certaine toxicité (carvacrol 20 fois > thymol > eugénol). À fortes doses et/ou sur de longues durées, ils sont dermocaustiques, irritants, hépato- et néphrotoxiques, hypertensifs et excitants. ne les utiliser qu'à faible dose et sur de très courtes durées.

		
Figure 4 : structure du linanol. [2]	Figure 5 : structure du viridiflorol. [2]	Figure 6 : structure du l'eugénol. [2]

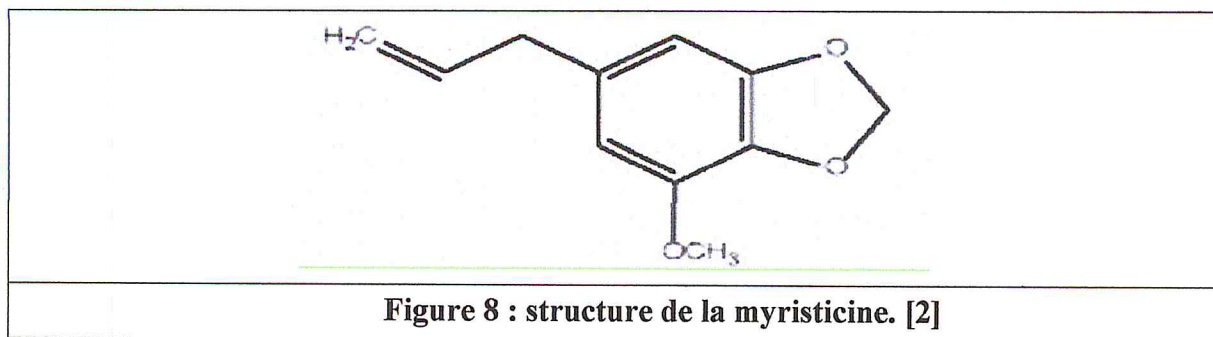
I-3-5 Les phénols méthyl-éthers

Sont antispasmodiques (neurotropes et myotropes), analgiques, toniques, anti-inflammatoires, antibactériens, antiviraux et antiallergiques. Retrouvés dans les HE d'anis vert (anéthole), de basilic tropical, d'estragon (chavicol méthyl-éther ou estragole), de cannelle de Chine, de girofle ou encore de laurier noble, ils présentent une forte toxicité : doses élevées, ils entraînent obnubilation et stupéfaction, hypotonie et hypothermie, dépression, voire coma. Certains sont même cancérigènes (estragole), émétisants et abortifs à fortes doses (asarone pris à raison de 120 gouttes/j en continu). Le recours aux HE à phénols méthyl-éthers est fortement déconseillé à long terme, leur marge thérapeutique étant très étroite. (Figure 7)


Figure 7 : structure de l'estragole. [2]

I-3-6 Les éthers-oxydes

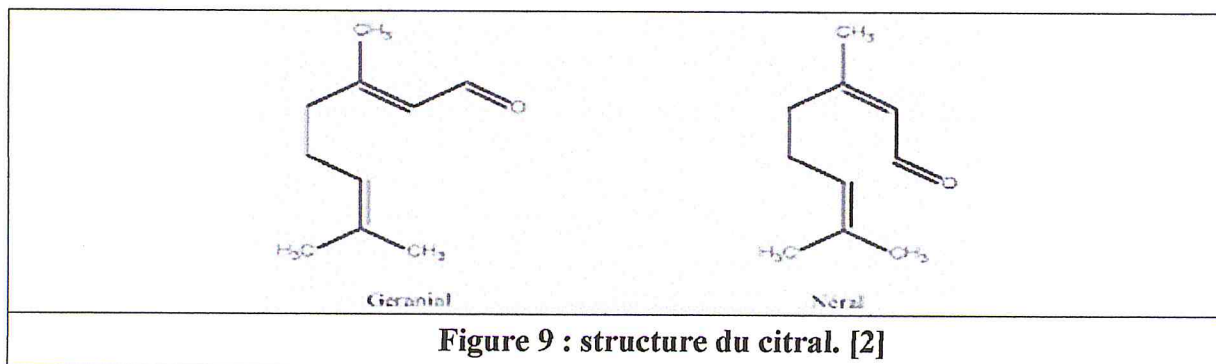
Sont issus des phénols méthyl-éthers. Ils sont antispasmodiques, analgiques, antibactériens et stimulants de glandes exocrines (surtout digestives). À fortes doses, ils deviennent dopants et stupéfiants (safrole, myristicine, apiole) avec des risques mutagènes et hépatotoxiques. (Figure 8)



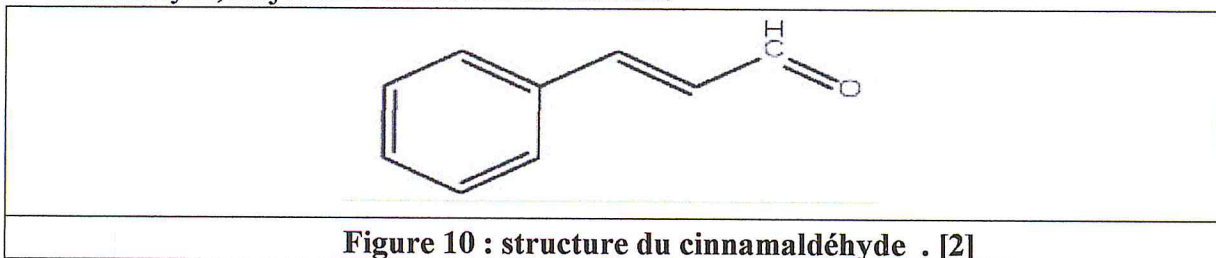
I-3-7 Les aldéhydes

Ont une dénomination qui se termine en “-al” : citrals (HE de lemongrass, verveine, bergamote, citron, mélisse), citronnellal (HE d’Helichrysum gymnocephalum, d’eucalyptus citronné [40 à 80 %], de citronnelle), néral, géranial...

Les aldéhydes terpéniques (figure 9) : sont plutôt calmants et sédatifs, antibactériens (formes bactériennes sporulées), antiparasitaires, antiviraux, antifongiques. Ils favorisent, comme les phénols méthyl-éthers et les éthers-oxydes, la stimulation exocrine digestive (cholérétique et cholagogue). Ils sont mucolytiques et lipolytiques. Ce sont de bons cicatrisants cutanés, désclérosants et de très puissants anti-inflammatoires. Ils ne présentent aucune toxicité aux doses physiologiques mais peuvent, sur le long terme, irriter la peau.



Les aldéhydes aromatiques (figure 10) : sont des antiinfectieux majeurs mais ils sont toxiques et dermocaustiques, ce qui en limite l’usage. C’est notamment le cas du cinnamaldéhyde, majoritaire dans l’HE de cannelle.

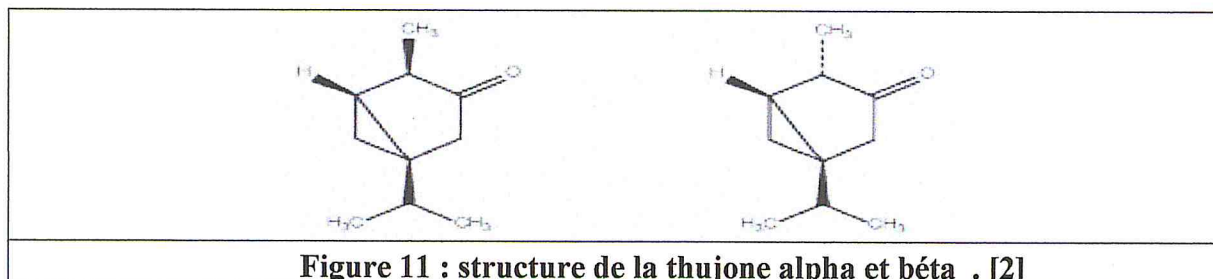


I-3-8 Les cétones

Sont des composés très actifs, dont l'utilisation doit être contrôlée. À faible dose, les cétones sont calmantes, sédatives, hypo thermisantes et faiblement antibactériennes (figure 11). Il en existe plusieurs types :

- Les monocétones (la thujone [HE de sauge officinale]) ;
- Les dicétones ou β -diones de l'HE d'hélichryse italienne, préconisée en cas d'hématomes, comme anticoagulant, anti-inflammatoire, cicatrisant, moins toxiques que les cétones simples ;
- Les cétones monoterpéniques (pinocamphone [HE d'hysope officinale]) ;
- Les cétones sesquiterpéniques, antitumorales (davanone, atlantones, acycliques) ;
- Les cétones non terpéniques comme la méthyl-nonyl cétone (HE de rue) ;
- Les cétones monocycliques (carvone, menthone, cryptone, pipéritone) ;
- Les cétones bicycliques (camphre ou bornéone, plus stimulant, thujone, fenchone [HE de thuya, lavande papillon, absinthes], pinocamphone, verbénone).

À doses élevées ou répétées, les HE riches en cétones sont neurotoxiques, stupéfiantes, épileptisantes, voire abortives.



I-3-9 Les esters

Sont issus de la réaction d'une fonction acide ($R\text{-COOH}$) et d'un alcool ($R'\text{-OH}$) (figure 12). Les HE riches en esters ont des effets spasmolytiques centraux, neuro- et musculotropes, sédatifs, anticonvulsivants, rééquilibrants nerveux, antidépresseurs. Leur action spasmolytique augmente en fonction du nombre d'atomes de carbone de l'acide carboxylique (R) :

- R = 1 : formiate (géranium odorant) ;
- R = 2 : acétates (lavande vraie, ylang-ylang, petit grain bigarade, menthe bergamote à acétate de linalyle ; sauge sclarée à sclaréol, estrogène-like ; hélichryse italienne à acétate de néryle ; laurier noble et cardamome à acétate de terpényle ; sapin de Sibérie, romarin à verbénone ; inule à acétate de bornyle) ;
- R = 3 ou 4 : propionates, butyrates, méthacrylates ;

- R = 5 : acide angélique, isovalérique (camomille noble) ;
- R = 7 : salicylates (gaulthéries), benzoates (ylangylang, baume du Pérou), anthranyles (mandarine zeste et feuilles).

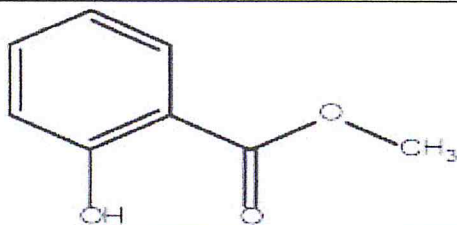


Figure 12 : structure du salicylate de méthyle . [2]

I-3-10 Les lactones

Sont formées par couplage d'un oxyde et d'une cétone. Les HE qui en renferment sont anti-infectieuses, antihelminthiques, stimulants hépatiques (amer), mucolytiques et expectorantes. Elles présentent les mêmes risques de toxicité que les cétones, d'où des précautions d'emploi identiques. (Figure 13)

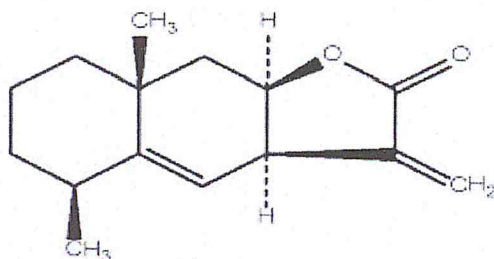


Figure 13 : structure de l'alantolactone. [2]

I-3-11 Les coumarines

Sont de puissants sédatifs, calmants, voire hypnotiques. Elles sont anticonvulsivantes, antispasmodiques, hypothermisantes et hypotensives. Elles sont retrouvées dans les essences préparées à partir des épicarpes ("zestes") d'agrumes (Citrus sp), les HE de Lavandula vera, d'Ammi visnaga, d'angélique, d'Apium, de Ruta... (figure 14).

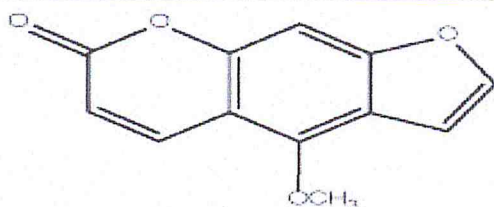


Figure 14 : structure du bergaptène. [2]

I-3-12 Les phtalides

Sont d'excellents antitoxiques hépatiques et antiparasitaires intestinaux, retrouvés dans l'HE de céleri cultivé (butyl-phtalide, sédanolide), d'angélique, de livèche... Certains seraient photosensibilisants. Les HE à phtalides s'utilisent par cures (cure de 15 jours à 3 semaines, 2 à 3 fois par an).

I-4 Caractères physico-chimique des huiles essentielles

- Les HE sont généralement incolores ou jaune pâle, liquide a une température ordinaire
- Toutes les HE sont volatiles, odorantes et inflammables. Leur densité est le plus souvent inférieure à 1.
- Seul trois HE officinales ont une densité supérieure à celle de l'eau, sont les HE de cannelle, de girofle et de saffras.
- Elles sont constituées de molécules à squelette carboné, le nombre d'atomes de carbone étant compris entre 5 et 22 [3]
- Elles sont peu solubles dans l'eau, solubles dans les alcools et dans la plupart des solvants organiques. Elles sont altérables et très sensibles à l'oxydation [4].

Chapitre II

Cyclodextrine

II-Cyclodextrine

II-1 Introduction

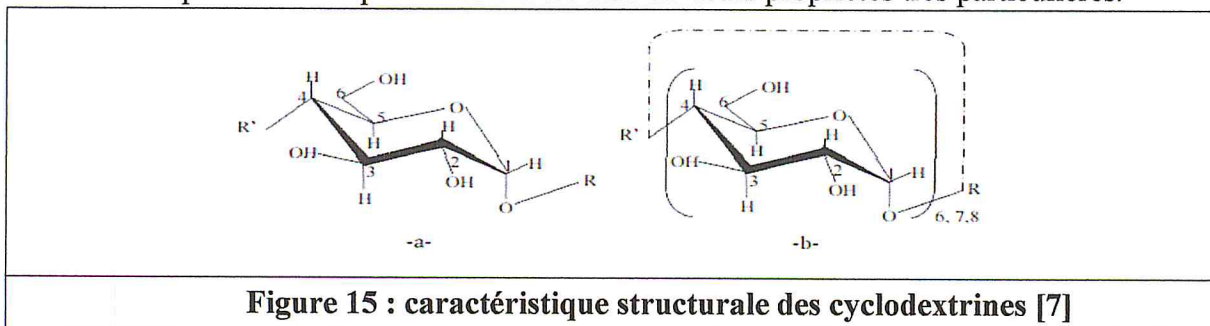
La chimie moléculaire a commencé avec la synthèse de l'urée par Woehler en 1828. Cette chimie repose en quelque sorte sur les liaisons fortes, appelées "covalentes", qui connectent entre eux les atomes formant des molécules. Ainsi, au-delà de la chimie moléculaire, existe-t-il un domaine appelé chimie supramoléculaire avec des associations de deux ou plusieurs espèces chimiques, des complexes moléculaires. Parmi les molécules qui peuvent jouer ces rôles, on peut citer les éthers couronnes, les clathrates, les zéolithes, les porphyrines, les cryptates, les cyclophanes et enfin, celles qui feront l'objet de notre étude les cyclodextrines.

II-2 Obtention et structure des cyclodextrines

Les CD sont des oligosaccharides issus de la dégradation enzymatique de l'amidon, plus précisément de l'amylose. L'enzyme impliquée est la cyclodextrine glycosyl transférase (CGTase) qui est produite par différents bacilles, notamment le *Bacillus Macerans*. La structure hélicoïdale de la macromolécule est détruite au profit d'une structure cyclique. Un transfert de liaisons permet de relier entre elles les spires que forme naturellement l'amidon en solution aqueuse pour donner des oligoglucoses couronnes [5-6].

Plus précisément, les CD sont des oligoglucoses cycliques, constitués par l'assemblage de 6 voire 13 motifs glucose (unités glucopyranoses), reliés par des liaisons α -1,4. Les CD les plus étudiées sont l'alpha-CD (α CD), la bêta-CD (β CD) et la gamma-CD (γ CD) ayant respectivement six, sept et huit unités glucose. Ces composés se présentent sous forme d'anneau, de godet ou d'abat-jour, conséquence de la conformation en chaise des résidus glucopyranoses et de leurs liaisons glycosidiques du type α -1,4. Cette structure toroïdale tronconique est constituée, à l'extérieur de groupes hydroxyles primaires portés par les carbones C6 bordant le petit diamètre (A) et secondaires portés par les carbones C2 et C3 bordant le grand diamètre (B), et dans la partie interne des atomes d'hydrogène, de carbone et des liaisons étheroxydes.

De cette structure en couronne découlent toute la particularité de cette molécule et ses propriétés : la densité électronique élevée due aux oxygènes glucosidiques transforme l'intérieur de la CD en une cavité hydrophobe (C) ayant un caractère apolaire (base de Lewis) et un caractère hautement hydrophile pour la partie externe. La structure macrocyclique, l'hydrophilie externe et l'espace interne apolaire confèrent aux CD leurs propriétés très particulières.



La conformation est stabilisée par des liaisons hydrogène entre deux hydroxyles voisins de deux unités α -D-glycopyranose adjacentes. Il est remarquable que la β -cyclodextrine soit relativement peu soluble dans l'eau (18.5g/L), tandis que α -, et la γ -cyclodextrine sont respectivement huit et douze fois plus soluble.

Différentes nomenclatures sont utilisées dans la littérature pour l'appellation des CDs (la β -cyclodextrine se trouve par exemple sous le nom de β -dextrin de Sharding, cyclomaltoheptaose, cycloheptaglukan, cycloheptaamylose, β -CD, BCD ou C7A). Nous utiliserons le terme de β -CD.

Les principales caractéristiques structurales et physico-chimiques de l' α -, la β - et la γ -CD sont regroupé dans le tableau ci-dessous (tableau (1)) :

Tableau 1 : propriétés physico-chimiques des trois principales cyclodextrines [15]

caractéristiques	α -CD	β -CD	γ -CD
Nombre d'unités 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
Diamètre de la cavité (\square)	4.7 – 5.2	6 – 6.4	7.5 – 8.3
Hauteur du tore (\square)	7.9 - 8	7.9 - 8	7.9 - 8
Diamètre de la périphérie (\square)	14.2 - 15	15 – 15.8	17.1 – 17.9
Volume approximatif de la cavité (\square^3)	174	262	427
Nombre de molécules d'eau retenues dans la cavité	6 – 7.6	11 - 12	13.3 - 17
Solubilité dans l'eau a 25 °C (g/L)	145	185	232

II-3 Les Application des cyclodextrines

Onéreuses, ces molécules furent longtemps considérées comme des curiosités de laboratoire. Trois facteurs ont longtemps empêché leur développement industriel :

- ✓ le coût élevé de leur production ;
- ✓ des études toxicologiques incomplètes ;
- ✓ le manque de connaissances suffisantes sur le plan pharmaceutique.

Mais, depuis une vingtaine d'années, les progrès réalisés sur leur toxicité et la meilleure connaissance de l'encapsulation moléculaire ont permis de mettre sur le marché de nombreux composés d'inclusion [5-8, 9-10]. Par exemple, dans l'industrie pharmaceutique, les complexes β CD-piroxicam (qui sont des anti-inflammatoires non stéroïdiens) connus sous le nom de Cycladol[®] ou Brexin[®], ou encore le complexe β CD-prostaglandine connu sous le nom de Prostarmon[®], sont commercialisés. Cette propriété d'inclusion a été largement mise à profit, puisque les CD ont pris une place importante dans différents secteurs industriels comme le montre le tableau 2

Tableau 2 : Applications potentielles des cyclodextrines. [11]

Industrie	Exemples d'applications
Alimentaire	Huiles, arômes, graisses, vitamines, colorants
Cosmétologie	Parfums, shampooings, crèmes, lotions
Pharmaceutique	Stéroïdes, barbituriques, anti-inflammatoires
Chimique	Catalyseurs, synthèse, chromatographie
Agrochimique	Tabac, pesticides, fongicides, herbicides

II-3-1 Application alimentaire

Les CD sont utilisés dans l'industrie alimentaire principalement dans le but de préserver les arômes lors du stockage ou de leur manipulation (tableau 3). Les produits alimentaires sont également protégés contre l'oxydation et la décomposition à la chaleur. Les CD peuvent aussi permettre d'envisager l'élimination ou la réduction des odeurs, des goûts indésirables et de la contamination bactériologique. L'emploi de CD peut aider à la stabilisation et à l'amélioration du goût des plats déshydratés. La CD permet de prolonger la durée gustative des chewing-gums.

Tableau 3 : Exemples de propriétés améliorées par l'utilisation de cyclodextrines dans des applications alimentaires [11]

Exemples de propriétés	Substances concernées
Stabilité de produits volatils	Menthol, moutarde, confiseries
Résistance à l'oxydation	Framboise, miel
Résistance à la chaleur	Produits diététiques
Résistance à l'hydrolyse	Aspartame
Masquage d'odeurs indésirables	Café, thé, limonène
Extraction de composants indésirables	Cholestérol (beurre, lait œufs)
Prolongation des arômes	Bonbons, chewing-gum, épices

II-3-2 Application agrochimiques

Le tableau 4 présente quelques exemples de propriétés améliorées par l'utilisation de CD dans des applications agrochimiques. Dans l'industrie des tabacs, des additifs sont souvent utilisés afin de parfaire les goûts. Ces arômes artificiels, souvent volatils, sont piégés par la cyclodextrine et ne sont libérés que lors de la combustion du tabac. La CD peut aussi complexer la nicotine et les goudrons, et donc augmenter notablement l'efficacité des filtres.

L'industrie des produits destinés à l'agriculture utilise la CD dans les herbicides, fongicides et hormones afin d'améliorer leur temps d'action. L'inclusion facilite la manipulation de substances volatiles. Par exemple, le complexe éthylène-CD est une poudre facile à manier et à doser, qui est utilisée pour le contrôle de la croissance des plantes [12]. Un exemple précis démontre de façon tout à fait explicite l'intérêt des propriétés complexantes de la CD. A l'automne 1992, en Grèce, une variété de mouches avait pris l'habitude d'envahir et de détruire la récolte d'olives juste avant leur maturité. On savait qu'une phéromone sexuelle attirait irrésistiblement les représentants de l'autre sexe à un degré tel qu'une seule molécule suffisait à déclencher la chasse au partenaire. Cependant, la volatilité extrême de cette molécule faisait que cet appât ne pouvait être utilisé en milieu naturel. Ce problème a alors été résolu par l'encapsulation de la phéromone dans la CD, qui la libère progressivement en empêchant sa dilution immédiate [13].

Tableau 4 : Exemples de propriétés améliorées par l'utilisation de cyclodextrines dans des applications agrochimiques. [11]

Exemples de propriétés	Produits concernés
Amélioration de la stabilité	Insecticides
Augmentation de la solubilité	1,3-dichloropropène
Diminution de la toxicité	Herbicides, fongicides

II-3-3 Application cosmétologiques

Dans l'industrie des cosmétiques (tableau 5), la CD améliore la solubilité dans l'eau de certaines substances qui peuvent alors être plus facilement émulsionnées. Elle permet la stabilisation du goût et de la couleur des dentifrices, la réduction de l'irritation des yeux due aux shampooings. Il existe des lotions et des shampooings contenant des vitamines stabilisées par des CD.

Tableau 5 : Exemples de propriétés améliorées par l'utilisation de cyclodextrines dans des applications cosmétologiques. [11]

Exemples de propriétés	Substances concernées
Diminution de l'effet irritant	Acide rétinoïque
Masquage d'odeurs désagréables	Mercaptans
Amélioration du pouvoir moussant	Savons, mousses
Désodorisations dans les produits d'hygiène	Menthol, chlorophylle
Augmentation de la solubilité	Vitamines A, E
Stabilité des parfums	Essence de citron

II-3-4 Application pharmaceutique

Les CD sont susceptibles d'héberger ou d'encapsuler dans leur cavité une autre molécule. Celle-ci peut être facilement « relâchée ». Autrement dit, voilà un véhicule capable de transporter dans un organisme vivant une molécule donnée. L'introduction des CD dans la chimie pharmaceutique a permis de spectaculaires progrès, à tel point que l'industrie pharmaceutique est devenue la première industrie utilisatrice de CD. Cet essor considérable est dû, d'une part à leur no-toxicité, et d'autre part, aux progrès réalisés dans la production et la fabrication industrielle de CD et de leurs dérivés, qui ont permis d'abaisser considérablement les prix.

L'intérêt des CD dans le domaine de la pharmacie (tableau 6) est :

- ✓ améliorer la dissolution et la solubilité des principes actifs,
- ✓ augmenter la biodisponibilité, d'en diminuer les effets secondaires,
- ✓ éventuellement d'en améliorer la stabilité.
- ✓ Certains composés liquides peuvent être transformés, grâce aux complexes d'inclusion, en produits cristallisés plus pratiques pour l'élaboration de comprimés.
- ✓ La stabilité des inclusions obtenues permet de diminuer la sensibilité de certains médicaments à la lumière, à la chaleur, à l'acidité gastrique et à l'oxydation.

- ✓ Les complexes d'inclusion obtenus avec des polymères de CD permettent d'augmenter la solubilité de certains médicaments, ce qui induit une amélioration de la biodisponibilité et entraîne une augmentation de l'efficacité du médicament [13].

Tableau 6 : Exemples de propriétés améliorées par l'utilisation de cyclodextrines dans des applications pharmaceutiques. [11]

Exemples de propriétés	Produits concernés
Amélioration de la biodisponibilité	Indométacine
Diminution des effets secondaires	Phénylbutazone
Augmentation de la solubilité	Prostaglandines, vitamines A, D, E, K
Stabilité de molécules volatiles	Menthol, camphre
Stabilité de molécules oxydables	Vitamines A, E
Stabilité de molécules hydrolysables	Acide acétylsalicylique

II-4 Les cyclodextrines modifiées

II.4.1. But des modifications

Comme nous l'avons vu au paragraphe II.2.1, chaque unité glucose constituant le cycle des CDs possède trois fonctions hydroxyle. Les CDs peuvent donc être modifiées par substitution de l'atome d'hydrogène ou du groupe hydroxyle tout entier par une grande variété de groupes, neutres ou ioniques tels que les groupes alkyles, hydroxyalkyles, sulfobutyles, glucosyles, acetyles, etc. [16]. Parmi les objectifs visés lors de ces modifications, on peut citer :

- L'amélioration de la solubilité de la CD (en particulier celle de la b-CD)
- L'amélioration de la capacité de complexation
- La fixation d'un groupe spécifique (pour la modélisation enzymatique),
- La formation de polymères de CDs, etc.

II.4.2. Difficultés des modifications

La difficulté des modifications des CDs est liée à la présence de nombreux groupes hydroxyle et à la cavité. En effet, les groupes hydroxyle présents aux positions 2, 3 et 6 de chaque unité glucose (figure 18) entrent en compétition vis-à-vis du réactif et rendent les modifications sélectives difficiles [18]. De plus, la cavité peut interférer en complexant le réactif et diriger son activité à une place inattendue.

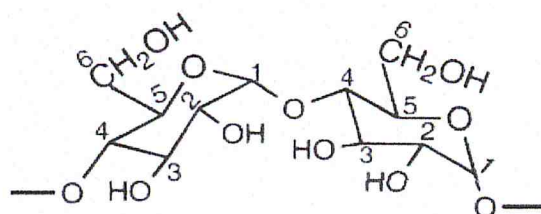


Figure 18 : Schéma des unités glucose formant le cycle des CDs. Les groupes hydroxyle se situent aux positions 2, 3 et 6 de chaque unité glucose [17]

La modification sélective étant difficile et coûteuse à réaliser, les CDs commerciales sont généralement des mélanges de dérivés qui diffèrent non seulement par le nombre de substituants mais aussi par leurs positions sur le cycle, comme nous le verrons dans le paragraphe II avec les β -CDs méthylées et sulfobutylées. Ces dérivés ont donc souvent des propriétés de complexation et de reconnaissance chirale différentes les uns des autres [19], ce qui peut rendre leur utilisation plus délicate et moins reproductible.

II.4.3. Exemples de CDs modifiées

Plus de 1500 dérivés de CDs ont été décrits dans la littérature mais la plupart d'entre eux ne connaîtront aucune utilisation à grande échelle à cause des difficultés liées à leur synthèse et du coût élevé qui en résulte [16]. On peut dénombrer une centaine de dérivés commercialement disponibles, principalement utilisés en chimie analytique ou comme intermédiaire de synthèse.

En terme de quantité produite ou d'utilisation, les CDs les plus importantes sont les dérivés ayant une grande solubilité dans l'eau, en particulier [20] :

- Les β -CDs méthylées,
- Les β - et γ -CDs hydroxypropylés,
- Les β -CDs sulfobutylés,
- Les CDs branchées (glucosylées, maltosylées),
- Les CDs sulfatées.

Dans le paragraphe suivant, nous allons nous intéresser plus particulièrement à deux d'entre elles, les β -CDs sulfobutylés et méthylés

II.4.3.1 Les β -CDs hydroxypropylés,

bêta-cyclodextrine 2-hydroxypropyl (HP β -CD) est modifié (β -CD) ayant une solubilité aqueuse élevée (environ 60%) et un profil de sécurité éprouvée, En particulier pour une utilisation parentérale. HP- β -CD est produit à partir de β -CD par addition d'oxyde de propylène à certains des groupes hydroxyle de β -CD. Cette modification entraîne une plus grande solubilité du HP- β -CD et de ses complexes par rapport au β -CD [21].

Propriétés chimiques :

- Formule brute $C_{63}H_{112}O_{42}$
- Masse molaire 1541.54 g/mol
- Point de fusion 278 °C
- température de stockage 2-8 °C
- Solubilité H_2O 60% (p/v)

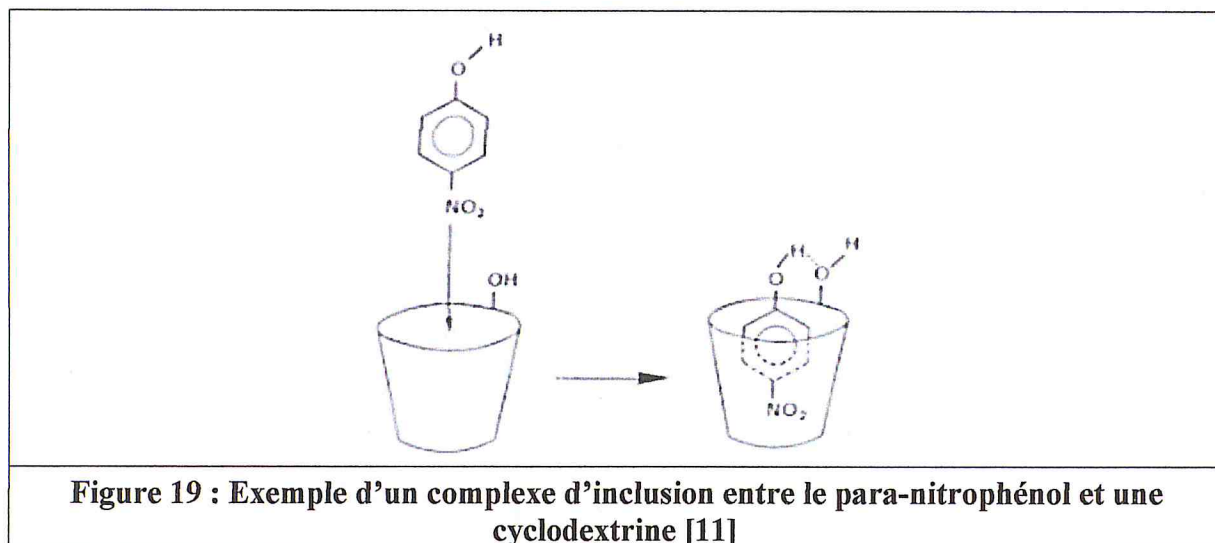
Chapitre III

les complexes d'inclusion

III-Les complexes d'inclusion

III-1 introduction

Un complexe d'inclusion est une association moléculaire entre une ou plusieurs molécules dont l'une est l'hôte (le récepteur) et l'autre l'invitée (le substrat). La molécule « invitée » est alors encapsulée de façon totale ou partielle, le récepteur jouant le rôle de molécule « hôte ». Les liens entre la molécule hôte et la molécule invitée sont des interactions faibles, ce qui permet une dissociation aisée et douce. Il existe plusieurs types de molécules hôtes permettant de telles associations : on peut citer les éthers couronnes, les clathrates, les intercalates, les zéolithes, les cavitands, les porphyrines, les cryptates, les cyclophanes et les cyclodextrines [12].



III-2 Le phénomène de complexation

Le phénomène de complexation est la résultante d'une multitude d'interactions (substrat/solvant, solvant/solvant et CD/solvant) qui conduisent à l'état thermodynamique le plus stable. 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, et sont donc facilement remplacées par des molécules appropriées, moins polaires que l'eau. De plus, les composés organiques dissous dans l'eau présentent une préférence pour les environnements hydrophobes. La formation d'un complexe d'inclusion CD/ substrat comprend cinq étapes élémentaires [11]:

1. Le substrat s'approche de la molécule de CD. Les molécules d'eau s'échappent de la cavité de la CD et acquièrent un niveau d'énergie correspondant à celui de l'état gazeux. Les interactions de Van der Waals et le nombre de liaisons

hydrogène diminuent, tandis que les degrés de liberté de translation et de rotation des molécules d'eau libérées augmentent

2. La molécule invitée se libère de la couche d'eau qui l'enrobe et acquiert aussi un état différent. La couche d'eau se disperse et se réarrange.
3. La molécule invitée, considérée comme étant dans l'état d'un gaz parfait, pénètre à l'intérieur de la cavité vide et le complexe est stabilisé par des interactions de Van der Waals et/ou par des liaisons hydrogène
4. Les molécules d'eau expulsées se réarrangent et créent entre elles des liaisons hydrogène
5. La structure de l'eau est restaurée autour de la partie du substrat qui reste en contact avec le solvant, et intégrée à la couche d'eau hydratant la CD

III-3 Avantage de la complexation

L'inclusion d'une molécule invitée dans une molécule de CD constitue donc une encapsulation moléculaire [22] susceptible de modifier les propriétés physico-chimiques, voire biologiques, du substrat. Les avantages qui en découlent sont multiples : l'invité peut bénéficier d'une protection contre la dégradation thermique ou photochimique, l'oxydation, l'hydrolyse ou la sublimation, d'une amélioration de la biodisponibilité des principes actifs et de leur relargage. La micro-encapsulation peut, en outre, diminuer la volatilité des produits en augmentant le point d'ébullition et augmenter la solubilité de nombreuses substances naturellement insolubles dans l'eau.

III-4 différents type de complexes

Les complexes formés entre la (les) cyclodextrine(s) "hôte(s)" et la (les) molécule(s) "invitée(s)" peuvent être de plusieurs types [23] (figure 20) : on distingue les complexes d'inclusion (1-6) (hôte : invité) et les complexes d'association (7).

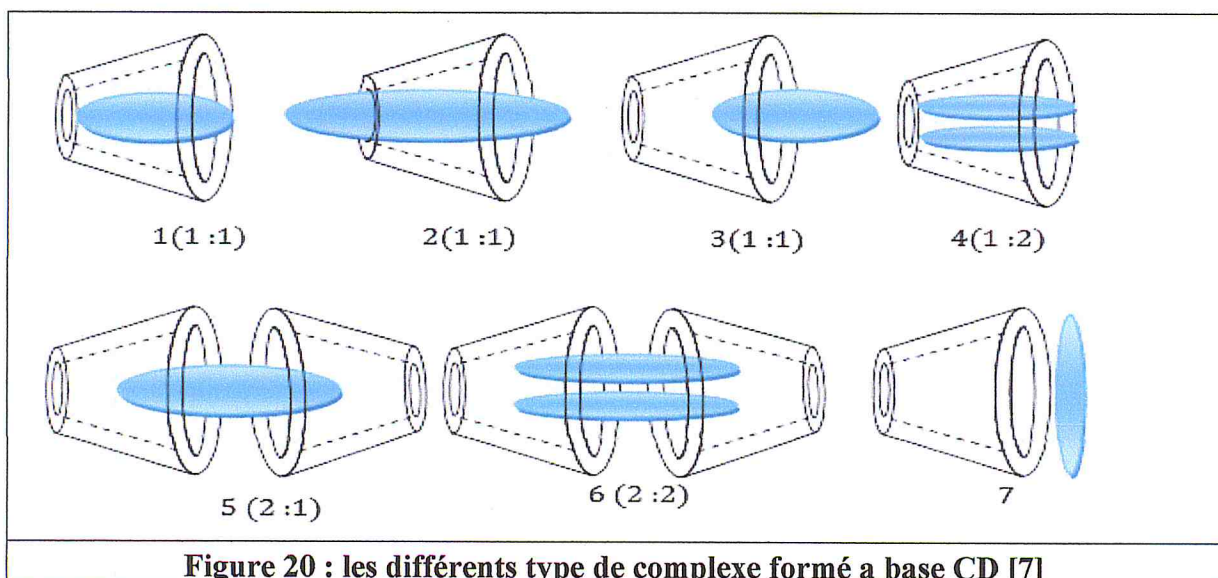


Figure 20 : les différents type de complexe formé a base CD [7]

Les interactions mises en œuvre entre l'hôte et l'invité peuvent être de différentes natures. Comme des interactions coulombiennes, dipolaires de Van der Waals ou de liaison hydrogène [24] De nombreuses techniques d'analyses physico-chimiques, telles que la spectroscopie UV-visible, la spectroscopie de fluorescence, l'analyse cristallographique, la spectroscopie RMN, la spectrométrie de masse ou bien encore des méthodes d'analyses électrochimiques, permettent de mettre en évidence, de caractériser et de déterminer les constantes d'association de ces complexes [25].

IV-Matérielles et méthodes

IV-1 Synthèse des complexes d'inclusion substrat/2-HP- β -CD

Cette synthèse s'est faite selon deux méthodes

IV-1-1 Synthèse des complexes en solution :

Pour synthétiser les complexes d'inclusion en solution on suit les étapes suivantes :

- on met dans un erlenmeyer, de 100ml, 50ml d'eau additionnée de 10^{-4} mol de 2-HP- β -CD

-à l'aide d'une micro pipete en prélever le volume voulu du substrat pur liquide (la masse voulue du substrat pur solide) pour former avec la 2-HP- β -CD un mélange équimolaire ($n=0.0001$ mol)

-on laisse l'ensemble sous agitation pendant 6heures

Les complexes obtenus sont très solubles dans l'eau

Le tableau ci-dessous donne les quantités des réactifs employés dans la synthèse des complexes

Tableau 7 : quantité des réactifs dans la synthèse en solution des complexes d'inclusion

nom	M (g/mol)	D (g/l)	n (mol)	M (g)	V (ml)	V (μ l)	
						théorique	expérimentale
carvacrol	150,22	0,9772	0,0001	0,015	0,0154	15,372	16
limonène	136,23	0,84	0,0001	0,0136	0,0162	16,218	16
α -pinène	136,23	0,859	0,0001	0,0136	0,0159	15,859	16
β -pinène	136,23	0,859	0,0001	0,0136	0,0159	15,859	16
myrcène	136,23	0,794	0,0001	0,0136	0,0172	17,157	17
ocimène	136,23	0,818	0,0001	0,0136	0,0167	16,654	17
linalool	154,25	0,87	0,0001	0,0154	0,0177	17,73	18
p-cymène	134,22	0,85	0,0001	0,0134	0,0158	15,791	16
comphène	136,23	0,85	0,0001	0,0136	0,016	16,027	16
Egenyl acétate	206,24	1,079	0,0001	0,0206	0,0191	19,114	19
thymol	150,22	/	0,0001	0,015	/	/	
menthol	156,27	/	0,0001	0,0156	/	/	
naphtol	144,17	/	0,0001	0,0144	/	/	
comphor	152,23	/	0,0001	0,0152	/	/	

Ces complexes n'ont pas pu être extraits de la solution, de ce fait, on a opté pour la synthèse à l'état solide.

IV-1-2 Synthèse des complexes sous forme solide :

Pour synthétiser les complexes d'inclusion sous forme solide on suit les étapes suivantes :

- on additionne, dans un mortier, la masse de 2-HP- β -CD ($n=0.0002$ mol) au volume du substrat pur (la masse de substrat pur solide) ($n=0.0002$ mol)

Le tableau ci-dessous donne les quantités des réactifs employés dans la synthèse des complexes

Tableau 8 : quantité des réactifs dans la synthèse sous forme solide des complexes d'inclusion

nom	M (g/mol)	D (g/l)	n (mol)	m(g)	V(ml)	V (μ l)	V (μ l)
						théorique	expermentale
carvacrol	150,22	0,9772	0,0002	0,03	0,0307	30,745	31
limonène	136,23	0,84	0,0002	0,0272	0,0324	32,436	32
α -pinène	136,23	0,859	0,0002	0,0272	0,0317	31,718	32
β -pinène	136,23	0,859	0,0002	0,0272	0,0317	31,718	32
myrcène	136,23	0,794	0,0002	0,0272	0,0343	34,315	34
ocimène	136,23	0,818	0,0002	0,0272	0,0333	33,308	33
linalool	154,25	0,87	0,0002	0,0309	0,0355	35,46	35
p-cymène	134,22	0,85	0,0002	0,0268	0,0316	31,581	32
comphène	136,23	0,85	0,0002	0,0272	0,0321	32,054	32
Egenyl acétate	206,24	1,079	0,0002	0,0412	0,0382	38,228	38
thymol	150,22	/	0,0002	0,03	/	/	
menthol	156,27	/	0,0002	0,0313	/	/	
naphтол	144,17	/	0,0002	0,0288	/	/	
comphor	152,23	/	0,0002	0,0304	/	/	

IV-2 Caractérisation des complexes d'inclusion par FTIR

La variation de la forme, de la fréquence et de l'intensité des pics d'absorption en IR des molécules hôtes et invitées peut donner assez d'informations sur la formation des complexes d'inclusions. Ainsi, la lecture et la comparaison des spectres IR, correspondants

aux substrats purs, aux complexes d'inclusion et à la 2-HP- β -cyclodextrines, nous permettrons de caractériser structurellement les complexes formés.

Les spectres infrarouges, des composés libres et des complexes correspondant, ont été réalisés à l'aide d'un spectromètre infrarouge de marque FT /IR-4100, à partir de pastilles de KBr.

Résultats et discussion

Chapitre V

caractérisation des complexes d'inclusion

V-Résultats et discussion

V-1 Analyse par infra-rouge IR :

La complexation entre différentes substances et les cyclodextrines a été largement étudié par analyse FTIR [26], l'avantage de cette analyse repose sur le fait que les changements dans les bandes d'absorptions indiquent quelle est la partie de la molécule qui interagit avec la molécule de cyclodextrine. En plus à cela nous allons essayer d'évaluer l'effet de la substitution de l'hydrogène du groupement hydroxyle, porté par le carbone C3 du cyclo-pyranose, par le groupement $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ sur l'inclusion des substrats naturels dans la cavité de la β -cyclodextrine [27].

V-1-2 spectre KBr de la β -CD

L'analyse de la β -CD par spectroscopie FT-IR, et comme le montre la figure 22, a permis de déterminer les modes de vibration caractéristiques des différents groupements d'atomes de cette dernière. L'ensemble est résumé dans le tableau ci-dessous :

V-1-1 spectre KBr de la 2-HP- β -CD

L'analyse de la 2-HP- β -CD par spectroscopie FT-IR, et comme le montre la figure 21, a permis de déterminer les modes de vibration caractéristiques des différents groupements d'atomes de cette dernière. L'ensemble est résumé dans le tableau ci-dessous :

Tableau 9 : modes de vibration en IR de la 2-HP- β -CD

Liaison	Mode de vibration	Nombres d'onde (cm^{-1})
groupe OH liée	élongation	3358 cm^{-1}
groupes $-\text{CH}$ et $-\text{CH}_2$	élongation	2928 cm^{-1}
H-O-H	déformation	1647 cm^{-1}
C-O	déformation	1157 cm^{-1}
C-O-C	déformation	1028 cm^{-1}

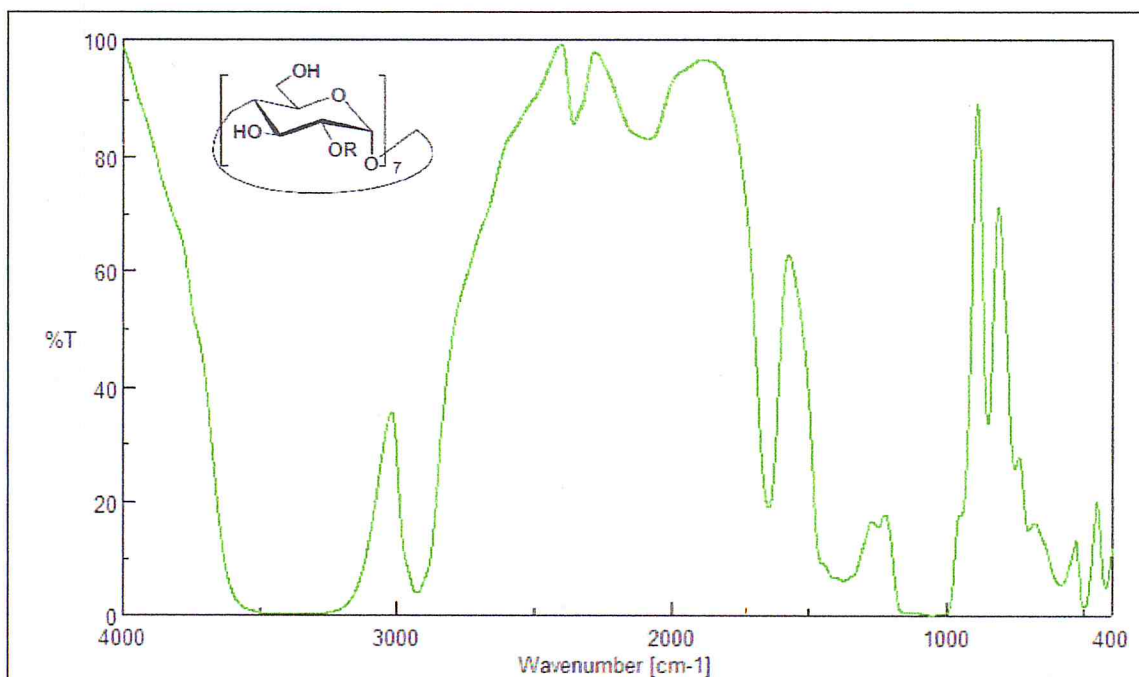


Figure 21 : spectre IR de la 2-HP-β-CD avec R=CH₂CH(CH₃)OH

Tableau 10 : modes de vibration en IR de la β-CD

Liaison	Mode de vibration	Nombre d'onde (cm ⁻¹)
vibration de l'hydrogen groupe OH liée	élongation	3339 cm ⁻¹
affecté à l'absorption par le groupes -CH et -CH ₂	élongation	2922 cm ⁻¹
H-O-H	déformation	1647 cm ⁻¹
C-O	déformation	1159cm ⁻¹
C-O-C	déformation	1028cm ⁻¹

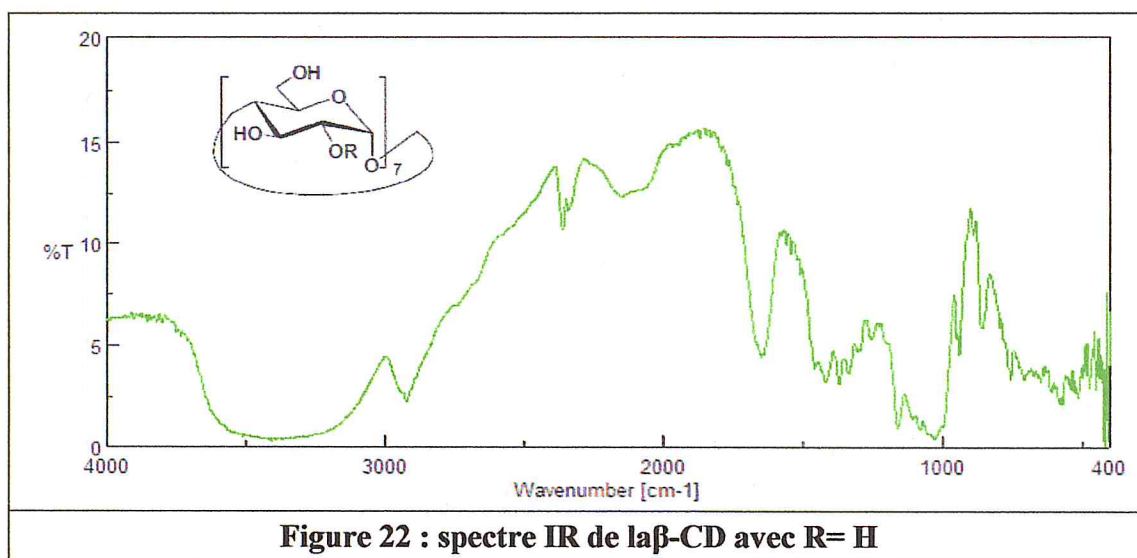


Figure 22 : spectre IR de la β -CD avec R= H

La lecture et la comparaison des spectres IR, correspondants aux substrats purs, aux complexes d'inclusion et à la 2-HP- β -cyclodextrines, nous ont permis de déduire ce qui suit :

V-1-3 Étude spectroscopique dans le cas des monoterpènes bicycliques insaturés

Cas de l' α -pinène :

L'analyse infrarouge à la fois de l' α -pinène"monoterpène bicyclique insaturé" de son complexe α -pinène/ 2-HP- β -CD et celle de la 2-HP- β -CD est donnée par la figure 23 Ci-dessous :

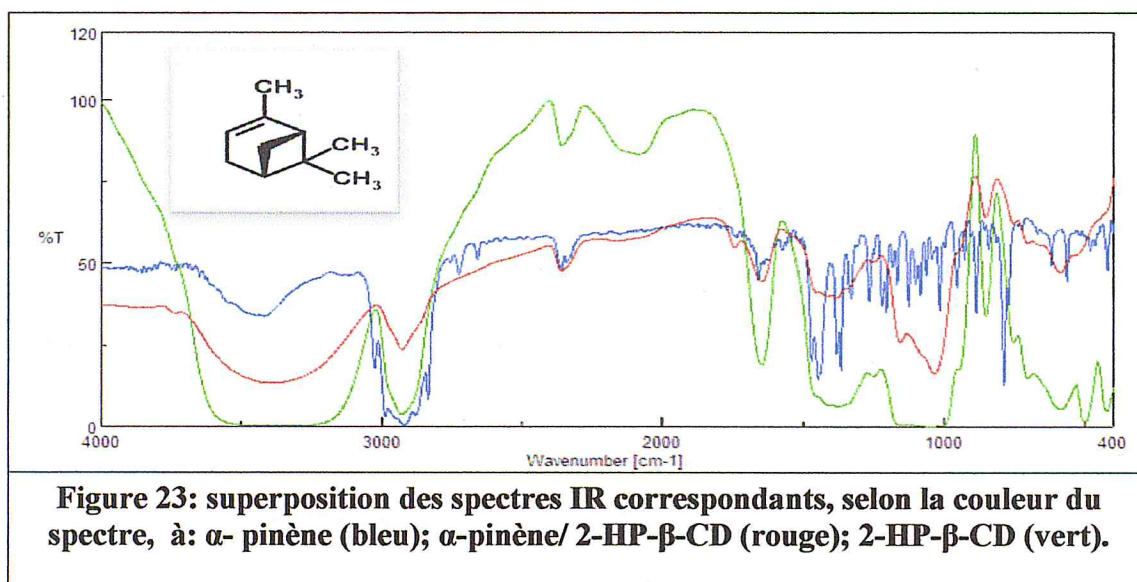


Figure 23: superposition des spectres IR correspondants, selon la couleur du spectre, à : α - pinène (bleu); α -pinène/ 2-HP- β -CD (rouge); 2-HP- β -CD (vert).

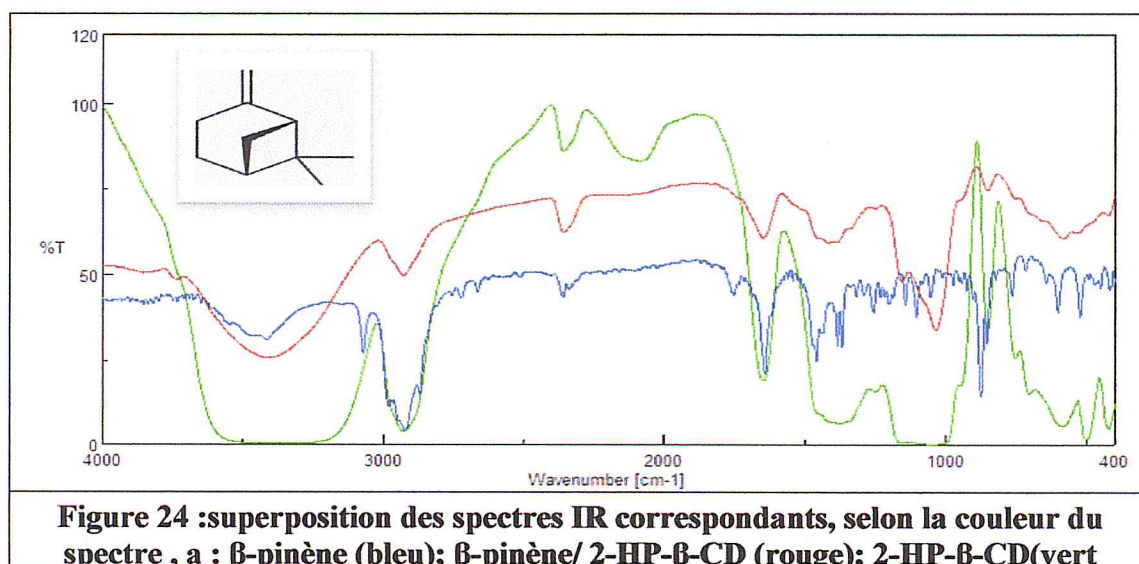
L'ensemble des modes de vibration caractéristiques de l' α -pinène sont résumés dans le tableau 11 :

Tableau 11 : modes de vibration en IR de l' α -pinène

Liaison	Nature de la vibration	Nombres d'onde (cm ⁻¹)	Nombres d'onde (cm ⁻¹) exacte
Sp ² (=C-H)	élongation	3040-3010	3025
Sp ³ CH ₃ (C-H)	Elongation asymétrique	2960	2986
	Elongation symétrique	2870	2880
Sp ³ CH ₃ (C-H)	déformation dans le plan asymétrique	1470-1430	1469
Sp ³ CH ₃ (C-H)	(Diméthyle géminé) déformation dans le plan symétrique	1385-1380	1381
	(Diméthyle géminé) déformation dans le plan symétrique	1370-1365	1365
Sp ³ CH ₂ (C-H)	Elongation asymétrique	2925	2920
Sp ² (=C-H)	déformation hors du plan	840-790	787
C=C	élongation	1670	1658

Cas du β -pinène :

L'analyse infrarouge à la fois du β -pinène "monoterpène bicyclique insaturé" de son complexe β -pinène/ 2-HP- β -CD et celle de la 2-HP- β -CD est donnée par la figure 24 Ci-dessous :



L'ensemble des modes de vibration caractéristiques du β - pinène sont résumés dans le tableau 12.

Tableau 12 : modes de vibration en IR du β - pinène

Liaison	Mode de vibration	Nombre d'onde (cm ⁻¹) 1)	Nombre d'onde (cm ⁻¹) exacte
Sp ² (=C-H)	élongation	3095-3075	3071
Sp ³ CH ₃ (C-H)	élongation asymétrique	2960	2971
	Elongation symétrique	2870	2868
Sp ³ CH ₃ (C-H)	déformation dans le plan asymétrique	1470-1430	1458
Sp ³ CH ₃ (C-C)	(Diméthyle, géminé) déformation dans le plan symétrique	1385-1380	1383
	(Diméthyle, géminé) déformation dans le plan symétrique	1370-1365	1368
Sp ³ CH ₂ (C-H)	Elongation asymétrique	2925	2925
Sp ² (=C-H)	Harmoniques, des déformations CH	1800-1750	1800-1750
Sp ² (=C-H)	Harmoniques, des déformations CH	895-885	874
C=C	élongation	874	1641

Cas du camphène :

L'analyse infrarouge à la fois du camphène "monoterpène bicyclique insaturé" de son complexe camphène/2-HP- β -CD et celle de la 2-HP- β -CD est donnée par la figure 25 Ci-dessous :

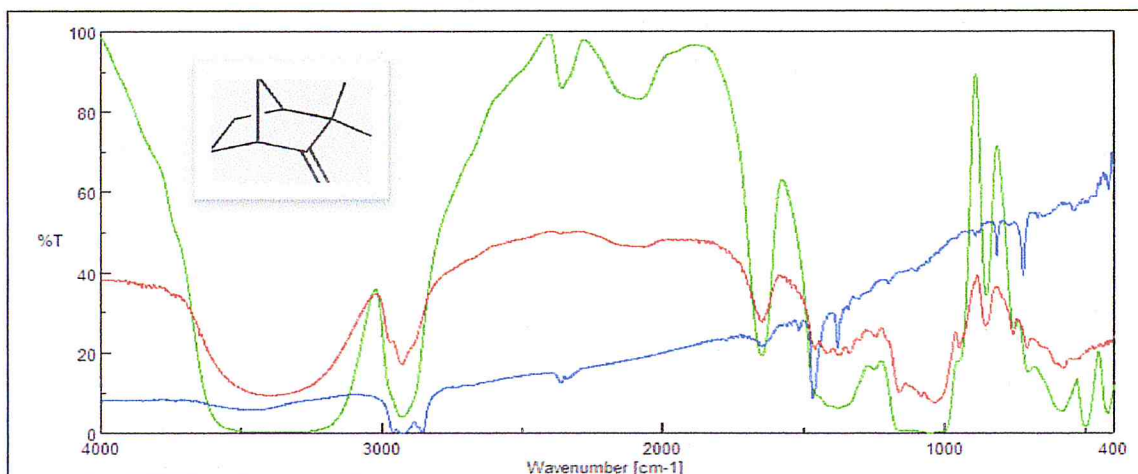


Figure 25: superposition des spectres IR correspondants, selon la couleur du spectre, A camphène (bleu); camphène / 2-HP- β -CD (rouge); 2-HP- β -CD (vert).

L'ensemble des modes de vibration caractéristiques du camphène sont résumés dans le tableau 13

Tableau 13 : modes de vibration en IR du camphène.

Liaison	Nature de la vibration	Nombres d'onde (cm ⁻¹)	Nombres d'onde (cm ⁻¹) exacte
Sp ² (=C-H)	élongation	3095-3075	Non apparent
Sp ³ CH ₃ (C-H)	élongation asymétrique	2960	2958
	élongation symétrique	2870	2854
Sp ³ (C-H)	CH ₃ déformation dans le plan asymétrique	1470-1430	1466
	CH ₃ déformation dans le plan symétrique	1380-1370	1378
Sp ³ CH ₃ (C-H)	(Diméthyle géminé) déformation dans le plan symétrique	1385-1380	Non apparent
	(Diméthyle géminé) déformation dans le plan symétrique	1370-1365	1365
Sp ³ CH ₂ (C-H)	élongation asymétrique	2925	2924
Sp ² (=C-H)	déformation hors du plan	895-885	815
C=C	élongation	1650	1646

La lecture des spectres N°23,24 et 25 montre que les complexes d'inclusion α -pinène/2-HP- β -CD, β -pinène/2-HP- β -CD et camphène/2-HP- β -CD présentent dans leurs spectres les bandes de vibration caractéristique de la 2-HP- β -CD malgré un changement léger de forme et d'intensité. Ceci est en accord avec ce qui a été trouvé dans le cas où la β -CD a été utilisé comme molécule-cage [28].

- Les Déformation symétrique dans le plan des liaisons C(sp³)—H (diméthyle géminé) à : $\nu = 1381\text{cm}^{-1}$ (α -pinène) $\nu = 1383\text{cm}^{-1}$ (β -pinène), et $\nu = 1385\text{cm}^{-1}$ (camphène) sont affaiblies devant les vibrations de déformation des liaisons O-H des alcools de la couche primaire et secondaire de la 2-HP- β -CD (entre $1420-1330\text{cm}^{-1}$).
- Le mode de vibration d'élongation des liaisons =C(Sp²) —H à : $\nu = 3025\text{cm}^{-1}$ (α -pinène) et $\nu = 3071\text{cm}^{-1}$ (β -pinène) régressent devant celles des groupes —CH et —CH₂ à $\nu = 2928\text{cm}^{-1}$ de la 2-HP- β -CD.
- Les élongations asymétrique et symétrique des liaisons C(Sp³) —H du groupe méthyle à : $\nu = 2986\text{cm}^{-1}$; 2880cm^{-1} (α -pinène), $\nu = 2971\text{cm}^{-1}$; 2868cm^{-1} (β -pinène) et $\nu = 2958\text{cm}^{-1}$; 2854cm^{-1} (camphène) subissent aussi une régression
- Le mode de vibration d'élongation de la liaison C=C est indétectable dans le cas des trois complexes correspondant aux monoterpènes bicycliques insaturés étudiés, car, l'élongation des H-O-H dans la 2-HP- β -CD restes plus intense.

Ainsi, que ce soit pour la β -CD ou son dérivé 2-HP- β -CD, les monoterpènes bicycliques insaturés sont complètement inclus dans la cavité hydrophobique des deux cyclodextrines.

V-1-4 Étude spectroscopique dans le cas des monoterpènes monocycliques insaturés

Cas du limonène :

L'analyse infrarouge à la fois du limonène "monoterpène monocyclique insaturé" de son complexe limonène / 2-HP- β -CD et celle de la 2-HP- β -CD est donnée par la figure 26 Ci-dessous :

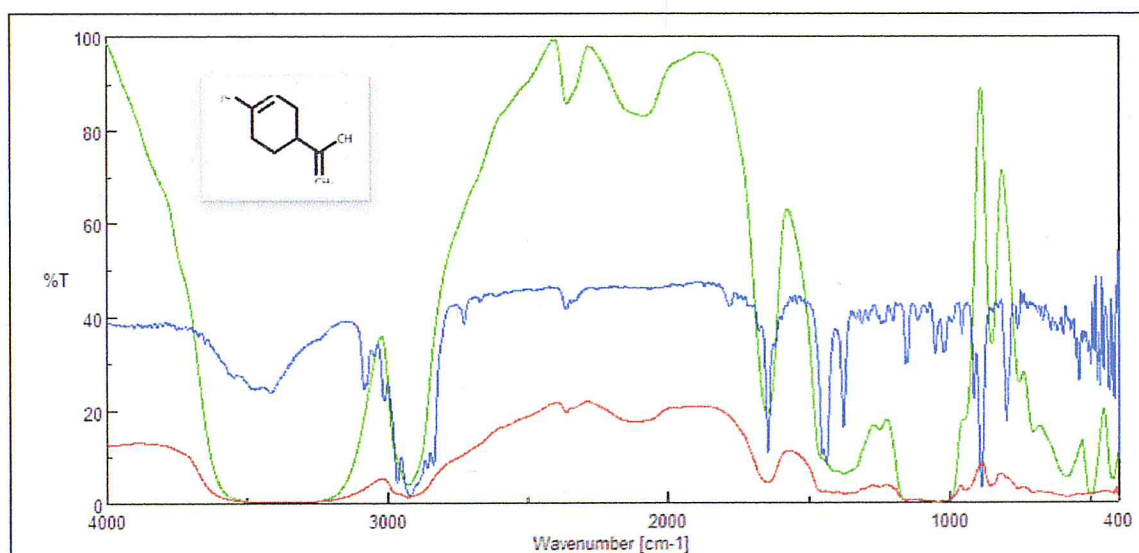


Figure 26: superposition des spectres IR correspondants, selon la couleur du spectre, à: Limonène (bleu); limonène / 2-HP- β -CD (rouge); 2-HP- β -CD (vert).

L'ensemble des modes de vibration caractéristiques du limonène sont résumés dans le tableau 14:

Tableau 14 : modes de vibration en IR du limonène

Liaison	Nature de la vibration	Nombres d'onde (cm ⁻¹)	Nombres d'onde (cm ⁻¹) exacte
Sp ² (=C-H)	élongation	3095-3075	3085
	élongation	3040-3010	3011
Sp ³ CH ₃ (C-H)	élongation asymétrique	2960	2965
	élongation symétrique	2870	2856
Sp ³ (C-H)	CH ₃ déformation dans le plan asymétrique	1470-1430	1437

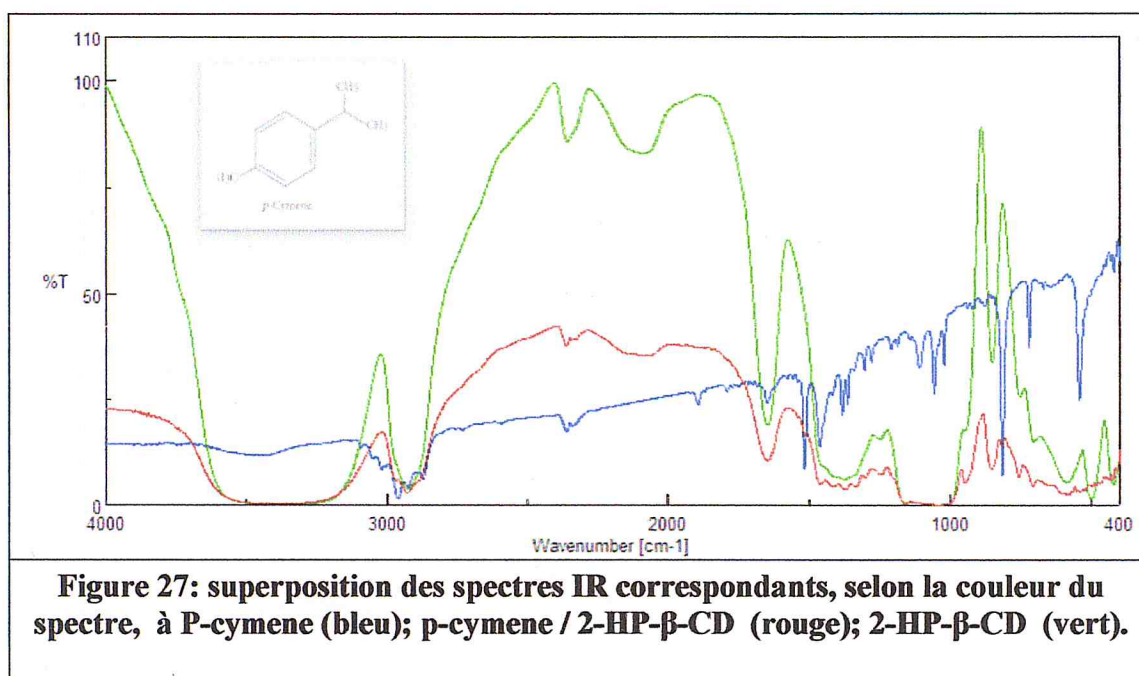
	CH ₃ déformation dans le plan symétrique	1380-1370	1376
Sp ³ CH ₂ (C-H)	élongation asymétrique	2925	2921
Sp ² (=C-H)	Harmoniques des déformations CH	1800-1750	1800-1750
Sp ² (=C-H)	déformation hors du plan	895-885	888
	déformation hors du plan	840-790	798
C=C	élongation	1650	1645

D'après la figure 26 les déformations asymétrique et symétrique dans le plan de la liaison C—H du groupement —CH₃ à $\nu = 1437\text{cm}^{-1}$ et $\nu = 1376\text{cm}^{-1}$ ainsi que l'élongation des liaisons C=C sont presque entièrement masqué par les bandes caractéristiques de la 2-HP- β -CD ceci n'est dû qu'à une incorporation complète de la molécule invitée dans la cavité de la molécule hôte. Le même résultat a été obtenu dans le cas de la β -CD.

V-1-5 Étude spectroscopique dans le cas des monoterpènes benzéniques

Cas du p-cymène :

L'analyse infrarouge à la fois du p-cymène "monoterpène benzénique" de son complexe p-cymène / 2-HP- β -CD et celle de la 2-HP- β -CD est donnée par la figure 27 Ci-dessous :



L'ensemble des modes de vibration caractéristiques du p-cymene sont résumés dans le tableau 15

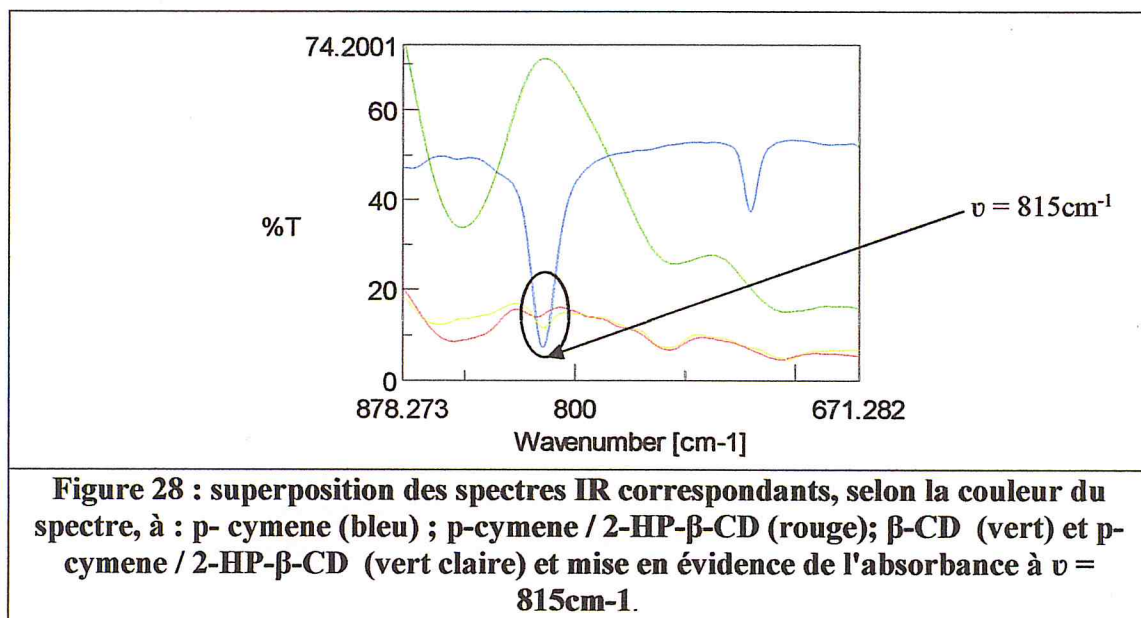
Tableau 15 : modes de vibration en IR du p-cymene

Liaison	Nature de la vibration	Nombres d'onde (cm ⁻¹)	Nombres d'onde (cm ⁻¹) exacte
Sp ² (=C-H)	élongation	3080-3030	3096, 3051, 3022
Sp ³ CH ₃ (C-H)	élongation asymétrique	2960	2960
	élongation symétrique	2870	2870
Sp ³ (C-H)	CH ₃ déformation dans le plan asymétrique	1470-1430	1462
Sp ³ CH ₃ (C-H)	(Diméthyle géminé) déformation dans le plan symétrique	1385-1380	1382
	(Diméthyle géminé) déformation dans le plan asymétrique	1370-1365	1363
Sp ³ CH ₂ (C-H)	élongation asymétrique	2925	2924
Sp ² (=C-H)	Harmoniques des déformations CH	2000-1660	1894-1650
Sp ² (=C-H)	déformation hors du	860-800	815

	plan 2 H adjacents		
C=C	élongation	1600	1650
		1500	1515
		1450	1450

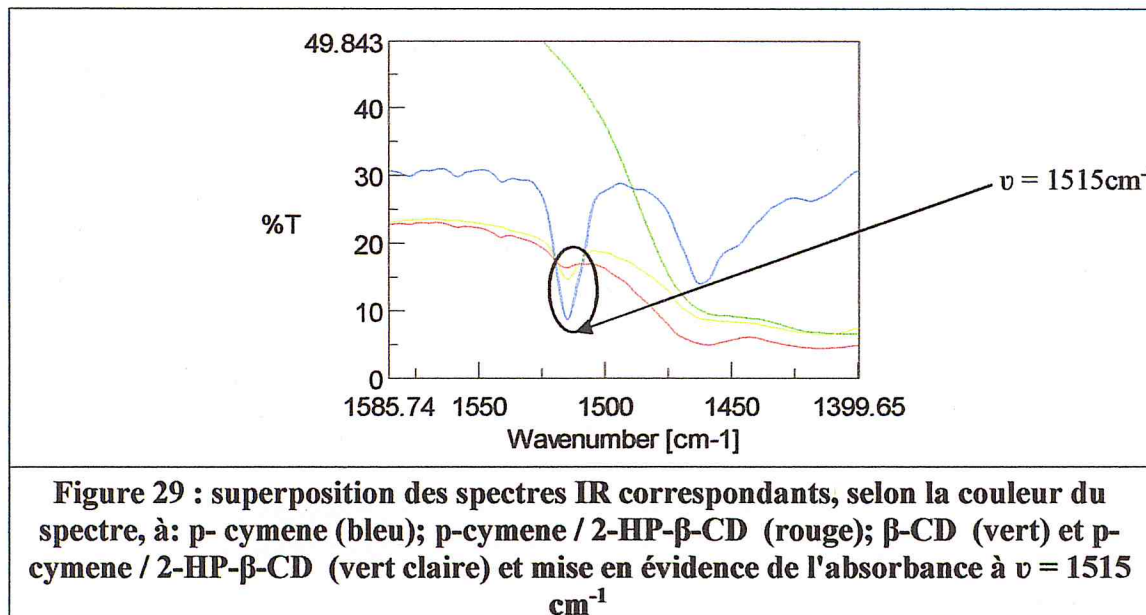
Nous remarquons que les modes de vibration des élongations des liaisons $=C(Sp^2)-H$ à $\nu = 3022\text{ cm}^{-1}$ et symétrique des liaisons $C(Sp^3)-H$ du groupe méthyle à $\nu = 2870\text{ cm}^{-1}$ sont complètement masqués. Toutefois, pour les Déformation symétrique dans le plan de la liaison $C(Sp^3)-H$ (Diméthyles géminés) à $\nu = 1382\text{ cm}^{-1}$ nous observons comme dans le cas de la β -CD [28] un changement assez net dans la forme de la bande correspondant aux déformations dans le plan des liaisons O-H de la 2-HP- β -CD.

La figure N°28 ci-dessous correspondant à la fois à : p-cymene (bleu); p-cymene / 2-HP- β -CD (rouge); β -CD (vert) et p-cymene / 2-HP- β -CD (vert clair) indique que les vibrations de déformation hors du plan des deux liaisons $=C(Sp^2)-H$ adjacentes, à $\nu = 815\text{ cm}^{-1}$, son facilement identifiable dans le cas du complexe formé. Cependant, l'intensité de la bande est plus importante dans le cas où la β -CD est le complexant.



Comme pour le cas précédant le mode normal de vibration, de la liaison benzénique $C(Sp^2)=C(Sp^2)$ à $\nu = 1515 \text{ cm}^{-1}$, est toujours présent dans le complexe correspondant au p-cymène, contrairement aux vibrations de même nature à $\nu = 1650 \text{ cm}^{-1}$ et $\nu = 1450 \text{ cm}^{-1}$ qui sont complètement masqués. De même, l'intensité de la bande est plus importante dans le cas où la β -CD est la molécule-cage. La figure N°29 reflète cela.

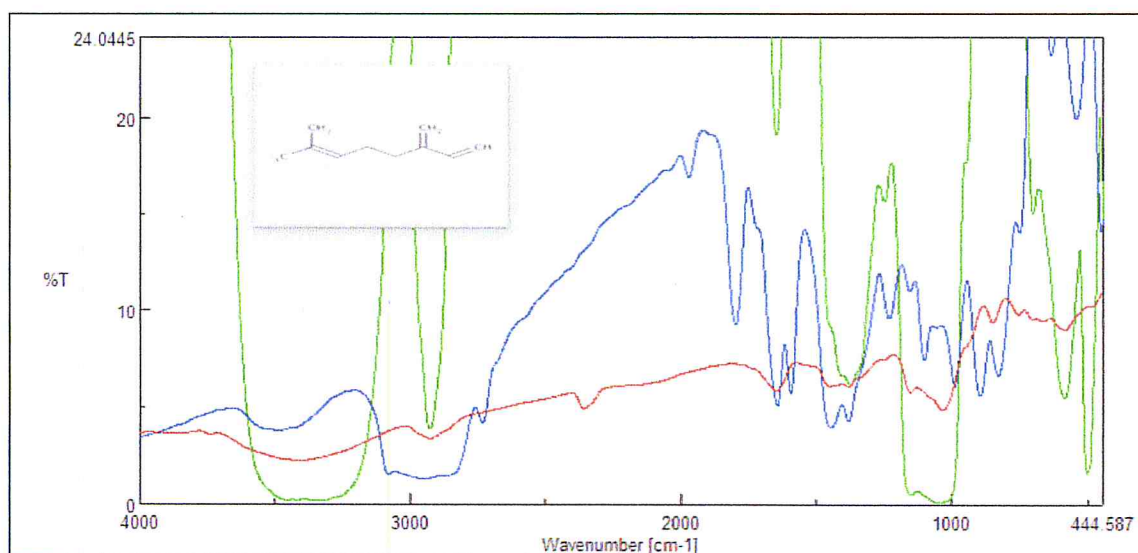
Ainsi, le noyau benzénique, de structure plane, subit moins de contrainte aux vibrations à l'intérieure de la cavité de la 2-HP- β -CD comme pour le cas de la β -CD. Cependant, nous supposons une meilleure stabilité du complexe à base de la β -CD.



V-1-6 Étude spectroscopique dans le cas des monoterpènes insaturés

Cas du mycène :

L'analyse infrarouge à la fois du myrcène "monoterpène insaturé », de son complexe myrcene / 2-HP- β -CD et celle de la 2-HP- β -CD est donnée par la figure 30.



**Figure 30: superposition des spectres IR correspondants, selon la couleur du spectre,
A Myrcène (bleu); myrcene / 2-HP-β-CD (rouge); 2-HP-β-CD(vert).**

L'ensemble des modes de vibration caractéristiques du mycène sont résumés dans le tableau 16

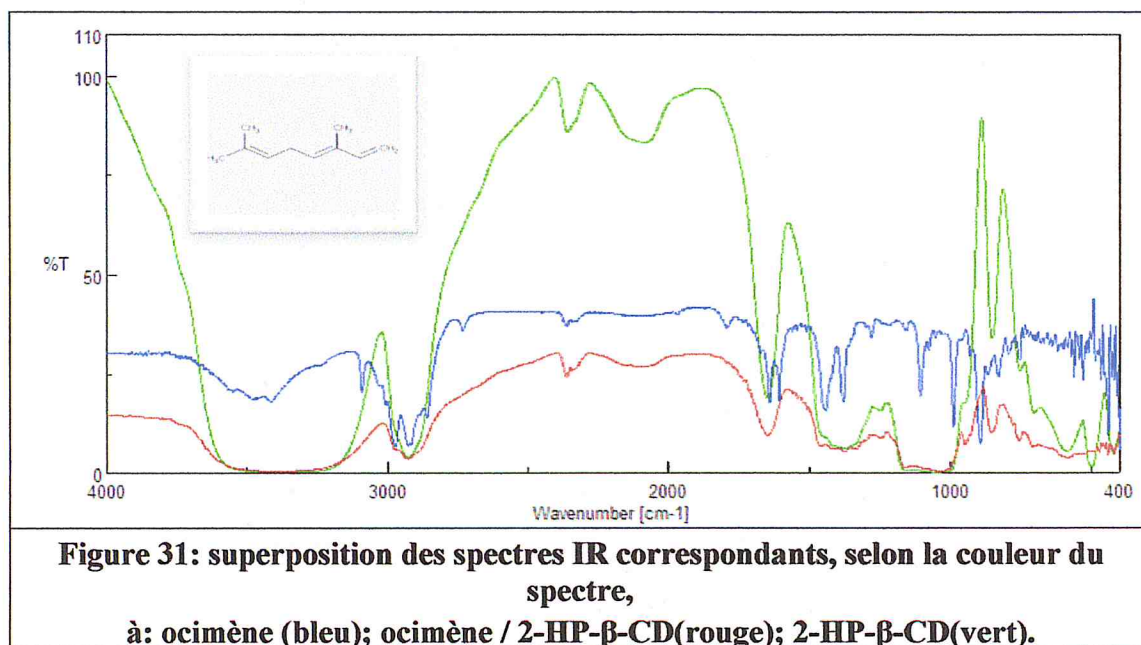
Tableau 16 : modes de vibration en IR du mycène

Liaison	Nature de la vibration	Nombres d'onde (cm ⁻¹)	Nombres d'onde (cm ⁻¹) exacte
Sp ² (=C-H)	élongation	3095-3075	3081
	élongation	3040-3010	3040-3010
Sp ³ CH ₃ (C-H)	Elongation asymétrique	2960	2960
	Elongation symétrique	2870	2870
Sp ³ CH ₃ (C-H)	Déformation dans le plan asymétrique	1470-1430	1447
	Déformation dans le plan symétrique	1380-1370	1380
Sp ³ CH ₂ (C-H)	CH ₂ Elongation asymétrique	2925	2925
	CH ₂ élongationsymétrique	2850	2850
Sp ² (=C-H)	Harmoniques des déformations CH	1800-1750	1798

\Sp ² (=C-H)	déformation hors du plan	915-885	900
	déformation hors du plan	995 985	990
	déformation hors du plan	840-790	828
C=C-C=C	élongation	1600	1598
		1650	1645
C=C	élongation	1670-1645	masqué

cas de l'ocimène :

L'analyse infrarouge à la fois de l'ocimène "monoterpène insaturé" de son complexe ocimène / 2-HP- β -CD et celle de la 2-HP- β -CD est donnée par la figure 31 ci-dessous :



L'ensemble des modes de vibration caractéristiques de l'ocimène sont résumés dans le tableau 17

Tableau 17 : modes de vibration en IR de l'ocimène

Liaison	Nature de la vibration	Nombres d'onde (cm ⁻¹)	Nombres d'onde (cm ⁻¹) exacte
Sp ² (=C-H)	elongation	3095-3075	3090
Sp ³ CH ₃ (C-H)	Elongation asymétrique	2960	2973
	Elongation symétrique	2870	2915
Sp ³ CH ₃ (C-H)	Déformation dans le plan asymétrique	1470-1430	1443
	Déformation dans le plan symétrique	1380-1370	1379
Sp ³ CH ₂ (C-H)	CH ₂ Elongation asymétrique	2925	2927
	CH ₂ élongation symétrique	2850	2857
Sp ² (=C-H)	Harmoniques des déformations CH	1800-1750	1800-1750
\Sp ² (=C-H)	déformation hors du plan	915-885	894
	déformation hors du plan	995-985	988
	déformation hors du plan	840-790	830
C=C-C=C	elongation	1600	1606
		1650	1645
C=C	elongation	1670	1672

Malgré un changement dans la forme des bandes de vibration caractéristique de la 2-HP-β-CD ces dernières restent prédominantes par rapport aux :

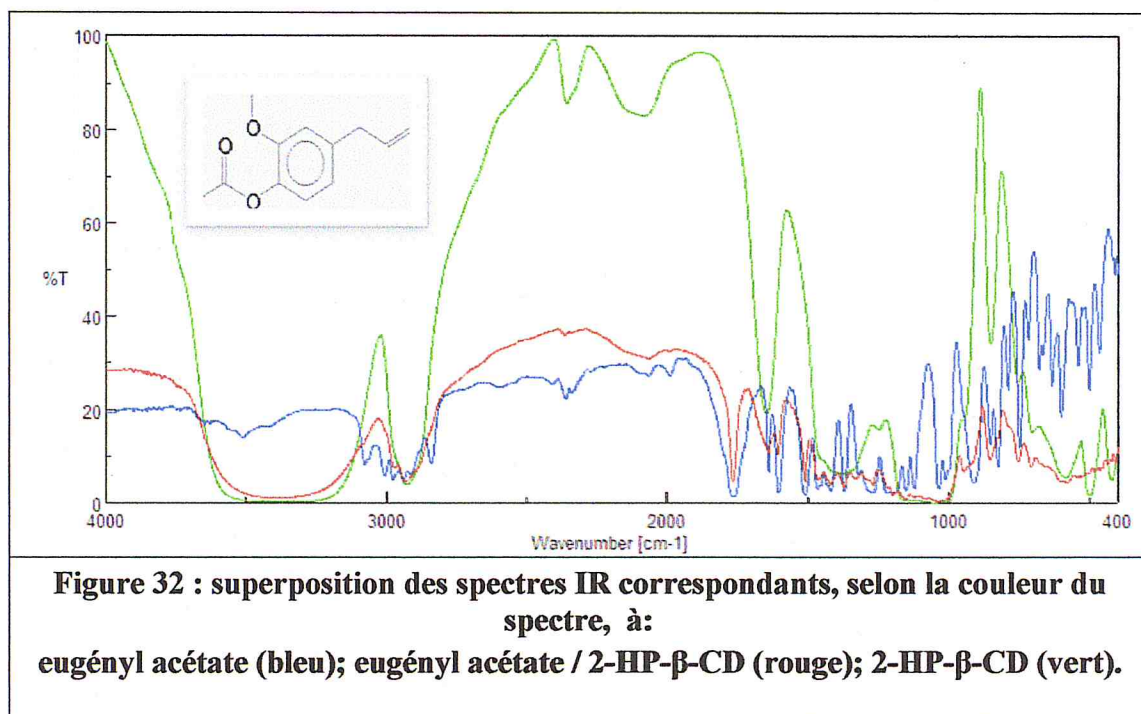
- Déformation symétrique et asymétrique dans le plan des liaisons C(Sp³) -H du groupe méthyle
- Déformation hors du plan de la liaison =C(Sp²) —H
- Élongation des liaisons conjuguées C=C-C=C

Ce qui implique une inclusion complète de l'ocimène et du myrcène dans le tort de la 2-HP-β-CD. Le même résultat a été trouvé en utilisant la β-CD.

V-1-7 Étude spectroscopique dans le cas des dérivés acétyle de la famille des Propénylphénols

Cas de l'eugényl acétate :

L'analyse infrarouge à la fois de l'eugényl acétate de son complexe eugényl acétate / 2-HP- β -CD et celle de la 2-HP- β -CD est donnée par la figure 32 Ci-dessous :



L'ensemble des modes de vibration caractéristiques de l'eugényl acétate sont résumés dans le tableau 18

Tableau 18 : modes de vibration en IR de l'eugényl acétate

Liaison	Nature de la vibration	Nombres d'onde (cm ⁻¹)	Nombres d'onde (cm ⁻¹) exacte
Sp ² (=C-H) alcène et aromatique	élongation	3095-3075	3077
Sp ² (=C-H) alcène	élongation	3040-3010	3006
Sp ³ CH ₃ (C-H)	élongation asymétrique	2960	2976
Sp ³ (C-H)	CH ₃ déformation dans le plan asymétrique	1470-1430	1462
	CH ₃ déformation dans le plan symétrique	1380-1370	Non apparent
Sp ³ CH ₂ (C-H)	élongation asymétrique	2925	2932

Sp ³ CH ₂ (C-H)	élongationsymétrique	2850	2841
Sp ² (=C-H)	Harmoniques des déformations CH	2000-1660	2104-1999
Sp ² (=C-H) alcène	Déformationdans le plan		1421
Sp ³ CH ₃ (C-H)	déformation dans le plan de symétrie		1369
C=C alcène	élongation		1640
C=C aromatique	élongation	1600	1604
		1500	1510
		1450	1453
C=O ester	élongation	1730-1715	1766
C-O ester	élongation	1300-1050	1194 1151
C-O ether aromatique	élongation	1350-1150	1199
Sp ² (=C-H) alcène	déformation hors du plan		912

Le point fort dans ce cas est :

- la présence dans le spectre KBr du complexe eugényl acétate / 2-HP-β-CD des modes de vibration des élongations des liaisons benzénique C=C à $\nu = 1604 \text{ cm}^{-1}$ comme le montre la figure 33

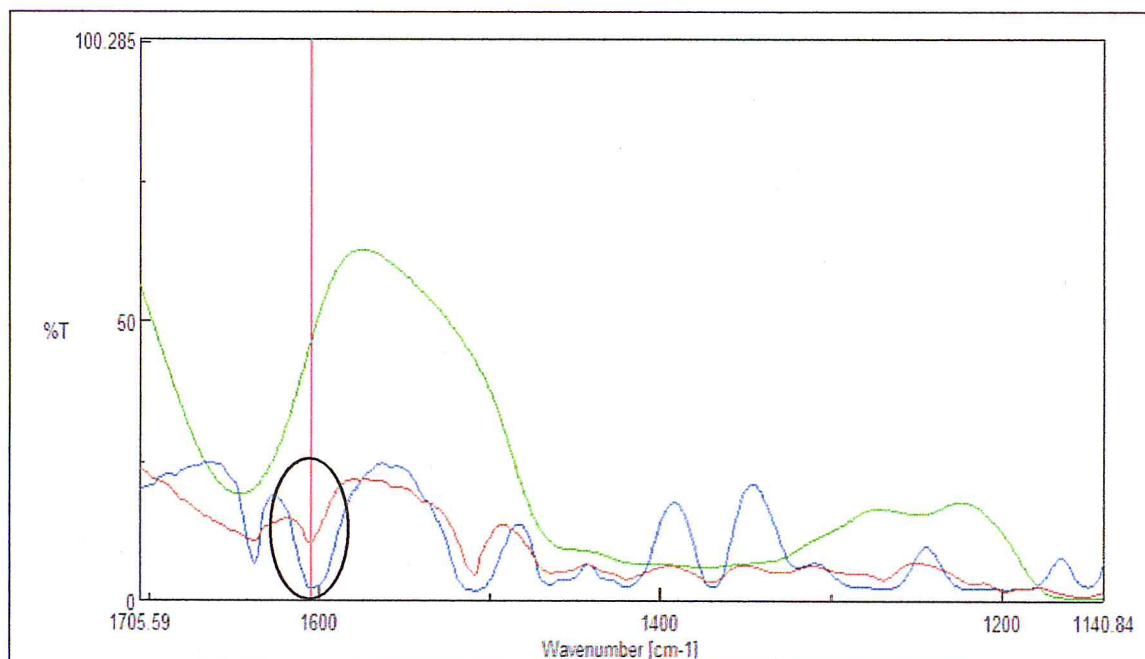


Figure 33 : agrandissement au voisinage de $\nu = 1604 \text{ cm}^{-1}$ de la superposition des spectres IR correspondants, selon la couleur du spectre, à: eugényl acétate (bleu); eugényl acétate / 2-HP- β -CD (rouge); 2-HP- β -CD (vert) .

Et à $\nu = 1510 \text{ cm}^{-1}$ comme le montre la figure 34

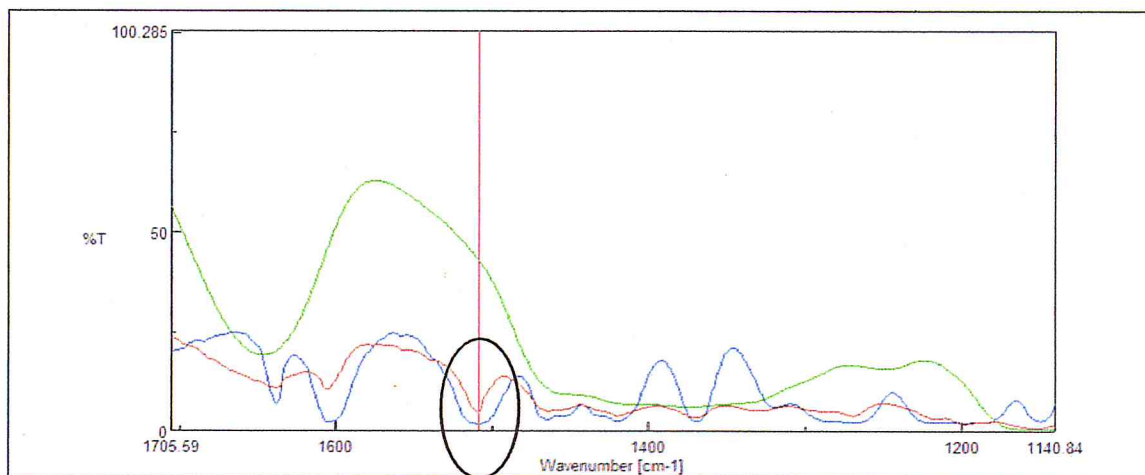


Figure 34 : agrandissement au voisinage de $\nu = 1510 \text{ cm}^{-1}$ de la superposition des spectres IR correspondants, selon la couleur du spectre, à: eugényl acétate (bleu); eugényl acétate / 2-HP- β -CD (rouge); 2-HP- β -CD (vert) .

- La présence marquante des elongations de la liaison C=O "ester" à $\nu = 1766 \text{ cm}^{-1}$ comme le montre la figure N°35

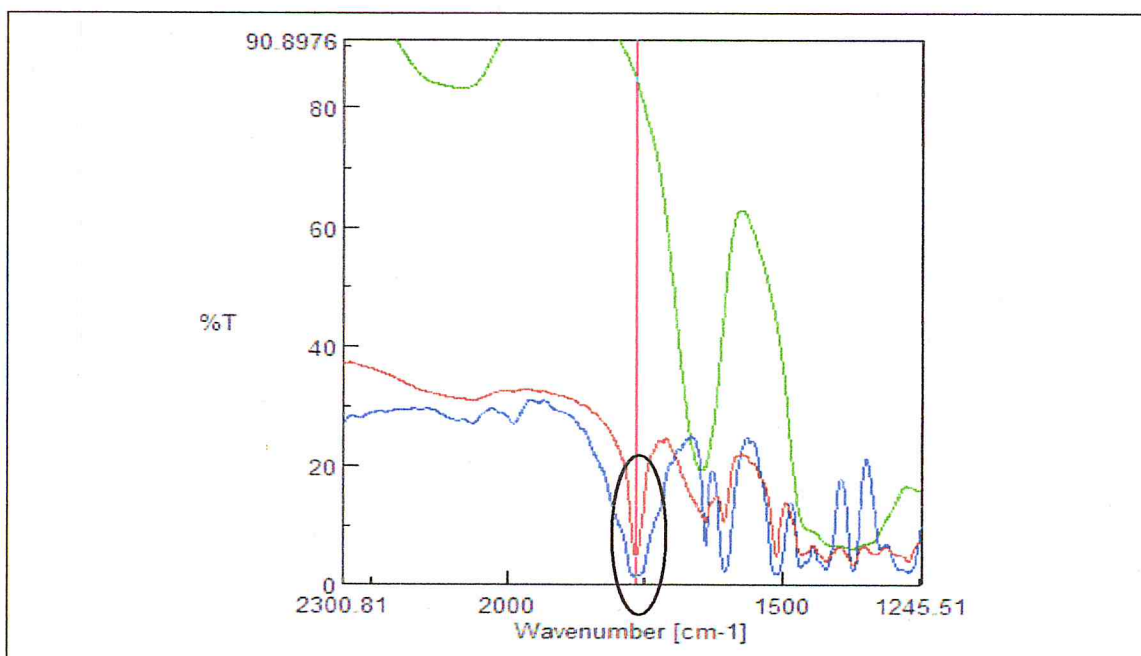


Figure 35: agrandissement au voisinage de $\nu = 1766 \text{ cm}^{-1}$ de la superposition des spectres IR correspondants, selon la couleur du spectre, à: eugényl acétate (bleu); eugényl acétate / 2-HP-β-CD (rouge); 2-HP-β-CD (vert) .

Le même résultat a été observé dans le cas du complexe eugényl acétate / β-CD [28]

La figure N°36 élucide cela.

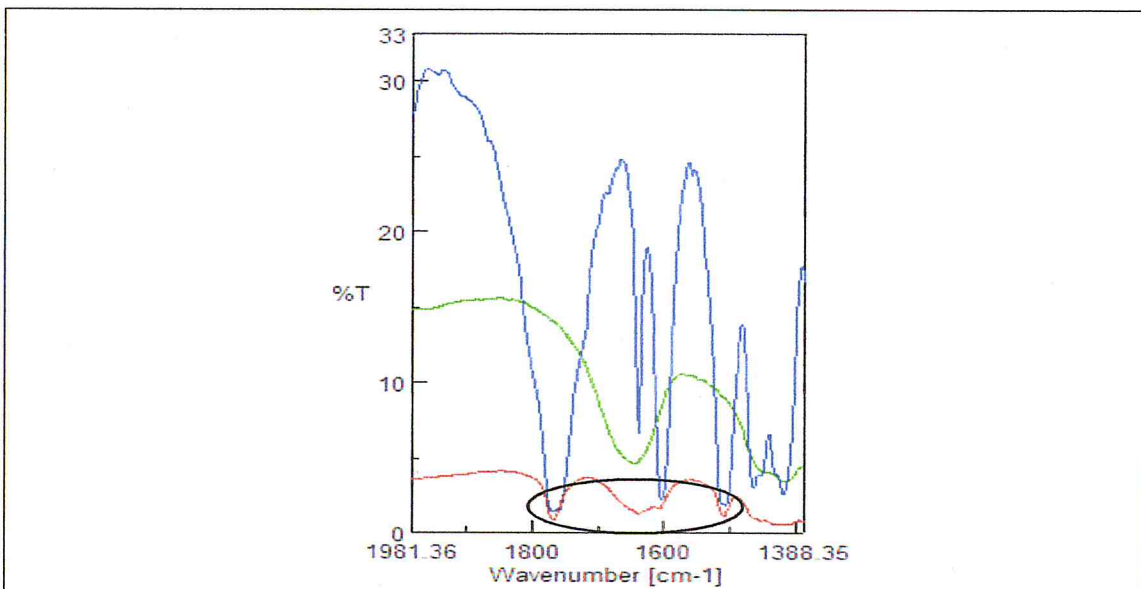
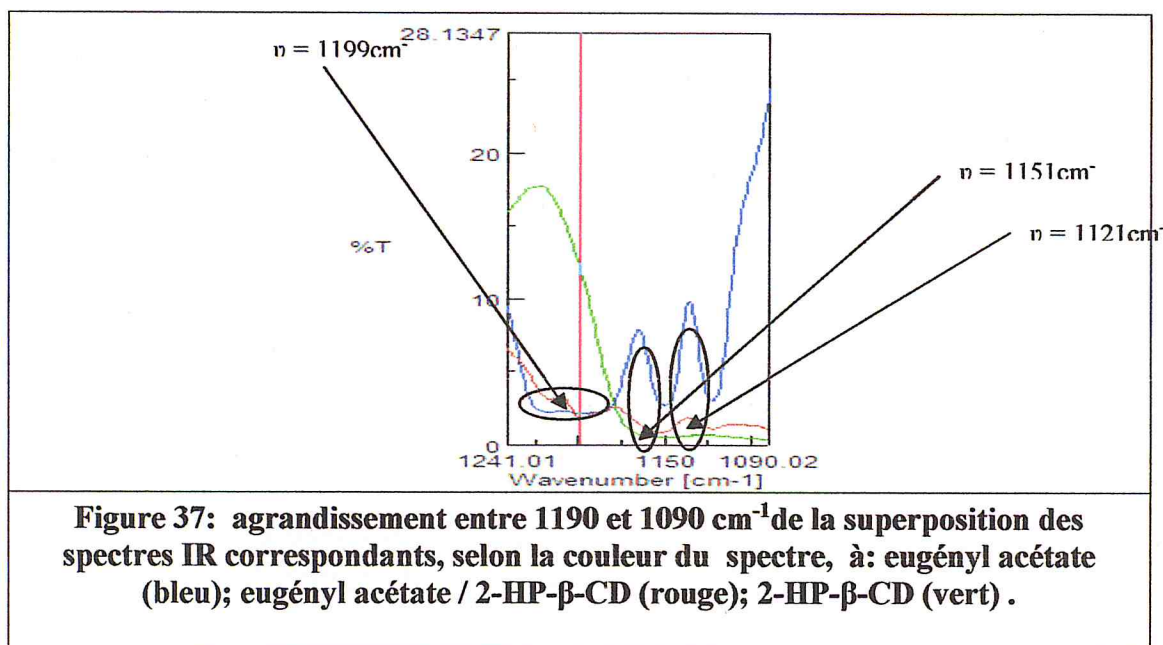


Figure 36: agrandissement entre 1981 et 1388 cm^{-1} de la superposition des spectres IR correspondants, selon la couleur du spectre, à: eugényl acétate (bleu); eugényl acétate / β-CD (rouge); β-CD (vert) .

- Nous remarquons aussi, dans ce cas que, grâce à la formation du complexe eugényl acétate / 2-HP- β -CD le mode normal de vibration des liaisons C—O éther dans la région 1200-1030 cm^{-1} de la 2-HP- β -CD s'accroît avec l'apparition du mode de vibration d'élongation de la liaison benzénique éther C—O à $\nu = 1199 \text{ cm}^{-1}$, la figure N°37 éclaire cela.



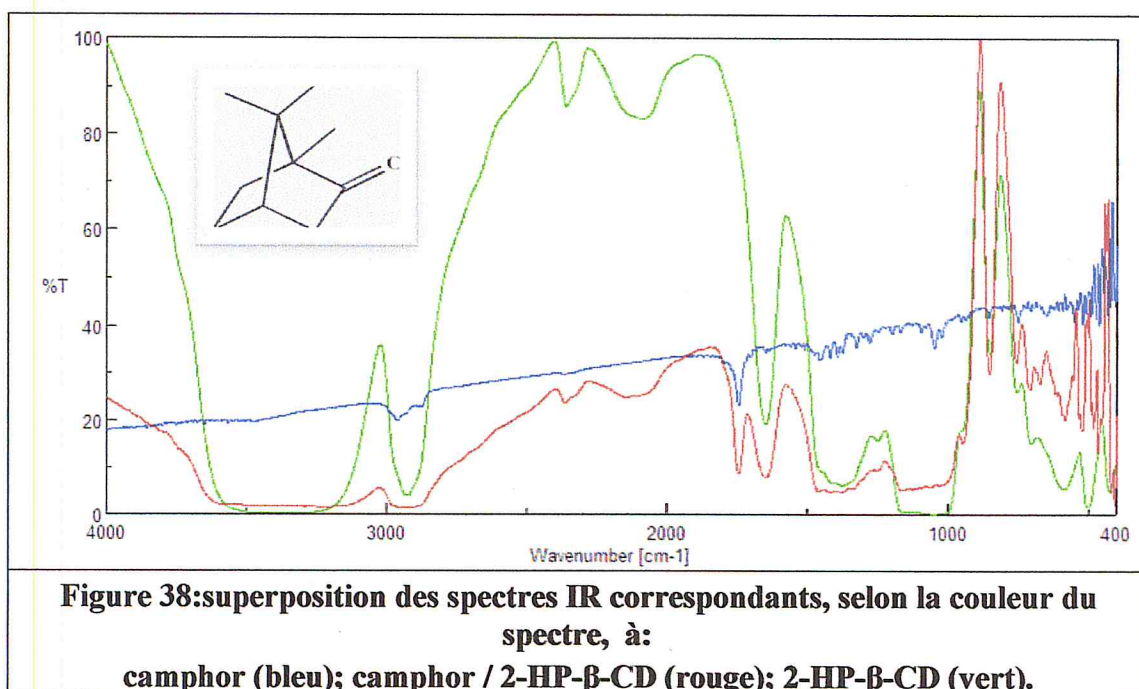
En se basant sur les résultats bibliographiques et les travaux antérieurs de notre équipe de travail entrepris sur la β -CD [28] on peut conclure que :

- Les parties structurales polaires des molécules invitées sont exclues du tort de la 2-HP- β -CD. Comme pour le groupement carbonyle de la fonction ester car, le mode de vibration d'élongation de la liaison carbonyle C=O ne subit pas l'effet d'écran des bandes de la 2-HP- β -CD.
- le mode de vibration des liaisons C=C benzénique de l'eugényl acétate est bien lisible sur le spectre KBr du complexe eugényl acétate / 2-HP- β -CD grâce à la structure plane du noyau aromatique.
- Enfin, nous remarquons que le mode de vibration des liaisons éther benzénique de l'eugényl acétate C—O permet, d'une façon ou d'une autre, une meilleure liberté de vibration des liaisons éther C—O des squelettes glucopyranoses de la 2-HP- β -CD.

V-1-8 Étude spectroscopique dans le cas des cétones monoterpéniques bicycliques

Cas du camphor :

L'analyse infrarouge à la fois du camphor "cétone monoterpénique bicyclique" de son complexe camphor / 2-HP- β -CD et celle de la 2-HP- β -CD est donnée par la figure 38 Ci-dessous :

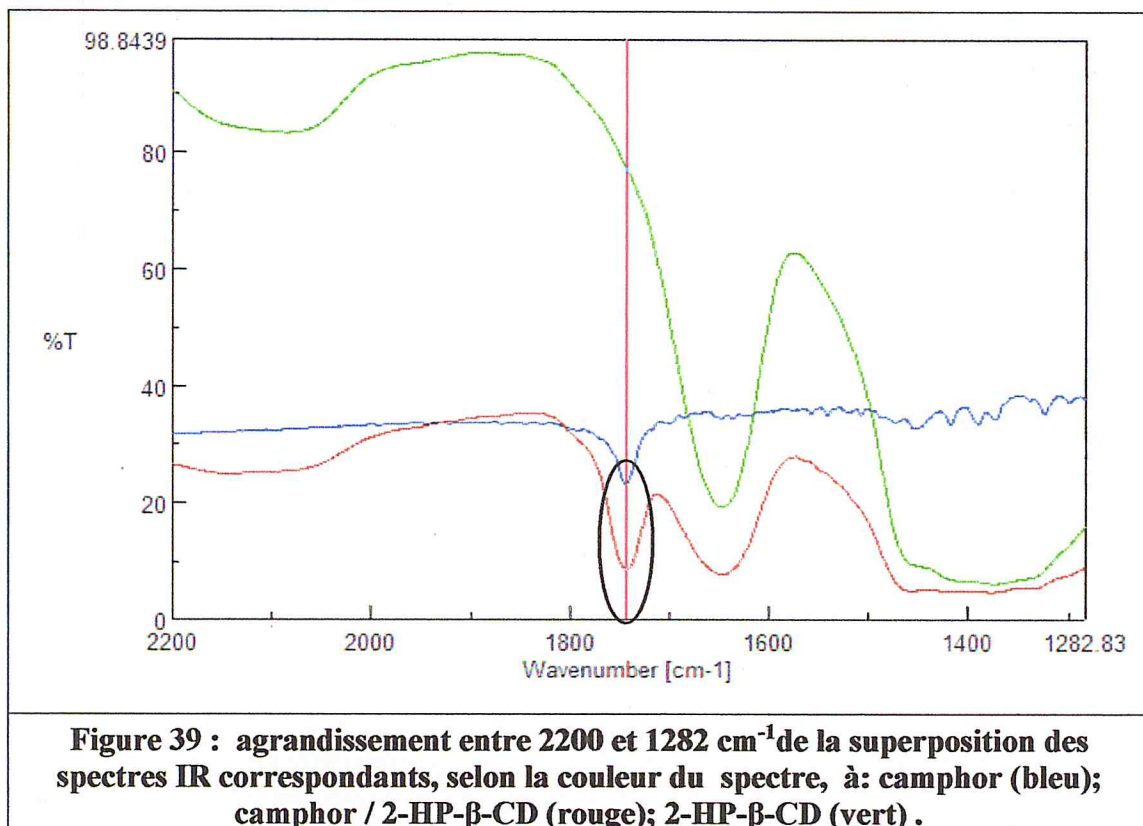


L'ensemble des modes de vibration caractéristiques du camphor sont résumés dans le tableau 19

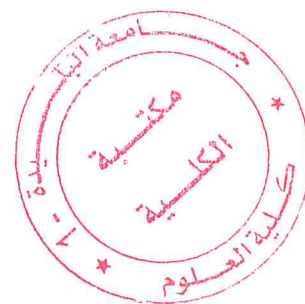
Tableau 19 : modes de vibration en IR du camphor

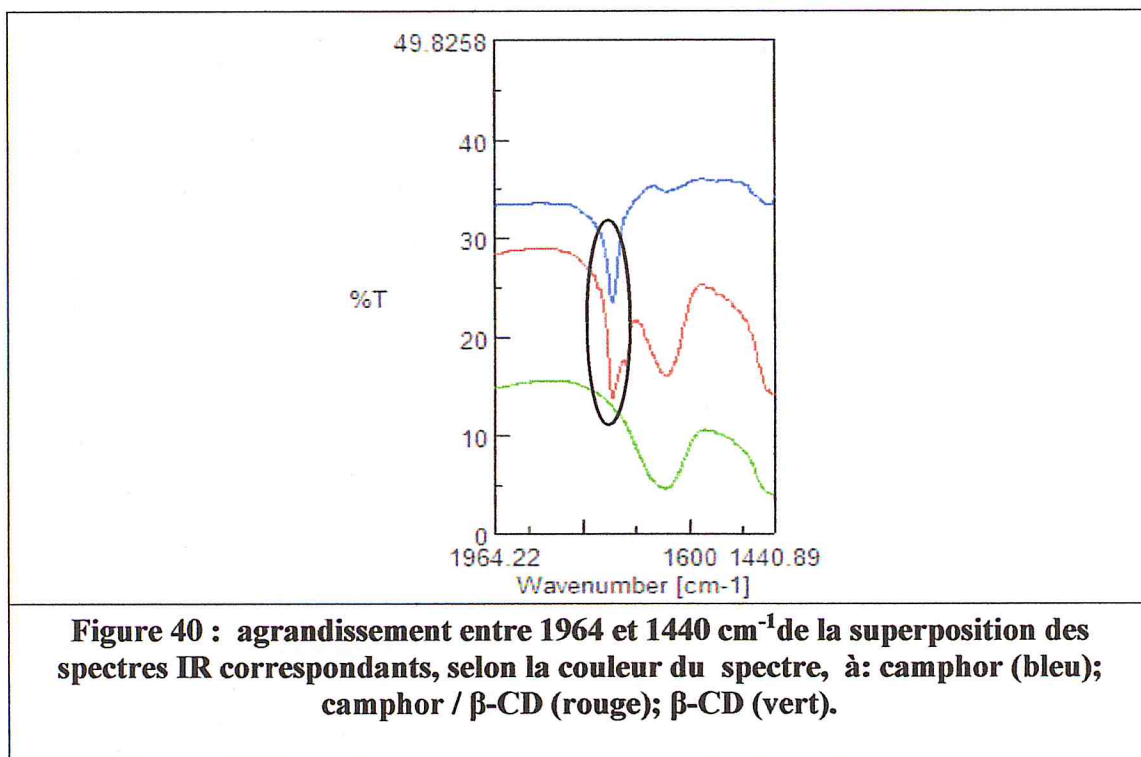
Liaison	Nature de la vibration	Nombres d'onde (cm ⁻¹)	Nombres d'onde (cm ⁻¹) exacte
Sp ³ CH ₃ (C-H)	élongation asymétrique	2960	2962
	élongation symétrique	2870	2873
Sp ³ CH ₂ (C-H)	élongation asymétrique	2925	2927
C=O cétone	élongation	1725-1705	1745

Une fois de plus, nous constatons que la partie polaire du camphor ne subit pas d'effet d'écran. Le mode de vibration d'élongation de la liaison C=O "cétone" à $\nu = 1745 \text{ cm}^{-1}$ apparaît clairement sur le spectre KBr du complexe camphor / 2-HP- β -CD comme le montre la figure N°39



La même constatation a été relevée dans le cas de la β -CD, voir la figure N°40 ci-dessous:



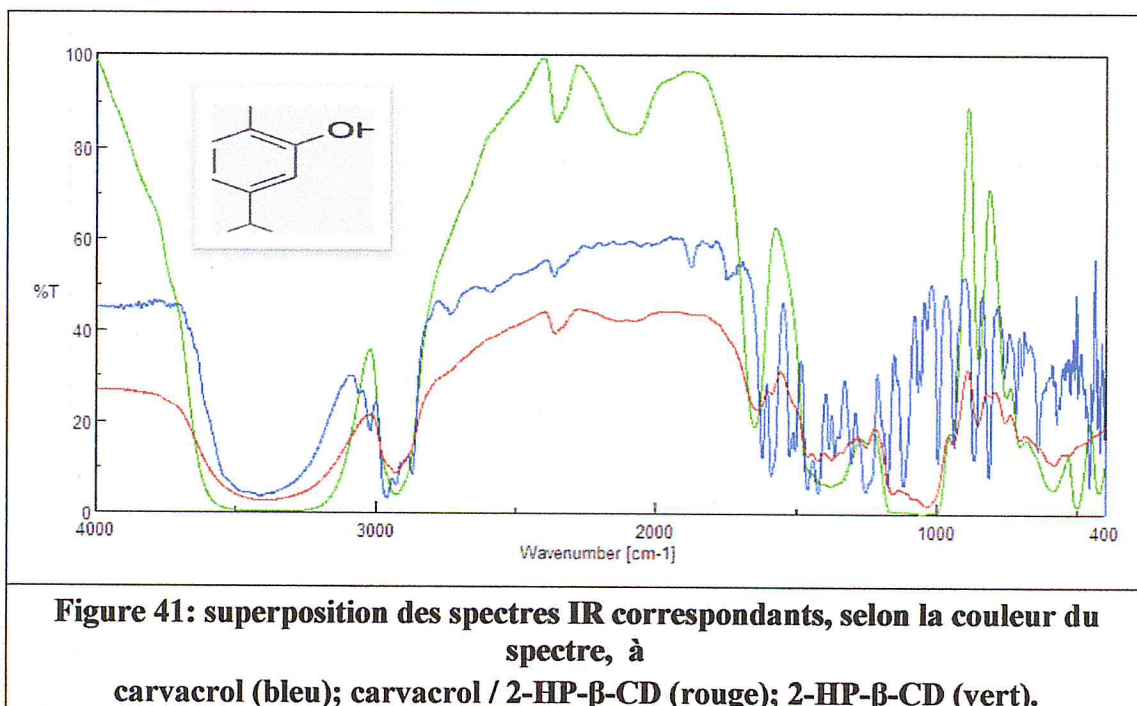


Ainsi, dans le cas des cétones monoterpéniques bicycliques "camphor" l'encapsulation ne peut se faire qu'en partie, la partie carbonyle la plus polaire reste en dehors de la cavité hydrophobe de la molécule hôte.

V-1-9 Étude spectroscopique dans le cas des phénolsmonoterpénoïde

Cas du carvacrol :

L'analyse infrarouge à la fois du carvacrol "phénol monoterpénoïde" de son complexe carvacrol / 2-HP- β -CD et celle de la 2-HP- β -CD est donnée par la figure 41 Ci-dessous :



L'ensemble des modes de vibration caractéristiques du carvacrol sont résumés dans le tableau 20

Tableau 20 : modes de vibration en IR du carvacrol

Liaison	Nature de la vibration	Nombres d'onde (cm ⁻¹)	Nombres d'onde (cm ⁻¹) exacte
O-H associé LH intermoléculaire	élongation	3400-3200	3403
Sp ³ CH ₃ (C-H)	élongation asymétrique	2960	2959
	élongation symétrique	2870	2872
Sp ³ CH ₃ (C-H)	CH ₃ déformation dans le plan asymétrique	1470-1430	1461
Sp ³ CH ₃ (C-H)	(Diméthyle géminé) déformation dans le plan symétrique	1385-1380	1382
	(Diméthyle géminé) déformation dans le plan symétrique	1370-1365	1362
Sp ² (=C-H)	Harmoniques des déformations CH	2000-1660	2000-1717
Sp ² (=C-H)	déformation hors du plan 2 H adjacents	860-800	867

C=C	élongation	1600	1622
		1580	1589
		1500	1522
		1450	1503
C-OH	élongation	1200	1233

Selon la lecture des spectres KBr sur les figures N°42 et 43 les élongations des liaisons benzéniques C=C apparaissent, même à faible intensité, dans les deux complexes carvacrol / 2-HP- β -CD et carvacrol / β -CD

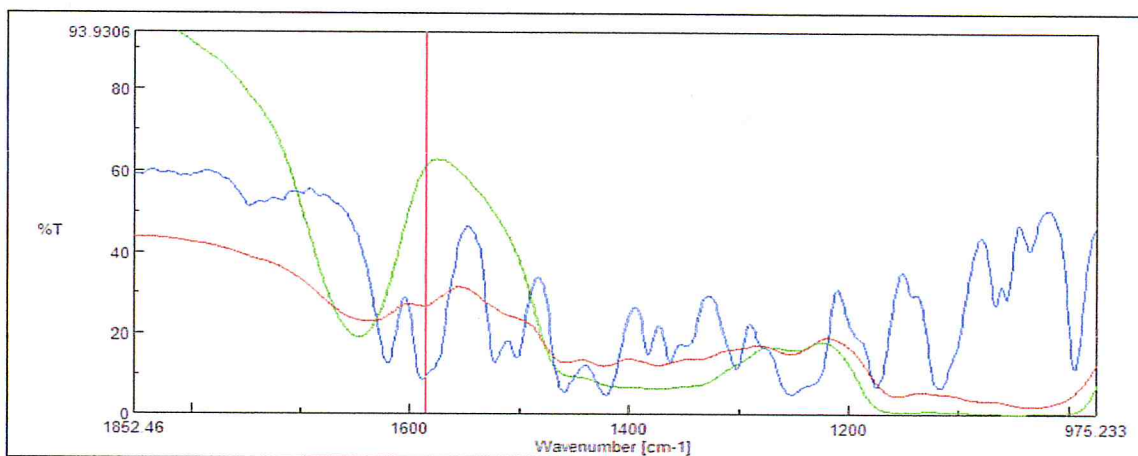


Figure 42 : agrandissement entre 1852 et 975 cm^{-1} de la superposition des spectres IR correspondants, selon la couleur du spectre, à : carvacrol (bleu); carvacrol / 2-HP- β -CD (rouge); 2-HP- β -CD (vert) .

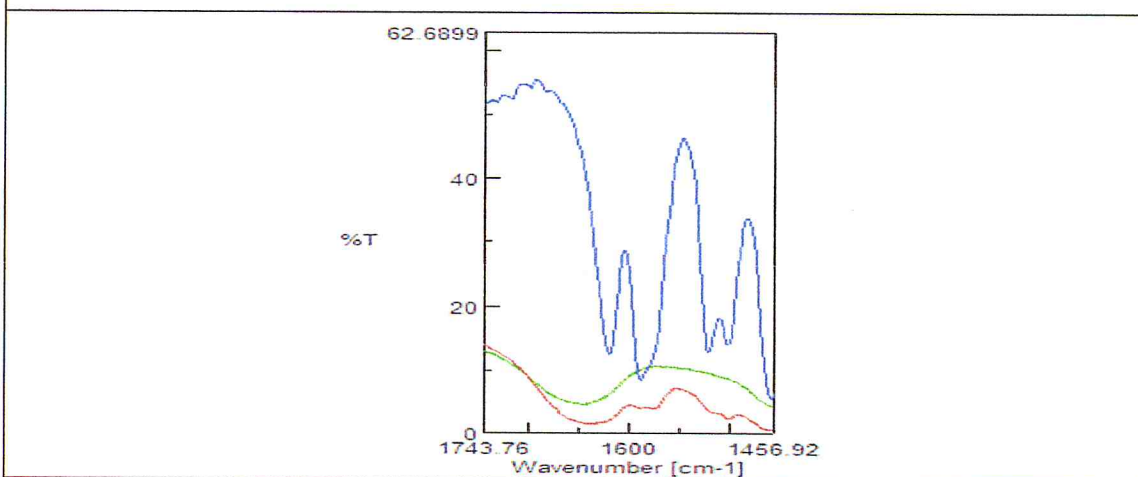
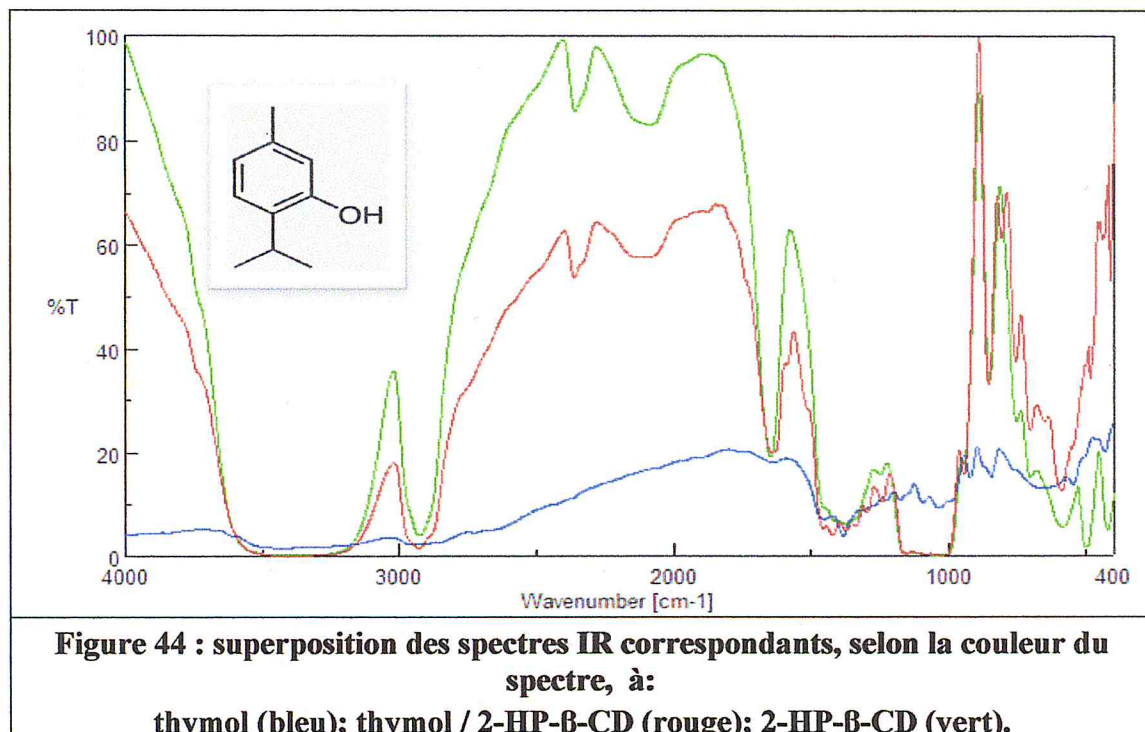


Figure 43: agrandissement entre 1743 et 1456 cm^{-1} de la superposition des spectres IR correspondants, selon la couleur du spectre, à : carvacrol (bleu); carvacrol / β -CD (rouge); β -CD (vert) .

Aussi, la bande des élongations des liaisons C-OH à $\nu = 1233 \text{ cm}^{-1}$ est quasiment absente.

Cas du thymol :

L'analyse infrarouge à la fois du thymol "monoterpène phénolique" de son complexe thymol / 2-HP- β -CD et celle de la 2-HP- β -CD est donnée par la figure 44 ci-dessous :



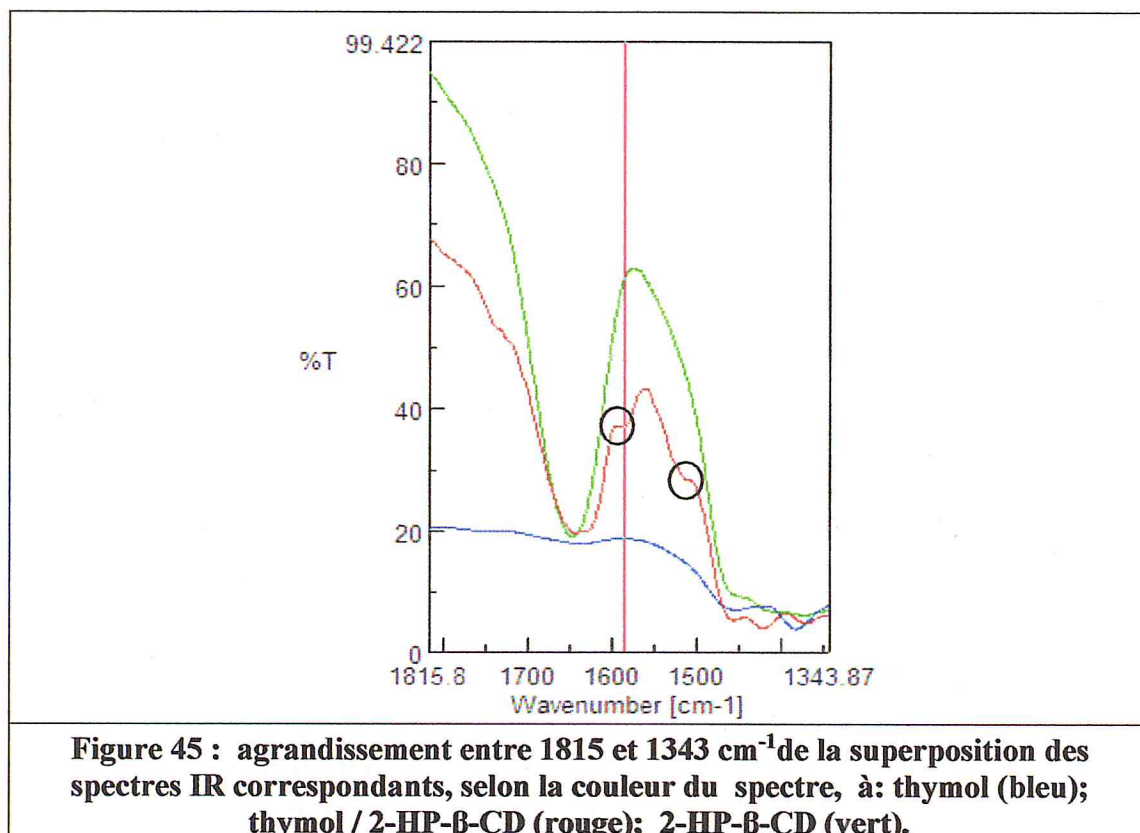
L'ensemble des modes de vibrations caractéristiques du thymol sont résumés dans le tableau 21

Tableau 21 : modes de vibration en IR du thymol

Liaison	Nature de la vibration	Nombre d'onde (cm^{-1})	Nombre d'onde (cm^{-1}) exacte
O-H associé LH intermoléculaire	élongation	3400-3200	3403
Sp ³ CH ₃ (C-H)	élongation asymétrique	2960	2961
	élongation symétrique	2870	2856
Sp ³ CH ₃ (C-H)	CH ₃ déformation dans le plan asymétrique	1470-1430	1452
Sp ³ CH ₃ (C-H)	(Diméthyle géminé) déformation dans le plan symétrique	1385-1380	1384

Sp ² (=C-H)	Harmoniques des déformations CH	2000-1660	2000-1636
Sp ² (=C-H)	déformation hors du plan 2 H adjacents	860-800	845
C=C	élongation	1600	1640
		1450	1454
C-OH	élongation	1200	1222
O-H	déformation dans le plan	1410-1310	1309

De même que précédemment le complexe thymol / 2-HP-β-CD présente le mode de vibration des élongations des liaisons benzéniques C=C. voir la figure N°45



Ce résultat corrobore avec celui trouvé pour le complexe thymol / β-CD [28] comme l'indique la figure N°46

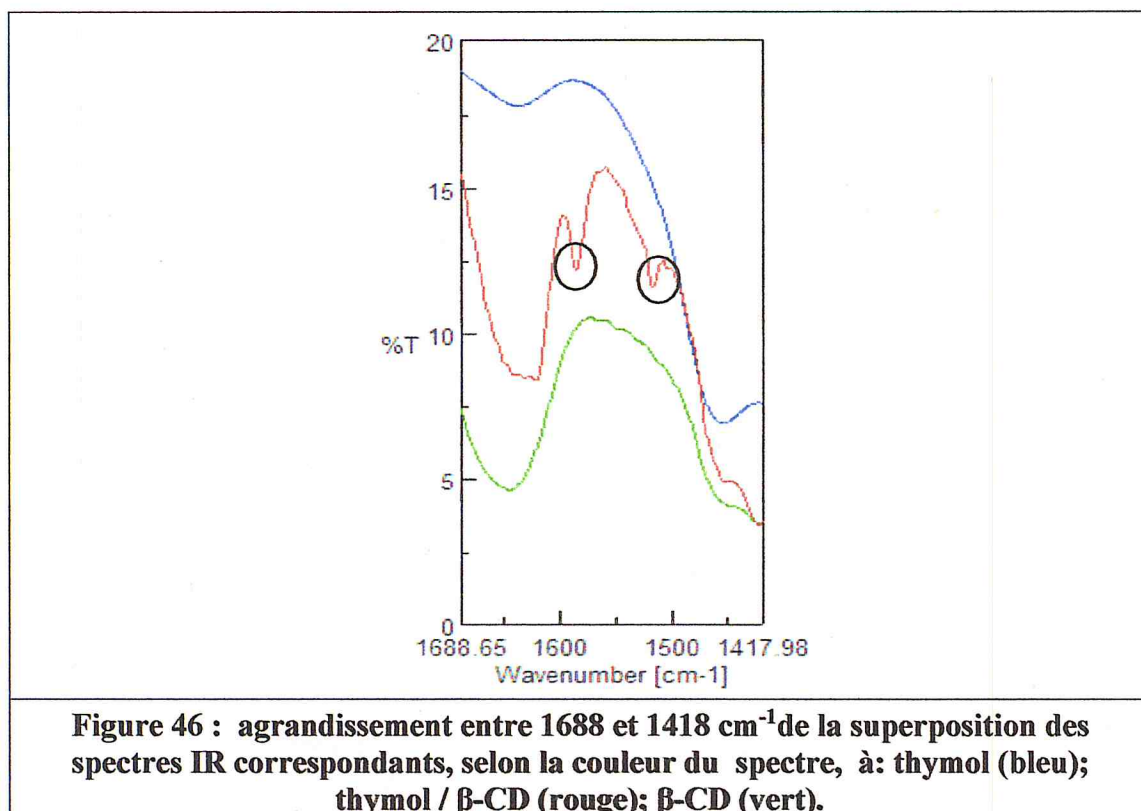


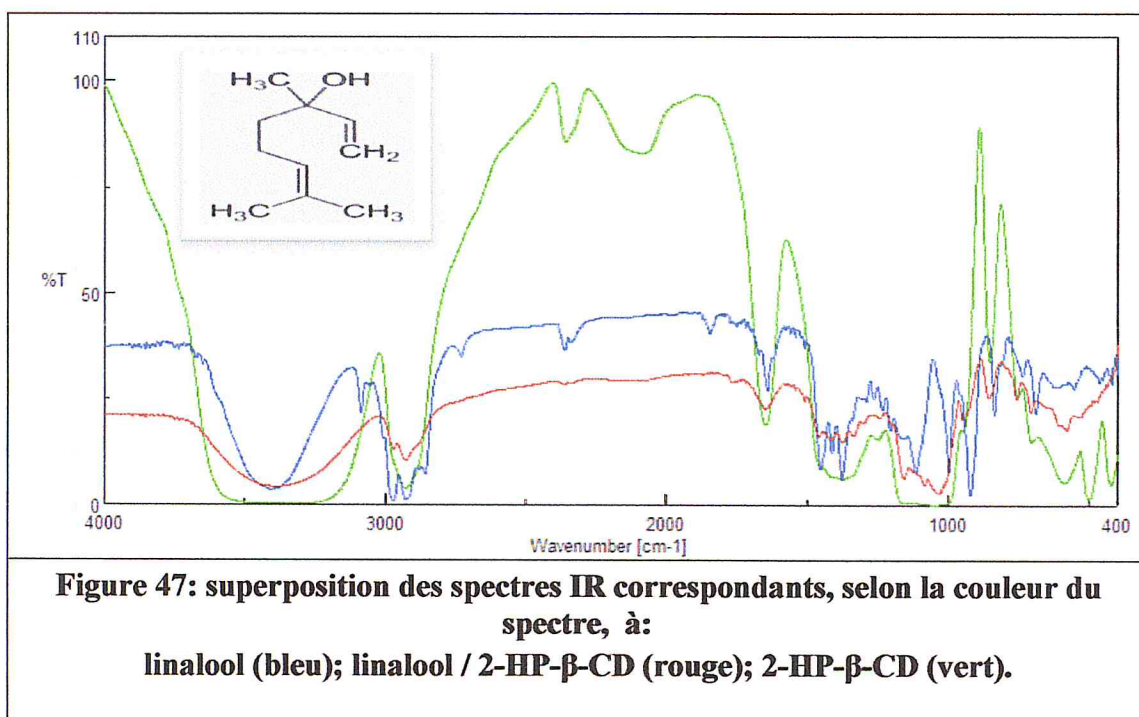
Figure 46 : agrandissement entre 1688 et 1418 cm⁻¹ de la superposition des spectres IR correspondants, selon la couleur du spectre, à: thymol (bleu); thymol / β-CD (rouge); β-CD (vert).

Donc les phénols monoterpénoïdes sont entièrement inclus dans la cavité de la molécule hôte.

V-1-10 Étude spectroscopique dans le cas des alcools monoterpéniques

Cas du linalool :

L'analyse infrarouge à la fois du linalool "alcool monoterpénique" de son complexe linalool / 2-HP-β-CD et celle de la 2-HP-β-CD est donnée par la figure 47 Ci-dessous :



L'ensemble des modes de vibration caractéristiques du linalool sont résumés dans le tableau 22

Tableau 22: modes de vibration en IR du linalool

Liaison	Nature de la vibration	Nombres'onde (cm ⁻¹)	Nombres'onde(cm ⁻¹) exacte
O-H associé polymère LH intermoléculaire	élongation	3400-3200	3411
O-H	déformation dans le plan	1410-1310	1341
C-O	élongation	1200-1125	1157
Sp ² (=C-H)	elongation	3095-3075	3087
	elongation	3040-3010	3005
Sp ³ CH ₃ (C-H)	Elongation asymétrique	2960	2974
	élongationsymétrique	2870	2857
Sp ² (=C-H)	Harmoniques des déformations CH	1860-1800	1844
C=C	élongation	1645	1640

		1670	1671
Sp ³ CH ₃ (C-H)	déformation dans le plan asymétrique	1470-1430	1452
	Déformation dans le plan symétrique	1380-1370	1375
=C-H	déformation dans le plan	1420-1410	1413
Sp ³ CH ₂ (C-H)	CH ₂ Elongation asymétrique	2925	2922
	CH ₂ élongationsymétrique	2850	2857
Sp ² (=C-H)	Harmoniques des déformations CH	1800-1750	1798
Sp ² (=C-H)	déformation hors du plan	915-885	920
		995 985	996
		840-790	835

Dans le cas du linalool l'effet d'écran de la 2-HP-β-CD est au maximum, la même constatation a été relevé pour la β-CD comme hôte.

V-1-11 Étude spectroscopique dans le cas des alcools monoterpénique monocyclique

Cas du menthol :

L'analyse infrarouge à la fois du menthol de son complexe menthol / 2-HP-β-CD et celle de la 2-HP-β-CD est donnée par la figure N°48 Ci-dessous :

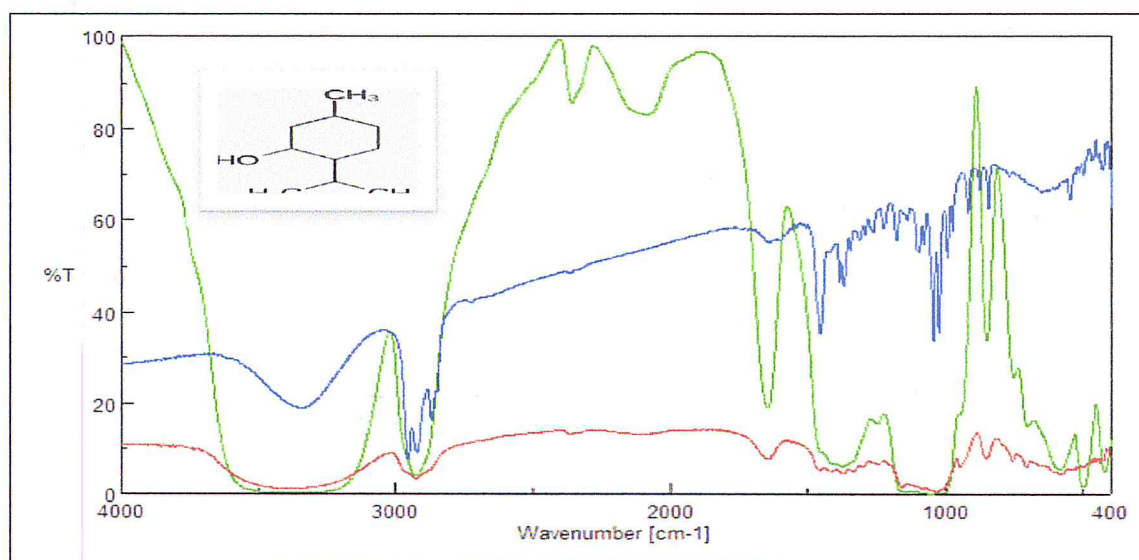


Figure 48: superposition des spectres IR correspondants, selon la couleur du spectre, à:
Menthol(bleu); menthol/2-HP-β-CD(rouge); 2-HP-β-CD (vert).

L'ensemble des modes de vibration caractéristiques du menthol sont résumés dans le tableau 23

Tableau 23 : modes de vibration en IR du menthol

Liaison	Nature de la vibration	Nombres d'onde (cm ⁻¹)	Nombres d'onde(cm ⁻¹) exacte
O-H associé LH intermoléculaire	élongation	3400-3200	3341
Sp ³ CH ₃ (C-H)	élongation asymétrique	2960	2954
	élongation symétrique	2870	2870
CH ₂	élongation asymétrique	≈ 2925	2923
	CH ₂ élongation symétrique	≈ 2850	2850
Sp ³ CH ₃ (C-H)	CH ₃ déformation dans le plan asymétrique	1470-1430	1452
Sp ³ CH ₃ (C-H)	(Diméthyle géminé) déformation dans le plan symétrique	1385-1380	1384
C-H	déformation dans le plan	≈ 1340	1345
Sp ³ CH ₃ (C-H)	CH ₃ déformation dans le plan symétrique	1380-1370	1370

O-H	déformation dans le plan	1350-1260	1263
C-OH	élongation	1125-1085	1103

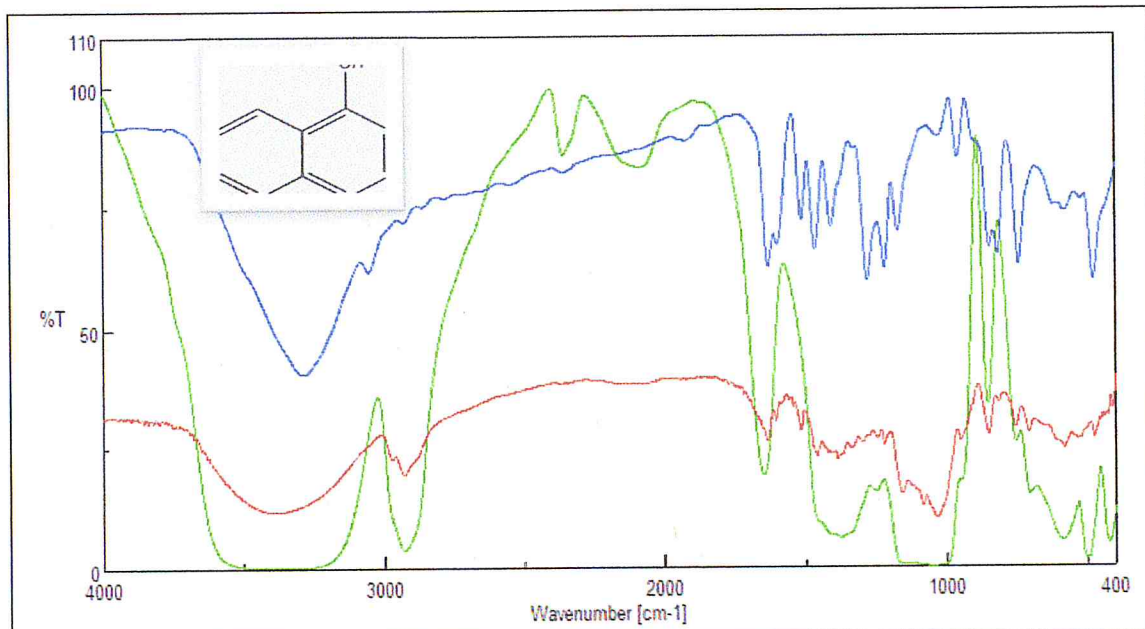
D'après la figure 48 le menthol subi une encapsulation complète car, tous ces modes de vibration caractéristique sont masqués surtout celles correspondant aux :

- Déformations symétrique dans le plan de la liaison C (Sp³) -H (Diméthyles géminés) à $\nu = 1384 \text{ cm}^{-1}$
- Déformation dans le plan des liaisons O-H
- Elongation C-OH

V-1-12 Étude spectroscopique dans le cas des phénols monoterpénique di-benzénique

Cas du naphthol :

L'analyse infrarouge à la fois du naphthol "alcool monoterpénique di-benzénique" de son complexe naphthol / 2-HP- β -CD et celle de la 2-HP- β -CD est donnée par la figure 49 Ci-dessous :



**Figure 49 : superposition des spectres IR correspondants, selon la couleur du spectre, à:
naphthol (bleu); naphthol / 2-HP- β -CD(rouge); 2-HP- β -CD(vert).**

L'ensemble des modes de vibration caractéristiques du naphthol sont résumés dans le tableau 24

Tableau 24 : modes de vibration en IR du naphthol

Liaison	Nature de la vibration	Nombre d'onde (cm ⁻¹)	Nombre d'onde (cm ⁻¹) exacte
O-H associé LH intermoléculaire	élongation	3400-3200	3291
=C-H Type benzénique	élongation	3080-3030	3044
Sp ² (=C-H)	Harmoniques des déformations CH	2000-1660	2000-1800
Sp ² (=C-H)	déformation hors du plan 3 H adjacents	800-765	845
C=C	élongation	1600	1630
		1580	1599
		1500	1511
		1450	1464
C-OH	élongation	1200	1217
O-H	déformation dans le plan	1410-1310	1407

Dans le cas du naphthol nous pouvons relever sur le spectre KBr du complexe naphthol / 2-HP-β-CD le mode de vibration des élongations des liaisons benzéniques C=C. voir la figure N°50 et 51

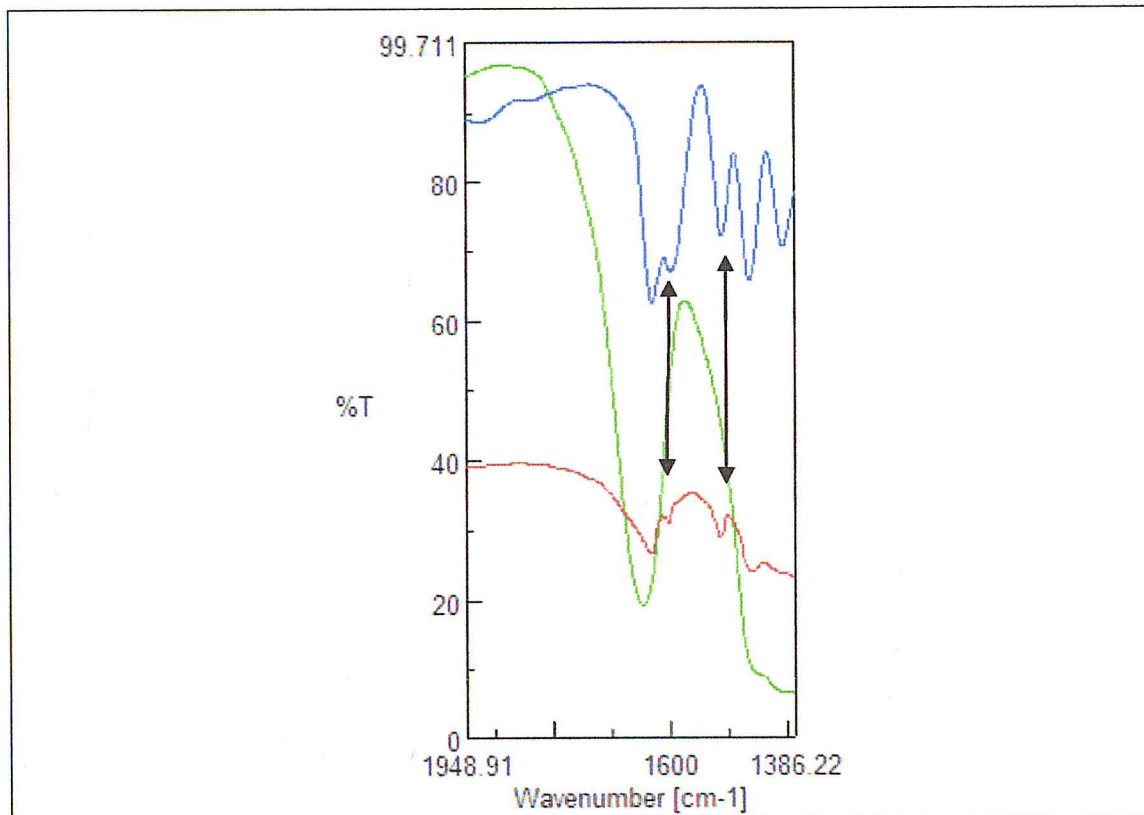


Figure 50 : agrandissement entre 1948 et 1386 cm^{-1} de la superposition des spectres IR correspondants, selon la couleur du spectre, à: naphthol (bleu); naphthol / 2-HP-β-CD (rouge); 2-HP-β-CD (vert) .

Le même résultat a été trouvé dans le cas du complexe naphthol / β-CD[28] voir la figure ci-dessous :

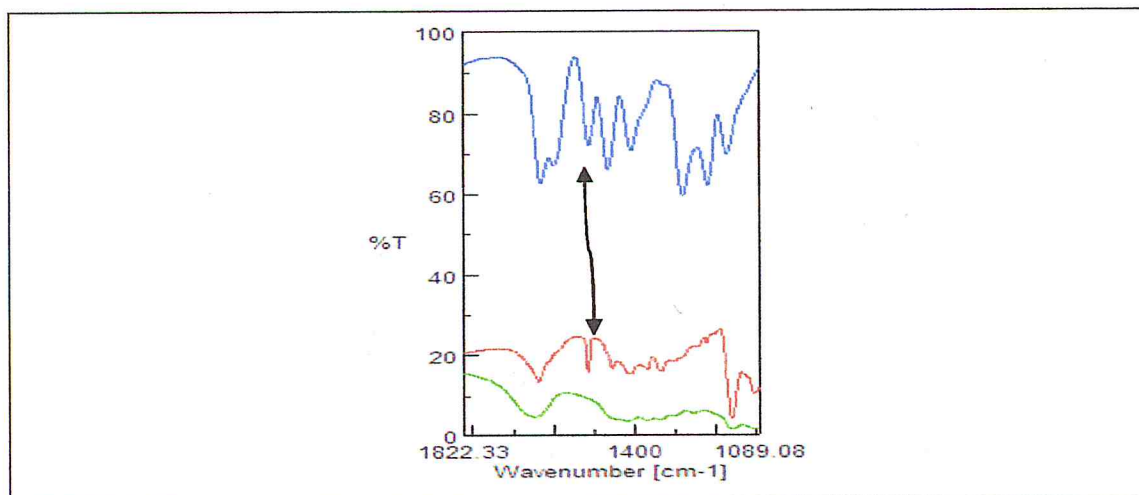


Figure 51 : agrandissement entre 1822 et 1089 cm^{-1} de la superposition des spectres IR correspondants, selon la couleur du spectre, à: naphthol (bleu); naphthol / 2-HP-β-CD (rouge); 2-HP-β-CD (vert) .

Conclusion générale

L'analyse par spectrophotométrie FTIR des complexes synthétisés, substrat naturel / 2-hydroxypropyl beta cyclodextrin, nous a permis en premier de mettre en évidence le type de complexe formé. Ces derniers représentent des complexes d'inclusion invitée-hôte. En deuxième, nous avons pu décrire structurellement le complexe formé pour chaque substrat naturel étudié. Ceci sur la base des différentes interactions possibles entre la molécule hôte et la molécule invitée.

En parallèle l'étude comparative de nos résultats à ceux obtenus, selon la même démarche expérimentale, pour la beta cyclodextrin comme molécules cage nous a permis de corroborer ces résultats.

Sur cette base nous avons pu conclure que:

Dans le cas des monoterpènes bicycliques insaturés " α -pinène, β -pinène et camphène"; monoterpènes monocycliques insaturés " limonène", alcools monoterpéniques " linalool" et alcools monoterpénique monocyclique "menthol" nous constatons une encapsulation totale de ces substances dans la cavité hydrophobique de la 2-hydroxypropyl beta cyclodextrin. Ce résultat est identique à celui obtenu pour la beta cyclodextrin [28]. Ainsi, les molécules présentant structurellement un squelette carboné (cyclique ou linéaire) saturé ou insaturé avec ou sans groupement hydroxyle, présentent que des interactions de type hydrophobes et liaisons hydrogènes, ce qui favorise et stabilise le complexe d'inclusion totale.

De même pour les monoterpènes insaturés conjugués " myrcène et l'ocimène". La bande de vibration des insaturations conjuguées est masquée par les bandes de vibration caractéristique de la 2-hydroxypropyl beta cyclodextrin.

Concernant les monoterpènes benzéniques " p-cymène " les vibrations de déformation hors du plan des deux liaisons $=C(Sp^2) - H$ adjacentes, sont facilement identifiables dans le cas du complexe formé. Aussi, le mode normal de vibration, de la liaison benzénique $C(Sp^2)=C(Sp^2)$ à $\nu = 1515 \text{ cm}^{-1}$, est toujours présent dans le complexe correspondant au p-cymène, Ainsi, le noyau benzénique, de structure plane,

subit moins de contrainte aux vibrations à l'intérieure de la cavité de la 2-hydroxypropyl beta cyclodextrin comme pour le cas de la beta cyclodextrin [28].

Pour les phénols monoterpéniques "carvacrol et thymol" les élongations des liaisons benzéniques C=C apparaissent, même à faible intensité, dans les complexes "carvacrol / 2-HP- β -CD, carvacrol / β -CD" thymol / 2-HP- β -CD, thymol / β -CD et ". Aussi, la bande des élongations des liaisons C-OH est quasiment absente, probablement dû à la participation du groupement hydroxyle dans la délocalisation des électrons π sur le noyau benzénique.

Donc les phénols monoterpénoïde sont entièrement inclus dans la cavité de la molécule hôte.

Dans le cas des phénols monoterpéniques di-benzénique " naphthol" nous avons relevé aussi sur le spectre KBr du complexe naphthol / 2-HP- β -CD le mode de vibration des élongations des liaisons benzéniques C=C avec des intensités plus au moins faible comme pour le cas précédent. L'encapsulation est toujours totale.

Au sujet des cétones monoterpéniques bicycliques " camphor" et des dérivés acétyle de la famille des Propénylphénols " eugényl acétate" la partie polaire de ces substrats ne subit pas d'effet d'écran. Ainsi:

- le mode de vibration d'élongation de la liaison C=O "cétone" apparait clairement sur le spectre KBr du complexe camphor / 2-HP- β -CD.
- une présence marquante des élongations de la liaison C=O "ester" à $\nu = 1766 \text{ cm}^{-1}$ dans le complexe eugényl acétate / 2-HP- β -CD

Donc l'encapsulation ne peut se faire qu'en partie, la partie la plus polaire reste en dehors de la cavité hydrophobe de la molécule hôte. Les mêmes ont été obtenus dans le cas des complexes camphor / 2-HP- β -CD et eugényl acétate / 2-HP- β -CD

Enfin on peut avancer que le passage de la β -CD vers son dérivé 2-HP- β -CD n'affecte pas l'aspect structurel des complexes d'inclusion étudiés sauf peut-être leur stabilité.

Références bibliographie

[1] : Gilles Figueredo. Etude chimique et statistique de la composition d'huiles essentielles d'origans (Lamiaceae) cultivés issus de graines d'origine méditerranéenne. Chimie organique. Université Blaise Pascal - Clermont-Ferrand II, 2007 p17. Français.

[2] : Françoise COUIC-MARINIER, Annelise LOBSTEIN ; «Composition chimique des huiles essentielles » Actualités pharmaceutiques n° 525 • avril 2013 p 22-25

[3] : KumarShahi. A, chandra. S, Dutt. P, Lalkaul. B. Aldo Tavaz ; « essential oil composition of Mentha x piperita L. from différent environments of north India ».FLAVOUR AND FRAGRANCE JOURNAL .1999.VOL(14).p34

[4] : Diane .L,Mckay et Jeffrey . B ; « A review of the bioactivity and potential health benefits of peppermint tea (Mentha piperita L) » phytotherapy research .2006.Vol(20).p 619-633.

[5] : Bender M.L., Komiyama M., Cyclodextrin Chemistry, Springer Verlag, Berlin, 1978

[6] : Szejtli J., Cyclodextrins and Their Inclusion Complexes, Akademiai Kiado, Budapest, 1982

[7] : BOUZITOUNA AMEL ; « UTILISATION DES METHODES HYBRIDES (Q M/ MM) DANS L'ETUDE DES COMPLEXES D'INCLUSION A BASE DE CYCLODEXTRINE » Université BADJI Mokhtar – Annaba 2009 Thèse de MAGISTÈRE p59-62.

[8] : Szejtli J., Cyclodextrin Technology, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1988.

[9] : Maury M., Roque J., Biofutur, 1986, 49, p. 17

[10] : Frömring K.H., Szejtli J., Cyclodextrins in Pharmacy, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1994

[11] : Grégorio Crini, Michel Morcellet, Nadia Morin ; « quelques applications des complexes d'inclusion cyclodextrine/substrat » l'actualité chimique, novembre 2001 p 18-25

[12] : Fastrez J., Chimie Nouvelle, 1983, 2, p. 5.

[13] : Huet S., Science et avenir, 1993, 552, p. 76

[14] : Fenyvesi E., J. Inclusion Phenom., 1988, 6, p. 537

[15] : J. Szejtli, Chem. Rev. 98 (1998) p1743-1753.

- [16] : J. Szejtli, Pure Appl. Chem. 76 (2004) p1825-1845.
- [17] : Romain Jacquet. Cyclodextrines hydrophiles : caractérisation et 'étude de leurs propriétés énantiométrique et complexant. Utilisation de la chromatographie en phase liquide et de la spectrométrie de masse... Autre. Université d'Orléans, 2006. Français.
- [18] : A. Khan, P. Forgo, K. Stine, V. D'Souza, Chem. Rev. 98 (1998) 1977-1996.
- [19] : A. Salvador, E. Varesio, M. Dreux, J.-L. Veuthey, Electrophoresis 20 (1999) 2670-2679.
- [20] : L. Szente, J. Szejtli, Adv. Drug. Deliv. Rev. 36 (1999) 17-28.
- [21] : Carrier RL, Miller LA, Ahmed I. L'utilité des cyclodextrines pour améliorer la biodisponibilité orale. J Control Rel. 2007; 123 : 78-99.
- [22] : Duclairoir C., L'Actualité Chimique, 2000, 6, p. 24.
- [23] : Wenz G., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. (1994), 33, 803-822
- [24] : Cramer. F, et Henglein.F.M, Chern. Ber., 98,2561-2575, (1957).
- [25] : Schneider H.-J., Hacket F., Rüdiger V., Ikeda H., Chem. Rev. (1998), 98(5), p1755-1786
- [26] : M. J. Arias,^{1,*} J. R. Moyano,¹ P. Muñoz,¹ J. M. Gine's,¹ A. Justo,² and F. Giordano³ Study of Omeprazole-g-Cyclodextrin Complexation in the Solid State Drug Development and Industrial Pharmacy, 26(3), 253–259 (2000)
- [27] :Nagesh Bandia,¹ William Weib, Christopher B. Robertsc, Lakshmi P. Kotrac, Uday B. Kompella Preparation of budesonide– and indomethacin–hydroxypropyl--cyclodextrin (HPBCD) complexes using a single-step, organic-solvent-free supercritical fluid process European Journal of Pharmaceutical Sciences 23 (2004) 159–168
- [28] :Hinas.A, ait yahia.A ;synthèse et caractérisation des complexes d'inclusion à base de substrat naturel ;USDB Novembre 2017

