

Faculté des Sciences Exactes

Département de Chimie

N° d'ordre : .....

N° de série .....

Thèse

En vue de l'obtention du diplôme de docteur en Sciences

OPTION : **Chimie Organique**

Par

Mr. Rekkab Seifeddine

thème

**"Drug Design" et synthèse  
de nouveaux calix[8]arènes  
sulfoniques flexibles à  
activités anticorrosive et  
anticoagulante**

Soutenue le : 15/06/2014

Devant le jury :

|                      |  |              |
|----------------------|--|--------------|
| Dr. Leila Bencharif  | Prof. Université Constantine 1         | Présidente   |
| Dr. Zahia Kabouche   | Prof. Université Constantine 1         | Rapporteur   |
| Dr. Malika Berredjem | Prof. Université Badji-Mokhtar, Annaba | Examinatrice |
| Dr. Nouredine Aouf   | Prof. Université Badji-Mokhtar, Annaba | Examineur    |

## REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer très chaleureusement toute ma reconnaissance à la Professeure Zahia KABOUCHE, pour m'avoir dirigé et pour ses qualités humaines auxquelles j'ai été très sensible, qu'elle sache combien ces années passées à ses côtés ont été bénéfiques, tant d'un point de vue scientifique que personnel. Qu'elle soit également remerciée pour sa patience et sa tolérance face à mon caractère, parfois têtu. Qu'elle trouve, dans l'aboutissement de ce travail, le témoignage de ma plus profonde gratitude.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance envers la Professeure Caroline FELIX (LACE-laboratoire d'Application de la chimie de l'environnement-Université Claude Bernard-LYON 1) qui m'a fait l'honneur de m'accepter dans son laboratoire, et pour ces précieux conseils qu'elle m'a prodigués, pendant une année de travail.

Je remercie vivement M<sup>me</sup> la professeure Leila BENCHARIF (Université Constantine 1) qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider le jury, je remercie également les professeurs, Malika BERREDJEM et Nouredine AOUF (Université Badji-Mokhtar Annaba) d'avoir accepté d'examiner ce travail.

En outre, je remercie les professeurs R. Salghi (Ecole Nationale des Sciences Appliquées d'Agadir), B. Hammouti et R. Touzani (Mohammed-1<sup>er</sup>, Oujda) de m'avoir accueilli dans leurs équipes et de m'avoir donné les moyens de mener à bien mes travaux en électrochimie. Je les remercie surtout de m'avoir toujours laissé une très grande liberté dans mon travail avec les membres de l'équipe de recherches, Docteurs M. Kaddouri, M. Bouklah, A. Aouniti et A. Zarrouk, ainsi que le professeur T. Ben Hadda (Laboratoire de Chimie des Matériaux, Université Mohammed-1<sup>er</sup>, Oujda) qui m'a permis de réaliser des travaux de modélisation.

Enfin, je remercie le professeur M. Lahouel pour m'avoir permis de réaliser des tests biologiques d'activité anticoagulante, au Laboratoire de Toxicologie Moléculaire, université de Jijel.

Je remercie les membres du laboratoire d'obtention de substances thérapeutiques (LOST), pour leur gentillesse, aide et la bonne ambiance.

## *Dédicace*

*À mes parents*

*À ma femme.*

*À mes beaux enfants Adem et Syed*

*À mes frères et ma sœur*

*À la mémoire de ma sœur Imène*

*À mes amis*

*Et à mes collègues.*

## Abréviations

|  |  |
|--|--|
| <b>abs</b>                                 | : Absorption.  |
| <b>AFT</b>                                 | : Analyseur de fonction de transfert.  |
| <b>AT</b>                                  | : Antithrombotique.  |
| <b>AVK</b>                                 | : Antivitamine K.  |
| <b><math>b_a</math> (mV/déc.)</b>          | : Pente de Tafel anodique.   |
| <b><math>b_c</math> (mV/déc.)</b>          | : Pente de Tafel cathodique.   |
| <b>BHC</b>                                 | : Bishydroxycoumarine.   |
| <b>C4b-BP</b>                              | : C4b binding protein.   |
| <b>CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub></b>      | : Diméthylsulfoxyde deutérés.  |
| <b>C<sub>dl</sub> (μF/ cm<sup>2</sup>)</b> | : Capacité de la double couche.  |
| <b>CKT (sec)</b>                           | : Cephalin kaolin time.  |
| <b>CORINA</b>                              | : CooRdINAtes.   |
| <b>CTAB</b>                                | : Bromure du cetyltriméthylammonium.   |
| <b>Da</b>                                  | : Dalton.  |
| <b>D-L</b>                                 | : Drug-likness.  |
| <b>DMSO</b>                                | : Diméthylsulfoxyde.   |
| <b>D-S</b>                                 | : Drug-score.  |
| <b>E (%)</b>                               | : Efficacité.  |
| <b>E<sub>a</sub> (KJ/mol)</b>              | : Energie d'activation.  |
| <b>E<sub>corr</sub> (mV/ECS)</b>           | : Potentiel de corrosion.  |
| <b>ECS</b>                                 | : Electrode au calomel saturé.   |
| <b>EDTA</b>                                | : Ethylenediaminetetraacetic acid.   |
| <b>EI</b>                                  | : Enzyme inhibitor.  |
| <b>EIS</b>                                 | : Spectroscopie d'impédance électrochimique.                                 |
| <b>E<sub>R</sub> (%)</b>                   | : L'efficacité inhibitrice calculée en fonction de R <sub>t</sub> (Nyquist). |
| <b>E<sub>rev</sub></b>                     | : Potentiel réversible.  |
| <b>ESS</b>                                 | : Electrode au sulfate mercurieux saturé.                                    |
| <b>F (Hz)</b>                              | : Fréquence.   |
| <b>Fb (g/l)</b>                            | : Fibrinogen levels.   |
| <b>FT</b>                                  | : Facteur tissulaire.  |

|  |  |
|--|--|
| <b>GAG</b>   | : Glycosaminoglycanes.   |
| <b>GPCRL</b>   | : G protein couplet receptor ligand.                                 |
| <b>GR (%)</b>  | : Ggranulocytes.   |
| <b>Hb (g/dl)</b>   | : Hémoglobine.   |
| <b>HC<sub>II</sub></b>   | : Héparine cofacteur II.   |
| <b>HCT (%)</b>   | : Hématocrite.   |
| <b><math>I_a</math> (<math>\mu\text{A}/\text{cm}^2</math>)</b>                   | : Courant de corrosion dans le sens anodique.                        |
| <b><math>I_c</math> (<math>\mu\text{A}/\text{cm}^2</math>)</b>                   | : Courant de corrosion dans le sens cathodique.                      |
| <b>ICM</b>   | : Ion channel modulator.   |
| <b><math>I_{\text{corr}}</math> (<math>\mu\text{A}/\text{cm}^2</math>)</b>       | : Courant de corrosion relative au milieu témoin.                    |
| <b><math>I_{\text{corr (inh)}}</math> (<math>\mu\text{A}/\text{cm}^2</math>)</b> | : Courant de corrosion relative au milieu témoin + inhibiteur.       |
| <b>KI</b>  | : Kinase inhibitor.  |
| <b>LY (%)</b>  | : Lymphocytes.   |
| <b>MCV (fl)</b>  | : Mean corpuscular volume.   |
| <b>MGV (fl)</b>  | : Mean globular volume.  |
| <b>MO (%)</b>  | : Monocytes.   |
| <b>MOSES</b>   | : Molecular Structure Encoding System.                               |
| <b>NRL</b>   | : Nuclear receptor ligand.   |
| <b>PEDOT</b>   | : Poly(3,4-éthylendioxythiophène).                                   |
| <b>PETRA</b>   | : Parameter Estimation for the Treatment of Reactivity Applications. |
| <b>Ph</b>  | : Phényl.  |
| <b>PI</b>  | : Protein inhibitor.   |
| <b>PK</b>  | : Prékallikréïne.  |
| <b>POM</b>   | : Petra, Osiris, Molinspiration.                                     |
| <b>ppm</b>   | : Partie par millions.   |
| <b>PR (%)</b>  | : Prothrombin rate.  |
| <b>PTA</b>   | : Plasma thromboplastine antécédent.                                 |
| <b>PTL (<math>10^3/\mu\text{l}</math>)</b>                                       | : Platelet number (thrombocytes).                                    |
| <b>QSAR</b>  | : Quantitative Structure – Activity Relationship.                    |
| <b>QSPR</b>  | : Quantitative Structure – Property Relationship.                    |
| <b>R</b>   | : Radical.   |
| <b>RBC (<math>10^6/\mu\text{l}</math>)</b>                                       | : Red Blood Cell (erythrocytes).                                     |
| <b>Rdt.</b>  | : Rendement.   |
| <b><math>R_e</math> (<math>\Omega.\text{cm}^2</math>)</b>                        | : Résistance de l'électrolyte.                                       |

|   |  |
|---|--|
| <b>Ref.</b>   | : Référence.   |
| <b>RMN</b>  | : Résonance magnétique nucléaire.                              |
| <b>R<sub>p</sub> (Ω.cm<sup>2</sup>)</b>             | : Résistance de polarisation.                                  |
| <b>R<sub>t</sub> (Ω.cm<sup>2</sup>)</b>             | : Résistance de transfert.                                     |
| <b>SAR</b>  | : Structure-activity relationship.                             |
| <b>SCl<sub>2</sub></b>                              | : Dichlorosulfure.   |
| <b>SE</b>   | : Substitution électrophile.                                   |
| <b>SN</b>   | : Substitution nucléophile.                                    |
| <b><i>t</i>-Bu</b>                                  | : Tertiobutyl.   |
| <b>TFPI</b>   | : Tissue factor pathway inhibitor.                             |
| <b>TiCl<sub>4</sub></b>                             | : Tétrachlorotitane.   |
| <b>TP (sec)</b>                                     | : Temps de prothrombine.                                       |
| <b>TPSA</b>   | : Topological polar surface area.                              |
| <b>TPT</b>  | : Thromboplastin time.   |
| <b>WBC</b>  | : White blood cells (leucocytes).                              |
| <b>W<sub>corr</sub> (mg/h.cm<sup>2</sup>)</b>       | : Vitesse de corrosion relative au milieu témoin.              |
| <b>W<sub>corr (inh)</sub> (mg/h.cm<sup>2</sup>)</b> | : Vitesse de corrosion relative au milieu témoin + inhibiteur. |
| <b>Z</b>  | : Rapport des amplitudes.                                      |
| <b>Z<sub>i</sub> (Ω.cm<sup>2</sup>)</b>             | : Impédance imaginaire.  |
| <b>Z<sub>r</sub> (Ω.cm<sup>2</sup>)</b>             | : Impédance réelle.  |
| <b>Z<sub>w</sub></b>                                | : Impédance de Warburg.  |
| <b>ΔG<sub>ads</sub> (KJ/mol)</b>                    | : Enthalpie libre d'adsorption.                                |
| <b>ΔH<sup>o</sup><sub>a</sub> (KJ/mol)</b>          | : Enthalpie d'activation.                                      |
| <b>ΔS<sup>o</sup><sub>a</sub> (KJ/mol.°K)</b>       | : Entropie d'activation.                                       |
| <b>φ</b>  | : Déphasage.   |
| <b>θ</b>  | : Fraction de la surface recouverte.                           |

**Les tableaux :**

| N° | Le titre   | La page |
|----|--|---------|
| 1  | Rendements en calix[n]arènes dans les synthèses d'une seule étape « <i>one-pot</i> » qui utilisent les (R) phénols <i>p</i> -substitués.   | 14      |
| 2  | Influence de la base utilisée sur la distribution du produit cyclique dans la réaction de <b>5c</b> et du paraformaldéhyde.  | 15      |
| 3  | Protéines de la coagulation.   | 45      |
| 4  | Facteurs plasmatiques précurseurs d'enzymes.   | 46      |
| 5  | Données RMN <sup>1</sup> H (250 MHz, CD <sub>3</sub> SOCD) du produit <b>1a</b> .  | 82      |
| 6  | Données RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CD <sub>3</sub> SOCD <sub>3</sub> ) du produit <b>2a</b> .  | 86      |
| 7  | Données RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CD <sub>3</sub> SOCD <sub>3</sub> ) du produit <b>2b</b> .  | 89      |
| 8  | Données RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CD <sub>3</sub> SOCD <sub>3</sub> ) du produit <b>3a</b> .  | 92      |
| 9  | Données RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CD <sub>3</sub> SOCD <sub>3</sub> ) du produit <b>3b</b> .  | 95      |
| 10 | Résultats de détermination de perte de masse de l'acier doux, à 308 °K dans HCl 1M avec des concentrations différentes des calixarènes ( <b>2a</b> , <b>2b</b> , <b>3a</b> , <b>3b</b> ).  | 100     |
| 11 | Paramètres de polarisation potentiodynamique pour la corrosion de l'acier du carbone dans HCl 1M avec des concentrations différentes des inhibiteurs <b>2a</b> , <b>2b</b> , <b>3a</b> , <b>3b</b> , à 308°K.  | 101     |
| 12 | Valeurs d'impédance pour l'acier dans HCl 1 M, en présence des inhibiteurs <b>2a</b> , <b>2b</b> , <b>3a</b> et <b>3b</b> , à concentrations différentes (courbe de Nyquist).  | 107     |
| 13 | Effet de la température sur la vitesse de corrosion de l'acier dans HCl 1M sans ( <i>W</i> <sub>0</sub> ) et en présence de <b>3b</b> , <b>3a</b> , <b>2b</b> et <b>2a</b> de 10 <sup>-3</sup> à 10 <sup>-6</sup> M, et efficacité d'inhibition de la corrosion correspondante.  | 108     |
| 14 | Valeurs d' <i>E</i> <sub>a</sub> , Δ <i>H</i> <sup>o</sup> <sub>a</sub> , Δ <i>S</i> <sup>o</sup> <sub>a</sub> , et <i>E</i> <sub>a</sub> -Δ <i>H</i> <sup>o</sup> <sub>a</sub> pour l'acier doux dans HCl 1M en absence et en présence des inhibiteurs <b>3b</b> , <b>3a</b> , <b>2b</b> et <b>2a</b> , à différentes concentrations. | 113     |
| 15 | Données thermodynamiques pour les inhibiteurs étudiés à la surface de l'acier du carbone dans HCl 1M.  | 124     |
| 16 | Enthalpie obtenue par les relations de Van't Hoff et Gibbs-Helmholtz des   | 127     |

|    |   |     |
|----|---|-----|
|    | inhibiteurs <b>3b</b> et <b>2b</b> .  |     |
| 17 | Activité anticoagulante des calixarènes sulfoniques synthétisés ( <b>2a</b> , <b>2b</b> , <b>3a</b> , <b>3b</b> ).  | 128 |
| 18 | Effet de la concentration des calixarènes <b>2b</b> , <b>3a</b> , <b>3b</b> sur la coagulation <i>in-vitro</i> du sang (1 ml de sang du rat est incubé avec 0.1 ml de composé anticoagulant testé). | 130 |
| 19 | Effet intraveineux d'administration des calixarènes <b>2b</b> , <b>3a</b> et <b>3b</b> sur les paramètres des plaquettes pendant le traitement de rats <i>Wistar</i> avec la vitamine K (10 mg/kg). | 130 |
| 20 | Paramètres des globules rouges durant le traitement avec les calixarènes.   | 131 |
| 21 | Paramètres des globules blancs durant le traitement avec les calixarènes.   | 131 |
| 22 | Effet de traitement des calixarènes sur les paramètres de plasma.   | 132 |
| 23 | Calculs "Osiris" des calixarènes <b>2a-b</b> et <b>3a-b</b> .   | 135 |
| 24 | Calculs de Molinspiration des calixarènes <b>2a-b</b> et <b>3a-b</b> .  | 139 |
| 25 | Calculs de Molinspiration des calixarènes <b>2a-b</b> et <b>3a-b</b>  | 140 |



## Les figures :

| N° | Le titre  | La page |
|----|---|---------|
| 1  | Modèle moléculaire de l'espace de cavité d'un tétramère cyclique et un calix cratère.   | 6       |
| 2  | <b>I:</b> Calix[n]arènes ou 1 <sub>n</sub> -métacyclophanes, <b>II:</b> Calix[n]arènes de phénol (ou calixarènes dans le sens étroit). Les groupements hydroxyle sont en position endo. <b>III:</b> Calix[4]arènes a dérivé du résorcinol ou resorc[4]arènes. Les groupements hydroxyle sont en position exo. | 7       |
| 3  | Différentes conformations des <i>i-tert</i> -butylcalix[4]arènes.   | 8       |
| 4  | Exemple du calix[8]arène <b>3</b> par projection au-dessus.   | 9       |
| 5  | Exemple du calix[8]arène <b>3</b> par projection latérale.  | 10      |
| 6  | les calixarènes, des produits de condensation d'un <i>p</i> -alkylphénol avec le formaldéhyde.  | 12      |
| 7  | Fonctionnalisation du calix[8]arène.  | 23      |
| 8  | Structure chimique du dérivé <b>24</b> .  | 29      |
| 9  | Cycles voltamétriques de a, b et c dans 0.1 M de tétrabutylammonium tétrafluoroborate a dissous dans le système 1,2-dichlorobenzène : DMF (3:1 (v:v)), sans (C60-calixarène) (lignes en pointillés), et avec 0.001 M (C60-calixarène) (lignes continue), avec C8S : calix[8]arène, GC : le carbone vitreux.   | 30      |
| 10 | La rouille et la corrosion sur des métaux oxydables.  | 31      |
| 11 | Câble d'acier.  | 32      |
| 12 | Principe de la détermination graphique de la résistance de polarisation.  | 35      |
| 13 | Représentation de droite de Tafel.  | 39      |
| 14 | Exemples des diagrammes de Nyquist.   | 40      |
| 15 | Application d'une tension de faible amplitude en un point M de la courbe intensité potentiel stationnaire.  | 41      |
| 16 | Exemple d'un système électrochimique simple : Diagramme d'impédance.  | 42      |
| 17 | Vitamine K1 ou phytoménadione.  | 50      |
| 18 | Exemple d'AVK.  | 51      |
| 19 | Structure chimique de l'héparine.   | 53      |

|    |   |    |
|----|---|----|
| 20 | Nouvelles entités chimiques acceptées (courbe bleue) et investissements aux Etats-Unis (courbe rouge) entre 1996 et 2003.                       | 54 |
| 21 | Exemple d'application de Petra dans le logiciel VEGA ZZ 2.4.0, montre l'angle de torsion et la distance.  | 56 |
| 22 | Le papier abrasif utilisé dans la préparation des échantillons.   | 67 |
| 23 | Cellule thermostatée qui contenant trois électrodes.  | 69 |
| 24 | Le potentiostat Voltalab PGZ 100.   | 70 |
| 25 | Principe de fonctionnement d'un analyseur de fonction de transfert.<br>Le générateur fournit un signal sinusoïdal $x(t) = x_0 \sin(\omega t)$ . | 70 |
| 26 | Dispositif expérimental pour la mesure de l'impédance électrochimique.  | 71 |
| 27 | Mesure de l'impédance à l'aide d'un analyseur de fonction de transfert sous contrôle de potentiel.  | 72 |
| 28 | Résultats des calculs Osiris pour la Pénicilline V.   | 76 |
| 29 | Résultats des calculs Osiris pour le Terbinafine chlorhydrate<br>(Antifongique / voie cutanée).   | 77 |
| 30 | Les fragments de Pénicilline V pour l'indice drug-likeness.   | 78 |
| 31 | Résultats des calculs Osiris pour la Malagatran.  | 78 |
| 32 | Les fragments de Malagatran pour l'indice drug-likeness.  | 79 |
| 33 | Exemple des résultats de calcul « molinspiration » pour le Terbinafine chlorhydrate.  | 80 |
| 34 | Exemple des résultats de calcul « molinspiration » pour le Malagatran.  | 81 |
| 35 | Spectre RMN <sup>1</sup> H (250 MHz, DMSO) du calixarène <b>1a</b> .  | 83 |
| 36 | Spectre IR (KBr) du calixarène <b>1a</b> .  | 84 |
| 37 | Spectre RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO) du calixarène <b>2a</b> .  | 87 |
| 38 | Spectre IR (KBr) du calixarène <b>2a</b> .  | 88 |
| 39 | Spectre RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO) du calixarène <b>2b</b> .  | 90 |
| 40 | Spectre IR (KBr) du calixarène <b>2b</b> .  | 91 |
| 41 | Spectre RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO) du calixarène <b>3a</b> .  | 93 |
| 42 | Spectre IR (KBr) du calixarène <b>3a</b> .  | 94 |
| 43 | Spectre RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO) du calixarène <b>3b</b> .  | 96 |

|    |   |     |
|----|---|-----|
| 44 | Spectre IR (KBr) du calixarène <b>3b</b> .  | 97  |
| 45 | Courbes de polarisation pour l'acier du carbone dans HCl 1 M contenant des concentrations différentes des inhibiteurs étudiés ( <b>2a</b> , <b>2b</b> , <b>3a</b> , <b>3b</b> ) à 308 °K. | 103 |
| 46 | Diagrammes de Nyquist pour l'acier dans HCl 1M avec des concentrations différentes de <b>3b</b> , <b>3a</b> , <b>2b</b> et <b>2a</b> .  | 105 |
| 47 | Circuit équivalent du système électrochimique.  | 106 |
| 48 | Les courbes d'Arrhenius pour l'acier dans HCl 1M en absence et en présence de <b>3b</b> , <b>3a</b> , <b>2b</b> et <b>2a</b> .  | 115 |
| 49 | Courbes d'Arrhenius de $\ln(W/T)$ en fonction de $1/T$ pour des concentrations différentes de <b>3b</b> , <b>3a</b> , <b>2b</b> et <b>2a</b> .  | 117 |
| 50 | Variation d' $E_a$ et $\Delta H^{\circ}_{ads}$ avec la concentration des inhibiteurs <b>3b</b> et <b>3a</b> .   | 118 |
| 51 | Courbes d'adsorption du modèle de Langmuir pour l'acier doux dans HCl 1M en présence des inhibiteurs à concentrations et températures différentes.  | 121 |
| 52 | Relation entre $\Delta G^{\circ}_{ads}$ et T.   | 125 |
| 53 | Variation de $\ln(K)$ avec $1/T$ pour l'acier doux dans HCl 1M en présence des inhibiteurs <b>3b</b> , <b>3a</b> , <b>2b</b> et <b>2a</b> .   | 126 |
| 54 | Effet anticoagulant (tests préliminaires).  | 128 |
| 55 | Structures de trois inhibiteurs de la thrombine (DTIs).   | 136 |
| 56 | Structures de trois coumarines utilisées cliniquement et de la 1,3-indanedione.   | 137 |
| 57 | Structure de la protoporphyrine.  | 138 |

**Les schémas :**

| N° | Le titre   | La page |
|----|--|---------|
| 1  | Condensation du <i>tert</i> -butylphénol avec le formaldéhyde.   | 12      |
| 2  | Réaction du <i>p</i> -benzyloxyphénol <b>5c</b> avec le formaldéhyde.  | 15      |
| 3  | Synthèse steppique de calix[n]arènes (x=2 de n-1).   | 16      |
| 4  | Condensation par des principes de 3+1 et 2+2 de calix[4]arènes.  | 17      |
| 5  | La condensation par des principes de 2×1+2×1 de calix[4]arène.   | 18      |
| 6  | Synthèse de calixarènes liés par deux liaisons aliphatiques.   | 18      |
| 7  | Synthèse de calix[4]arène basé sur une SE.   | 20      |
| 8  | Mécanisme proposé sur une formation des oligomères linéaires.  | 21      |
| 9  | Modifications chimiques de calix[8]arènes.   | 22      |
| 10 | Synthèse du calix[8]quinone <b>21</b> par la procédure de protection–déprotection.   | 24      |
| 11 | Co-synthèse des <i>p-tert</i> -butylthiacalix[4,6 et 8]arènes.   | 25      |
| 12 | Synthèse du calix[5]arène <b>23</b> naturellement chiral (DCC : Dicyclohexyl carbodimide, DMAP : 4-diméthylaminopyridine). | 26      |
| 13 | Formation de la fibrine.   | 48      |
| 14 | Les principales étapes de la coagulation.  | 49      |
| 15 | Méthode de substitution pour traiter un carboracycle.  | 61      |
| 16 | Synthèse de <b>2a</b> .  | 63      |
| 17 | Synthèse de <b>2b</b> .  | 64      |
| 18 | Synthèse de <b>3a</b> .  | 65      |
| 19 | Synthèse de <b>3b</b> .  | 66      |
| 20 | Mécanisme de la réaction.  | 85      |

## SOMMAIRE

|                             |   |
|-----------------------------|---|
| Introduction générale ..... | 1 |
|-----------------------------|---|

### REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

#### Chapitre 1 : Les calixarènes

|   |    |
|---|----|
| 1. Généralité sur la chimie supramoléculaire.....                             | 4  |
| 1. 1. Introduction.....   | 4  |
| 1. 2. Rôle de la concavité.....   | 4  |
| 1. 2. Différents types de supramolécules.....                                 | 5  |
| 2. Les calixarènes.....   | 6  |
| 2. 1. Présentation générale.....  | 6  |
| 2. 2. Tétramères des calixarènes.....   | 7  |
| 2. 3. Reconnaissance des molécules.....                                       | 8  |
| 2. 4. Nomenclature.....   | 9  |
| 3. Méthodes de synthèse des calixarènes.....                                  | 10 |
| 3. 1. Historique.....   | 10 |
| 3. 2. Procédures d'une seule étape « <i>one-Pot</i> ».....                    | 12 |
| 3. 3. Synthèse de <i>p</i> -(Benzyloxy) calix[8]arène « <i>one-Pot</i> »..... | 14 |
| 3. 4. Synthèse steppique.....   | 15 |
| 3. 5. Condensation fragmentée.....  | 16 |
| 3. 6. Les calixarènes, liés, doublés et annulés.....                          | 18 |
| 3. 7. Méthode à base d'une substitution électrophile.....                     | 19 |
| 3. 8. Les oligomères linéaires et leur mécanisme de formation.....            | 20 |
| 4. Fonctionnalisation.....  | 21 |
| 4. 1. Introduction .....  | 21 |
| 4. 2. Fonctionnalisation de la partie haute et de la partie basse.....        | 22 |
| 4. 3. Groupements fonctionnels sélectifs.....                                 | 25 |
| 4. 2. Caractérisation des calixarènes .....                                   | 26 |
| 5. Exemples d'activités des calixarènes .....                                 | 27 |

#### Chapitre 2 : Les activités anticorrosive et anticoagulante

|   |    |
|---|----|
| 1. Activité anticorrosive.....          | 31 |
| 1. 1. Généralités sur la corrosion..... | 31 |

|  |    |
|--|----|
| 1. 2. La corrosion de l'acier.....   | 32 |
| 1. 2. 1. Définition.....   | 32 |
| 1. 2. 2. Applications de l'acier dans la corrosion.....                    | 33 |
| 1. 3. Les méthodes utilisées.....  | 33 |
| 1. 3. 1. Introduction.....   | 33 |
| 1. 3. 2. Méthode gravimétrique.....  | 34 |
| 1. 3. 3. Méthode de polarisation potentiodynamique.....                    | 34 |
| 1. 3. 3. a) Mesure de la résistance de polarisation.....                   | 34 |
| 1. 3. 3. b) Tracé des courbes de polarisation potentiodynamique.....       | 36 |
| <i>i)</i> Principe.....  | 36 |
| <i>ii)</i> Cinétique d'activation pure.....                                | 37 |
| 1. 3. 4. Méthode d'impédance.....  | 39 |
| 1. 3. 4. a) Le diagramme de Nyquist.....                                   | 39 |
| 1. 3. 4. b) Mesure d'impédance électrochimique.....                        | 40 |
| 1. 3. 4. c) Principe de la méthode.....                                    | 40 |
| 2. Activité anticoagulante.....  | 43 |
| 2. 1. Introduction .....   | 43 |
| 2. 2. Rôle des anticoagulants.....   | 43 |
| 2. 3. Les protéines de la coagulation.....                                 | 43 |
| 2. 4. Les inhibiteurs physiologiques de la coagulation.....                | 46 |
| 2. 5. Les différentes étapes de la coagulation.....                        | 47 |
| 2. 5. a) Inhibition de la coagulation par le facteur tissulaire (F.T)..... | 47 |
| 2. 5. b) Formation de la thrombine et amplification de la protéase.....    | 47 |
| 2. 5. c) Activation du facteur XI et phase contact.....                    | 48 |
| 2. 5. d) Formation du caillot de fibrine.....                              | 49 |
| 2. 6. Les antivitamines K (ou AVK).....                                    | 50 |
| 2. 6. a) Vitamine K.....   | 50 |
| 2. 6. b) Les antivitamines K.....  | 50 |
| 2. 6. c) Effet anticoagulant des AVK.....                                  | 51 |
| 2. 7. Les héparines.....   | 52 |
| 2. 7. 1. Introduction .....  | 52 |
| 2. 7. 2. Activation des héparines.....                                     | 52 |

## Chapitre 3 : Modélisation des molécules organiques

|   |    |
|---|----|
| 1. Introduction.....  | 54 |
| 2. Théorie de POM (Petra, Osiris, Molinspiration).....                              | 55 |
| 2. 2. Petra.....  | 55 |
| 2. 3. Osiris.....   | 56 |
| 2. 3. 1. cLog P.....  | 56 |
| 2. 3. 2. Log S.....   | 57 |
| 2. 3. 3. Poids moléculaire.....   | 57 |
| 2. 3. 4. Drug-likeness.....   | 57 |
| 2. 3. 5. Drug-score.....  | 57 |
| 2. 4. Molinspiration.....   | 57 |
| 2. 4. 1. Volume moléculaire.....  | 58 |
| 2. 4. 2. Nombre de liaisons rotatives (n rot b).....                                | 58 |
| 2. 4. 3. Superficie topologique de la surface polaire (TPSA).....                   | 58 |
| 2. 5. Règle de 5.....   | 59 |
| 3. Autres méthodes empirique de modélisation.....                                   | 59 |
| 3. 1. Relation quantitative structure à activité (QSAR).....                        | 59 |
| 3. 2. Relation structure-activité (SAR).....  | 59 |
| 3. 3. Méthodes pour la découverte et l'optimisation des structures principales..... | 60 |
| 3. 4. Système du Codage de la Structure moléculaire (MOSES).....                    | 60 |

## MATERIEL ET METHODES

### Chapitre 1 : Matériel et méthodes utilisés dans la synthèse des calixarènes

|  |    |
|--|----|
| 1. Introduction.....   | 61 |
| 2. Description des travaux.....  | 61 |
| 2. 1. Le produit de départ.....  | 61 |
| 2. 2. Synthèse de l'acide 5,11,17,23,29,35,41,47-octa-tert-butyl-49,50,51,52,53,54,55,56-octakis-calix[8]arène propyl-3-sulfonique (2a)..... | 62 |
| 2. 3. Synthèse de l'acide 49,50,51,52,53,54,55,56-octakis-calix[8]arène propyl-3-sulfonique (2b) .....                                       | 63 |
| 2. 4. Synthèse de l'acide 5,11,17,23,29,35,41,47-octa-tert-butyl-49,50,51,52,53,54,55,56-octakis-calix[8]arène butyl-4-sulfonique (3a).....  | 64 |

|   |    |
|---|----|
| 2. 5. Synthèse de l'acide 49,50,51,52,53,54,55,56-octakis-calix[8]arène butyl-4-sulfonique ( <b>3b</b> )..... | 65 |
|---|----|

**Chapitre 2 : Matériel et méthodes utilisés dans les activités anticorrosive et anticoagulante des calixarènes**

|  |    |
|--|----|
| 1. Activité anticorrosive.....                               | 67 |
| 1. 1. Introduction.....                                      | 67 |
| 1. 2. Préparation de matériel.....                           | 67 |
| 1. 3. Méthode gravimétrique.....                             | 68 |
| 1. 4. Mesure de polarisation potentiodynamique.....          | 68 |
| 1. 5. Mesure d'impédance électrochimique.....                | 70 |
| 2. Activité anticoagulante.....                              | 74 |
| 2. 1. Introduction.....                                      | 74 |
| 2. 2. Travaux préliminaires.....                             | 74 |
| 2. 3. Traitement des animaux (activité <i>in-vivo</i> )..... | 74 |
| 2. 4. Analyses hématologiques.....                           | 75 |

**Chapitre 3 : Les méthodes utilisées pour la modélisation**

|                        |    |
|------------------------|----|
| 1. Introduction.....   | 76 |
| 2. Osiris.....         | 76 |
| 3. Molinspiration..... | 79 |

**RESULTATS ET DISCUSSION**

**Chapitre 1 : Résultats de synthèse organique des dérivés calixarènes sulfoniques 2a, 2b, 3a, 3b**

|  |    |
|--|----|
| 1. Caractérisation du produit de départ.....   | 82 |
| 2. Synthèse de l'acide 5,11,17,23,29,35,41,47-octa-tert-butyl-49,50,51,52,53,54,55,56-octakis-calix[8]arène propyl-3-sulfonique ( <b>2a</b> )..... | 85 |
| 3. Synthèse de l'acide 49,50,51,52,53,54,55,56-octakis-calix[8]arène propyl-3-sulfonique ( <b>2b</b> ).....  | 89 |
| 4. Synthèse de l'acide 5,11,17,23,29,35,41,47-octa-tert-butyl-49,50,51,52,53,54,55,56-octakis-calix[8]arène butyl-4-sulfonique ( <b>3a</b> ).....  | 92 |
| 5. Synthèse de l'acide 49,50,51,52,53,54,55,56-octakis-calix[8]arène butyl-4-  |    |



|                      |    |
|----------------------|----|
| sulfonique (3b)..... | 95 |
| 6. Conclusion.....   | 98 |

**Chapitre 2 : Résultats et discussion des travaux d'activités anticorrosive et anticoagulante des calixarènes synthétisés**

|   |     |
|---|-----|
| 1. Activité anticorrosive.....  | 99  |
| 1. 1. Mesure de perte de masse.....                                   | 99  |
| 1. 2. Polarisation potentiodynamique.....                             | 101 |
| 1. 3. Mesure par spectroscopie d'impédance électrochimique (EIS)..... | 104 |
| 1. 4. Effet de la température.....                                    | 108 |
| 1. 5. Adsorption isotherme et paramètres thermodynamiques.....        | 119 |
| 1. 6. Conclusion.....   | 127 |
| 2. Activité anticoagulante.....                                       | 128 |
| 2. 1. Etude préliminaire.....   | 128 |
| 2. 2. Etudes approfondie.....   | 129 |
| 2. 3. La formule numérique sanguine.....                              | 129 |
| 2. 4. Les paramètres anticoagulants de plasma.....                    | 132 |
| 2. 5. Conclusion.....   | 133 |

**Chapitre 3 : Modélisation des calixarènes sulfoniques synthétisés**

|   |     |
|---|-----|
| 1. La relation structure-activité.....                                  | 134 |
| 2. "Drug Design".....   | 138 |
| 2. 1. Sélections virtuelles et calculs des propriétés moléculaires..... | 138 |
| 2. 2. Les calculs de molinspiration.....                                | 138 |
| 3. Conclusion.....  | 140 |
| <b>Conclusion générale</b> .....  | 141 |
| <b>Références Bibliographiques</b> .....                                | 144 |

# Introduction générale

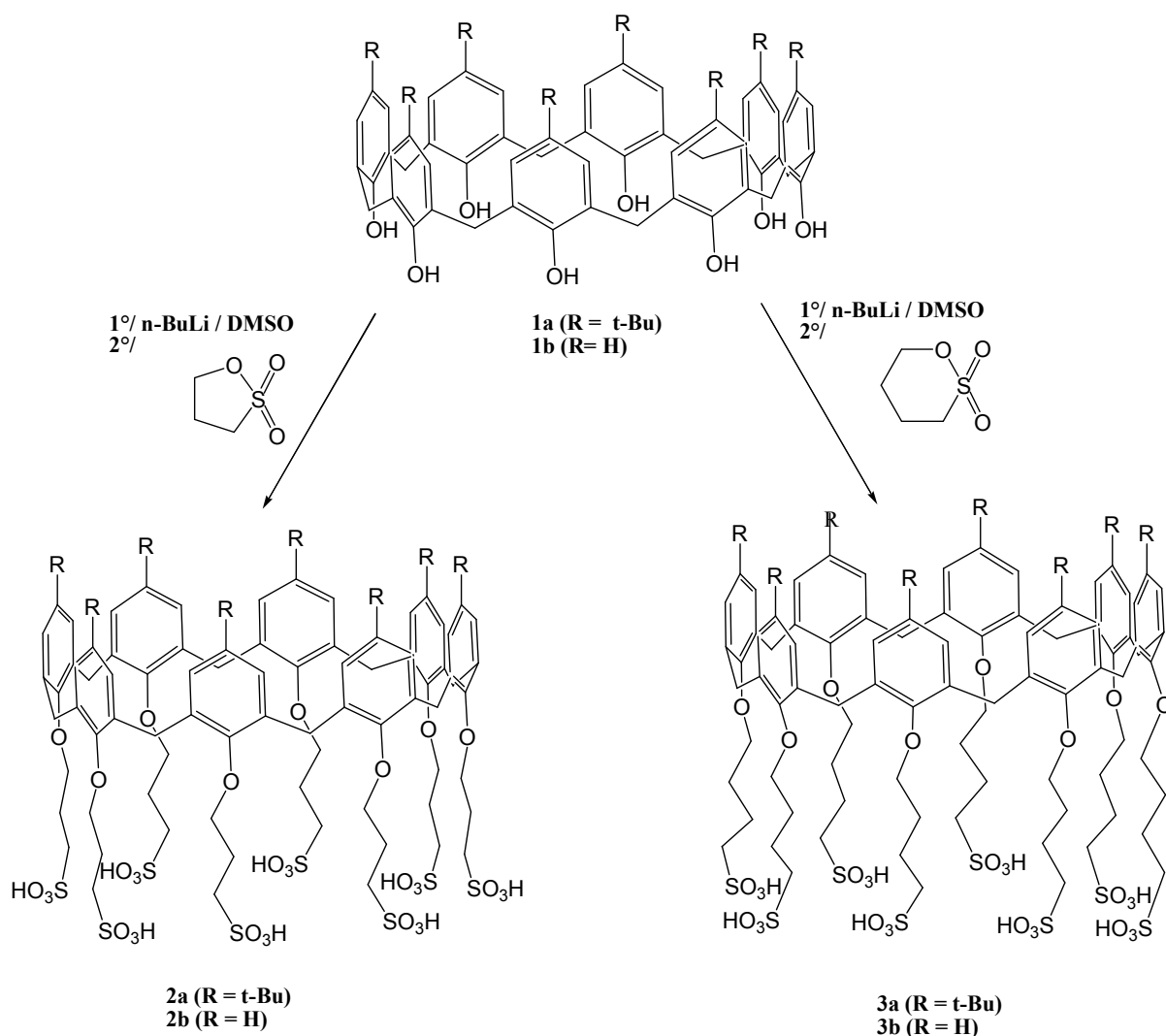
La chimie des complexes ou chimie de coordination, associant molécules organiques et ions métalliques, vise la création de nouvelles molécules douées de nombreuses propriétés (Gutsche, 1990). La découverte, dans les années 1960, de substances naturelles complexant de manière très sélective les ions alcalins et alcalinoterreux et les métaux lourds (magnésium, calcium, etc...) fournit un bon modèle aux chimistes.

Ces molécules sont formées d'un système cyclique de grande taille comportant une vingtaine de chaînons ; les plus connus de ces composés, dits macrocycliques, sont des antibiotiques comme la Valinomycine et la Nonactine. Par ailleurs, en 1967, le chercheur américain C. J. Pedersen (1967) obtint des composés macrocycliques, des polyéthers de type « couronne », constitués d'atomes de carbone, d'oxygène et d'hydrogène, qui se révélèrent former des complexes avec un grand nombre de cations, notamment alcalins et alcalinoterreux. Ces molécules, de même que les antibiotiques cycliques, n'étant formées que d'un seul cycle, sont formellement planes. Partant des macrobicycles, s'est développée toute une chimie des systèmes macropolycycliques qui fournit aux chimistes des outils remarquables leur permettant de progresser, notamment dans deux grands domaines de la chimie, en découvrant de nouveaux objets chimiques et en mettant au point de nouveaux procédés hautement sélectifs, et de la biochimie, par la possibilité de fabriquer des modèles simples assurant une meilleure compréhension des interactions entre les molécules biologiques. Pour ne citer qu'un exemple, on peut discriminer un cation dans une solution qui en contient d'autres, voire même séparer deux isotopes, ce qui peut avoir d'importantes applications pratiques. Pensant que des molécules tridimensionnelles formeraient des complexes encore plus stables et plus sélectifs, Gutsche et Muthukrishnan (1978) ont synthétisé des calixarènes formés de  $n$  unités phénoliques ( $n = 4 - 8$ ) liées entre eux par des ponts méthyléniques, au niveau des positions *ortho* de la fonction hydroxyle.

Les calixarènes sont généralement préparés par condensation du formaldéhyde sur un *p*-alkylphénol, en présence d'une base à haute température (Asfari et Vicens, 1995). Ils ont été appelés calixarènes par C. D. Gutsche en raison de l'analogie de forme entre le tétramère cyclique dérivant du *p*-phénylphénol et un vase grec du nom « calix crater ».

Les tétramères cycliques existent sous quatre conformations : cône, cône partiel, 1,2-alternée et 1,3-alternée, l'association d'une conformation avec l'introduction de substitutions fonctionnalisées, pour une propriété choisie, en fait des « plate-formes » de choix pour la chimie moléculaire et supramoléculaire.

Dans cette optique, nous avons synthétisé de nouveaux acides calix[8]arènes sulfoniques solubles dans l'eau (**2a-b** et **3a-b**).



Dans les applications de valorisation de ces dérivés, nous avons étudié leurs propriétés anticorrosive et anticoagulante.

La corrosion des métaux est l'un des problèmes les plus importants posés en industrie, ce problème constitue l'ensemble des phénomènes qui provoquent leur destruction progressive par passage à un état oxydé. C'est pourquoi le choix de tel ou tel matériau, pour une installation industrielle donnée, dépend de plusieurs critères et entre autres de la résistance à la corrosion. La corrosion n'est pas seulement une source de gaspillage de matière première et d'énergie, mais elle peut aussi provoquer des accidents aux conséquences graves et contribuer à la pollution de l'environnement naturel (Mihit, 2006).

Par ailleurs, la coagulation du sang est aussi un problème pénible dans le domaine de l'hématologie ; c'est un phénomène localisé et rapide grâce à une amplification locale et régulée.

La valorisation des calixarènes synthétisés est une préoccupation qui devient de plus en plus importante car les produits synthétisés présentent un très bon avantage, de part leurs structures et leurs solubilité dans l'eau. Dans ce contexte, nous avons réalisé des tests d'activité anticorrosive et anticoagulante des calixarènes que nous avons synthétisés.

Ces travaux sont décrits dans le présent manuscrit qui est divisé en trois parties :

- 1- Revue bibliographique.
- 2- Matériel et méthodes.
- 3- Discussion des résultats.

La revue bibliographique comprend trois chapitres traitant des généralités sur les calixarènes avec leurs synthèses et les différentes fonctionnalisations, ainsi que les activités anticorrosive et anticoagulante et la modélisation de ces molécules. La deuxième partie (matériel et méthodes) comprend trois chapitres traitant le matériel et les méthodes utilisés dans la synthèse de ces calixarènes et leurs applications dans les activités anticorrosive et anticoagulante et la modélisation des calixarènes synthétisés.

La troisième partie comprend les résultats et discussion sous forme de trois chapitres. Dans le premier, nous décrivons les résultats de nos travaux de synthèse des acides calixarènes sulfoniques. Le deuxième chapitre comprend les résultats et discussion de nos travaux d'étude des activités anticorrosive et anticoagulante, ainsi que la modélisation des dérivés calixarènes sulfoniques synthétisés.

# Revue bibliographique

# Chapitre 1

## Aperçu bibliographique sur Les calixarènes

## **1. Généralité sur la chimie supramoléculaire :**

### **1. 1. Introduction :**

La chimie supramoléculaire est un nouveau type de chimie qui a été développé ces dernières années. Au-delà de son apport dans le développement des méthodes de synthèse, son impact est déjà considérable dans de nombreux secteurs, de la médecine à la catalyse. On crée de nouvelles entités en chimie supramoléculaire, les supermolécules, en associant non plus des atomes mais les molécules elles-mêmes (Gutsche et Lehn, 1990).

L'élaboration d'un composé chimique est une architecture. Le chimiste assemble des atomes pour fabriquer des molécules qui ne concernent que quelques atomes pour des molécules simples, mais les structures compliquées sont formées d'un nombre plus grand d'atomes pour obtenir des macromolécules qui renferment parfois plusieurs milliers d'atomes. La synthèse de ces édifices moléculaires est l'objet d'une discipline qu'on appelle la chimie moléculaire (Lehn, 1981).

La chimie des interactions entre deux ou plusieurs espèces chimiques est un nouveau type de chimie, cette branche de chimie, dont le domaine s'étend au-delà de la molécule, est qualifiée de supramoléculaire (Lehn, 1981).

Son objet est donc la construction et l'étude des supramolécules, qui sont des associations entre deux ou plusieurs molécules dont l'une est le récepteur et l'autre le substrat. Parce que cette nouvelle discipline est à la base de la plupart des processus biologiques, son intérêt est considérable, par essence interdisciplinaire de la chimie (organique, physique, inorganique, analytique) (Gutsche et Lehn, 1990).

Les chimistes sont arrivés à créer de nouveaux systèmes réactionnels, aux multiples applications théoriques et pratiques (Lehn, 1981).

L'hémoglobine du sang par exemple est formée d'une grosse molécule hôte (récepteur) qui piège un ion fer en son sein, sur lequel vient se fixer la molécule d'oxygène nécessaire à la vie (Gutsche et Lehn, 1990).

### **1. 2. Rôle de la concavité :**

La chimie supramoléculaire est principalement due à une chimie de molécules compactes qui marchent par l'interpénétration. Toutes les fonctionnalités (ou groupements réactifs) sont acheminées vers l'extérieur de la molécule. Les divers



éléments qui constituent chaque molécule sont liés entre eux par des liaisons covalentes (les liaisons par la mise en commun de paires d'électrons) (Lehn, 1981).

Par exemple, les cavités biologiques sont celles que l'on trouve dans certaines enzymes, qui sont formées à partir d'une chaîne unidimensionnelle qui se replie sur elle-même, de multiples fois, en une structure tridimensionnelle (Gutsche et Lehn, 1990).

La chimie organique arrive à construire des molécules présentant une cavité à partir de molécules plus simples, par l'introduction de nombreux ponts constitués d'atomes de carbone, de branches, connectés par des liaisons covalentes (Lehn, 1981).

Dès 1968, des molécules de grande taille voulues, possédant des propriétés structurales et complexantes, ont été synthétisées. Les macrobicycles ont été suivis par diverses sortes de macropolycycles, ces derniers sont constitués d'atomes de carbone ( $-\text{CH}_{2n}-$ ) ou de chaînes d'atomes de carbone et d'oxygène ( $-\text{CH}_{2n}-\text{O}-\text{CH}_{2n}-$ ), formant les ponts et reliées entre elles par des atomes d'azote, qui assurent la forme tridimensionnelle de la molécule (Gutsche, 1989).

### 1. 3. Différents types de supramolécules :

Il existe plusieurs types de supramolécules dont :

- ❖ Les cyclodextrines et les sphérands, décrits pour la première fois par Villiers en 1891 (Pedersen, 1967; Villiers, 1891).
- ❖ Les calixarènes et les resorcarènes (Gutsche et Muthukrishnan, 1978 ; Högberg, 1980 ; Zinke et Ziegler, 1944).
- ❖ Les oligonucléotides (Khorana, 1979).
- ❖ Les caténanes et les rotaxanes sont les deux exemples de molécules enclenchées, constitués de deux composants séparés qui ne sont pas connectés par des attaches chimiques (Anderson *et al.*, 1993 ; Dietrich-Buchecker et Sauvage, 1987 ; Fyfe et Stoddart, 1997 ; Hubin *et al.*, 2000 ; Jager et Vögtle, 1997 ; Stoddart et Tseng, 2002).
- ❖ Les éthers couronne et les cryptands (Gokel, 1991 ; Weber *et al.*, 1989).
- ❖ Les fullerènes qui ont une configuration sphérique (Bingel, 1993 ; Nakamura et Isobe, 2003).
- ❖ Les dendrimères (Ashton *et al.*, 1997 ; Shipway *et al.*, 1997).
- ❖ Les cryptophanes (Darzac *et al.*, 2002).

## 2. Les calixarènes:

### 2. 1. Présentation générale:

Le nom calixarènes a été introduit par Gutsche (Gutsche, 1989) pour l'oligomère cyclique qui est obtenu de la condensation du formaldéhyde avec des *p*-alkylphénols, sous conditions alcalines. Ce nom provient du grec « calix » issu de « calix crater » qui est le terme employé pour décrire un vase grec auquel la molécule s'apparente, ainsi que du mot « arène » pour marquer la présence de cycles aromatiques. Le nom calixarènes a été suggéré à cause de la forme du tétramère qui peut en particulier adopter une boule - ou une conformation du Beakerlike qui indique la possibilité de l'inclusion de "molécules de l'invité " (figure 1).

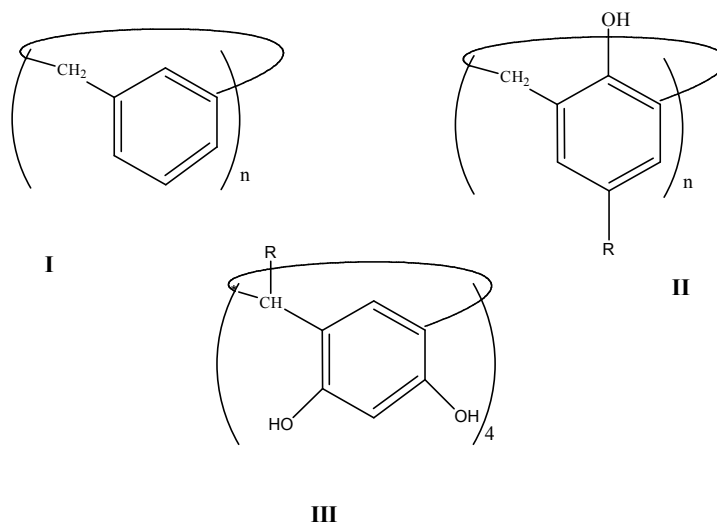


**Figure 1.** Modèle moléculaire de l'espace de cavité d'un tétramère cyclique et un calix cratère.

Les tétramères cycliques de ce type avaient été décrits et dans quelques cas synthétisés (Kappe, 1992). La plupart de ces tentatives ont été faites dans le but de comprendre la formation et les propriétés du « phénol – formaldéhyde » condensé sur la base des oligomères d'un modèle de composés.

La découverte de Pedersen des éthers-couronnes a stimulé le développement de la recherche dans la chimie de « host – guest », la condensation de résorcinol avec les aldéhydes (mais pas avec le formaldéhyde) dans des conditions acides mène aussi à des tétramères cycliques, et dans ce cas, la structure initiale postulée revient à l'année 1940 (Gutsche, 1989).

Le nom calix[n]arènes sera utilisé pour les  $1_n$ -métacyclophanes (formule générale **I**), sans se soucier de si les groupements hydroxyle de l'entité phénolique sont des intra-annulaires (*endo*) ou extra-annulaires (*exo*), ou si les unités des calix[n]arènes portent un hydroxyle. Cela veut dire que les calixarènes de type **II** portent un noyau phénol alors que les calixarènes du type **III** dérivent du résorcinol (figure 2).



**Figure 2. I:** Calix[n]arènes ou  $1_n$ -métacyclophanes, **II:** Calix[n]arènes de phénol (ou calixarènes dans le sens étroit). Les groupements hydroxyle sont en position *endo*.

**III:** Calix[4]arènes a dérivé du résorcinol ou resorc[4]arènes. Les groupements hydroxyle sont en position *exo*.

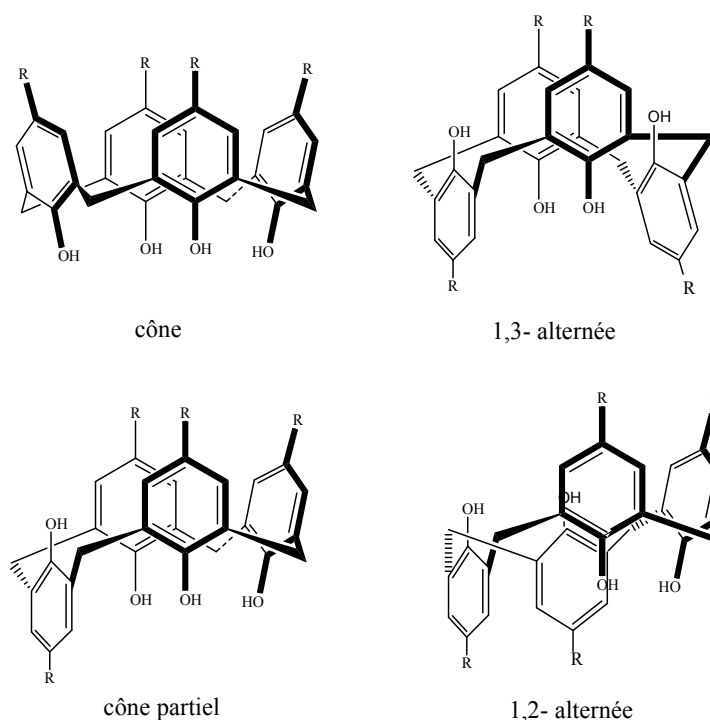
Le terme "resorcarène" sera utilisé pour distinguer entre les calixarènes de type **III** de ceux de type **II** (Collet, 1987 ; Collet *et al.*, 1993a ; Collet *et al.*, 1993b).

## 2. 2. Tétramères des calixarènes:

Les tétramères cycliques existent sous quatre conformations (Asfari et Vicens, 1995) :

- 1- Cône.
- 2- Cône partiel.
- 3- 1,2-alternée.
- 4- 1,3-alternée.

Les calixarènes sont l'objet d'études fondamentales dans la chimie, la physique et la biochimie. Depuis peu de temps, ils ont fait leurs débuts dans l'industrie (Asfari et Vicens, 1995) (figure 3).



**Figure 3.** Différentes conformations des *i-tert-butylcalix[4]arènes*.

Les techniques de la RMN et de la cristallographie d'analyse conformationnelle des calixarènes montrent, qu'à basse température ou à l'état solide, les calix[4]- et [5]arènes adoptent une conformation cône et les calix[6]arènes ont une conformation stable de cône pincé, par contre, les calix[7]arènes ne présentent aucune symétrie (Gutsche et Lehn, 1990) (Figure 3).

D'autre part, la conformation en couronne ou en anneau plissé est présentée par les calix[8]arènes qui sont hautement symétriques. Malgré les différences de taille de cycle, les énergies d'interconversion des calixarènes sont du même ordre de grandeur (12-14 kcal/mole). Cette valeur est expliquée par la présence de liaisons d'hydrogène intramoléculaires circulaires entre les groupements hydroxyle. Ces liaisons hydrogène dirigent le processus d'interconversion (Lehn, 1981).

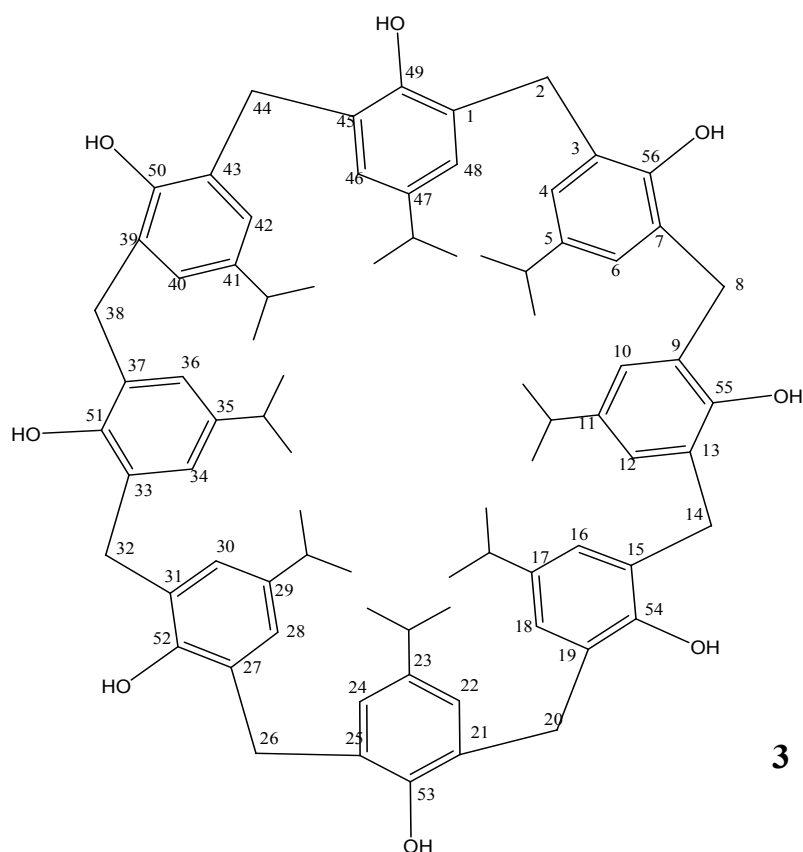
### 2. 3. Reconnaissance des molécules:

Les calixarènes ont une structure semblable à celle des cyclodextrines, expliquée par la présence de noyaux aromatiques dans un arrangement cyclique. Par exemple, le tétramère, dans la conformation cône, présente une cavité hydrophobe pouvant accueillir des molécules aromatiques telles que les hydrocarbures aromatiques ou les solvants non polaires. La forme de la cavité hydrophobe,

déterminée par diffraction aux rayons X à l'état cristallin, a une symétrie C potentiellement capable de la reconnaissance des molécules. Dans la plupart des cas, les inclusions étudiées à l'état solide sont dues à des interactions attractives du type  $\text{CH}_3-\pi$ ; ce qui explique la complexation avec les molécules neutres. Cette observation a permis la mise au point de la séparation des isomères du xylène (Tanaka et Aoyama, 1990).

La méthode est simple, il suffit de cristalliser le calixarène qui va piéger le substrat dans un mélange équimoléculaire d'*ortho*, *meta* et *para*-xylènes. Après filtration, les cristaux isolés sont dissous dans du chloroforme et analysés par chromatographie gazeuse afin de déterminer les proportions relatives en isomères ayant été inclus (Vicens *et al.*, 1991b).

#### 2. 4. Nomenclature :



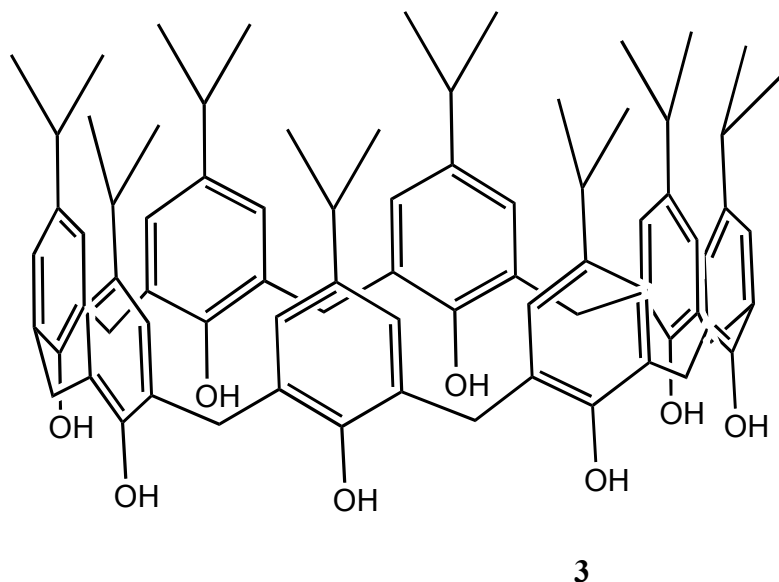
**Figure 4.** Exemple du calix[8]arène **3** par projection au-dessus.

Cette molécule est-le :

5,11,17,23,29,35,41,47-octa-*i*-propyl-49,50,51,52,53,54,55,56-octakis calix[8]arène (vicens *et al.*, 1986).

Pour désigner plus simplement les différents oligomères, nous insérons entre crochets le nombre d'unités phénoliques présentes entre calix et arène, et nous précisons la nature du substituant en *p*-phénol de départ, ce qui donne pour la molécule ci-dessus :

*i*-propylcalix[8]arène (figure 5).



**Figure 5.** Exemple du calix[8]arène **3** par projection latérale.

### 3. Méthodes de synthèse des calixarènes :

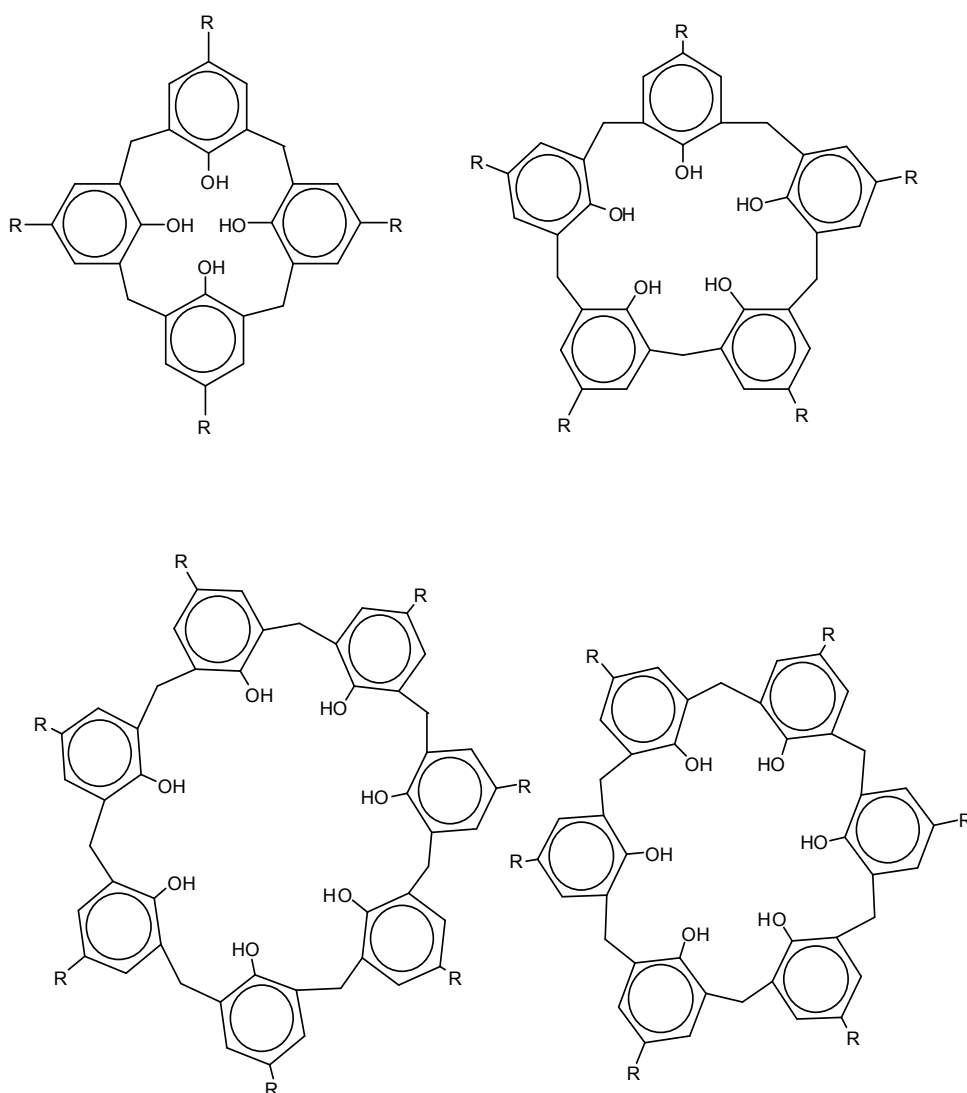
#### 3. 1. Historique :

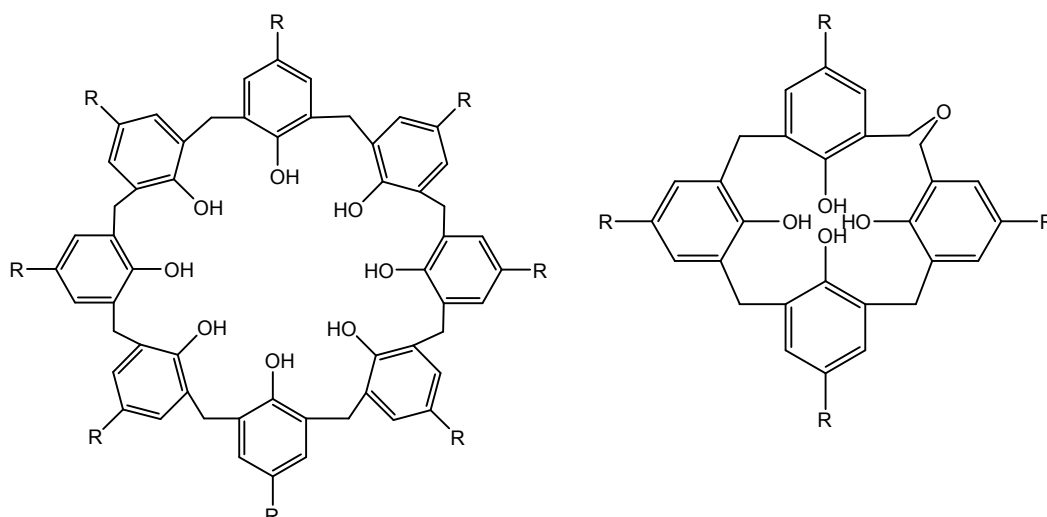
Bien que la chimie des calixarènes se soit développée durant les dix dernières années (Gutsche, 1989 ; Vicens et Böhmer, 1991a), leur existence remonte aux premières condensations d'un phénol sur le formaldéhyde pour donner une résine phénolique. En 1872, Adolph von Baeyer (Baeyer, 1872) condense, pour la première fois, à Strasbourg, du paraformaldéhyde en solution aqueuse sur du phénol en présence de soude. Après chauffage, il obtint une résine qu'il n'a pas pu caractériser. Trente ans plus tard, Baekeland, L. H. (Baekeland, 1908) utilisa la même réaction pour fabriquer une résine à la fois élastique et résistante qu'il commercialisa sous le nom de « Bakélite », avec le succès que l'on en connaît. Afin de réduire le degré de condensation et de réticulation, Zinke et Ziegler (Zinke et Ziegler, 1944), ont utilisé des phénols substitués en position *para* et identifient, par le moyen de la microanalyse et de la spectrométrie infrarouge, le tétramère cyclique dérivant du *p-tert*-butylphénol (Gutsche, 2008).

En 1955, la procédure décrite par Zinke et Ziegler permit à Cornforth d'isoler deux composés cristallisés avec des points de fusion différents. En 1978, Gutsche et Muthukrishnan (Gutsche et Muthukrishnan, 1978), décrivent la synthèse des tétra-, hexa- et octamères cycliques à partir du même phénol et introduisent le nom de calixarènes pour désigner cette famille de macrocycles.

La figure 6 montre la mosaïque complète des calixarènes ainsi que la structure d'un bis-homooxacalix[4]arène (contenant un motif  $-\text{CH}_2\text{O}-$  supplémentaire dans l'anneau du macrocycle), aussi isolé au cours des réaction de préparation des calixarènes.

A la suite des travaux de Gutsche, les calixarènes deviennent des molécules qui entrent rapidement dans le domaine de la chimie supramoléculaire (Gutsche, 2008) au même titre que les éthers couronnes, les cryptands, les sphérands et les cyclodextrines (Pedersen, 1967).



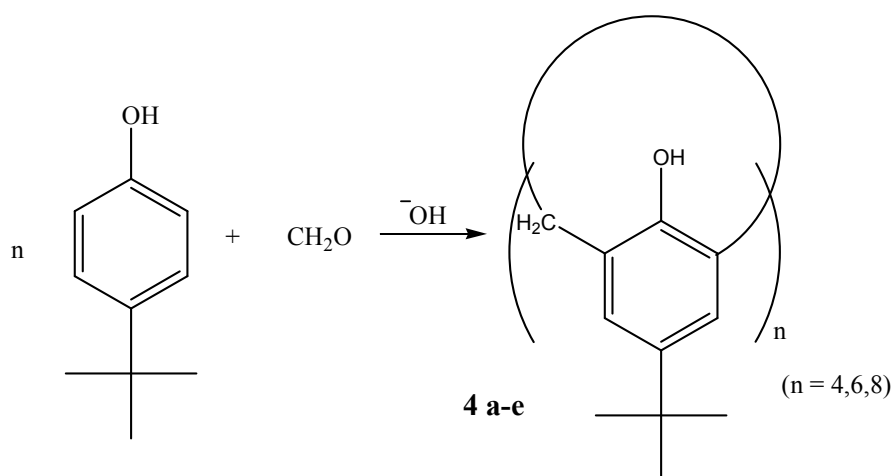


**Figure 6.** Les calixarènes, des produits de condensation d'un *p*-alkylphénol avec le formaldéhyde.

### 3. 2. Procédures en une seule étape « *one - Pot* »:

Principalement, c'est grâce au travail de Gutsche, que les conditions de réaction de synthèse de calixarènes **4 (a-e)** sont connues très exactement avec quatre, six, ou huit unités du *tert*-butylphénol (Gutsche, 1989 ; Gutsche et Iqbal, 1990**b** ; Gutsche *et al.*, 1990**a**; Munch et Gutsche, 1990).

La condensation du *tert*-butylphénol avec le formaldéhyde, dans des conditions alcalines (NaOH, KOH) conduit, dans une seule étape, au tétra- (Gutsche et Iqbal, 1990**b**), hexa – (Gutsche *et al.*, 1990**a**), ou octamère (Munch et Gutsche, 1990) avec des rendements (après la recristallisation) d'environ 50, 85 et 63%, respectivement (schéma 1).



**Schéma 1.** Condensation du *tert*-butylphénol avec le formaldéhyde.



Les conditions de réaction déterminent quel calixarène va être formé (Iwamoto *et al.*, 1994 ; Stewart et Gutsche, 1993). La quantité optimum de base pour la formation du tétramère et octamère nécessaire est de 0.03 mole de NaOH par mole de *tert*-butylphénol, le tétramère exige une température (diphényl'éther à reflux) plus élevée que pour l'octamère (xylène à reflux). Des quantités considérablement plus grandes de base (0.4 mole de KOH par mole de *tert*-butylphénol) favorisent la formation de l'hexamère. Cette disponibilité des calixarènes est très étonnante, du moment que lors de cette réaction soit 8, 12, ou 16 liaisons covalentes sont formées.

Bien que (surtout dans le cas de *tert*-butylphénol) les conditions synthétiques soient connues d'une manière relativement exacte.

Bien que les différentes étapes dans la réaction entre les phénols et le formaldéhyde soient bien comprises (Gutsche, 2008 ; Knop *et al.*, 1989), les raisons de la formation des calixarènes particuliers sont pratiquement inconnues. Il est remarquable que les macrocycles avec un nombre d'unités de phénol soient formés préférentiellement (Stewart et Gutsche, 1993; Iwamoto *et al.*, 1994) (Tableau 1). Il est évident que le calix[4]arène est thermodynamiquement le produit le plus stable (il peut être obtenu à partir de calix[6] ou calix[8]arène sous conditions basiques), alors que le calix[8]arène est formé sous contrôle cinétique. Un effet du gabarit a été suggéré comme une explication pour la formation de calix[6]arène (Hoss et Vögtle, 1994). Gutsche a proposé une réaction intramoléculaire pour la conversion de calix[8]arène en calix[4]arène (Gutsche, 1989).

Cependant, les expériences avec un mélange classifié et non classifié de calix[8]arène comme un matériel de base, montre une distribution statistiquement rapide du classificateur dans le tétramère (Hoss et Vögtle, 1994).

Les calixarènes, avec un nombre inconnu de squelettes de construction 5 (Knop *et al.*, 1989), 7 (Nakamoto et Ishida, 1982), et même 9 (Gutsche *et al.*, 1990a) et plus (Atwood *et al.*, 1999 ; Gutsche *et al.*, 1990d), ont aussi été obtenus avec le *p-tert*-butylphénol par condensation directe, mais les rendements sont considérablement inférieurs. Cependant, la formation d'un tétramère n'a pas encore été décrite commençant par le *p*-phénylphénol ou par les *p-n*-alkylphénols (y compris le *p*-crésol). Les calix[7]arènes peuvent être obtenus, à partir du *p*-crésol et du *p*-éthylphénol (Asfari et Vicens, 1989). Le tableau 1 présente une étude d'une seule étape de synthèse « *one-pot* ».

**Tableau 1:** Rendements en calix[n]arènes dans les synthèses d'une seule étape «one-pot» qui utilisent les (R) phénols *p*-substitués.

| R                             | n                                |   |   |                                   |   |
|-------------------------------|----------------------------------|---|---|-----------------------------------|---|
|                               | 4                                | 5   | 6   | 7                                 | 8   |
| Me                            |                                  |   |   | 22 (Asfari et Vicens, 1989)       |   |
| Et                            |                                  |   |   | 24 (Asfari et Vicens, 1989)       |   |
| <i>i</i> Pr                   | 10 (Dhawan <i>et al.</i> , 1987) |   | 26 (Dhawan <i>et al.</i> , 1987)                                |                                   | ? (Dhawan <i>et al.</i> , 1987)                                 |
| <i>t</i> Bu                   | 49 (Gutsche et Iqbal, 1990b)     | 10-15 (Stewart et Gutsche, 1993; Iwamoto <i>et al.</i> , 1994)  | 83-88 (Munch et Gutsche, 1990)                                  | 6 (Nakamoto et Ishida, 1982)      | 62-65 (Munch et Gutsche, 1990)                                  |
| <i>t</i> -pentyl <sup>a</sup> | 6-7 (Izatt <i>et al.</i> , 1985) |   | 30 (Izatt <i>et al.</i> , 1985)                                 |                                   | 37-41 (Izatt <i>et al.</i> , 1985)                              |
| <i>t</i> -octyl <sup>b</sup>  | 31 (Araki <i>et al.</i> , 1993)  |   |   |                                   | 30 (Bocchi <i>et al.</i> , 1982)                                |
| adamantyl                     |                                  |   |   | 71 (Lubitov <i>et al.</i> , 1993) |   |
| <i>n</i> -alkyl               |                                  |   | 10 (Asfari et Vicens, 1988)                                     |                                   | 12 (Asfari et Vicens, 1988)                                     |
| benzyl                        |                                  |   | 16 (Souley <i>et al.</i> , 1992; Ettahiri <i>et al.</i> , 1994) |                                   | 12 (Souley <i>et al.</i> , 1992; Ettahiri <i>et al.</i> , 1994) |
| Ph                            |                                  | 33 (Souley <i>et al.</i> , 1992; Ettahiri <i>et al.</i> , 1994) | 10 (Gutsche et Pagoria, 1985)                                   | 41 (Nakamoto et Ishida, 1982)     | 7-14 (Gutsche et Pagoria, 1985)                                 |

a : *t*-Pentyl = 1,1-diméthylpropyl (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

b : *t*-Octyl = 1, 1, 3, 3-tétraméthylbutyl (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

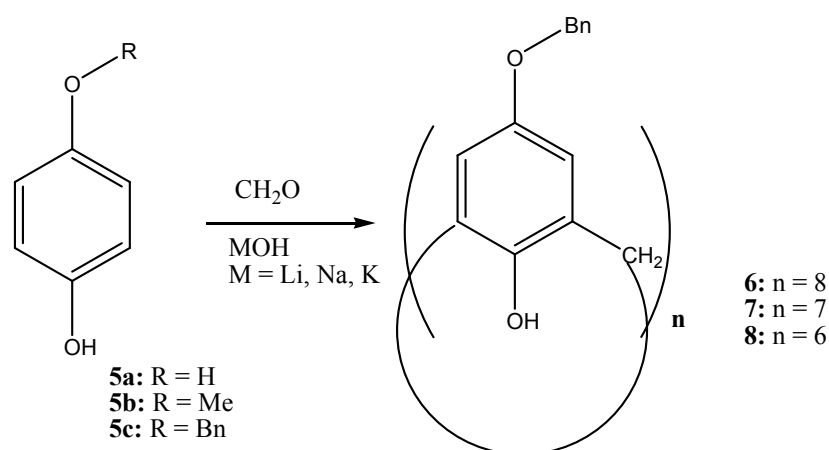
### 3. 3. Synthèse du *p*-(Benzyloxy)calix[8]arène « one-Pot » :

La synthèse, en une seule étape, des calixarènes (Casnati *et al.*, 1997), par la condensation de phénols et de formaldéhyde, catalysée par une base, a été limitée aux *p*-alkyles (Gutsche, 2008 ; Asfari et Vicens, 1988) et aux dérivés du *p*-phényle (Gutsche et Pagoria, 1985). Habituellement, les rendements des *p*-*tert*-butylcalixarènes sont plus élevés qu'avec les autres groupements du *p*-alkyle, il sont obtenus directement par condensation du *p*-alkylphénol correspondant et de *p*-formaldéhyde dans le xylène, la tétraline ou le diphényléther, en présence de bases alcalines (NaOH, KOH, LiOH ou *t*-BuOK), à basses températures (Gutsche *et al.*, 1986).

Pour avoir un accès direct aux dérivés du calixhydroquinone, Casnati *et al.* premièrement exploré la condensation d'hydroquinone **5a**, catalysée par une base

(Gutsche, 2008), (Schéma 2) et deuxièmement, le *p*-méthoxyphénol **5b** sous les conditions classiques utilisées pour obtenir les *p*-alkylcalixarènes. Dans le cas de **5a**, une matière insoluble noire a été produite, alors qu'avec **5b**, un mélange complexe de composés de l'oligomère, cyclique et acyclique, a été obtenu (Casnati *et al.*, 1997).

Cela a été suivi par l'étude systématique de la réaction du *p*-benzyloxyphénol **5c** avec le formaldéhyde, en présence d'une base (Schéma 2). Le produit de la réaction s'est avéré être insoluble dans la plupart des solvants organiques, il a été analysé après l'acétylation avec CH<sub>3</sub>COCl / pyridine.



**Schéma 2.** Réaction du *p*-benzyloxyphénol **5c** avec le formaldéhyde.

**Tableau 2 :** Influence de la base utilisée sur la distribution du produit cyclique dans la réaction de **5c** et du paraformaldéhyde.

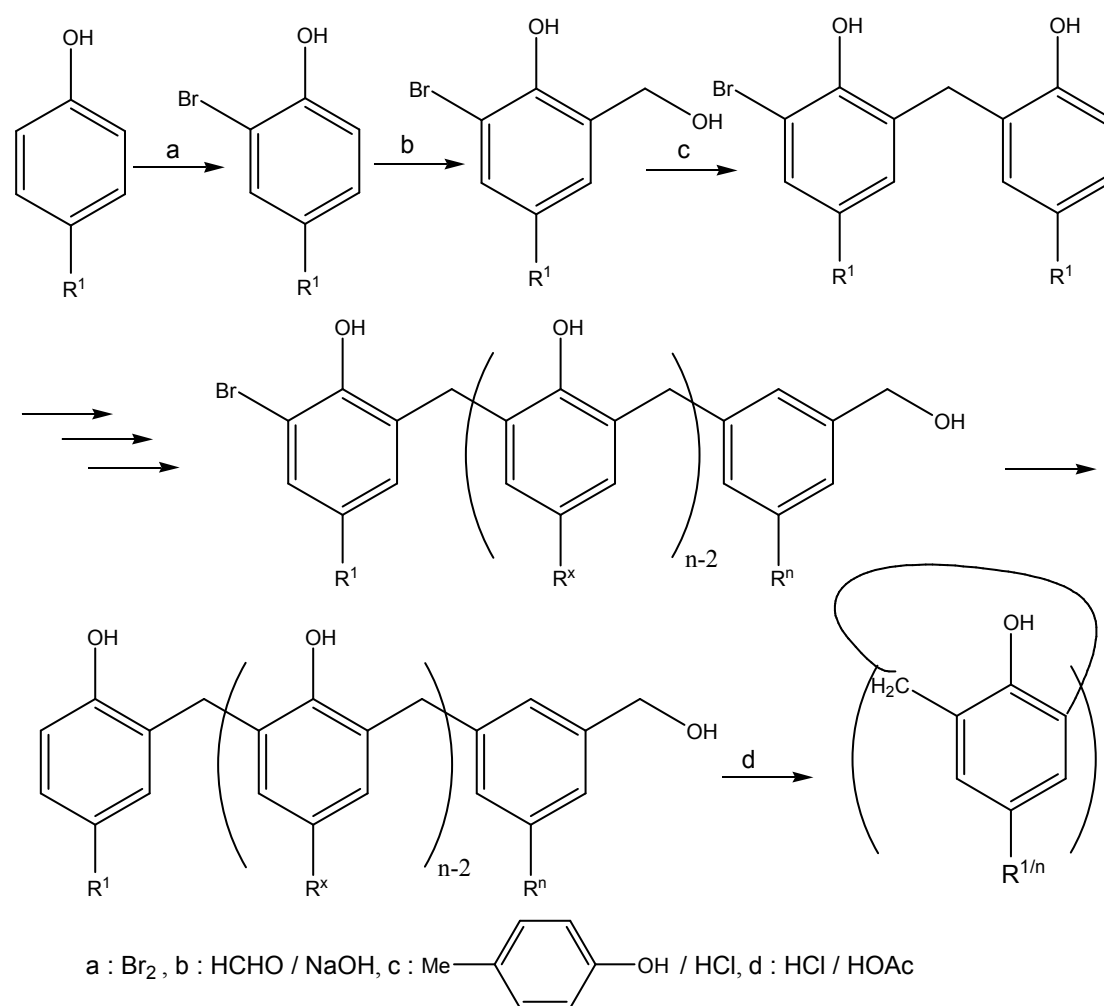
| Base | Rendement (%)              |                            |                            |
|------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
|      | Calix[6]arène ( <b>8</b> ) | Calix[7]arène ( <b>7</b> ) | Calix[8]arène ( <b>6</b> ) |
| LiOH | 20                         | 17                         | 63                         |
| NaOH | 10                         | 6                          | 84                         |
| KOH  | 7                          | 21                         | 72                         |

### 3. 4. Synthèse steppique :

Les calixarènes obtenus à partir de la synthèse d'une seule étape « *one - pot* » ont nécessairement le même substituant dans toutes les *p*-positions. Les calixarènes avec différents substituants peuvent être obtenus par la synthèse steppique décrite par Hayes et Hunter (Hayes et Hunter, 1958) et optimisée par Kämmerer, Happel *et al.* (Happel *et al.*, 1975 ; Kämmerer *et al.*, 1972 ; Kämmerer *et al.*, 1978 ; Kämmerer *et*

*al.*, 1980a ; Kämmerer *et al.*, 1980b ; Kämmerer *et al.*, 1981).

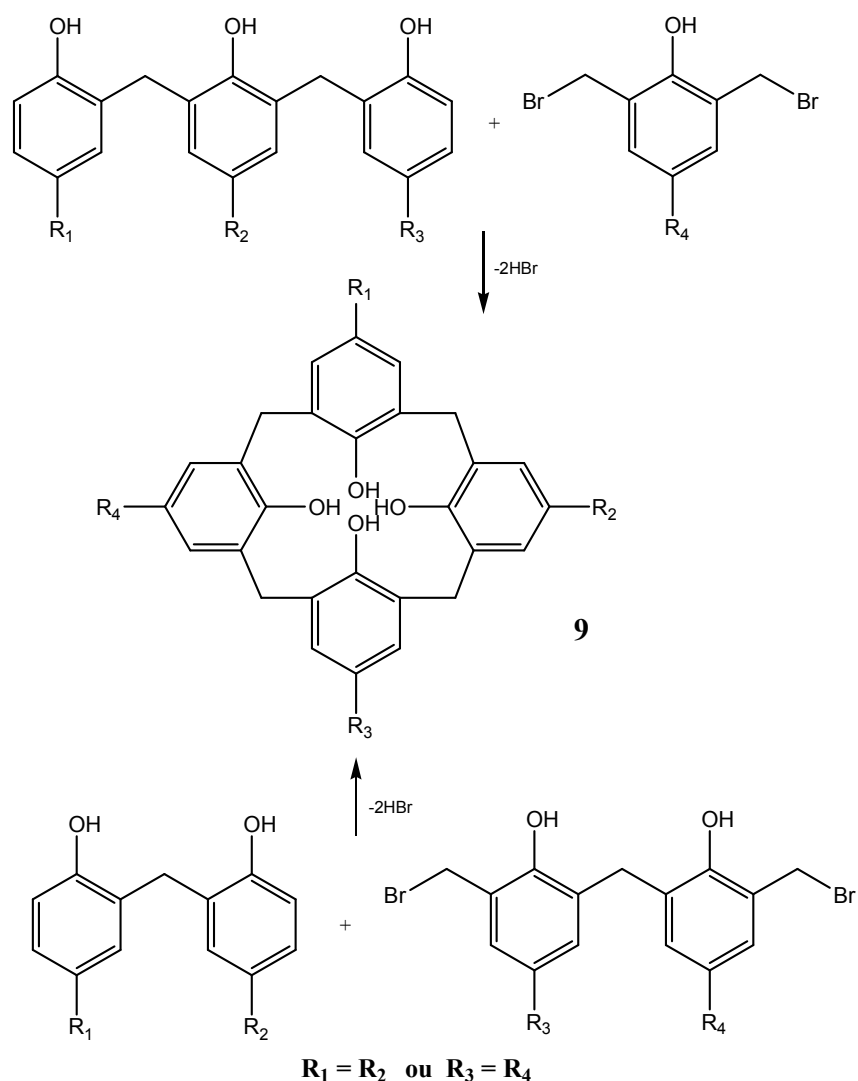
Cette synthèse steppique utilise un *o*-bromo-*p*-alkylphénol et une série d'hydroxyméthylations alternées et des étapes de condensation pour construire un oligomère linéaire avec un groupement hydroxyméthyle à une terminaison ; celui-ci peut être alors cyclisé sous des conditions de dilution après que l'autre *o*-position a été libérée, par déhalogénéation (Schéma 3).



**Schéma 3.** Synthèse steppique de calix[n]arènes ( $x=2$  de  $n-1$ ).

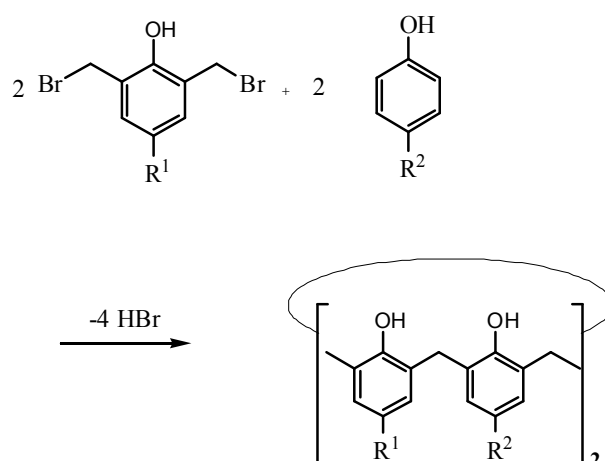
### 3. 5. Condensation fragmentée:

Les condensations qui utilisent les principes de « 3+1 » (Böhmer *et al.*, 1979 ; Böhmer *et al.*, 1987a, De Mendoza *et al.*, 1990 ; No et Hwang, 1993) et « 2+2 » (Böhmer *et al.*, 1987b) ont été utilisées pour la synthèse d'une gamme de calix[4]arènes **9** ; les substituants tels que -COOR, -NO<sub>2</sub>, -N=N-Ph, et halogène peuvent être présents dans la *p*-position (De Mendoza *et al.*, 1990 ; Grüttner *et al.*, 1994 ; Sartori *et al.*, 1994) (Schéma 4).



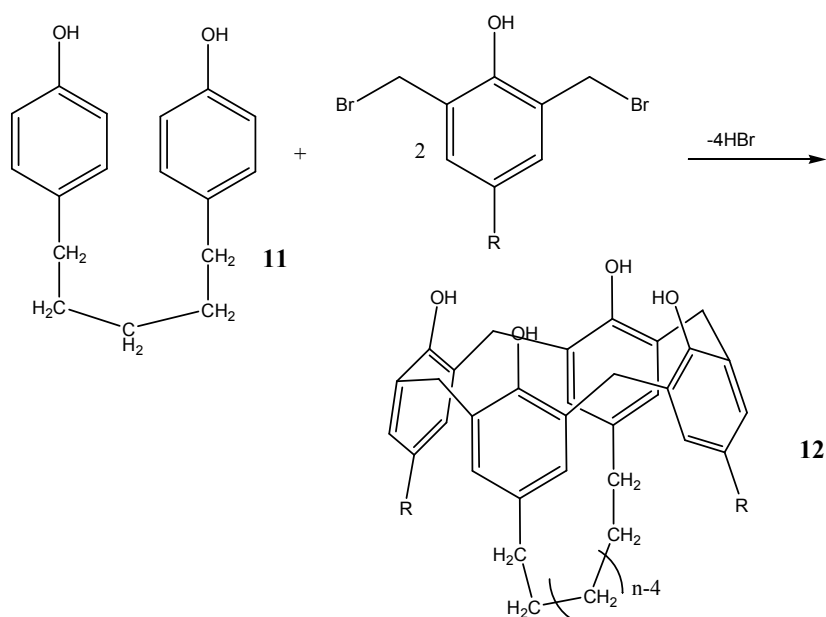
**Schéma 4.** Condensation par des principes de 3+1 et 2+2 de calix[4]arènes.

La tendance pour la formation de calix[4]arènes en présence de  $\text{TiCl}_4$  peut être appliquée dans la synthèse de « $2 \times 1 + 2 \times 1$ » qui a été utilisée pour obtenir le calix[4]arènes **10** avec deux unités alternantes (en incluant le 4-chloro-3,5-diméthylphénol) avec un rendement d'environ 10 % (Schéma 5) (Böhmer *et al.*, 1992).

**10****Schéma 5.** La condensation par des principes de  $2 \times 1 + 2 \times 1$  de calix[4]arène.**3. 6. Les calixarènes, liés, doublés et annulés :**

Le phénol utilisé dans la synthèse ( $2 \times 1 + 2 \times 1$ ) du dérivé **10** peut être remplacé par le diphenol *p*-lié 1,3 ( $\alpha$ ,  $\omega$ -Bis-(4-hydroxyphenyl)alcane), dans la synthèse des calix[4]arènes tel que **11** dans lequel deux *p*-positions opposées sont liées par une chaîne aliphatique (Böhmer *et al.*, 1985 ; Paulus *et al.*, 1987 ; Goldmann *et al.*, 1988).

La synthèse du composé **11**, avec des rendements allant jusqu'à 34 % (Arnaud-Neu *et al.*, 1992), a été réalisée pour les longueurs de la chaîne  $n = 5 - 16$  et les substituants  $R = \text{Me}$ , *t*-Bu, alkyl, cycloalkyl et chlore. Les sous-produits peuvent inclure les calix[4]arène doubles tel que **12** dans lequel deux unités du calixarène sont liées par deux liaisons aliphatiques (Böhmer *et al.*, 1989) (Schéma 6).

**Schéma 6.** Synthèse de calixarènes liés par deux liaisons aliphatiques.

### 3. 7. Méthode à base d'une substitution électrophile (SE):

Dans cette méthode, les étapes de synthèse du produit **19** ont été décrites par Muzet *et al.* (1998). La première étape de la synthèse est une SE sur le noyau aromatique, avec l'orientation du groupement hydroxyle, la position *para* est bloquée et puisque l'une des positions *ortho* est moins encombrée que l'autre, le brome se placera majoritairement dans la molécule **13** (Muzet *et al.*, 1996 ; Muzet *et al.*, 1998).

L'introduction d'un groupement hydroxyméthyle sur la position *ortho* qui reste vacante provient d'une SE du formaldéhyde sur le noyau aromatique en milieu basique pour augmenter la nucléophilie du noyau aromatique du phénol. Une SN, par HBr, permet la transformation de la fonction alcool en bromure (**15**). Cet halogénure benzylique donne facilement un carbocation. (**16**) Provient d'une nouvelle SE de ce carbocation benzylique sur le *p*-crésol. L'élimination de l'atome de brome libère une position en *ortho* de la fonction phénol. Le nouveau carbocation qui réagit sur la position *ortho*, libérée d'une deuxième molécule, provient de la fonction alcool benzylique en milieu acide. Les deux réactions identiques conduisent au cycle du calixarène (**19**).

Il faut éviter l'introduction d'une seconde molécule de formaldéhyde, dans le passage de (**13**) à (**14**), par l'introduction du brome dans la première étape qui sert à bloquer cette position et avec une auto-condensation lors du passage de (**15**) à (**16**) (Muzet *et al.*, 1996) (Schéma 7).

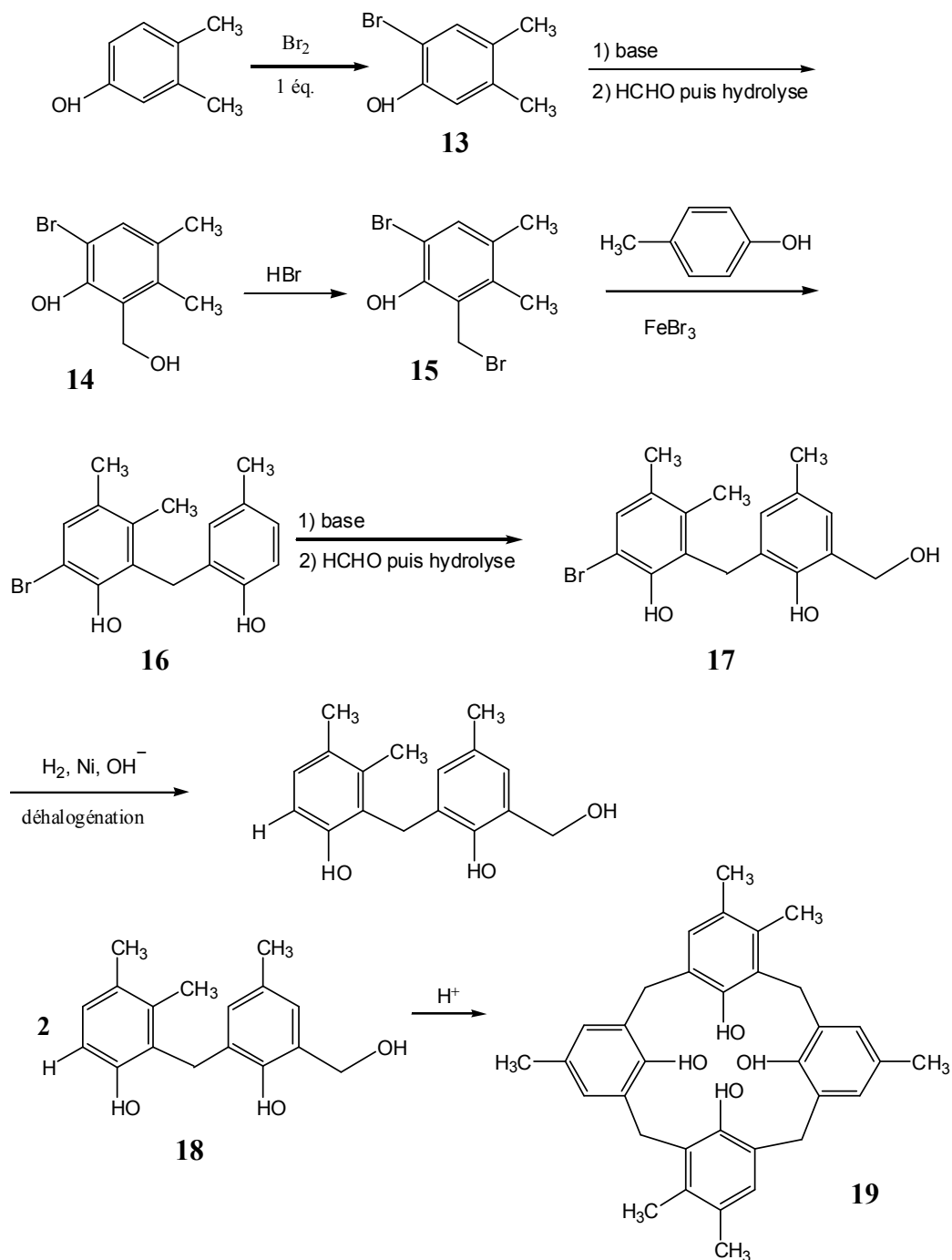
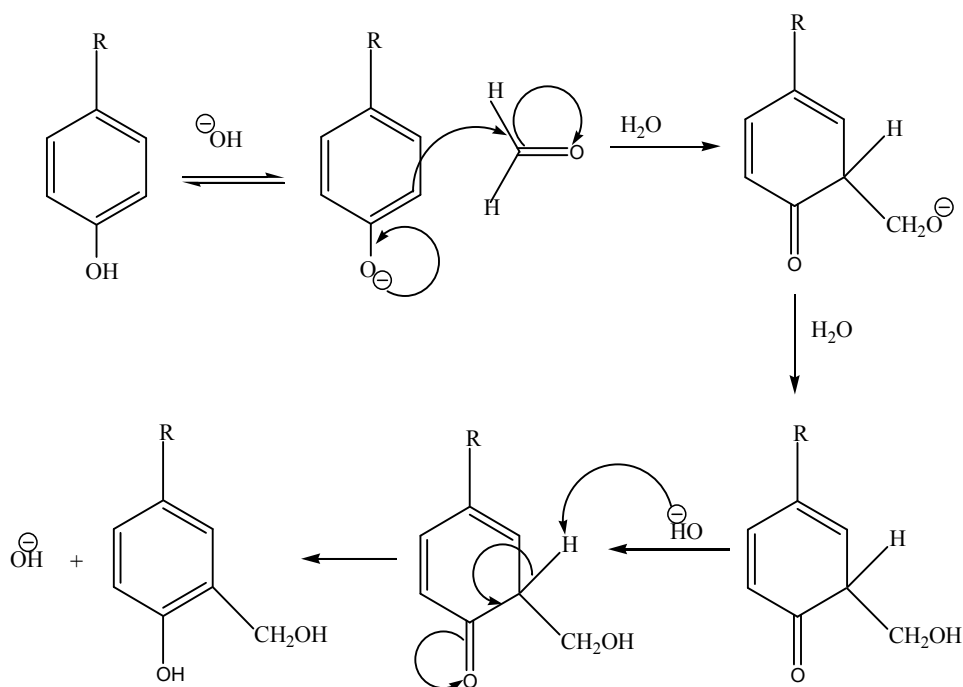


Schéma 7. Synthèse de calix[4]arène basé sur une SE.

### 3. 8. Les oligomères linéaires et leur mécanisme de formation :

Dans un premier temps, l'ion phénate se forme puis il réagit avec le groupement carbonyle du formaldéhyde pour former un hydroxyméthylphénol, suivant un mécanisme d'addition nucléophile (Schéma 8).





**Schéma 8.** Mécanisme proposé sur une formation des oligomères linéaires.

#### 4. Fonctionnalisation :

##### 4. 1. Introduction :

Les propriétés très étonnantes complexantes des calixarènes montrent leurs intérêts principaux. En plus de l'effet de cavité, l'introduction de groupements fonctionnels appropriés peut agir sur les propriétés. La partie haute "*upper rim*" et/ou la partie basse "*lower rim*" du macrocycle peuvent être fonctionnalisées (Shu *et al.*, 1994 ; Stewart *et al.*, 1995) (Schéma 9).

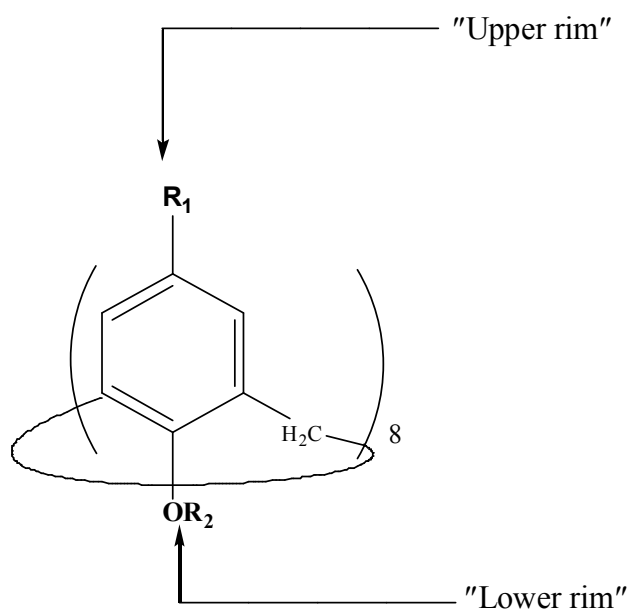


Schéma 9. Modifications chimiques de calix[8]arènes.

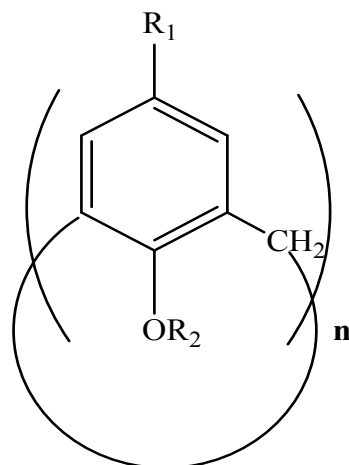
#### 4. 2. Fonctionnalisation de la partie haute et de la partie basse :

De nombreux calix[n]arènes *p*-substitués **20a-j** ont été obtenus par modification chimique de la partie haute et de la partie basse.

Dans un premier temps, le procédé classique de fonctionnalisation de la partie haute consiste à désalkyler totalement le macrocycle, puis introduire le groupement réactif par SE. Il nécessite souvent une protection de cette partie et il est possible d'effectuer des ipso-substitutions, comme des acylations, des nitrations (Kumar *et al.*, 2001) ou des sulfonations (Montagne-Marcelle *et al.*, 1995).

Néanmoins, sur la partie basse du calix[n]arène, l'introduction de fonctions chimiques est réalisée en exploitant la réactivité des groupements hydroxyles qui sont aisément convertis en éthers ou esters.

Novakov *et al.* (1998) ont réalisé une méthode originale de synthèse des *p*-*tert*-butyl et *p*-*iso*-propenylcalix[8]arènes, en utilisant le tetraborate de sodium decahydraté comme base pour une réaction effectuée dans l'éthylène glycol à 160° C.

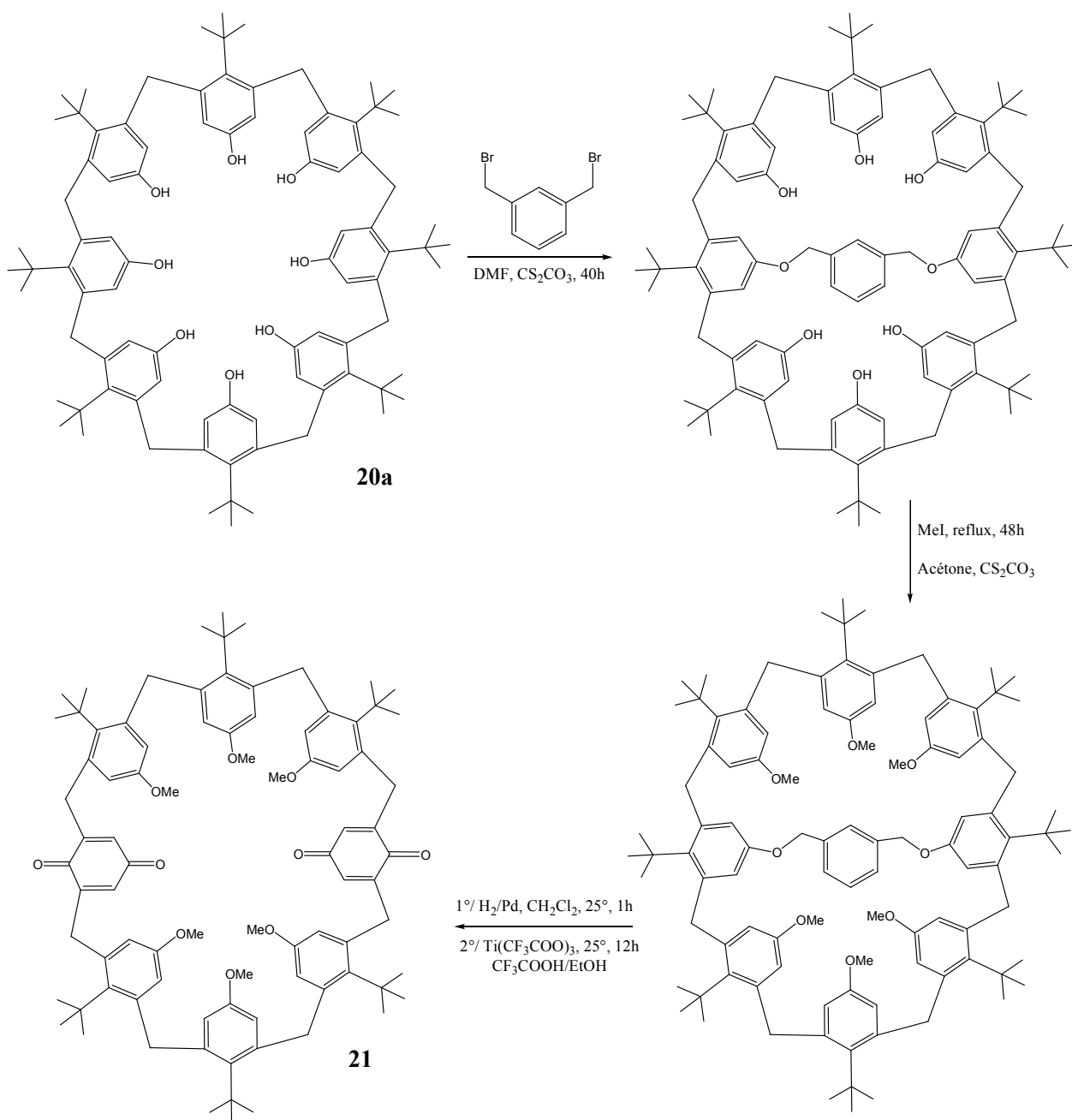


20a-l

| <b>R<sub>1</sub></b>   | <b>R<sub>2</sub></b>   | <b>Référence</b>  |
|--|--|---|
| <b>a</b> (n=8) <i>t</i> -Bu  | <b>a</b> H   | (Munch et Gutsche, 1990; Novakov <i>et al.</i> , 1998)      |
| <b>b</b> (n=4) <i>t</i> -Bu  | <b>b</b> Nitroso   | (Ulrich <i>et al.</i> , 1996 ; Hu <i>et al.</i> , 2006)     |
| <b>c</b> (n=8) <i>p</i> -CMe <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OR | <b>c</b> H   | (Tung <i>et al.</i> , 1997; Ahn <i>et al.</i> , 2000)       |
| <b>d</b> (n=8) benzylox  | <b>d</b> H   | (Casnati <i>et al.</i> , 1997; Leverd <i>et al.</i> , 2000) |
| <b>e</b> (n=8) phényle   | <b>e</b> H   | (Gutsche et Pagoria, 1985;<br>Makha et Raston, 2001)        |
| <b>f</b> (n=4,5,6,8) C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> SO <sub>3</sub> H       | <b>f</b> H   | (Makha et Raston, 2001)                                     |
| <b>g</b> (n=8) CHO   | <b>g</b> Me  | (Chawla et Santra, 2001)                                    |
| <b>h</b> (n=8) COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                             | <b>h</b> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>   | (Kumar <i>et al.</i> , 2002)                                |
| <b>i</b> (n=4) <i>t</i> -Bu  | <b>i</b> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>                                    | (Korochkina <i>et al.</i> , 2005)                           |
| <b>j</b> (n=4) <i>t</i> -Bu  | <b>j</b> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCH(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | (Tabakci <i>et al.</i> , 2005)                              |
| <b>k</b> (n=4,6,8) H, OBn, <i>t</i> -Bu.                                   | <b>k</b> (CH <sub>2</sub> ) <sub>m</sub> N(CO)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (CO)<br>m=3,5,7  | (Casnati <i>et al.</i> , 2005)                              |
| <b>l</b> (n=4) <i>t</i> -Bu  | <b>l</b> fullereneyl   | (Ikeda <i>et al.</i> , 2006)                                |

Figure 7. Fonctionnalisation du calix[8]arène.

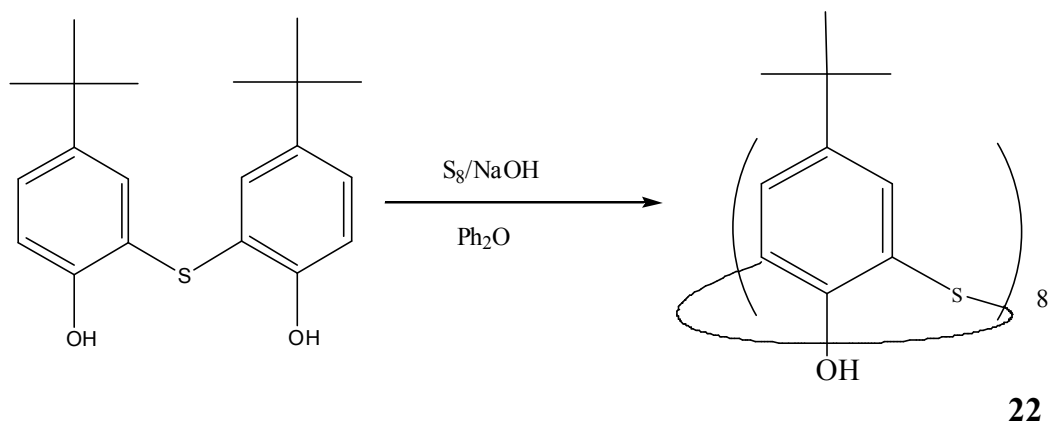
En général, on emploie différents calix[8]arènes disponibles (**20a**, **c-h**, **k**) pour éviter la multiplication des étapes de synthèse. L'hydrogénation catalytique du composé *p*-benzylé **20d** permet d'obtenir le *p*-hydroxycalix[8]arène. Cependant, le calix[8]arène a été moins étudié que son homologue calix[4]arène à cause de l'accessibilité facile et ses propriétés complexantes qui ne sont plus à démontrer (Leverd *et al.*, 2000; Nakayama et Ueda, 1999) (Figure 7).



**Schéma 10.** Synthèse du calix[8]quinone **21** par la procédure de protection–déprotection.

Le calix[8]quinone **21** a été obtenue à partir de l'octamère de départ **20a**, sous différentes conditions par, réactions de protection–déprotection successives (Ferro *et al.*, 2005) (schéma 10).

Le dimère diphenolique relié par un pont soufre est formé par réaction du *p-tert*-butylphénol avec le dichlorosulfure  $\text{SCl}_2$ , dans le chloroforme anhydre suivie d'une cyclocondensation, en présence de  $\text{S}_8$  dans le diphényléther et le soude (Kon et Miyano, 2002) (Schéma 11).

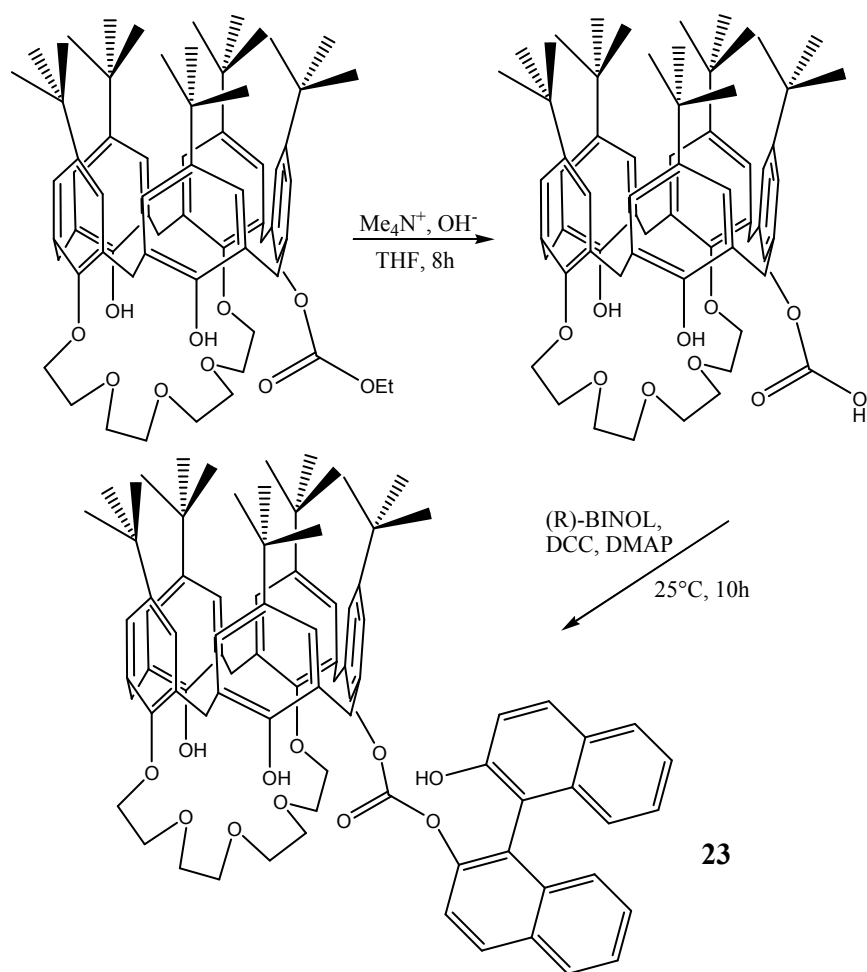


**Schéma 11.** Co-synthèse des *p-tert*-butylthiacalix[4,6 et 8]arènes.

#### 4. 3. Groupements fonctionnels sélectifs :

Dans la fonctionnalisation sélective, il est nécessaire d'utiliser des techniques plus élaborées comme la RMN 1D, RMN 2D et les rayons X pour attribuer des signaux correspondant à la disposition des substituants, à cause de la symétrie moléculaire.

A travers l'étude bibliographique, il apparaît que la fonctionnalisation sélective a une plus large application pourtant, nous n'avons cité qu'un seul exemple d'un nouveau type de calix[5]arène naturellement chiral **23**, qui a été obtenu à partir du dérivé calix[5]arène naturellement chiral, en utilisant le (R)-BINOL et son mélange racémique (Li, *et al.*, 2005) (Schéma 12).



**Schéma 12.** Synthèse du calix[5]arène **23** naturellement chiral (DCC : Dicyclohexyl carbodimide, DMAP : 4-diméthylaminopyridine).

#### 4. 4. Caractérisation des calixarènes :

Les caractérisations et les propriétés des calixarènes sont effectuées par différentes méthodes telles que les rayons X, les propriétés physiques (le point de fusion, la solubilité, la valeur du  $\text{pK}_a$ ), l'énergie de dipôle, la spectrophotométrie, infrarouge ; la spectrophotométrie ultra-violette ; la spectrométrie de RMN, la spectrométrie de masse.

En RMN, la valeur du déplacement chimique augmente avec la force croissante des liaisons hydrogène avec les groupements les plus proches qui, à son tour augmente avec le nombre d'hydroxyles consécutifs (Janssen *et al.*, 1996 ; Shinkai *et al.*, 1990b).

Les spectres  $\text{RMN}^1\text{H}$ , dans  $\text{CDCl}_3$  des calixarènes substitués symétriquement sont peu compliqués. Par exemple, pour le *p-tert*-butylcalix[4]arène à la température standard, les protons aromatiques résonnent entre 7-8 ppm, les protons de *tert*-butyl

(1-2 ppm) et les protons d'hydroxyle (9-11 ppm) apparaissent sous forme de singulets, et les protons CH<sub>2</sub> (3-5 ppm) apparaissent sous forme de paire de doublets (Kämmerer *et al.*, 1972).

Dans les calixarènes parents, la valeur maximum de déplacement chimique, comprenant des liaisons hydrogènes circulaires, atteint 10 ppm.

Les groupements OH "isolés" résonnent à moins de 7,7 ppm, les OH "Mono H-liés" entre 7,7 et 8,7 ppm et les OH "doublement H-liés" à plus de 8,7 ppm (Gutsche et Bauer, 1981).

En RMN-<sup>13</sup>C, les carbones portant les *t*-butyles de 3,8 ppm et les carbones liés aux méthylènes de 5,5 ppm, résonnent à champs plus faibles (4 ppm, pour les carbones liés à un oxygène) (Gutsche et Bauer, 1981).

## 5. Exemples d'activités des calixarènes :

Il y a un intérêt croissant dans les applications des sciences biologiques (Hart *et al.*, 1996) et matérielles (Goreloff *et al.*, 1998) des calix[n]arènes. Ainsi, Il est utile de développer des chemins simples de synthèse de dérivés comportant des fonctionnalités convenables à la greffe sur macromolécules (Malinowska *et al.*, 2000) sur des polymères (Uysal *et al.*, 2001) ou sur les matrices organométalliques (Brindle *et al.*, 1996).

Grigoras *et al.*, ont synthétisé des poly-anilines en présence d'un macrocycle *p*-octasulfonatecalixarène. Ces molécules, amorphes et solubles dans le chloroforme, le diméthylsulfoxyde et le N-méthylpyrrolidine, ont montré d'excellentes propriétés en conductivité électrique.

Les voltamétries cycliques ont manifesté une bonne électroactivité pour les polymères de ces composés. Les propriétés diélectriques (constante diélectrique et pertes diélectriques) ont été déterminées et sont comparable aux composés d'acides polymères PANI/ionic (Grigoras *et al.*, 2013).

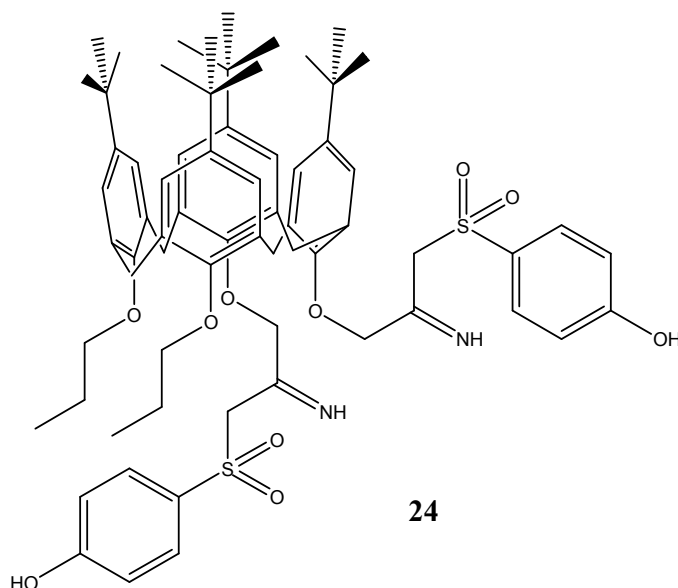
Aksoy *et al.*, ont découvert de nouveaux calix[4, et 6]arènes solubles dans l'eau, qui, en présence de nanoparticules magnétiques, éliminent les amines aromatiques cancérigènes. Il a été observé que le pourcentage d'élimination des amines était entre 44-97%, pour des pH de 3.0-8.5.

La sorption des amines aromatiques par les *p*-sulfonatecalix[n]arènes, basée sur les nanoparticules magnétiques, montre que les groupements d'acides sulfoniques jouent un rôle majeur en formant des liaisons d'hydrogène et des interactions électrostatiques (Aksoy *et al.*, 2012).

De plus, Ryzhkina *et al.* utilisent des systèmes supramoléculaire basé sur un mélange d'une série de *p*-sulfonocalix[n]arènes O-alkylé (n = 4, 6, 8 ; R = Butyl, Octyl, Dodecyl) et de bromure du cetyltriméthylammonium (CTAB) pour étudier l'organisme, l'activité catalytique par la lumière de dispersion dynamique, l'extensibilité métrique et la spectrophotométrie dans des solutions aqueuses. L'étude de l'effet physiologique sur des cellules de plante dans des solutions de calix[n]arènes (n = 6 ; R = Dodecyl), CTAB et leurs mélanges ont montré que le calixarène et le CTAB ont exercé des effets opposés sur l'énergie d'échange dans les cellules des racines du blé, pendant que la solution mélangée de ces substances (1: 1) n'a presque aucun effet sur l'état physiologique des racines, ceci est dû à la formation de complexes stables CTAB-calixarène qui protègent le biosystème d'action des composants initiaux (Ryzhkina *et al.*, 2010).

Les métaux alcalins des solutions basiques d'inclusion de séparation à l'aide de Nano ont été rapportés par l'émulsion d'inclusion facile du processus de la membrane liquide. Dans cette optique, Mokhtari et Pourabdollah (2012), ont synthétisé quatre dérivés de *p-tert*-calix[4]arène portant différents ligands sulfonamides et ont optimisé leurs paramètres d'inclusion, y compris le squelette du calixarène **24** (4 % de concentration) (Mokhtari et Pourabdollah, 2012) (Figure 8).





**Figure 8.** Structure chimique du dérivé 24.

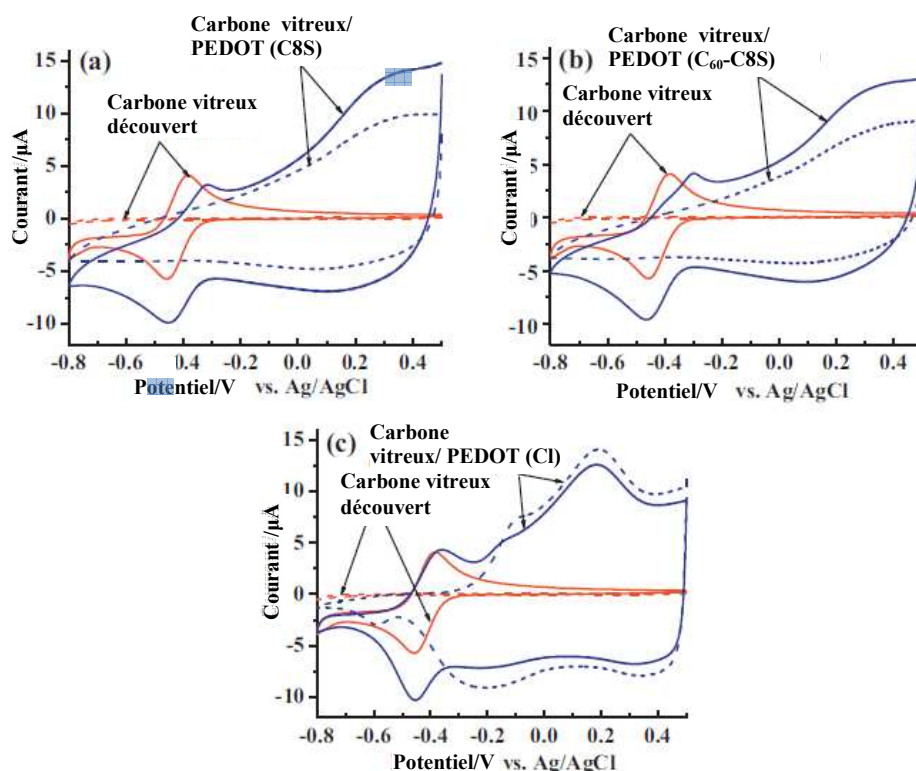
Dumitriu *et al.*, ont réalisé une synthèse électrochimique et la caractérisation de poly(3,4-éthylendioxythiophène) PEDOT qui a été dopé avec des complexes calixarènes sulfonés et des calixarènes-fullerène sulfonés ; les polymères de cette molécule étaient déposés électrochimiquement sur des disques d'électrodes de carbone vitreux qui utilisent des solutions aqueuses contenant le 3,4-éthylendioxythiophène et les complexes des calixarènes sulfonés ou des calixarènes-fullerène sulfonés (C<sub>60</sub>-calixarène) (Dumitriu *et al.* 2013).

Les propriétés électrochimiques du carbone vitreux/PEDOT-(calixarène) ont été comparées avec celles du carbone vitreux/PEDOT dopé avec les autres ions, les deux solutions électrolytes aqueuses et organiques utilisent la voltamétrie cyclique et la spectroscopie d'impédance électrochimique (EIS).

Les mesures correspondantes de voltamétrie cyclique sur le carbone vitreux/PEDOT-(C<sub>60</sub>-calixarène), dans une solution aqueuse de KCl 0.1 M, ont montré un pic de réduction à la valeur de -0.55 volts par rapport de Ag/AgCl/KCl 3 M seulement pendant le premier potentiel mesuré. Ceci est attribué à la réduction irréversible de C<sub>60</sub>-calixarène à l'intérieur du polymère de PEDOT. Cependant, ce pic de réduction supplémentaire n'a pas été observé lors de l'enregistrement des voltamétries cycliques dans une solution organique, cela indique que le C<sub>60</sub>-calixarène

a été dissous du polymère PEDOT dans la solution organoélectrolyte, c'est donc un bon solvant pour le C<sub>60</sub>-calixarène.

Les propriétés électrochimiques de carbone vitreux/PEDOT-(C<sub>60</sub>-calixarène) sont meilleures, comparativement à celle de carbone vitreux/PEDOT-(calixarène), par la méthode de spectroscopie d'impédance électrochimique (EIS), pour les circuits électriques équivalents et la structure morphologique a été étudiée par la microscopie électronique (Figure 9).



**Figure 9.** Cycles voltamétriques de a, b et c dans 0.1 M de tétrabutylammonium tétrafluoroborate dissous dans le système 1,2-dichlorobenzène : DMF (3:1 (v:v)), sans (C<sub>60</sub>-calixarène) (lignes en pointillés), et avec 0.001 M (C<sub>60</sub>-calixarène) (lignes continue), avec C8S : calix[8]arène, GC : le carbone vitreux (Dumitriu *et al.* 2013).

(a) carbone vitreux/PEDOT-(C<sub>60</sub>-calixarène), (b) carbone vitreux/PEDOT-(C<sub>60</sub>-calixarène), (c) carbone vitreux/PEDOT(Cl).

## **CHAPITRE 2**

# **Activités anticorrosive et anticoagulante**

## 1. Activité anticorrosive :

### 1. 1. Généralités sur la corrosion :

La corrosion est un phénomène chimique qui dépend du matériau utilisé, de la conception de la pièce et de l'environnement, qui provoquent leur destruction progressive par passage à un état oxydé, qui est à l'état naturel. Ce phénomène se développe tant que les ions  $H^+$  sont présents dans le milieu corrosif où le milieu est insaturé vis à vis des ions des constituants du matériau exposé. Ainsi, l'absence des ions  $H^+$  ou la saturation du milieu entraîne la formation d'un dépôt protecteur par précipitation d'oxyde métallique et arrête la corrosion.

Les exemples les plus connus sont les altérations chimiques des métaux, à l'air humide ou dans l'eau, telles que la rouille du fer et de l'acier ou la formation de vert-de-gris sur le cuivre et ses alliages. Cependant, la corrosion est un domaine bien plus vaste qui touche toutes sortes de matériaux (métaux, céramiques, polymères) dans des environnements variables. L'étude fondamentale des phénomènes de corrosion relève essentiellement de l'électrochimie (Normand *et al.*, 2004) (Figure 10).



**Figure 10.** La rouille et la corrosion sur des métaux oxydables.

La corrosion est un problème industriel important. Environ 2 % du produit brut mondial représente le coût de la corrosion, qui recouvre l'ensemble des moyens et les conséquences directes et indirectes des accidents dus à la corrosion. Chaque

seconde, ce sont quelques 5 tonnes d'acier qui sont transformées en oxydes de fer (Normand *et al.*, 2004).

La corrosion des métaux est un phénomène naturel et courant, parce que la plupart des métaux ne reste pas à l'état natif dans le milieu naturel terrestre, qui est le milieu le plus oxydant.

L'or (Au) est plus généralement tous les métaux nobles : le platine (Pt), l'iridium (Ir), l'osmium (Os), le ruthénium (Ru), le rhodium (Rh), le palladium (Pd) et l'argent (Ag), ceci est dû à leur potentiel standard d'oxydo-réduction positif, par contre, le cuivre (Cu), l'argent (Ag) et le fer (Fe) sont de provenance météoritique.

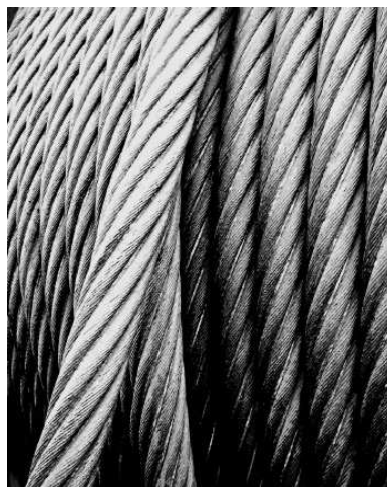
Mais dans l'écrasante majorité des cas, le métal est présent sur terre sous forme d'oxyde, comme dans les minerais : la bauxite pour l'aluminium, l'hématite pour le fer, la chalcopryrite pour le cuivre, le rutil pour le titane etc....

## **1. 2. La corrosion de l'acier :**

### **1. 2. 1. Définition :**

L'acier est un alliage métallique utilisé dans les domaines de la construction mécanique et de la construction métallique, il est constitué d'au moins deux éléments, le fer, très majoritaire, et le carbone, dans des proportions comprises entre 0,02 % et 2% en masse.

C'est essentiellement la teneur en carbone qui confère à l'alliage les propriétés du métal qu'on appelle « acier ». Il existe, par exemple, d'autres métaux à base de fer qui ne sont pas des aciers comme les fontes et les ferronickels (Figure 11).



**Figure 11 :** Câble d'acier.

L'acier est élaboré pour résister à des sollicitations mécaniques ou chimiques ou une combinaison des deux. Pour résister et pour obtenir d'autres propriétés physiques, des éléments chimiques peuvent être ajoutés à sa composition en plus du carbone. Ces éléments sont appelés éléments d'addition, les principaux sont le manganèse (Mn), le chrome (Cr), le nickel (Ni), le molybdène (Mo). Les éléments chimiques présents dans l'acier peuvent être classés en 3 catégories : les impuretés, les éléments d'addition et les éléments d'accompagnement (AEN, 2012).

### **1. 2. 2. Applications de l'acier dans la corrosion :**

L'acier et ses alliages présentent une catégorie importante de matériaux rencontrés dans les applications industrielles, ils sont largement utilisés pour la construction de divers systèmes mécanique. Leur exposition prolongée dans les milieux acides, peut endommager la structure de ces matériaux, surtout les acides de décapage, tels que  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  etc....

La corrosion est une source de gaspillage de matière première et d'énergie, et elle peut aussi provoquer des accidents aux conséquences graves et, dans certains cas, contribuer à la pollution de l'environnement naturel. La lutte contre la corrosion est l'une des plus importantes recherches scientifiques et techniques actuelles.

### **1. 3. Les méthodes utilisées:**

#### **1. 3. 1. Introduction :**

L'inhibition de la corrosion d'acier et ses alliages est une méthode de protection très importante. En effet, la plupart des substances utilisées en tant qu'inhibiteurs de corrosion protègent le métal en formant un chélate sur la surface métallique (Duprat *et al.*, 1979). L'efficacité d'une substance dépend de la structure moléculaire de l'inhibiteur (Costa et Luch, 1984) et la stabilité du chélate formé sur la surface du métal (Dus et Smialowska, 1972).

A ce propos, plusieurs travaux ont étudié l'effet agressif des milieux, acide, neutre ou alcalin sur le comportement à la corrosion d'acier et ses alliages (Abed *et al.*, 2004 ; Bartley *et al.*, 2003 ; Dafali *et al.*, 2003 ; Guo *et al.*, 2002 ; Ismail *et al.*, 2001 ; Ramesh et Rajeswari, 2005 ; Subramanian et Lakshminarayanan, 2002 ; Trachli *et al.*, 2002 ; Tremont et Cabrera, 2002 ; Valcarce *et al.*, 2005 ; Yan *et al.*, 2000). Ainsi l'effet anticorrosif des inhibiteurs (El Issami *et al.*, 2002 ; Es-Salah *et al.*, 2004 ; Fouda et Naimi, 1991 ; Frignani *et al.*, 1999 ; Gupta *et al.*, 1982 ; Otieno-

Alego *et al.*, 1996 ; Ramesh *et al.*, 2004 ; Ravichandran *et al.*, 2004 ; Rehan, 1993 ; Sankarapapavinasam *et al.*, 1991b ; Singh *et al.*, 1994 ; Singh *et al.*, 1999 ; Stupnisek-Lisac *et al.*, 2000 ; Touhami *et al.*, 1999 ; Touhami *et al.*, 2000). L'inhibition de la corrosion peut être due essentiellement soit à l'existence des hétéroatomes qui forment des pôles très électronégatifs (P, Se, S, N, O) et/ou à des groupements aromatiques dans les molécules (El-Rahman, 1991 ; Penninger *et al.*, 1987 ; Quartarone *et al.*, 2003 ; Schultze et Wippermann, 1987 ; Singh *et al.*, 1994).

### 1. 3. 2. Méthode gravimétrique :

C'est une méthode simple, ne nécessitant pas un appareillage important, mais ne permettant pas l'approche des mécanismes mis en jeu lors de la corrosion. Son principe est basé sur la mesure de la vitesse moyenne de corrosion. Elle consiste à mesurer la perte de masse  $\Delta m$  subie par l'échantillon de surface  $S$ , pendant une période d'immersion  $\Delta t$ , dans une solution corrosive.

La vitesse de corrosion  $W_{corr}$  est exprimée par l'équation suivante :

$$W_{corr} = \frac{\Delta m}{\Delta t \times S} \left( mg / h \cdot cm^2 \right)$$

L'efficacité d'inhibition  $E_w$  (%) a été calculée par l'équation suivante :

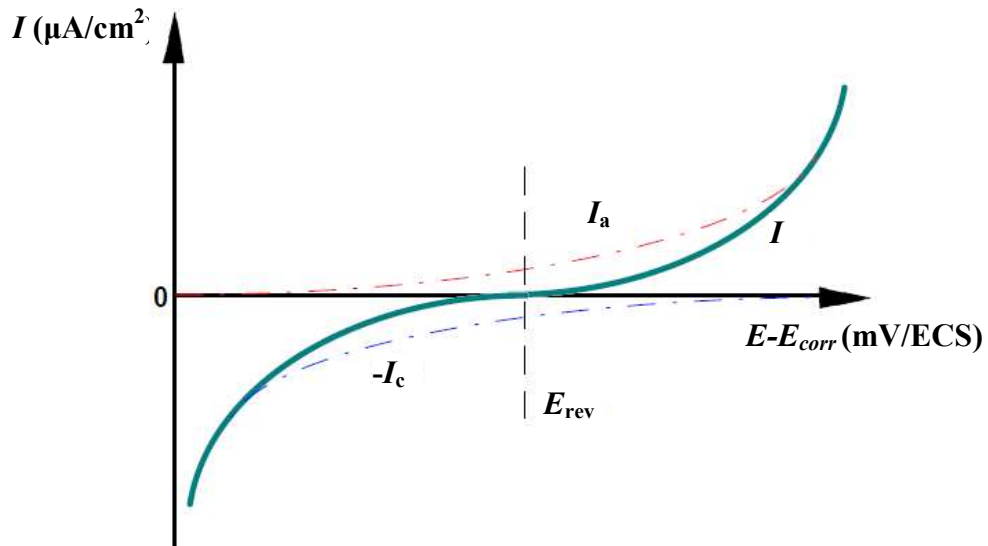
$$E_w (\%) = \left[ \frac{W_{corr} - W_{corr(inh)}}{W_{corr}} \right] \times 100$$

Où  $W_{corr}$  et  $W_{corr(inh)}$  sont respectivement, les vitesses de corrosion de l'échantillon, dans l'absence et dans la présence des molécules inhibitrices.

### 1. 3. 3. Méthode de polarisation potentiodynamique:

#### 1. 3. 3. a) Mesure de la résistance de polarisation :

La faible surtension imposée à l'échantillon ne perturbe pas l'état de surface de l'électrode de travail pour déterminer la résistance de polarisation  $R_p$  en raison de sa simplicité et de la rapidité de ses mesures. Il est possible de linéariser les expressions des courbes partielles anodiques et cathodiques au voisinage du potentiel de corrosion ( $\pm 10$  mV autour de  $E_{corr}$ ), en suite on assimile la courbe intensité potentiel globale à une droite dont la pente est égale à  $R_p$  (Figure 12).



**Figure 12.** Principe de la détermination graphique de la résistance de polarisation.

$E_{rev}$  : Potentiel réversible, ECS : électrode au calomel saturée.

En appliquant la relation de Tafel (Bard et Faulkner, 2001) au potentiel de corrosion, on obtient :

$$E_{corr} = b \log I + b' \log I \quad (1)$$

La différence  $E - E_{corr} = \Delta E$  donne :

$$\Delta E = b \log \left( \frac{I}{I_{corr}} \right) \quad (2)$$

Si la variation de  $E$  s'effectue dans le sens cathodique on aura :

$$\Delta E = b_c \log \left( \frac{I_c}{I_{corr}} \right) \quad (3) \quad \text{D'où} \quad \frac{I_c}{I_{corr}} = \exp \left( 2.3 \frac{\Delta E}{b_c} \right) \quad (4)$$

Par contre, si la variation s'effectue dans le sens anodique :

$$\Delta E = b_a \log \left( \frac{I_a}{I_{corr}} \right) \quad (5) \quad \text{D'où} \quad \frac{I_a}{I_{corr}} = \exp \left( 2.3 \frac{\Delta E}{b_a} \right) \quad (6)$$

Posons que  $I = I_c - I_a$

$$I = I_{corr} \left[ \exp \left( 2.3 \frac{\Delta E}{b_c} \right) - \exp \left( -2.3 \frac{\Delta E}{b_a} \right) \right] \quad (7)$$



Pour des valeurs très faibles de  $E$ , un développement au premier ordre des termes exponentiels donne :

$$\Delta I = 2.3 \Delta E \cdot I_{\text{corr}} \quad (8)$$

$$\frac{\Delta E}{\Delta I} = Rp = \frac{\beta_a \cdot \beta_c}{2.3(\beta_a + \beta_c)} \cdot \frac{1}{I_{\text{corr}}} = \frac{K}{I_{\text{corr}}} \quad (9)$$

Où :  $K = \frac{\beta_a \cdot \beta_c}{2.3(\beta_a + \beta_c)}$  , Rp : La résistance de polarisation.

$\beta_a$  et  $\beta_c$  : les pentes de Tafel anodique et cathodique respectivement.

L'expression (9) est la relation établie par Stern et Geary (Stern et Geary, 1957).

La figure (13) précise la méthode graphique du calcul du rapport ( $\Delta E/ \Delta I$ ).

Dans le cas particulier, si la relation cathodique est sous contrôle de diffusion pur,  $\beta_c$  tend vers l'infini et l'équation (9) devient :

$$Rp = \frac{\beta_a}{2.3} \cdot \frac{1}{I_{\text{corr}}} \quad (10)$$

De même, si la relation anodique est sous contrôle de diffusion pur,  $\beta_a$  tend vers l'infini et l'équation (9) devient :

$$Rp = \frac{\beta_c}{2.3} \cdot \frac{1}{I_{\text{corr}}} \quad (11)$$

### 1. 3. 3. b) Tracé des courbes de polarisation potentiodynamique $I = f(E)$ :

Les courbes intensité-potentiel sont obtenues en mode potentiocinétique avec une vitesse de balayage de potentiel de 1 mV/s. L'enregistrement de ces courbes se fait dans un intervalle de potentiel compris entre -800 et +500 mV/ECS.

#### i) Principe :

L'étude électrochimique utilisée pour déterminer une vitesse de corrosion par des essais expérimentaux apparaît comme étant extrêmement simple et rapide. L'utilisation principale de cette méthode consiste à tracer des courbes de polarisation. De plus, le programme voltamaster 4 permet de tracer le courant à l'échelle logarithmique et l'utilisation de la méthode de Tafel permet de déterminer la valeur du courant de corrosion et d'autres paramètres électrochimiques.

Ces courbes de polarisation,  $I = f(E)$ , sont tracées grâce au potentiostat qui consiste à imposer un potentiel entre l'électrode de travail et l'électrode de référence et mesurer le courant résultant qui circule entre l'électrode de travail et l'électrode auxiliaire. A chaque instant, on ajuste cette valeur pour que la différence de potentiel entre l'électrode de référence et l'électrode de travail soit égale au programme défini par le générateur de signaux.

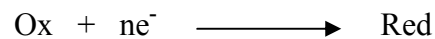
Pour l'obtention des résultats fiables et reproductibles, il est nécessaire de respecter le délai entre l'immersion et la polarisation. Le sens de polarisation apparaît avoir un effet sur le courant de corrosion.

L'exploitation quantitative faite habituellement pour calculer le courant de corrosion peut donner des valeurs des vitesses d'attaque assez différentes de celles obtenues lors d'un test global, telles que la mesure des quantités du métal passées en solution ou des pertes de masse de l'électrode en fonction du temps (Mansfeld et Lorenz, 1981).

Le mode de détermination des vitesses de corrosion dépend du type de la cinétique régissant le processus électrochimique inter-facial à savoir la cinétique d'activation pure, la cinétique de diffusion pure et la cinétique mixte (activation + diffusion).

ii) Cinétique d'activation pure :

Soit une réaction électrochimique :



L'équation fondamentale de Butler-Völmer appliquée à ce système s'écrit :

$$I = I_0 \left[ \exp \left( \frac{(\alpha) \cdot n \cdot F \cdot \eta}{RT} \right) - \exp \left( \frac{(-\beta) \cdot n \cdot F \cdot \eta}{RT} \right) \right] = I_{ox} - I_{red} \quad (12)$$

Avec :

$I$  : Intensité du courant global correspondant à la surtension  $\eta$

$I_{ox}$  : Intensité du courant d'oxydation

$I_{red}$  : Intensité du courant de réduction

$I_0$  : Courant d'échange correspondant à l'équation (14)

$\beta$  : Coefficient de transfert cathodique

$\alpha$  : Coefficient de transfert anodique

$R$  : Constante des gaz parfaits

T : Température absolue  
 F : Nombre de Faraday  
 n : Nombre d'électron mis en jeu (=2).  
 $\eta$  : Surtension =  $E - E_{eq}$  ( $E_{eq}$  est attribué au potentiel de corrosion de l'électrode étudiée et  $E$  est le potentiel qu'elle prend lorsqu'un courant de polarisation lui est appliqué).

La courbe intensité potentiel traduit donc, en fonction de la surtension cathodique ou anodique de l'électrode, la variation de la quantité:

$$I = |I_a| - |I_c| \quad (13)$$

Pour un écart de potentiel appliqué supérieur à 100 mV, de part et d'autre de  $E_{eq}$ , les calculs ont montré qu'on ne commet qu'une erreur de 2% en considérant soit le processus cathodique favorisé soit le processus anodique favorisé :

$$I = I_0 \exp \left( \frac{\alpha (n \cdot F \cdot \eta)}{RT} \right) = k \cdot \exp (bE) \quad (14)$$

Où b et k sont des constantes. Si l'on prend le logarithme de cette équation, on obtient l'équation (1) de Tafel.

Cette relation montre la linéarité entre le potentiel et le logarithme de l'intensité. Pour  $E = E_{eq}$  (c'est-à-dire  $\eta = 0$ ), on a alors :  $I = I_0$ .

Les relations (4) et (6) sont les droites de Tafel cathodique et anodique qui décrivent les limites cathodique et anodique de l'équation générale de Butler-Volmer (12). La représentation  $\log|I|$  en fonction de  $E$  est couramment utilisée pour la détermination des paramètres cinétiques  $I_{corr}$ ,  $b_c$  et  $b_a$ . L'intersection des droites de Tafel (4) et (6) qui correspond à  $|I_a| = |I_c| = |I_{corr}|$  et à des surtensions  $\eta_c$  et  $\eta_a$  nulles permet en effet, une détermination graphique de la valeur du courant de corrosion d'échange à l'équilibre. Le type de diagramme ainsi obtenu est schématisé à la figure 13. Les domaines de potentiels pour lesquels la courbe rejoint les droites de Tafel sont les domaines de Tafel cathodique et anodique.

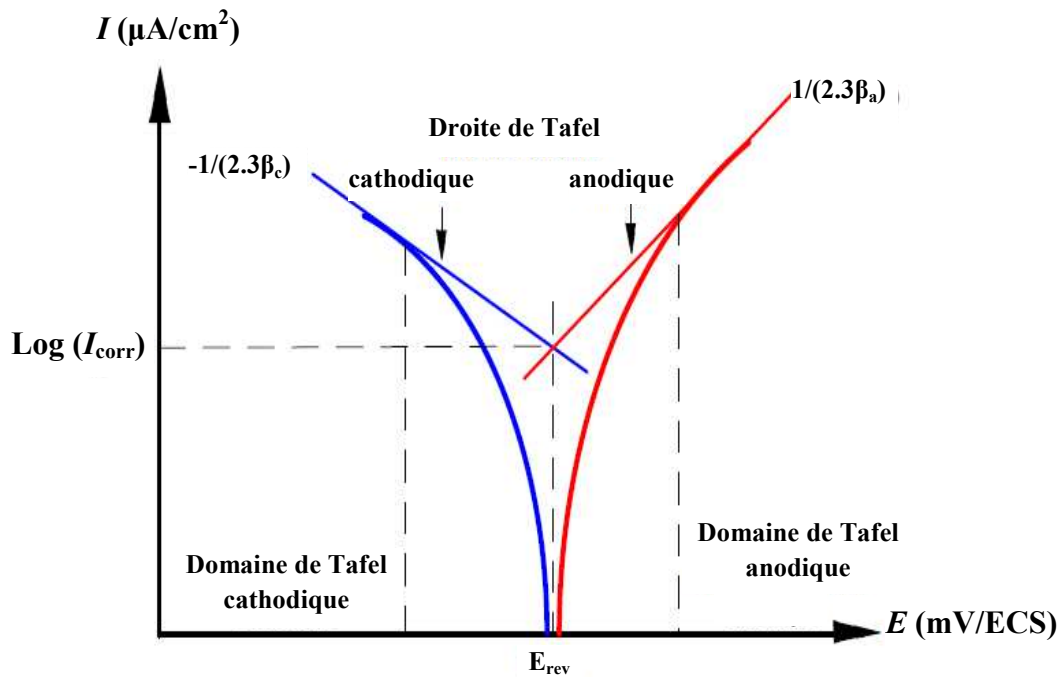


Figure 13. Représentation de droite de Tafel.

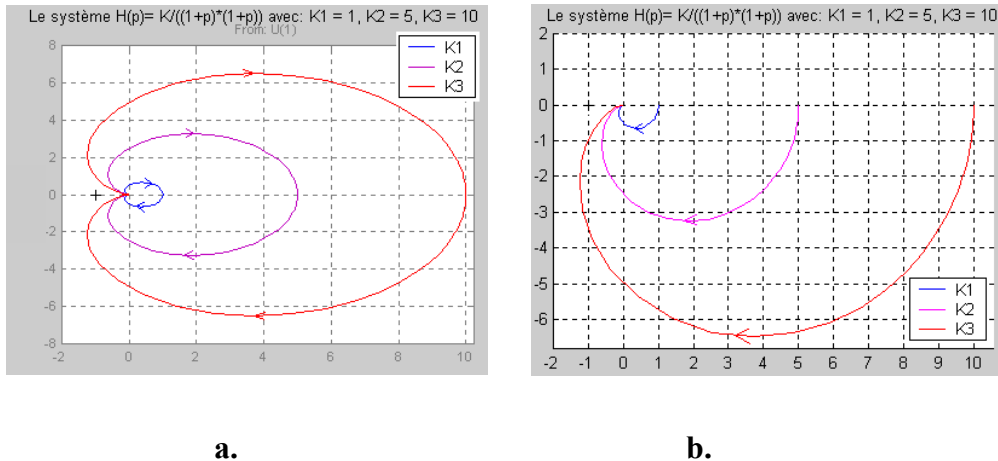
### 1. 3. 4. Méthode d'impédance :

#### 1. 3. 4. a) Le diagramme de Nyquist :

Le diagramme de Nyquist d'un système de fonction de transfert  $H(p)$  est une représentation de la réponse harmonique du système, c'est à dire une représentation de  $H(j\omega)$  quand  $\omega$  parcourt  $R$ . On représente : en abscisse, la partie réelle de  $H(j\omega)$  et en ordonnée, la partie imaginaire de  $H(j\omega)$ . Ce diagramme est utilisé en automatique pour évaluer la stabilité d'un système en boucle fermée. Il représente, dans le plan complexe, la réponse harmonique du système en boucle ouverte correspondante.

Le diagramme de Nyquist est très utile pour l'étude de la stabilité des systèmes en boucle ouverte à rétroaction négative, grâce au théorème de Nyquist. Le système est stable en boucle fermée avec retour unitaire en contre réaction sur l'entrée si le point critique  $(-1,0)$  est laissé à la gauche de la courbe tracée pour une pulsation variant de 0 à l'infini.

Exemple du diagramme de Nyquist, pour  $H(p)=K/(1+p)^2$ ,  $K>0$ ; la figure 14-a correspond au parcours complet, quand  $\omega$  varie de  $-\infty$  à  $+\infty$ , la figure 14-b correspond au parcours partiel, quand  $\omega$  varie de 0 à  $+\infty$ :



**Figure 14.** Exemples des diagrammes de Nyquist.

### 1. 3. 4. b) Mesure d'impédance électrochimique :

La mesure d'impédance s'est avérée être intéressante dans la détermination des étapes élémentaires qui interviennent à l'interface métal/solution. Cette technique consiste d'une façon générale à caractériser la surface du matériau immergé dans une solution. En suite, cette interface pourra être modélisée à l'aide d'un circuit équivalent comportant certains paramètres électrochimiques tels que la capacité et la résistance de polarisation  $R_p$  et permettant de décrire le comportement du système par rapport à son environnement.

Le diagramme d'impédance permet de séparer les processus des différentes constantes du temps qui se déroulent simultanément à l'électrode et de distinguer entre la résistance de transfert  $R_t$ , la résistance de polarisation  $R_p$  et la résistance de l'électrolyte  $R_e$ .

### 1. 3. 4. c) Principe de la méthode :

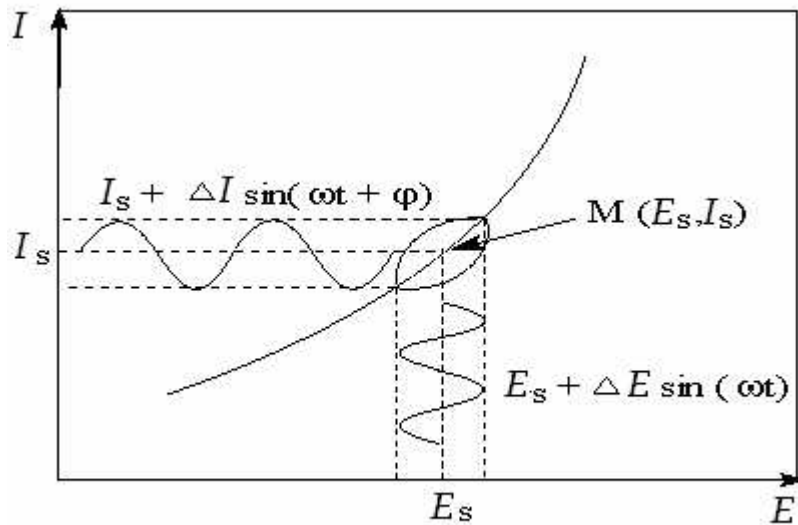
Le concept d'impédance permet une bonne identification des processus électrochimiques : les différentes impédances représentent les différentes étapes de la réaction électrochimique. Ainsi la résistance de transfert de charge et l'impédance de diffusion ou de Warburg expliquent respectivement le transfert de charge à l'interface et le transfert de masse.

Pour un système électrochimique, la mesure d'impédance, en un point M de la courbe de polarisation,  $I = f(E)$  de coordonnées  $(E_s, I_s)$ , s'effectue en superposant à  $E_s$  une tension sinusoïdale de très faible amplitude (Figure 15):

$$|\Delta E| \sin(\omega t) \quad (\text{Mode potentiostatique})$$

Ou à  $I_s$  un courant sinusoïdale de très faible amplitude :

$$|\Delta I| \sin(\omega t + \phi) \quad (\text{Mode galvanostatique})$$



**Figure 15.** Application d'une tension de faible amplitude en un point M de la courbe intensité potentiel stationnaire.

La réponse du système comporte alors un signal de la forme :

$$|\Delta E| \sin(\omega t + \phi) \quad \text{superposé à } I_s. \quad (\text{II-15})$$

Où

$$|\Delta I| \sin(\omega t + \phi) \quad \text{superposé à } E_s. \quad (\text{II-16})$$

$$Z = \frac{|\Delta E|}{|\Delta I|}$$

A chaque fréquence  $f = \omega / 2 \pi$ , le rapport des amplitudes et le déphasage  $\phi$  définissent le module et l'argument de l'impédance  $Z(f)$  :

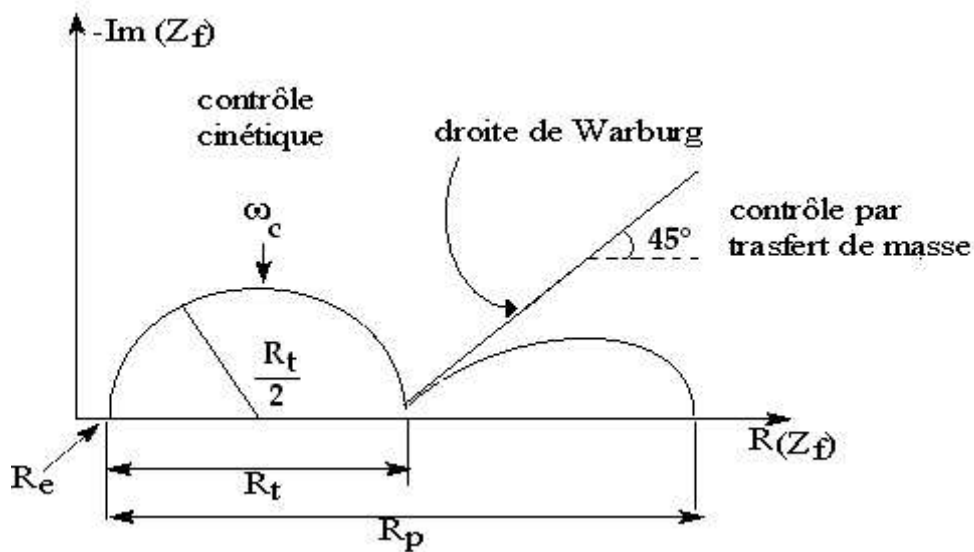
$$|Z(f)| = \frac{|\Delta E|}{|\Delta I|} = |Z| e^{j\phi} \quad (17)$$

qui est un nombre complexe pouvant s'écrire sous la forme :

$$Z(f) = R - jG \quad (18)$$

Où  $R$  et  $G$  désignent respectivement la partie réelle et imaginaire dont les variations sont représentées sous la forme d'un diagramme de Nyquist. En électrochimie, les composantes réelles sont placées sur l'axe des abscisses et les composantes imaginaires négatives vers le haut sur l'axe des ordonnées.

On évalue ensuite les paramètres d'impédances à savoir : la résistance de l'électrolyte  $R_e$ , la capacité de la double couche  $C_d$ , la résistance de transfert  $R_t$ , la résistance de polarisation  $R_p$  et l'impédance de Warburg ( $Z_w$ ) (figure 16).



**Figure 16.** Exemple d'un système électrochimique simple : Diagramme d'impédance.

## **2. Activité anticoagulante :**

### **2. 1. Introduction :**

La coagulation du sang est l'un des éléments du mécanisme de défense qui permet de limiter les pertes sanguines provoquées par une lésion vasculaire (Sébahoun *et al.* 2000).

La thrombose plaquettaire va être rapidement consolidée par un réseau de fibrine insoluble et la formation de celui-ci est l'aboutissement d'une chaîne de Rx enzymatiques impliquant les facteurs de la coagulation. Donc, la coagulation est un phénomène localisé, rapide grâce à une amplification locale et régulée de façon à ne pas obstruer tout le vaisseau (Lévy *et al.* 2001).

### **2. 2. Rôle des anticoagulants :**

Les anticoagulants sont largement utilisés dans le traitement préventif de la maladie thrombo-embolique (en particulier dans la période post-opératoire) et dans le traitement curatif des thromboses veineuses constituées. Deux grandes classes d'anticoagulants sont actuellement disponibles : les héparines (héparine standard, héparines de bas poids moléculaire) et les antivitamines K (Sébahoun *et al.* 2000).

Le choix de l'anticoagulant doit tenir compte du contexte clinique (traitement préventif ou curatif), mais également des propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques de l'anticoagulant. L'instauration d'un tel traitement impose une surveillance biologique adaptée à l'anticoagulant.

Les thromboses artérielles et veineuses constituent une cause importante de mortalité. Ce fait explique les nombreuses recherches fondamentales actuellement développées tant pour la compréhension de leurs mécanismes que pour le développement de nouveaux moyens thérapeutiques (Lévy *et al.* 2001).

### **2. 3. Les protéines de la coagulation :**

Les protéines de la coagulation sont des protéines plasmatiques incluses par un facteur de coagulation et un inhibiteur de coagulation, et ils sont des protéines membranaires présentes dans la tunique externe du vaisseau facteur tissulaire. Ce sont des protéines plasmatiques qui ont des noms propres ; la majorité d'entre elles sont



désignées par des chiffres romains (Nomenclature internationale) (Sébahoun *et al.* 2000).

Exemple : Prothrombine = Facteur II (F<sub>II</sub>)

Une fois activée, la protéine donne le facteur qui porte son nom suivi du suffixe « a »

Exemple : Facteur Stuart = Facteur X  $\xrightarrow{\text{Activation}}$  Facteur Xa.

Les facteurs de la coagulation peuvent être regroupés en différents groupes selon leurs structure, leurs fonctions et leurs modes de synthèse.

Le groupe « Proenzymes ou zymogènes de Serine Protéases » est représenté par (Tableau 3):

- les facteurs : II, VII, IX, X, d'une part.
- et les facteurs : XI, XII et la Prékallikreïne, d'autre part.

Les facteurs de la coagulation sont au nombre de treize (13), le tableau N° 13 montre la fonction, la synthèse, la distribution et la demi-vie plasmatique de ces facteurs, exceptionnellement le facteur V qui représente le calcium.

**Tableau 3 :** Protéines de la coagulation (Sébahoun *et al.* 2000; White *et al.* 1968, Henry *et al.*, 1968).

|  | <b>Fonction</b>          | <b>Synthèse*</b>             | <b>Distribution</b>                                | <b>Demi-vie plasmatique (h)</b> |
|--|--------------------------|------------------------------|--|---------------------------------|
| I (fibrinogène)<br>(I' = fibrine soluble)<br>(I'' = fibrine insoluble) | Précurseur de la fibrine | Hépatocyte                   | Plasma   | 120                             |
| II (prothrombine)  | Proenzyme                | Mégacaryocyte<br>Hépatocyte* | Plaquettes<br>Plasma                               | 80                              |
| III (thromboplastine tissulaire ou facteur tissulaire)                 | Cofacteur                | Hépatocyte                   | Matrices   | -                               |
| IV (calcium)   |                          |                              |  |                                 |
| V (proaccélélerine)  | Proenzyme                | Hépatocyte                   | Plasma   | 24                              |
| VI (accélélerine)  |                          |                              |  |                                 |
| VII (proconvertine)  | Proenzyme                | Mégacaryocyte<br>Hépatocyte* | Plaquettes<br>Plasma                               | 6                               |
| VIII (antihémophilique A)  | Cofacteur                | Endothélium                  | Plasma   | 12                              |
| IX (Christmas ou antihémophilique B)                                   | Proenzyme                | Hépatocyte*                  | Plasma   | 24                              |
| X (facteur Stuart)   | Proenzyme                | Hépatocyte*                  | Plasma   | 48                              |
| XI (plasma thromboplastine antécédent PTA)                             | Proenzyme                | Hépatocyte                   | Plasma   | 60                              |
| XII (Hageman)  | Proenzyme                | Hépatocyte                   | Plasma   | 60                              |
| XIII (stabilisant de la fibrine)                                       | Proenzyme                | Hépatocyte                   | Plasma   | 240                             |
| Prékallikréine   | Proenzyme                | Hépatocyte                   | Plasma   | 35                              |
| Kininogène de haut poids moléculaire                                   | Cofacteur                | Hépatocyte                   | Plasma   | 150                             |
| facteur Von Willebrand   |                          |                              |  | 24                              |
| Antithrombine  | Inhibiteur               | Hépatocyte                   | Matrices<br>Plasma                                 | 60                              |
| Protéine C   | Proenzyme                | Hépatocyte*                  | Endothélium<br>Plasma                              | 6                               |
| Protéine S   | Cofacteur                | Hépatocyte*<br>Mégacaryocyte | Plasma partiellement lié à la C4-bBP<br>Plaquettes |                                 |
| Inhibiteur du facteur tissulaire (TFPI)                                | Inhibiteur               | Endothélium                  | Plasma<br>Endothélium                              |                                 |

C4b-BP : la fixation de la protéine C4b.

\* Facteurs dont l'activité est dépendante de la vitamine K.

Les zymogènes, formés par des chaînes polypeptidiques ou oligosaccharidiques ou même des acides carboxyglutamiques, sont responsables de la liaison avec les couches phospholipidiques, comme dans la prothrombine, induite par l'activité procoagulante des plaquettes. Cette activation provoque un retournement membranaire ; les phospholipides vont se trouver à l'extérieur et offrent un site de fixation pour les facteurs de coagulation. Les facteurs antihémophiliques sont obtenus à partir des fractions coagulantes d'origine recombinante. L'albumine humaine qui sert de stabilisant leur confère une activité spécifique (Breton-Gorius *et al.*, 1992 ; Sébahoun *et al.* 2000).

Ces facteurs, lorsqu'ils sont activés, donnent naissance à des Serines protéases. Toutes ces enzymes, sauf le Facteur XIIIa, appartiennent au groupe des Serines Protéases ; cela veut dire que le site actif de l'enzyme est la Serine. Parmi les 13 facteurs de coagulations, il y en a 7 qui sont peu activés (Sébahoun *et al.* 2000 ; Henry *et al.* 1968) (Tableau 4).

**Tableau 4 :** Facteurs plasmatiques précurseurs d'enzymes (Sébahoun *et al.* ; White *et al.* 1968, Henry *et al.* 1968).

| Zymogène                          | Enzyme          |
|-----------------------------------|-----------------|
| prothrombine F <sub>II</sub>      | IIa = thrombine |
| facteur Stuart                    | Xa              |
| facteur antihémophilique B        | Ixa             |
| facteur Rosenthal.                | XIa             |
| facteur Hageman                   | XIIa            |
| facteur proconvertine             | VIIa            |
| facteur stabilisant de la fibrine | XIIIa           |

"a" : activé.

#### 2. 4. Les inhibiteurs physiologiques de la coagulation :

Ce sont des protéines plasmatiques appartenant à différentes familles : " les Serpines, le système de protéine C, l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI), et le système de protéine Z " (Breton-Gorius *et al.*, 1992).

Les Serines appelées aussi « les inhibiteurs des Serines protéases », ce sont des protéines monocaténaires ; leurs régions N-terminales possèdent un centre réactif, elles forment un complexe irréversible avec l'enzyme cible (à inhiber) d'où leurs comportement de substrat Suicide pour l'enzyme cible (Sultan *et al.*, 1987).

Cette famille comporte :

- L'antithrombine (AT) +++.
- Le deuxième cofacteur de l'héparine (HC<sub>II</sub>).
- Plus accessoirement :  $\alpha_1$  Antitrypsine ( $\alpha_1$  AT) ; C<sub>1</sub> inhibiteur,  $\alpha_2$  macroglobuline.
- L'AT et HC<sub>II</sub> possèdent un site spécifique de fixation sur certains Glycosaminoglycanes (GAG), tel l'héparane sulfate qui induit l'accélération considérable de leurs interactions avec leurs cibles (Breton-Gorius *et al.*, 1992).

### **2. 5. Les différentes étapes de la coagulation :**

Les premières étapes de la coagulation allant de l'activation du facteur XII à la formation du facteur X durent plusieurs minutes alors que la transformation de la prothrombine II en thrombine IIa et la transformation du fibrinogène en fibrine ne durent que quelques secondes (Breton-Gorius *et al.*, 1992 ; Sébahoun *et al.* 2000).

Le calcium ionisé, Ca<sup>2+</sup>, est nécessaire à l'activité de la plupart des étapes de la coagulation mais l'ion Na<sup>+</sup> joue aussi un rôle très important car il intervient dans la régulation allostérique de l'activité de plusieurs facteurs de la coagulation à l'état activé (Sultan *et al.*, 2000).

#### **2. 5. a) Inhibition de la coagulation par le facteur tissulaire (F.T):**

Dans un premier temps, le facteur tissulaire (F.T) est exposé au contact du sang circulant grâce à la lésion vasculaire, ensuite le facteur VII est capté par le F.T et est immédiatement activé. Le complexe [F T – F VIIa] se forme et active les facteurs IX et X fixés à proximité des surfaces membranaires (White *et al.*, 1968).

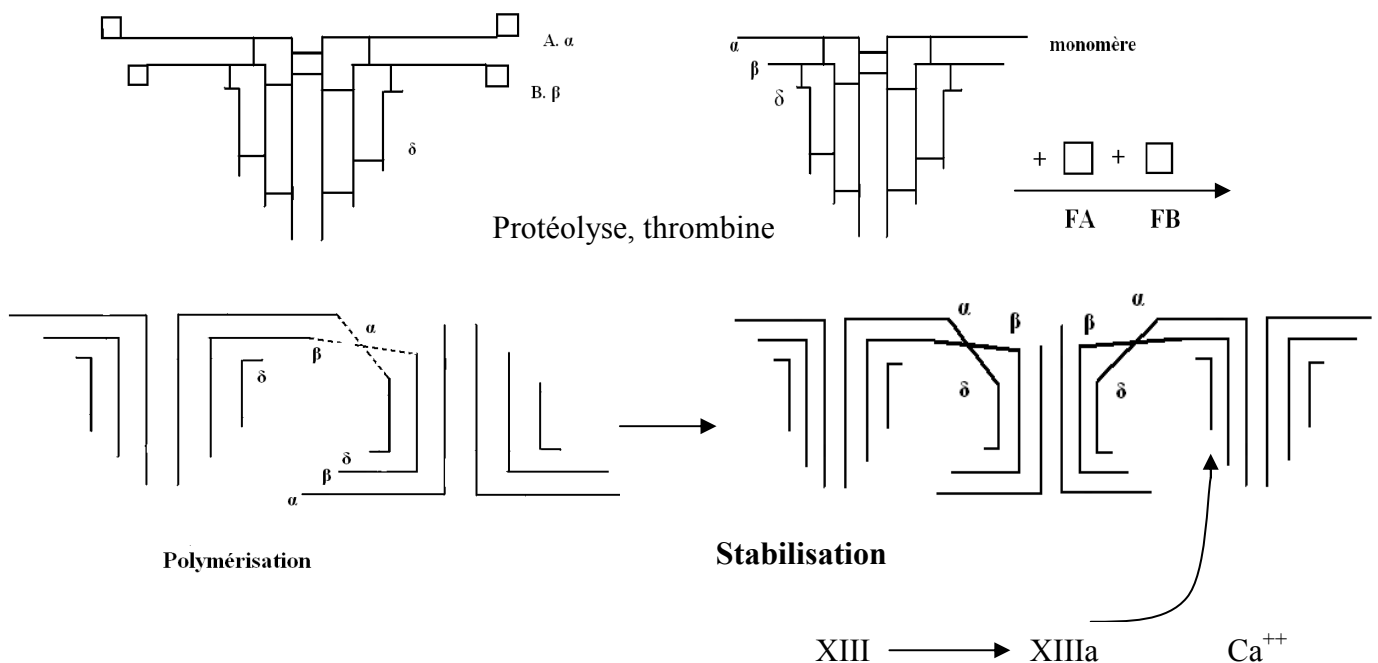
#### **2. 5. b) Formation de la thrombine et amplification de la protéase :**

Le facteur IXa agit sur son substrat et le facteur X qu'il va activer : F Xa, et le facteur Xa agit sur son substrat ; le F II (prothrombine) qu'il va activer en F IIa (thrombine), une fois formée, la thrombine amplifie sa propre formation :

- Stimulation des plaquettes avec la conscription et l'activation de surface catalytique importante.
- Activation des cofacteurs VIII et V, le F VIIIa, accélérant l'activation du F X par F IX, et le F Va accélère l'activation du F II par F Xa.
- Activation du F XI, renforçant sa propre formation (phénomène lent).
- Activation d'autres types cellulaires, les Leucocytes et les cellules vasculaires provoquant une réaction inflammatoire et un remodelage vasculaire et une cicatrisation (Henry *et al.* 1968).

### 2. 5. c) Activation du facteur XI et phase contact :

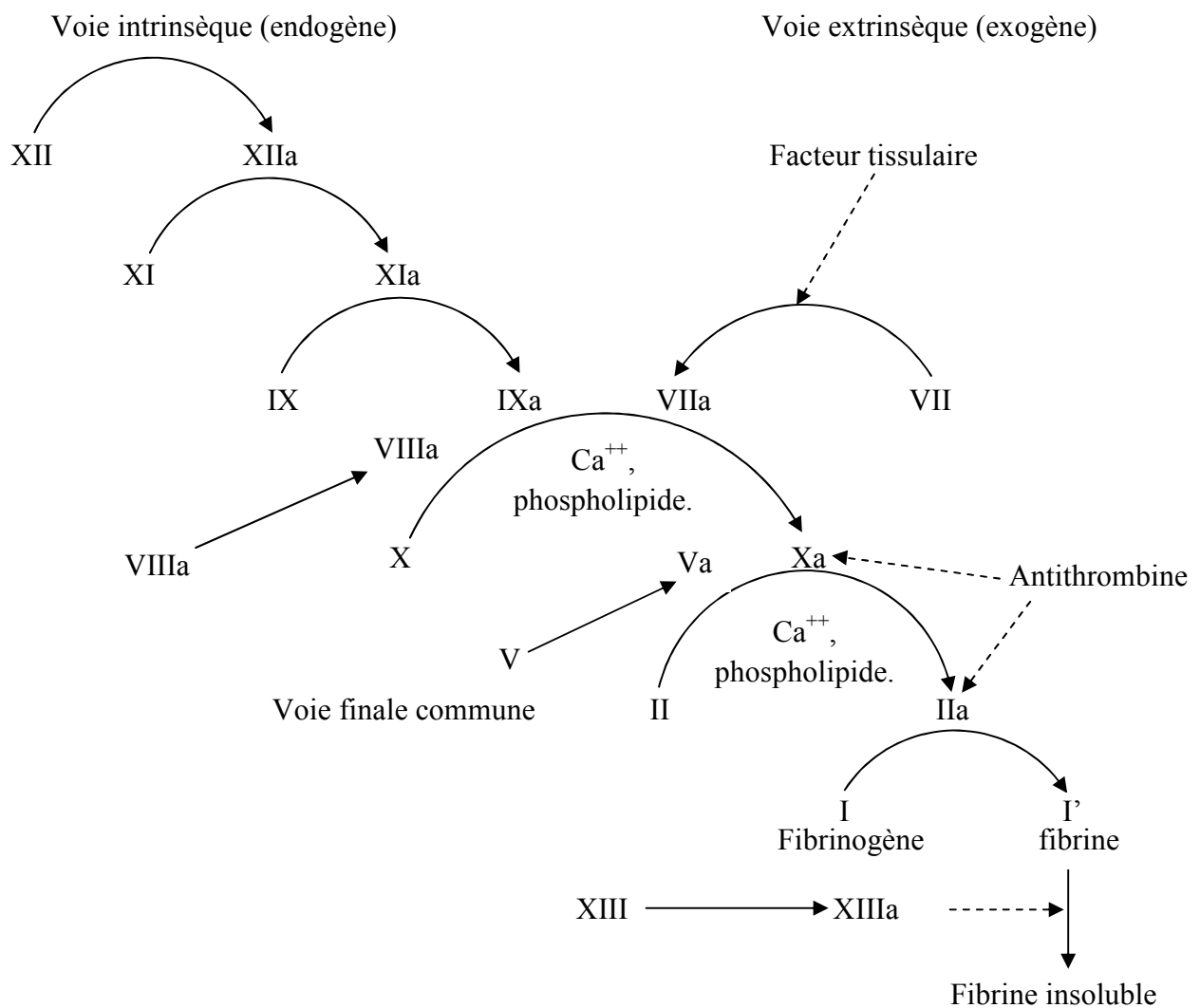
La phase contact est constituée des facteurs prékallikréine (PK), F XI, F XII et d'un cofacteur KHPM, et l'activation de cette voie appelée voie endogène de la coagulation est la conséquence du contact des protéines plasmatiques avec le sous endothélium mis à nu par la lésion, contrairement au F XII qui peut se fixer directement sous l'endothélium ; les facteurs PK, XI se fixent sous l'endothélium par l'intermédiaire du KHPM (Sébahoun *et al.* 2000).



**Schéma 13.** Formation de la fibrine.

### 2. 5. d) Formation du caillot de fibrine :

Lorsque la formation de thrombine atteint un seuil suffisant, il y a conversion du fibrinogène soluble en fibrine insoluble, et après la protéolyse du fibrinogène par la thrombine et la libération des fibrinopeptides A et B qui donnent la naissance aux monomères de fibrine, et la polymérisation des monomères, il y a formation d'un polymère instable et finalement la stabilisation de la fibrine par le F XIII (qui est activé par la thrombine), et le F XIIIa formant des liaisons covalentes entre les chaînes des différents monomères (schéma 13 et 14) (Lévy *et al.* 2001).



**Schéma 14.** Les principales étapes de la coagulation.

## 2. 6. Antivitamines K (ou AVK) :

### 2. 6. a) Vitamine K :

Les médicaments qui modifient notablement la coagulation agissent sur divers facteurs de la voie commune, le facteur X, la prothrombine ou la thrombine, point de rencontre de la voie intrinsèque et de la voie extrinsèque (Sébahoun *et al.*). Ils agissent soit sur la synthèse de ces facteurs, soit sur leurs effets. Ceux qui modifient la synthèse sont la vitamine K et les AVK (Bernard *et al.*, 1990).

Le terme de vitamine K (K pour coagulation en allemand) désigne en fait un ensemble de substances ayant une structure chimique et des propriétés biologiques communes. Toutes comportent un noyau naphthoquinone (2-méthyl-1,4-naphthoquinone) substitué en position 3 soit par une chaîne phytyle (phytoménadione ou vitamine K<sub>1</sub>) soit par des résidus prényle (ménaquinone ou vitamine K<sub>2</sub>) ou substitué seulement par un hydrogène (ménadione ou vitamine K<sub>3</sub>). Seule la vitamine K<sub>1</sub> dont la dénomination commune est phytoménadione, phylloquinone ou encore phytonadione, est utilisée comme médicament (Bernard *et al.*, 1990) (figure 17).

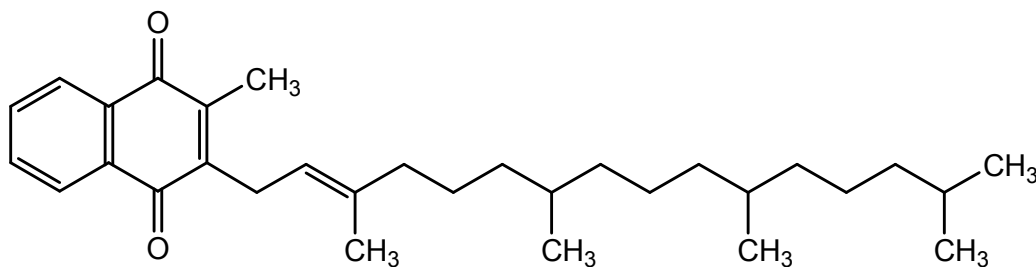
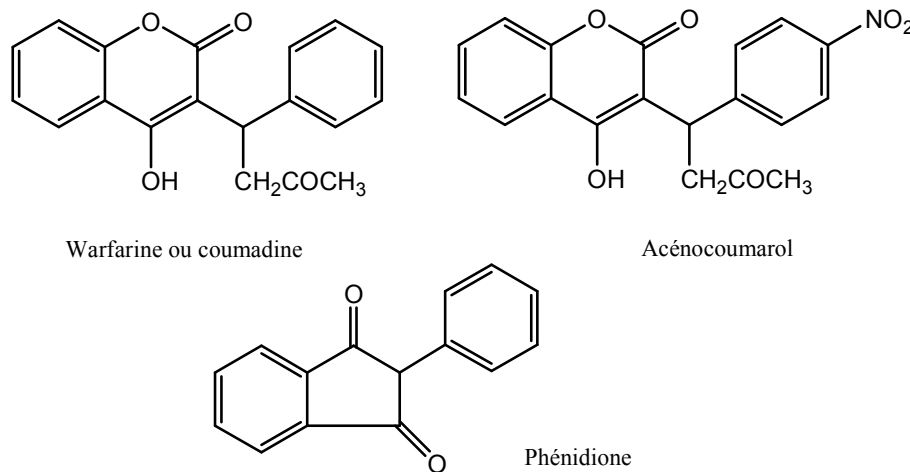


Figure 17. Vitamine K1 ou phytoménadione.

### 2. 6. b) Les antivitamines K :

L'origine de la découverte des AVK a été l'observation, aux Etats-Unis et au Canada, vers 1930, d'hémorragies dans des troupeaux de bétail ayant consommé du trèfle doux (mélilot) avarié qui contenait de la bishydroxycoumarine. Celle-ci s'est avérée avoir une activité AVK (Henry *et al.*, 1968). La warfarine ou coumadine est un dérivé de synthèse de la bishydroxycoumarine. Elle a d'abord été utilisée comme raticide car elle provoque des hémorragies chez les rongeurs lors de la mise bas. En 1951, une intoxication volontaire massive par la warfarine, sans conséquences graves pour le sujet intoxiqué, a suggéré la possibilité de son utilisation en

thérapeutique. Les AVK les plus actuellement utilisés en thérapeutique sont la warfarine, l'acénocoumarol et la fluindione. Le tiocloमारol (Apegmone) et la phénindione (Pindione) ne sont plus commercialisés depuis début 2004. Les AVK sont classés en fonction de leur structure chimique en dérivés coumariniques (acénocoumarol, tiocloमारol, warfarine) et en dérivés de l'indanedione (phénindione, fluindione) (Bernard *et al.*, 1990) (figure 18).



**Figure 18.** Exemple d'AVK.

### 2. 6. c) Effet anticoagulant des AVK :

L'action anticoagulante des antivitamines K présente trois caractéristiques essentielles (Smaïli *et al.*, 2005).

- Elle ne se manifeste que *in vivo*. Ajoutés au sang *in vitro*, les AVK ne modifient pas la coagulation.
- Elle n'apparaît qu'après un temps de latence d'environ 24 heures, même après administration intraveineuse et atteint son maximum vers le deuxième jour.
- Elle persiste plusieurs jours après l'arrêt du traitement.

Ces caractéristiques s'expliquent par le mécanisme d'action des AVK. Ils inhibent compétitivement la K-époxyde réductase et la K-NADH réductase, responsables de la régénération de la vitamine K (KH<sub>2</sub>) à partir de la vitamine K oxydée sous forme d'époxyde KO. Il en résulte une inhibition de la synthèse des protéines vitamines K-dépendantes actives dont la concentration plasmatique chute. La rapidité de leur décroissance dépend du degré d'inhibition de leur synthèse et surtout de leur demi-vie. Les facteurs procoagulants, F<sub>II</sub>, F<sub>X</sub>, F<sub>IX</sub>, et F<sub>VII</sub> ont une



activité quantitativement plus importante que les facteurs anticoagulants, protéine C et protéine S. et l'inhibition de la synthèse se traduit par un effet anticoagulant.

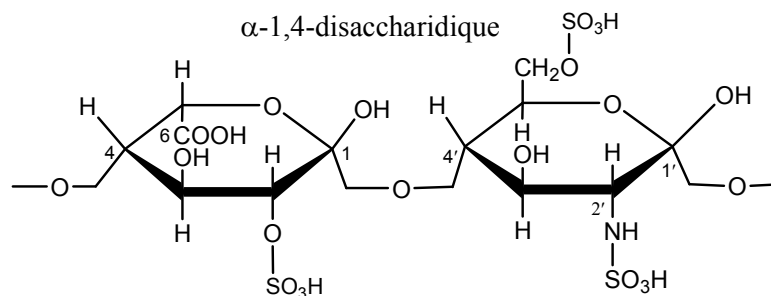
Les antivitamines K inhibent également la formation d'ostéocalcine par l'os (Sébahoun *et al.*, 2000).

## 2. 7. Les héparines :

### 2. 7. 1. Définition :

L'Héparine est une substance anticoagulante, découverte en 1916 dans des extraits bruts de foie par Howell et McLean. L'héparine existe dans la plupart des tissus de l'organisme, elle est isolée du poumon et du foie. L'héparine provient particulièrement des granules métachromatiques des mastocytes trouvés le long des vaisseaux sanguins (Sébahoun *et al.*, 2000).

L'héparine est un acide mucopolysaccharide ou un polysaccharide sulfaté naturel de poids moléculaire approximativement égal à 17 000 daltons. Le poids moléculaire des héparines naturelles est variable : de 5000 à 30000 daltons, correspondant à des polymères de 10 à 50 unités disaccharidiques (Lévy *et al.* 2001) (figure 19).



**Figure 19.** Structure chimique de l'héparine.

### 2. 7. 2. Activation des Héparines :

L'hydrolyse de l'héparine donne le glucosamine, l'acide sulfurique, et l'acide glucuronique. La sulfatation de certains polysaccharides, l'amidon par exemple, peut donner des produits qui révèlent l'activité préventive de la coagulation du sang de l'héparine. Cette classe d'osides est constituée de polymères dont la protomère est constituée d'un acide uronique avec une osamine liés par une liaison osidique (Lévy *et al.* 2001).

Dans l'héparine, l'acide uronique est l'acide L-iduronique, remplacé quelquefois par l'acide D-glucuronique. Cet acide iduronique est lié par une liaison  $\alpha$ -1,4 avec une glucosamine qui est liée à l'acide iduronique suivant. Un certain nombre de fonctions alcool ou amine sont sulfatées : fonction amine de la glucosamine, fonction alcool primaire de la glucosamine, fonction alcool secondaire du carbone n° 3 de la glucosamine et quelquefois fonction alcool secondaire du carbone n° 2 de l'acide iduronique (Sébahoun *et al.* 2000).

L'héparine agit *in vivo* comme *in vitro* pour prolonger la coagulation de sang par l'interférence de prothrombine en thrombine. Cependant, l'héparine n'agit pas seule car elle n'a aucune influence sur la prothrombine purifiée.

Les protéines du sérum sont des facteurs essentiels pour l'action de l'héparine. L'héparine inhibe l'activation de facteur XI, elle inhibe aussi l'effet de l'activation de facteur de l'antihémophilique avec le facteur de Christmas activée, également l'héparine désactive aussi la thrombine en présence de sérum (Sébahoun *et al.* 2000).

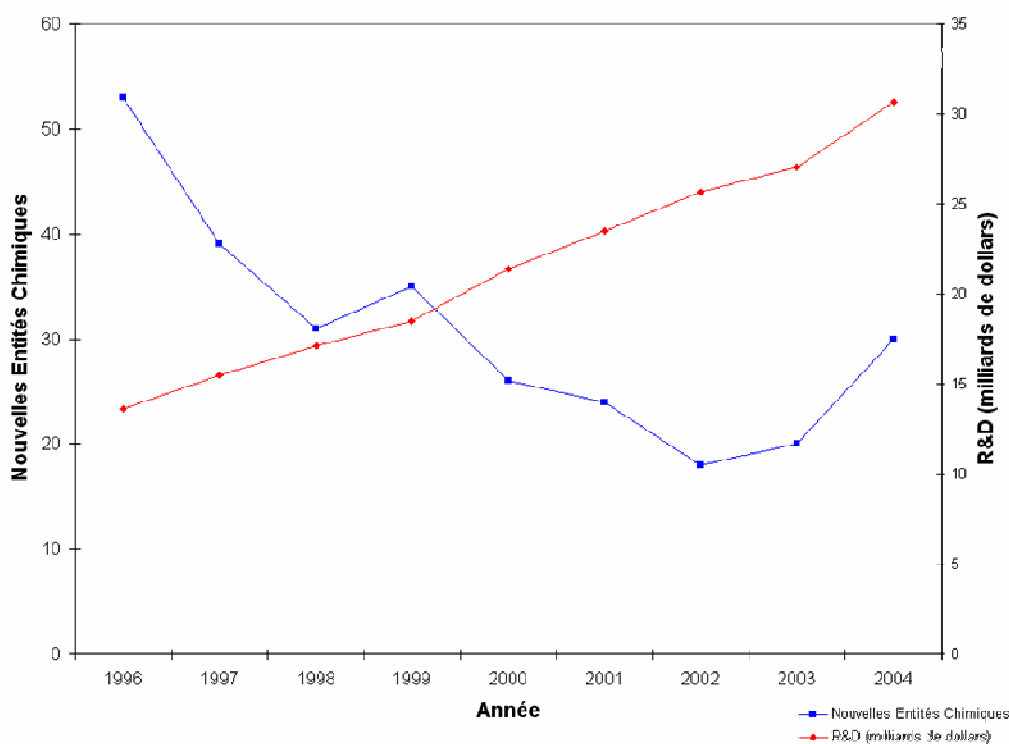
La thrombine aide l'adhérence des plaquettes l'une à l'autre et, par conséquence, la formation de la thromboplastinogénase. L'héparine prévient l'agglutination des plaquettes et donc sert à la prévention à la formation du thrombus (White *et al.*, 1968).

## **CHAPITRE 3**

# **Modélisation des molécules organiques ou "Drug Design"**

## 1. Introduction :

La découverte des médicaments est un processus long et complexe. On estime qu'il faut entre 12 et 15 ans pour la découverte d'un médicament et environ 800 millions d'euros pour le financement. Les investissements des entreprises pharmaceutiques aux Etats-Unis, ces dernières années, sont illustrés dans la figure 20. Cela signifie que le coût de mise au point d'un médicament est en augmentation constante. L'une des raisons de cette augmentation est le durcissement des critères d'acceptation des médicaments par les organismes gouvernementaux.



**Figure 20.** Nouvelles entités chimiques acceptées (courbe bleue) et investissements aux Etats-Unis (courbe rouge) entre 1996 et 2003.

Quelques phrases sur la modélisation utilisée en chimie pharmaceutique et les différentes méthodes utilisées et finir par citer la théorie POM.

## 2. Théorie POM (Petra, Osiris, Molinspiration) :

### 2. 2. Petra :

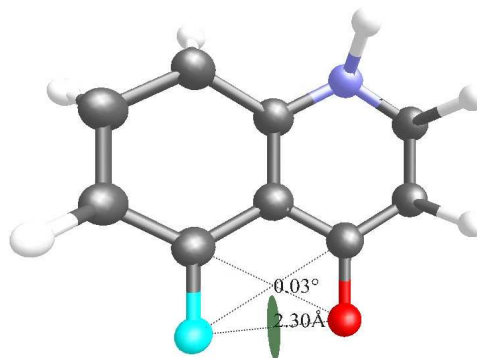
PETRA (*Parameter Estimation for the Treatment of Reactivity Applications*) est un logiciel qui comprend plusieurs méthodes empiriques pour calculer et identifier des propriétés physico-chimiques des molécules organiques. Toutes ces méthodes sont de nature théorique et ont été développées au cours des vingt dernières années par le groupe de recherche du Prof. Johann Gasteiger (Gasteiger, 1978 ; Gasteiger et Hutchings, 1983). Les effets chimiques suivants peuvent être quantifiés: Les enthalpies de formation, l'énergie de dissociation des liaisons, la distribution des charges sigma ( $\sigma$ ) et ( $\pi$ ), l'effet inductif, l'effet de résonance et la délocalisation des énergies et l'effet de la polarisabilité. La délocalisation et l'efficacité des charges a un impact direct et décisif sur la nature des sites pharmacologiques.

PETRA est une application intégrée avec une base de données et connecte à pour projet et gestion de données, bien analyse de la grosse bûche, la projection topographique, les échantillons, l'intégration sismique, la production et l'analyse du réservoir, et la visualisation 3D.

Petra peut être appliqué dans les domaines suivants :

- Guide de découverte et d'optimisation pharmaceutique.
- Définition de la similarité et la diversité des littératures combinatoires.
- Relation quantitative structure à activité et à propriété (QSAR) et (QSPR).
- Prédiction des spectres et élucidation de la structure.
- Prédiction de la réactivité chimique (Gasteiger *et al.*, 1990).

L'application de la théorie Petra est effectuée par le logiciel VEGA ZZ pour l'Unix ou le Windows. Il y a plusieurs versions de ce logiciel et son utilisation permet de calculer les distances des sites pharmacophores en Å, l'angle de n'importe lequel des trois atomes, l'angle de torsion de quatre atomes, les charges des atomes et d'autres propriétés physico-chimiques (figure 21).



**Figure 21.** Exemple d'application de Petra dans le logiciel VEGA ZZ 2.4.0, montre l'angle de torsion et la distance.

Petra est disponible pour différents des dérivés Unix (Gasteiger, 1988):

- IRIX5.3 à 6.5
- SunOS5.6 et moins.
- HP-UX10.10
- Linux (Kernel2.2/2.4/glibc2 et plus).

### 2. 3. Osiris :

OSIRIS est un logiciel en ligne, il permet de dessiner des structures chimiques et de calculer les différentes propriétés concernant chaque substance. Une fois que la structure est valide, les résultats de prévision sont évalués et codés par couleur. Les propriétés avec des risques élevés et des effets indésirables comme l'effet mutagénique ou la mauvaise absorption intestinale sont indiquées en rouge, alors que la couleur verte indique le comportement adéquat de la substance. Osiris permet de calculer les indices c LogP, Log S, Poids moléculaire, Drug-likeness et Drug-score.

#### 2. 3. 1. cLog P :

Le coefficient de partage est la concentration d'équilibre de soluté dans un solvant non polaire (octanol) divisée par la concentration de la même espèce dans un solvant polaire (eau) ; ce paramètre montre l'intervalle relatif entre la solubilité dans l'eau d'un substrat et l'absorption intestinale dans le corps humain (Leo *et al.*, 1971). On peut calculés l'expression Log P par l'équation suivante :

$$\log P_{oct/eau} = \log \left( \frac{[soluté]_{oc\ tan\ ol}}{[soluté]_{eau}^{un-ionisé}} \right)$$

### 2. 3. 2. Log S :

La solubilité aqueuse d'un composé influe significativement sur l'absorption et les caractéristiques de distribution. En règle générale, une faible solubilité va de pair avec une mauvaise absorption et donc l'objectif général est d'éviter des composés peu solubles. Notre valeur est estimée à  $\log S$ , un logarithme unité dépouillé (base 10) de la solubilité mesurée en mol/litre.

### 2. 3. 3. Poids moléculaire:

L'optimisation des molécules de haute activité pour une cible biologique, presque souvent, va de pair avec l'augmentation des poids moléculaires. Cependant, les composés avec des poids plus élevés sont moins susceptibles d'être absorbés et donc ne peuvent jamais atteindre le site d'action. Ainsi, essayer de garder des poids moléculaires aussi bas que possible devrait être l'objectif pour établir un médicament.

### 2. 3. 4. Drug-likeness:

Drug-likeness peut être défini comme un équilibre complexe des diverses propriétés moléculaires et les caractéristiques qui déterminent si la structure de la molécule particulière est similaire à des médicaments connus. Notre approche est basée sur une liste de près de 5300 fragments infrastructure distincte avec les grand nombre du drug-likeness associés. Le drug-likeness est calculé avec une équation mathématique.

### 2. 3. 5. Drug-score:

L'indice de drug-score combiné : le drug-likeness, le  $\text{clogP}$ , la solubilité, le poids moléculaire et les risques de toxicité dans une valeur pratique, qui peuvent être utilisés pour juger qu'un composé peut être considéré comme un médicament. Cette valeur est calculée en multipliant la contribution de ces propriétés propres dans une équation mathématique (Banaru *et al.*, 2007).

## 2. 4. Molinspiration :

Molinspiration est un logiciel qui permet de calculer les propriétés physico-chimiques des molécules pour la conception des médicaments et de connaître la relation quantitative structure à activité (QSAR), y compris le  $\text{mi logP}$ , la superficie

topologique de la surface polaire (TPSA), et la règle des 5 descripteurs. Ce logiciel permet de calculer aussi des propriétés de drug-likeness, surcharge, le facteur lipophile *miLogP*, le nombre d'atomes, le poids moléculaire, le nombre d'atomes d'oxygène et/ou de nitrogène, le nombre d'interactions OH et/ou NH et le nombre de violation. Molinspiration permet également de calculer le volume moléculaire, le nombre de liaisons rotatives et la superficie topologique de la surface polaire.

#### 2. 4. 1. Volume moléculaire:

La méthode de calcul du volume de la molécule (exprimé en Å), développée par Molinspiration est basée sur les contributions du groupe. Celles-ci sont obtenues par la somme des contributions de fragments de volume en 3D pour un ensemble de formation d'environ 12000, pour la plupart des molécules drug-likeness. Des géométries moléculaires 3D pour un ensemble de formation ont été entièrement optimisées par méthode semi-empirique.

#### 2. 4. 2. Nombre de liaisons rotatives (n rot b) :

Ce paramètre topologique simple est une mesure de flexibilité moléculaire. Il a été montré pour être un descripteur de très bonne biodisponibilité orale de médicaments. La liaison rotative est définie comme une liaison d'un composé non cyclique, associée à un atome non lourd (qui n'est pas l'hydrogène). Les liaisons CN (amide) ne sont pas considérées en raison de leur barrière d'énergie de rotation élevée.

#### 2. 4. 3. Superficie topologique de la surface polaire (TPSA) :

La superficie topologique de la surface polaire (TPSA : *topological polar surface area*) est un paramètre très utile pour la prédiction des propriétés du transport des médicaments. Elle est définie comme la somme des surfaces des atomes polaires (habituellement, l'oxygène, l'azote, le soufre, le chlore et l'hydrogène ci-jointes) dans une molécule. Ce paramètre a été représenté pour une meilleure corrélation d'absorption intestinale dans le corps humain, la perméabilité CaCo monocouches, et la pénétration barrière hémato-encéphalique.

Le calcul classique de TPSA, cependant, prend beaucoup de temps, en raison de la nécessité de générer une géométrie 3D raisonnable et de déterminer la surface elle-même. En outre, les calculs nécessitent un logiciel comme Marvin disponible en ligne, spécial pour générer les structures moléculaires et pour déterminer la surface.



## 2. 5. Règle de 5 :

Un contributeur majeur dans le domaine de la caractérisation des composés drug-like est Lipinski avec la règle des 5. Cette règle est la plus utilisée pour l'identification des composés drug-like. D'après cette règle, les composés ne validant pas au moins deux des critères suivants ont de très fortes chances d'avoir des problèmes d'absorption ou de perméabilité :

- masse moléculaire  $\leq 500$  Da.
- $-2 \leq \text{cLog P} \leq 5$ .
- accepteurs de liaisons H  $\leq 5 \times 2$ .
- donneurs de liaisons H  $\leq 5$ .

La règle des 5 (chiffre 5 qui se répète) a été mise au point à partir des composés administrables par voie orale ayant passé avec succès la phase II des tests cliniques. Ce n'est donc pas une méthode pour distinguer les composés étant potentiellement des médicaments de ceux n'en étant pas, mais plutôt une méthode pour identifier les composés ayant une faible absorption ou une faible perméabilité.

Deux autres critères introduits par Veber : la TPSA  $\leq 140 \text{ \AA}^2$  et le nombre des liaisons pouvant tourner ( $i \leq 10$ ), sont souvent employés en complément de la règle des 5. Ces limites ont été établies à partir de mesures de la biodisponibilité orale de candidats médicament (Zhou *et al.*, 2010).

## 3. Autres méthodes empirique de modélisation :

### 3. 1. Relation quantitative structure à activité (QSAR) :

QSAR (*quantitative structure – activity relationship*) est le procédé par lequel une structure chimique est corrélée avec un effet bien déterminé comme l'activité biologique ou la réactivité chimique.

Ainsi, par exemple, l'activité biologique peut être exprimée de manière quantitative, comme pour la concentration de substance nécessaire pour obtenir une certaine réponse biologique. De plus, lorsque les propriétés ou structures physicochimiques sont exprimées par des chiffres, on peut proposer une relation mathématique, ou relation quantitative structure à activité, entre les deux. L'expression mathématique obtenue peut alors être utilisée comme moyen prédictif de la réponse biologique pour des structures similaires.

### 3. 2. Relation structure-activité (SAR):

SAR (*structure-activity relationship*) est le principe du postulat de base pour les hypothèses sur des objets chimiques est que des objets similaires ont des activités similaires, le problème sous-jacent est donc la définition d'une petite différence sur un niveau moléculaire, chaque type d'activité, comme la réaction chimique, la biotransformation, la solubilité, l'activité de cible et d'autres encore, peuvent dépendre d'une autre différence. Un exemple est donné par l'article de revue sur le bioisostérisme (Patani et La Voie, 1996).

En général, l'intérêt est plus de trouver de fortes tendances. Les hypothèses avancées reposent habituellement sur un nombre fini de données chimiques. Ainsi, le principe d'induction devrait être respecté afin d'éviter les hypothèses sur apprises et les interprétations erronées et inutiles sur les données chimiques/structurales. Le paradoxe SAR est le fait que toutes les molécules similaires ne montrent pas des activités similaires.

### 3. 3. Méthodes pour la découverte et l'optimisation des structures principales:

Le groupe de Gasteiger ont travaillé sur la modulation des relations entre la structure chimique et l'activité biologique. Le générateur structurel 3D automatique CORINA a été développé pour accéder au domaine des molécules à trois dimensions. En outre, ils ont développé des méthodes pour traiter la flexibilité conformationnelle des molécules (ROTATE et GAMMA) (Gasteiger, 2001). Le développement des méthodes pour la découverte de la structure principale, la relation de structure-activité, l'optimisation des médicaments, la définition de la simulation sont les différents travaux réalisés par l'équipe de Gasteiger.

### 3. 4. Système du Codage de la Structure moléculaire (MOSES) :

Le système du codage de la structure moléculaire MOSES (*Molecular Structure Encoding System*) est utilisé pour designer des structures chimiques et des réactions dans la chimie théorique pour des calculs en mécanique quantique, et les paramètres de conception pour rationaliser la réactivité chimique et les mécanismes des réactions, les charges partielles, l'inductive, la résonance, la polarisabilité et l'effet stérique dans la chimie organique. D'après la version MOSES, ChemistryToolbox. 2.0, cette conception conduit à quantifier et calculer les effets physicochimiques ainsi que l'enthalpie de formation et l'enthalpie de réaction (Gasteiger, 2006).

# Matériel et méthodes

# **CHAPITRE 1**

## **Matériel et méthodes utilisés dans la synthèse des calixarènes**

## 1. Introduction :

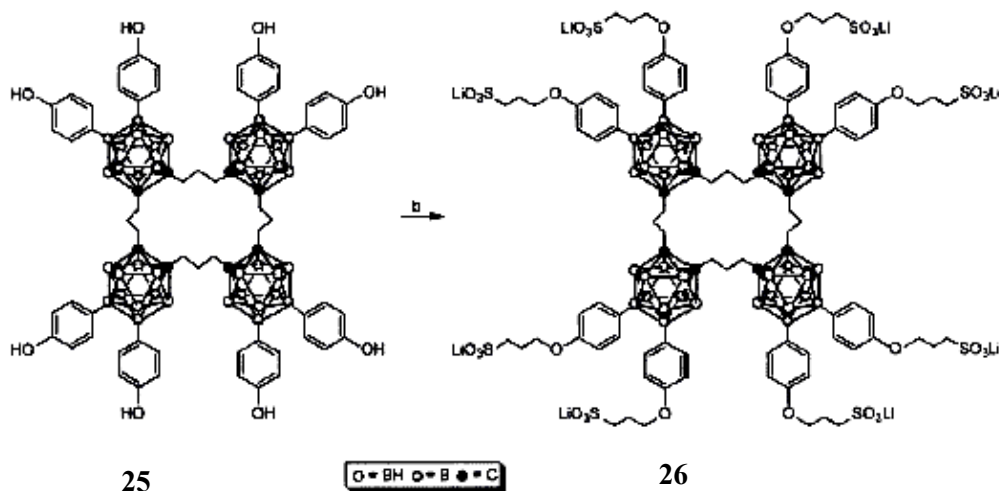
Les calixarènes sulfoniques sont des composés obtenus à partir des calixarènes de type (II) par sulfonation soit dans la partie basse où se trouve le groupe  $-\text{SO}_3\text{Na}$  (Arimura *et al.*, 1991 ; Shinkai *et al.*, 1998 ; He *et al.*, 1999), soit dans la partie haute pour les groupes  $-(\text{CH}_2)_3\text{SO}_3\text{Na}$  (Shinkai *et al.*, 1989a),  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$  (Csok *et al.*, 1998),  $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$  (Shinkai *et al.*, 1990a) et  $-\text{SO}_3\text{H}$  (Montagne-Marcelle *et al.*, 1995 ; Lamartine *et al.*, 1998 ; Shinkai *et al.*, 1987), par des réaction de substitution nucléophile.

Les deux produits de départ utilisés sont de type II ( $\text{R}_1 = t\text{-Bu}$ , H,  $\text{R}_2 = \text{H}$ ).

## 2. Description des travaux :

### 2. 1. Le produit de départ :

M. J. Bayer et A. H. Herzog (Bayer *et al.*, 2003), ont décrit une méthode de substitution de supramolécules dans la synthèse de tétramère cyclique soluble dans l'eau, où ils ont utilisé le n-Butyllithium comme une base forte pour traiter un carboracycle avec le 1, 3-triméthylène sultone (schéma 15).

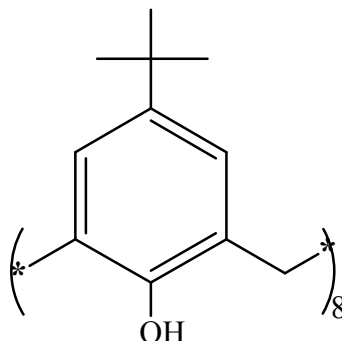


b) 1. DMSO, n-BuLi, 2. 1, 3-triméthylène sultone.

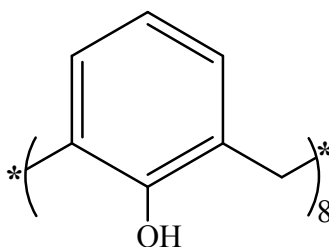
**Schéma 15.** Méthode de substitution pour traiter un carboracycle.

Nos produits de départ sont des calixarènes de type II :

5,11,17,23,29,35,41,47-octa-tert-butyl-49,50,51,52,53,54,55,56-octakis-calix[8]arène (**1a**).



Et 49,50,51,52,53,54,55,56-octakis-calix[8]arène (**1b**).



## 2. 2) Synthèse de l'acide 5,11,17,23,29,35,41,47-octa-tert-butyl-49,50,51,52,53,54,55,56-octakis-calix[8]arène propyl-3-sulfonique (**2a**):

Sur la base de la réaction de M. J. Bayer *et al.*, (Bayer *et al.*, 2003), nous avons traité le calix[8]arène (**1a**) avec le 1,3-sultone, en présence d'une base forte dans le but de substituer le groupement hydroxyle par le groupement 1,3-triméthylène sultone et obtenir un dérivé calix[8]arène sulfonique.

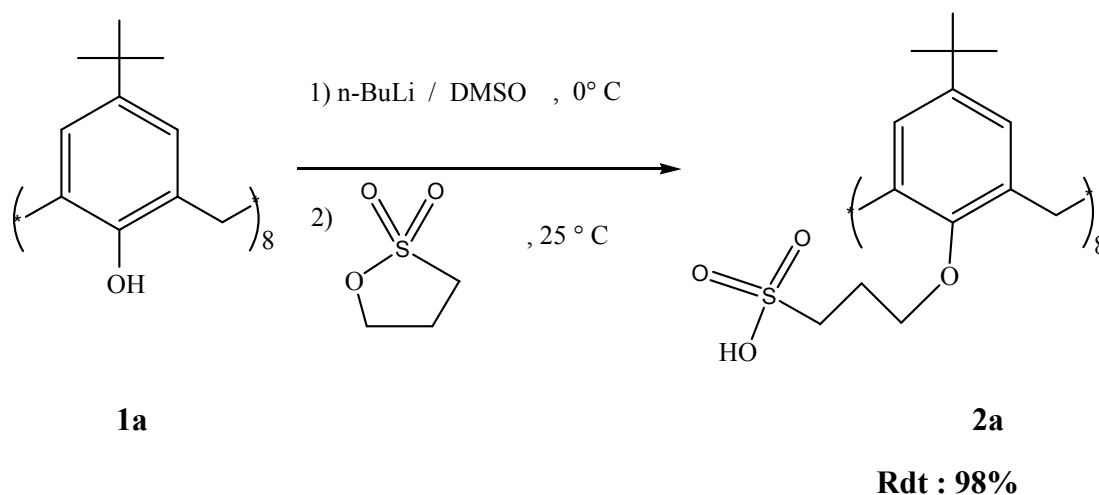
Dans un ballon tricol de 100 ml, 1gr (0.772 mmole) de calix[8]arène (**1a**) est agité dans 40 ml de DMSO sous courant d'azote, on refroidit à 0°C ( bain de glace ). Lorsque le mélange est bien homogène, le n-butyllithium (7.8 ml, 12.4 mmole, 1.6 M dans l'Hexane) est ajouté goutte à goutte à la solution précédente.

Après avoir agité ce mélange, pendant 24 heures, à une température ambiante, le 1,3-sultone (1.08 ml, 1.508 gr, 1.236 mmole) est ajouté goutte à goutte à 10 ml de DMSO et le mélange est remué pendant deux jours supplémentaires (à 35°C).

Le produit est concentré au maximum à l'évaporateur rotatif, jusqu'à l'obtention d'un produit solide.

On filtre et on lave avec  $4 \times 10$  ml d'acétone puis on effectue une recristallisation dans l'éthanol.

La réaction a nécessité une durée plus longue (entre 2 et 6 jours) et le double de la quantité de base utilisée (schéma 16).



**Schéma 16.** Synthèse de **2a**.

### 2. 3. Synthèse de l'acide 49,50,51,52,53,54,55,56-octakis-calix[8]arène propyl-3-sulfonique (**2b**) :

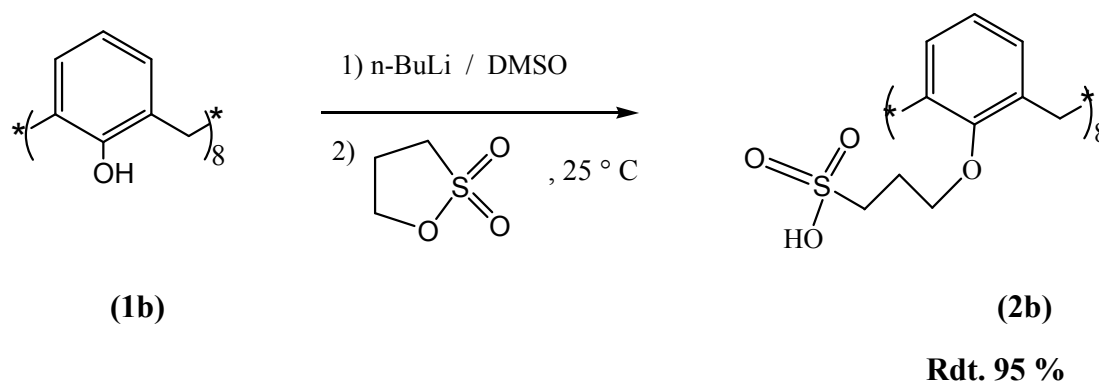
Nous avons effectué la réaction dans les mêmes conditions que précédemment mais en prenant comme réactif de départ un calixarène ne portant pas de groupement tertio-butyle (schéma 17).

Dans un ballon tricol de 100 ml, 0.5gr (0.59 mmole) de calix[8]arène (**1b**) sont agités dans 20 ml de DMSO sous courant d'azote, on refroidit à 0° C (bain de glace). Lorsque le mélange est bien homogène, le n-butyllithium (3.8 ml, 9.4 mmole, 2.5 M dans l'Hexane) est ajouté goutte à goutte à la solution précédente.

Après avoir agité ce mélange pendant 6 heures à une température ambiante, le 1,3-sultone (0.83 ml, 1.13 gr, 9.4 mmole) est ajouté goutte à goutte dans 5 ml de DMSO et le mélange est remué pendant quatre jours à la même température.

Le produit final a été concentré à sec à l'évaporateur rotatif.

On obtient un produit liquide visqueux, qu'on lave avec 10 ml d'acétone.



**Schéma 17.** Synthèse de **2b**.

#### 2. 4. Synthèse de l'acide 5,11,17,23,29,35,41,47-octa-tert-butyl-49,50,51,52,53,54,55,56-octakis-calix[8]arène butyl-4-sulfonique (**3a**) :

Nous avons effectué la réaction dans les mêmes conditions que pour l'obtention du produit (**2a**) mais en prenant un sulfone pyranique. La réaction a nécessité une durée de 4 jours conduisant au calixarène sulfonique (**3a**) avec un rendement de 86 % (schéma 18).

Dans un ballon tricol de 100 ml, 1gr (0.772 mmole) de calix[8]arène (**1a**) est agité dans 40 ml de DMSO, sous courant d'azote, on refroidit à 0° C (bain de glace). Lorsque le mélange est bien homogène, le n-butyllithium (5 ml, 1.24 mmole, 2.5 M dans l'Hexane) est ajouté goutte à goutte à la solution précédente.

Après avoir agité ce mélange pendant 6 heures à une température ambiante, le 1,4-sultone (1.3 ml, 1.74 gr, 1.27 mmole) est ajouté goutte à goutte dans 10 ml de DMSO. Le mélange a été remué pendant quatre jours à la même température.

Le produit final a été concentré à sec à l'évaporateur rotatif. On obtient un produit solide, qu'on lave avec 2 × 30 ml d'acétone, puis avec l'éthanol.



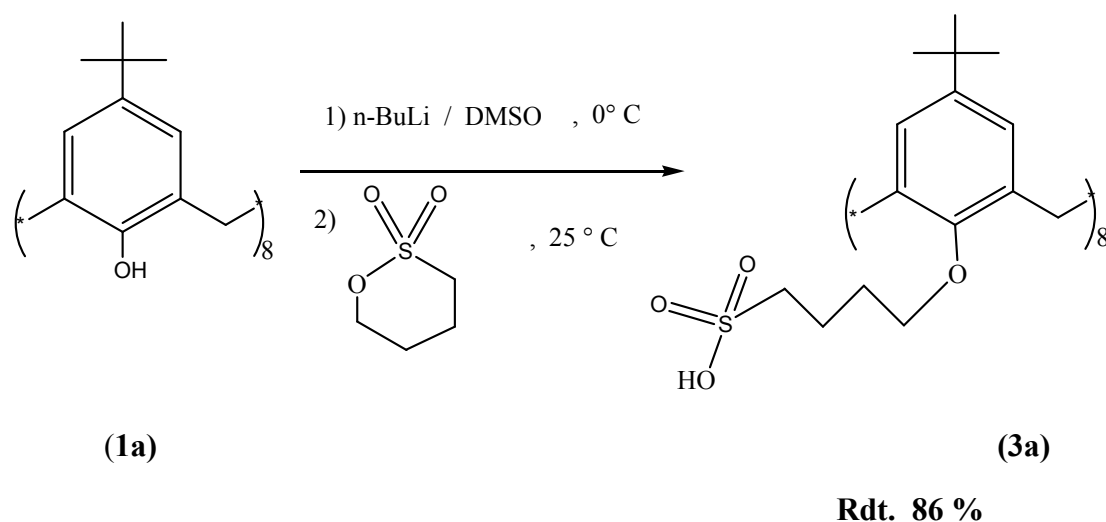


Schéma 18. Synthèse de 3a.

## 2. 5. Synthèse de l'acide 49,50,51,52,53,54,55,56-octakis-calix[8]arène butyl-4-sulfonique (3b):

Nous avons effectué la réaction dans les mêmes conditions que pour l'obtention du produit (2b) mais en présence de la sultone pyranique précédemment utilisée. La réaction a nécessité une durée de 6 jours conduisant au produit (3b) avec un rendement de 98 % (schéma 19).

Dans un ballon tricol de 100 ml, 0.5gr (0.59 mmole) de calix[8]arène (1b) sont agités dans 20 ml de DMSO, sous courant d'azote, lorsque le mélange est bien homogène, le n-butyllithium (3.8 ml, 9.4 mmole, E=100 %, 2.5 M dans l'Hexane) est ajouté goutte à goutte à la solution précédente.

Après avoir agité ce mélange pendant 6 heures à une température ambiante, le 1,4-sultone (0.97 ml, 1.29 gr, 9.5 mmole) est ajouté goutte à goutte dans 5 ml de DMSO. Le mélange a été remué pendant six jours à la même température.

Le produit final a été concentré à sec à l'évaporateur rotatif, on obtient un produit liquide visqueux, qu'on lave avec 2 × 30 ml d'acétone.

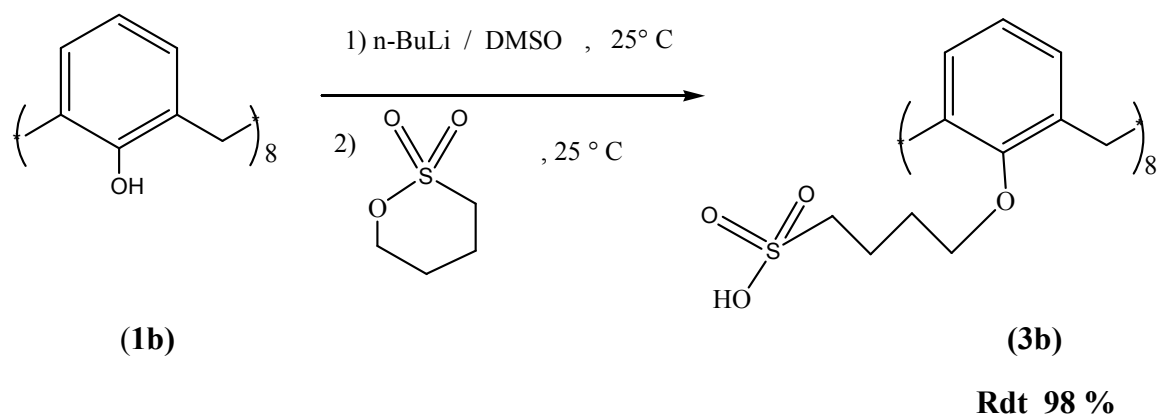


Schéma 19. Synthèse de 3b.

## **CHAPITRE 2**

**Matériel et méthodes utilisés dans  
les activités anticorrosive et  
anticoagulante des calixarènes**

## 1. Activité anticorrosive :

### 1. 1. Introduction :

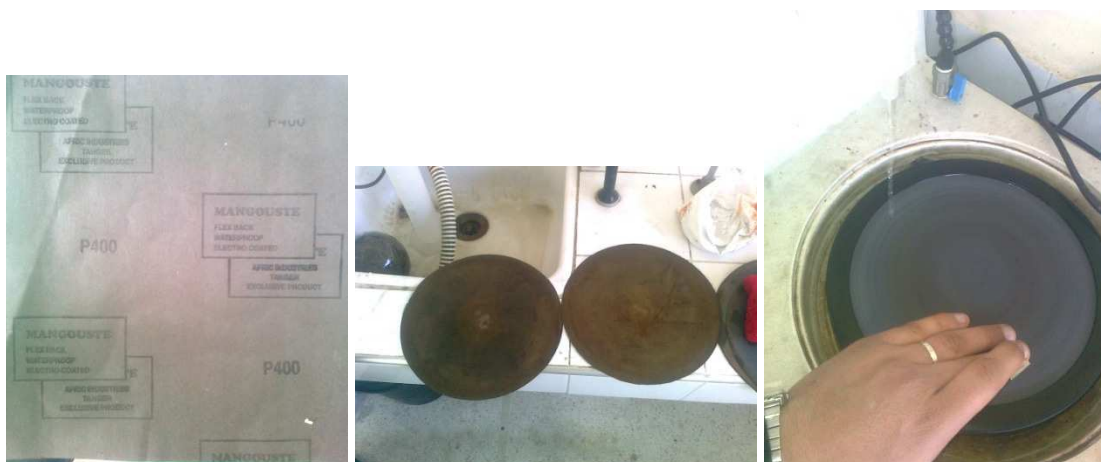
Cette partie a pour but de présenter les méthodes expérimentales, électrochimiques et d'analyses, utilisées dans cette étude, une description des matériaux, de l'électrolyte et des conditions expérimentales nécessaires.

Nous décrivons les différentes techniques utilisées et principalement l'étude gravimétrique, la méthode potentiodynamique et la mesure d'impédance électrochimique. Nous avons mis en œuvre conjointement des mesures dans le but de faire une comparaison entre les résultats relevés à partir de chaque méthode.

### 1. 2. Préparation du matériel :

Les tests de corrosion ont été effectués sur des échantillons d'électrodes coupés à partir de feuilles d'acier doux. L'acier contient les éléments suivants :

Phosphore : 0.09%, Silicium : 0.38%, Aluminium : 0.01%, Manganèse : 0.05%, Carbone : 0.21%, Soufre : 0.05%, le reste étant du fer. Ces échantillons ont été utilisés pour la mesure de perte de poids et pour les études électrochimiques. La préparation de la surface des échantillons a été effectuée par l'utilisation de papier abrasif numéro : 260, 400 et 1200; ils ont été dégraissés avec l'éthanol et séchés avec l'acétone à la température désirée avant l'usage. La solution (HCl 1M) a été préparée par la dilution d'HCl 37% avec l'eau bidistillée. La solubilité des quelques composés sulfuriques testés est approximativement  $10^{-3}$  M dans HCl 1M (Figure 22) (Kaddouri *et al.*, 2012 ; Kaddouri *et al.*, 2013).



**Figure 22.** Le papier abrasif utilisé dans la préparation des échantillons.

### 1. 3. Méthode gravimétrique :

La corrosion de l'acier doux dans HCl 1M, contenant des concentrations différentes des composés sulfuriques a été étudiée par mesure de perte de poids. Les essais gravimétriques ont été réalisés dans des béchers qui sont immergés dans un bain thermostaté. Ce dernier permet de manipuler à la température désirée. Tous ces essais ont été effectués en absence d'agitation afin d'évaluer le comportement du métal, simplement immergé dans la solution.

Pour les mesures de perte de masse, chaque travail a été effectué dans une cellule de verre à double paroi, équipée avec un condensateur thermostat-refroidisseur contenant 100 ml de la solution de test. Les échantillons de l'acier utilisés de forme rectangulaire ( $1.5 \times 1.5 \times 0.05 \text{ cm}^3$ ), sont pesés puis ils sont complètement immergés à une position déclinée dans le bécher. La durée d'immersion pour la perte de masse est la même (6 h à 308°K). La solution de décapage utilisée est une solution d'acide chlorhydrique 1 M. Après 6 heures d'immersion, l'électrode est enlevée, rincée avec l'eau double distillée, lavée avec l'éthanol, séchée et est pesée. Les deux essais ont été exécutés dans chaque cas et la valeur moyenne de la perte de masse a été rapportée. La perte de masse a été utilisée pour calculer la vitesse de corrosion ( $W$ ) en milligrammes par centimètre carré par heure ( $\text{mg}/\text{cm}^2 \times \text{h}$ ) (Kaddouri *et al.*, 2012 ; Kaddouri *et al.*, 2013).

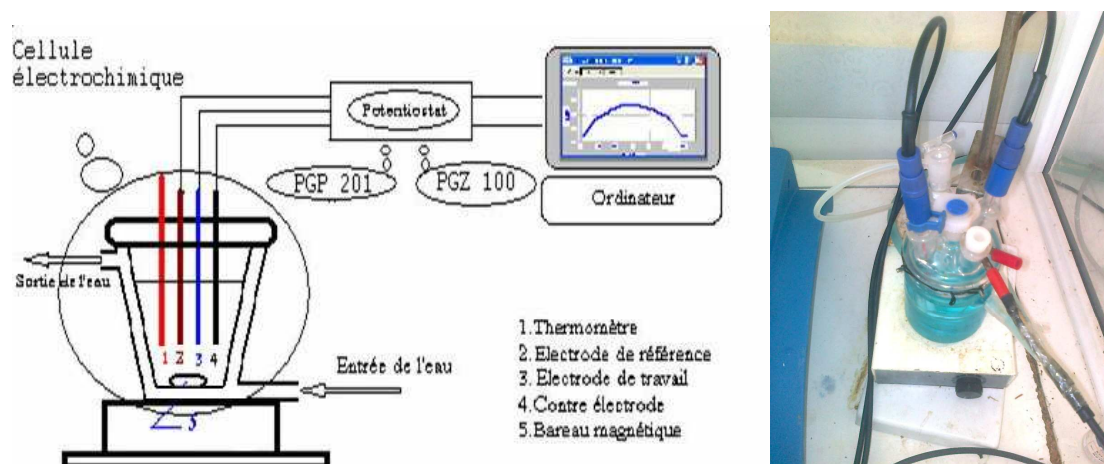
### 1. 4. Mesure de polarisation potentiodynamique :

Le dispositif expérimental utilisé pour tous les essais électrochimiques stationnaire et transitoire est un potentiostat Voltalab PGZ 100 piloté par ordinateur à l'aide du logiciel Voltmaster 4 (Figure 24). Nous avons utilisé, pour tous les essais électrochimiques, une cellule thermostatée et à double paroi (Tacussel type CEC/TH) contenant trois électrodes ; Une électrode de travail d'acier, une contre électrode de platine et une électrode au calomel saturée (ECS) comme électrode de référence (Figure 23).

L'électrode de référence est soit une électrode au calomel saturée en KCl (ECS) pour les solutions contenant des ions  $\text{Cl}^-$  soit une électrode au sulfate mercurieux saturée en  $\text{K}_2\text{SO}_4$  (ESS) pour toutes les solutions exemptes d'ions  $\text{Cl}^-$ . Avant le tracé de chaque courbe, la surface de l'électrode de travail est bien traitée. L'électrode est

maintenue à son potentiel libre de corrosion pendant 30 minutes dans des conditions d'aération normales.

Les mesures électrochimiques ont été effectuées dans ces trois électrodes conventionnelles de cellule verre Pyrex cylindrique. L'électrode de travail est un morceau du disque de fer (99.5% de pureté). La surface exposée à la solution corrosive est de 4.8 cm<sup>2</sup>. L'électrode du platine et l'électrode du calomel saturé (ECS) a été utilisée, respectivement, comme auxiliaire et électrode de référence. Tous les potentiels sont donnés dans l'échelle d'ECS. La cellule était thermostatée à 308°K (Figure 23).



**Figure 23.** Cellule thermostatée qui contenant trois électrodes.

Les courbes de la polarisation ont été enregistrées en mode potentiostatique de type AMEL 550 à l'aide d'un générateur de signaux linéaire, de type AMEL 567 à une vitesse de balayage de 30 mV/min. Avant l'enregistrement des courbes potentiocinétiques cathodiques pour déterminer le potentiel de corrosion, l'électrode de fer est polarisée à 800mV/ECS pour 10 min.

Cependant, pour les courbes de polarisation anodique, le potentiel de l'électrode de travail est balayé de sa valeur de potentiel à circuit ouvert après 30 min de relaxation. Les solutions ont été désaérées avec l'azote, et le barbotage d'azote a été maintenu dans les solutions durant les mesures électrochimiques (Kaddouri *et al.*, 2012 ; Kaddouri *et al.*, 2013).



Figure 24. Le potentiostat Voltalab PGZ 100.

**1. 5. Mesure d'impédance électrochimique :**

Le même montage expérimental a été utilisé pour la mesure d'impédance (figure 23). Il est constitué par un système à trois électrodes identique à celui décrit précédemment, et un analyseur de fonction de transfert dont le principe de la technique est montré dans la figure 25 (Kaddouri *et al.*, 2012 ; Kaddouri *et al.*, 2013).

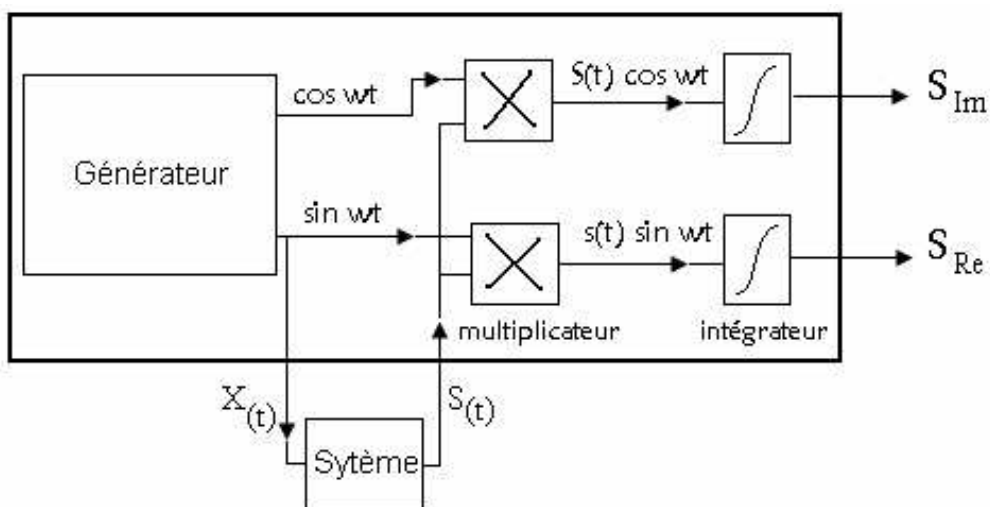


Figure 25. Principe de fonctionnement d'un analyseur de fonction de transfert.

Le générateur fournit un signal sinusoïdal  $x(t) = x_0 \sin(\omega t)$ .

La réponse du système étudié est un signal  $S(t)$  avec un signal de référence, en phase avec  $x(t)$  ou décalé de  $\frac{\pi}{2}$

L'intégration entre 0 et  $t'$ ,  $t'$  étant un multiple de la période du signal, fournit la partie réelles  $S_{Re}$  et l'imaginaire  $S_{Im}$  du signal  $S(t)$ .

$$S_{Re} = \frac{1}{t'} \int_0^{t'} S(t) \sin(\omega t) dt \quad (19)$$

$$S_{Im} = \frac{1}{t'} \int_0^{t'} S(t) \cos(\omega t) dt \quad (20)$$

L'intégration élimine les harmoniques de  $S(t)$  et le bruit de fond, pour autant que le temps d'intégration «  $t'$  » soit suffisamment long. En pratique, il faut trouver un compromis entre la précision de la mesure et la durée d'intégration.

Le dispositif expérimental utilisé pour la mesure de l'impédance, la régulation galvanostatique est représenté sur la figure 26.

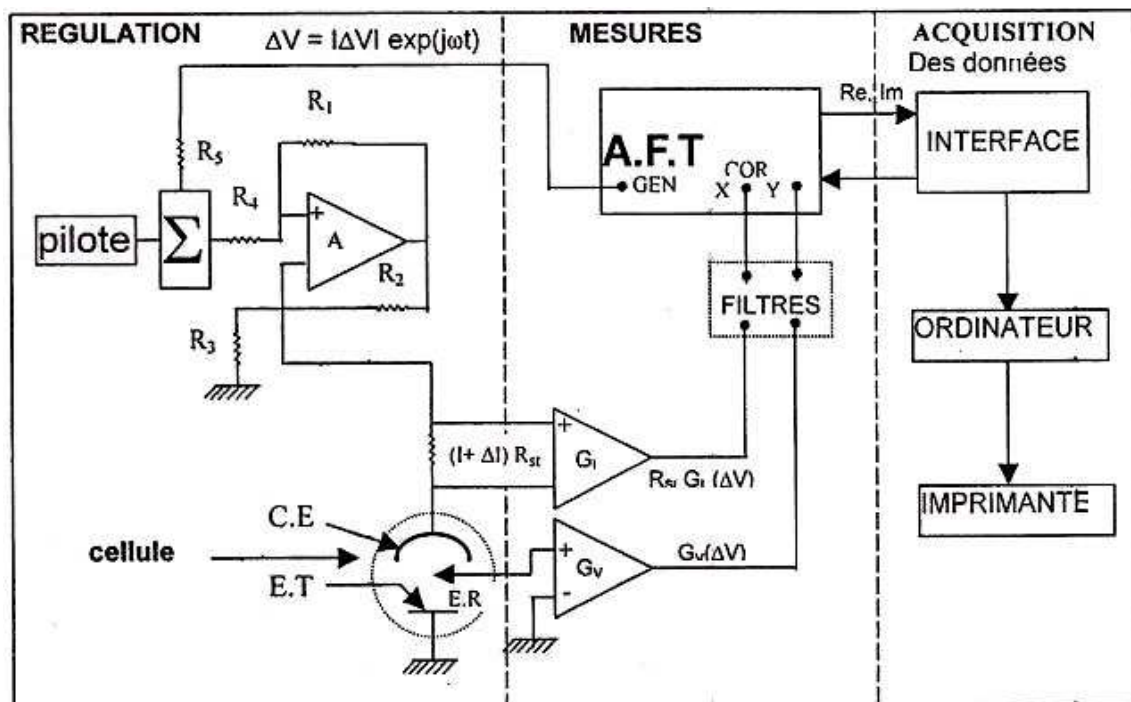


Figure 26. Dispositif expérimental pour la mesure de l'impédance électrochimique.

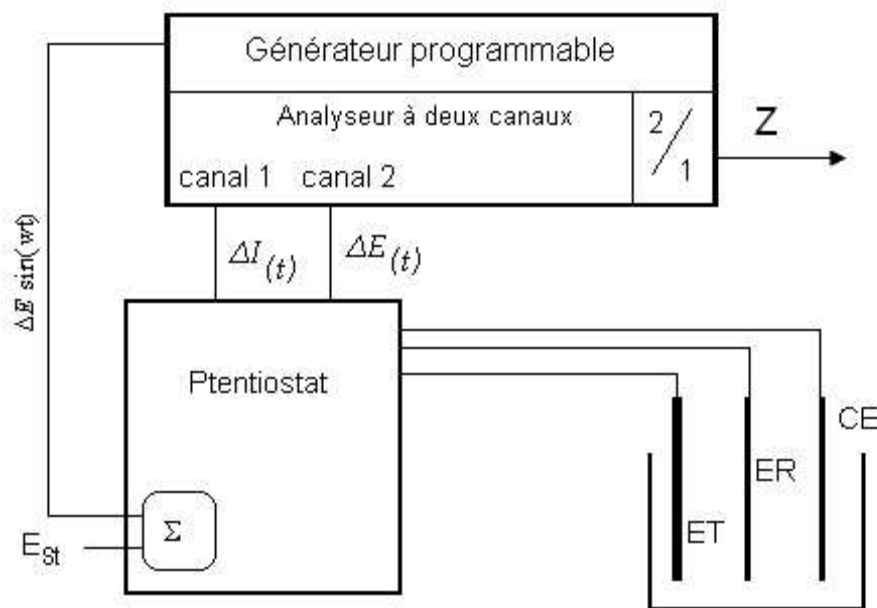
Le générateur de signaux incorporé dans l'analyseur de fonction de transfert (AFT) tel que PGZ 100 est représenté dans la figure 27. Ce dernier possède deux canaux, permettant de mesurer simultanément le potentiel et l'intensité du courant et



permet de délivrer un signal sinusoïdal  $\Delta V$  de faible amplitude qui sera superposé à la tension pilote  $V$ . Le galvanostat transforme respectivement les tensions  $V$  et  $\Delta V$  en courant  $I$  et  $\Delta I$ . Les amplificateurs opérationnels  $GV$  et  $GI$  permettent de soustraire à leurs sorties les incompantes continues  $V$  et  $I$  et d'amplifier d'une part la réponse  $\Delta V$  de l'interface et d'autre part le signal perturbateur imposé  $\Delta I$ .

Les deux signaux ( $\Delta V$  et  $\Delta I$ ), une fois filtrés des parasites très hautes fréquences ( $f > 80$  KHz), entrent respectivement sur les voies y et x du corrélateur qui calcule les parties réelles et imaginaires des deux signaux. L'AFT calcule le rapport et nous donne la valeur de l'impédance  $Z(\omega)$  à chaque fréquence.

L'acquisition des résultats expérimentaux ainsi que le contrôle de l'expérience sont automatiques grâce à la programmation du balayage en fréquence de l'AFT piloté par un ordinateur. Les données numériques peuvent être stockées sur une disquette et le tracé des diagrammes d'impédance est réalisé au moyen d'une imprimante matricielle couplée à l'ordinateur.



**Figure 27.** Mesure de l'impédance à l'aide d'un analyseur de fonction de transfert sous contrôle de potentiel.

La perturbation  $\Delta E$  imposée à l'échantillon lors de la mesure est de  $\pm 10$  mV. Les mesures sont réalisées dans un intervalle de fréquence comprise entre 100 KHz et 10 mHz pour ce qui est du signal alternatif.

Les mesures de spectroscopie d'impédance électrochimique (EIS) ont été effectuées avec le même système électrochimique (Tacussel), comprenant un Voltalab modèle PGZ 100 contrôlé par ordinateur et doté d'un potentiostat digital, à  $E_{\text{corr}}$ .

Avant chaque mesure, au potentiel, l'électrode est maintenue pendant quelques minutes jusqu'à atteindre un état d'équilibre. Puis, une tension sinusoïdale de faible amplitude (10 mV) à des fréquences comprises entre 100 kHz et 10 MHz est superposée à ce potentiel. Les diagrammes tracés sont donnés selon la représentation de Nyquist.

## 2. Activité anticoagulante :

### 2. 1. Introduction :

L'activité anticoagulante est l'une des activités les plus importantes dans le domaine de l'hématologie (Banfi *et al.*, 2007 ; Seigneur, 2007; Watson *et al.*, 2001).

### 2. 2. Travaux préliminaire :

Afin de déterminer le pouvoir anticoagulant de molécules nouvellement synthétisées, nous avons effectué, au centre de transfusion sanguine (C.T.S) du CHUC – Benbadis, Constantine, des tests préliminaire (*in vitro*) avec du sang humain (5 ml) dans lequel nous avons mis nos calixarènes (**2a**, **2b**, **3a**, **3b**), respectivement avec des concentrations variables.

Il faut signaler qu'au niveau du C.T.S, les tests de l'activité anticoagulante sont réalisés dans 5 ml de sang humain avec du citrate calcique à 3 %.

### 2. 3. Traitement des animaux (activité *in vivo*) :

Les tests *in vivo* ont été réalisés au laboratoire de pharmacologie-toxicologie, à l'université de JIJEL, sous la direction du professeur Lahouel Mesbah.

Des rats femelles (Wistar albinos), pesant entre 180 à 200 gr, ont été divisés au hasard en six groupes, six rats de chacun, de sorte que les différences dans le poids moyen soit minimales. Chaque groupe a été maintenu à une température uniforme avec un cycle de 12 heures (lumière/obscurité), et nourris avec des pelletes standard pour rat, avec disponibilité d'une source d'eau (*adlibitum*). Les composés anticoagulants ont été dissous dans l'eau distillée.

Tous les groupes de rats ont reçu les substances par voie intraveineuse.

Groupe 1 (Contrôle): 0.1 ml d'eau distillée.

Groupe 2 (Vit K): 0.1 ml de vitamine K (10 mg/kg).

Groupe 3 (Vit K + héparine): 0.1 ml de vitamine K (10 mg/kg) et après deux heures, ont été administrés 3000 U d'héparine (Fraxiparin<sup>®</sup>, Glaxo Smith et Kline, Royaume-Uni).

Groupe 4 (**2b**): 0.1 ml de vitamine K (10 mg/kg) et après deux heures, les rats reçoivent le produit **2b** (10 mg/kg).

Groupe 5 (**3a**): 0.1 ml de vitamine K (10 mg/kg) et après deux heures, les rats reçoivent le produit **3a** (10 mg/kg).

Groupe 6 (**3b**): 0.1 ml de vitamine K (10 mg/kg) et après deux heures, les rats reçoivent le produit **3b** (10 mg/kg).

Le traitement a été stoppé après 24 heures pour tous les groupes, et le sang a été collecté par une ponction *via* le sinus retrorbital. Le sang a été recueilli dans l'EDTA et citrate de sodium pour analyses hématologique et de coagulation.

L'étude de coagulation *in vitro* a été effectuée sur le sang du rat incubé avec le citrate de sodium ou avec les calixarènes (**2b**, **3a**, **3b**). 1 ml de sang du rat a été incubé avec 0.1 ml de composé anticoagulant et testé à des concentrations comprises entre  $10^{-2}$  M et  $10^{-5}$  M (Rekkab *et al.*, 2013).

#### **2. 4. Analyses hématologique :**

Les échantillons de sang ont été analysés comme suit :

Les globules blancs (WBC), les globules rouges (RBC) et les plaquettes ont été comptés en utilisant l'automate (Beckman, USA). L'hémoglobine (Hb), le volume corpusculaire moyen (MCV), le temps de thromboplastine (TPT), le niveau de fibrinogène (Fb), le temps de prothrombine (TP), le taux de prothrombine (PR) et le temps de céphaline kaoline (CKT) ont été évalués (Rekkab *et al.*, 2013).

## **CHAPITRE 3**

# **Les méthodes utilisées pour la modélisation**

## 1. Introduction :

Dans ce chapitre, nous nous sommes intéressés à la théorie de prédiction POM qui est un ensemble harmonieux des logiciels : Petra, Osiris et Molinspiration permettant de déterminer en ligne des propriétés physico-chimiques d'un produit chimique et de définir la relation entre sa structure et ses propriétés.

Petra est un logiciel décrit précédemment.

## 2. Osiris :

Osiris permet de calculer la lipophilie, exprimée en ClogP, la solubilité dans l'eau, exprimée en log S, le poids moléculaire et les indices : drug-likeness et drug-score, ce dernier montre la possibilité ou la probabilité d'une substance d'être un médicament avec un intervalle entre zéro et un ( $0 < D-S < 1$ ). En outre, les propriétés toxicologiques des composés peuvent être représentées comme le risque mutagénétique, le risque tumoral génétique, le risque d'effet irritant et le risque d'effet reproductif. Ces propriétés avec des hauts risques d'effets indésirables sont montrées dans ce logiciel en rouge et les comportements conformes des drogues sont montrés en vert, alors que la couleur orange indique qu'il y a un risque moyen d'effet indésirable de la drogue. Exemples des applications pour le logiciel Osiris sur des médicaments commercialisés tel que le Pénicilline V et le Terbinafine chlorhydrate (Figure 28 et 29), ce logiciel nécessite le programme de *Java* comme un programme d'application en ligne, et les résultats donnés en ligne soit pour Osiris ou Molinspiration ne dépassent pas mille applications par mois pour le même serveur d'internet.

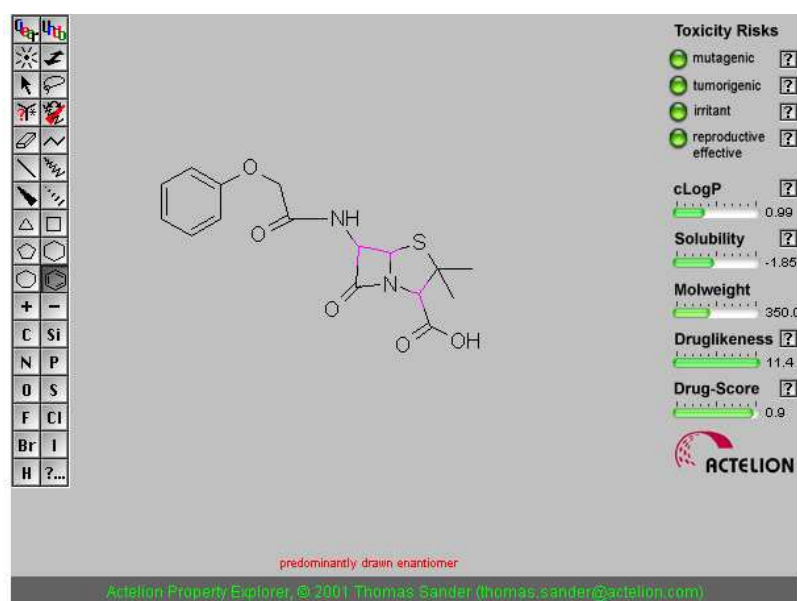
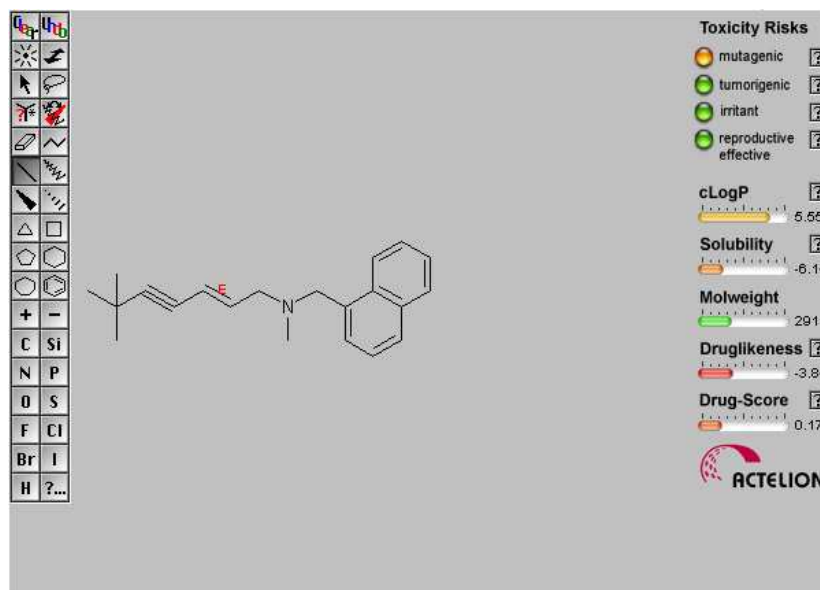
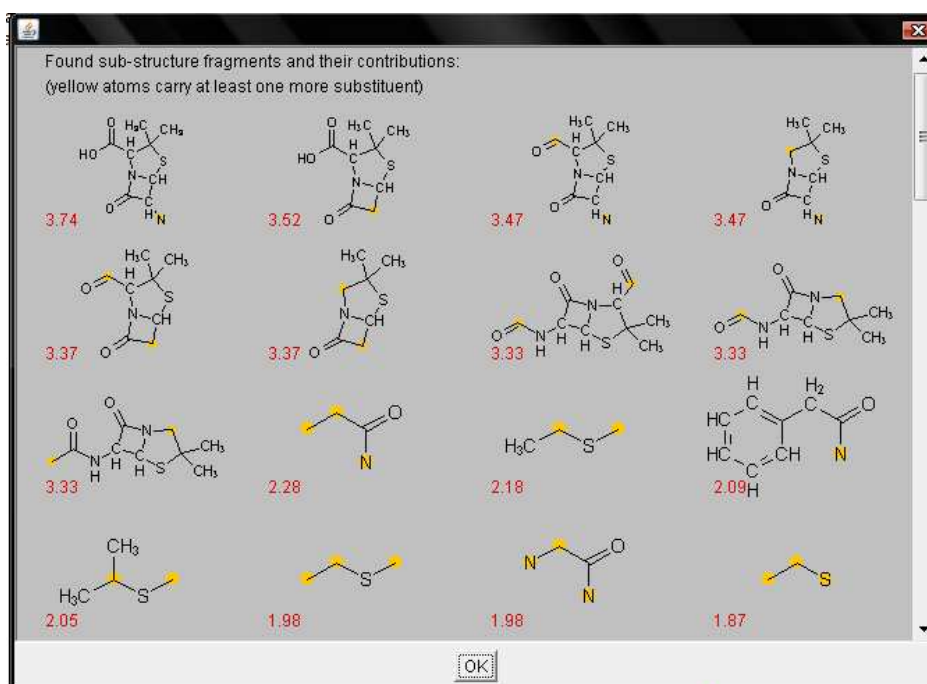


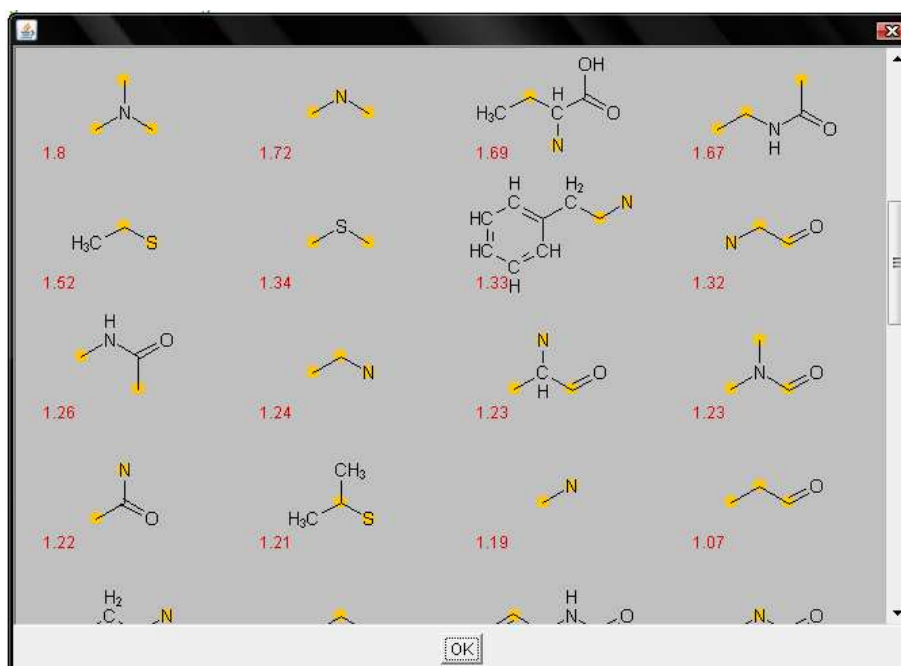
Figure 28. Résultats des calculs Osiris pour la Pénicilline V.



**Figure 29.** Résultats des calculs Osiris pour le Terbinafine chlorhydrate (Antifongique / voie cutanée).

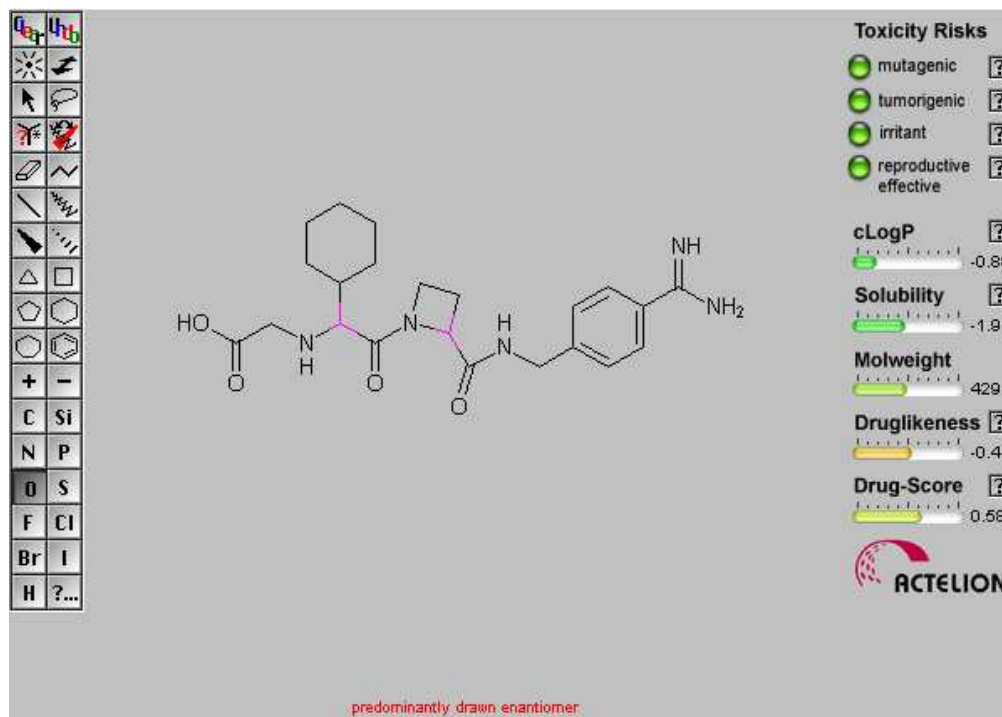
Dans la figure 29, on trouve un problème de solubilité et une hydrophilité très faible, on peut régler ce problème en transformant ce médicament sous forme d'un sel chlorhydrate, et aussi administrer ce médicament par voie cutanée pour une application locale, et éviter le contact avec d'autres organes pour éviter le risque muta-génétique. D'autre part, les calculs empiriques des indices : drug-likeness et drug-score sont basés sur la conséquence des fractions les plus probables trouvés dans ces bases de données en ligne, dans les médicaments commercialisés ou publiés correspondant au produit chimique étudié (Figure 30).





**Figure 30.** Les fragments de Pénicilline V pour l'indice drug-likeness.

Aux contraires de la pénicilline qui à une conséquence des valeurs des fragments plus élevés, a cause qu'il existe des milliers des espèces de ce médicament dans la littérature, la molécule « Malagatran » trouvé presque seules comme espèce dans la base de données, contenir une conséquence des valeurs des fragments très petits (figure 31 et 32).



**Figure 31.** Résultats des calculs Osiris pour la Malagatran.



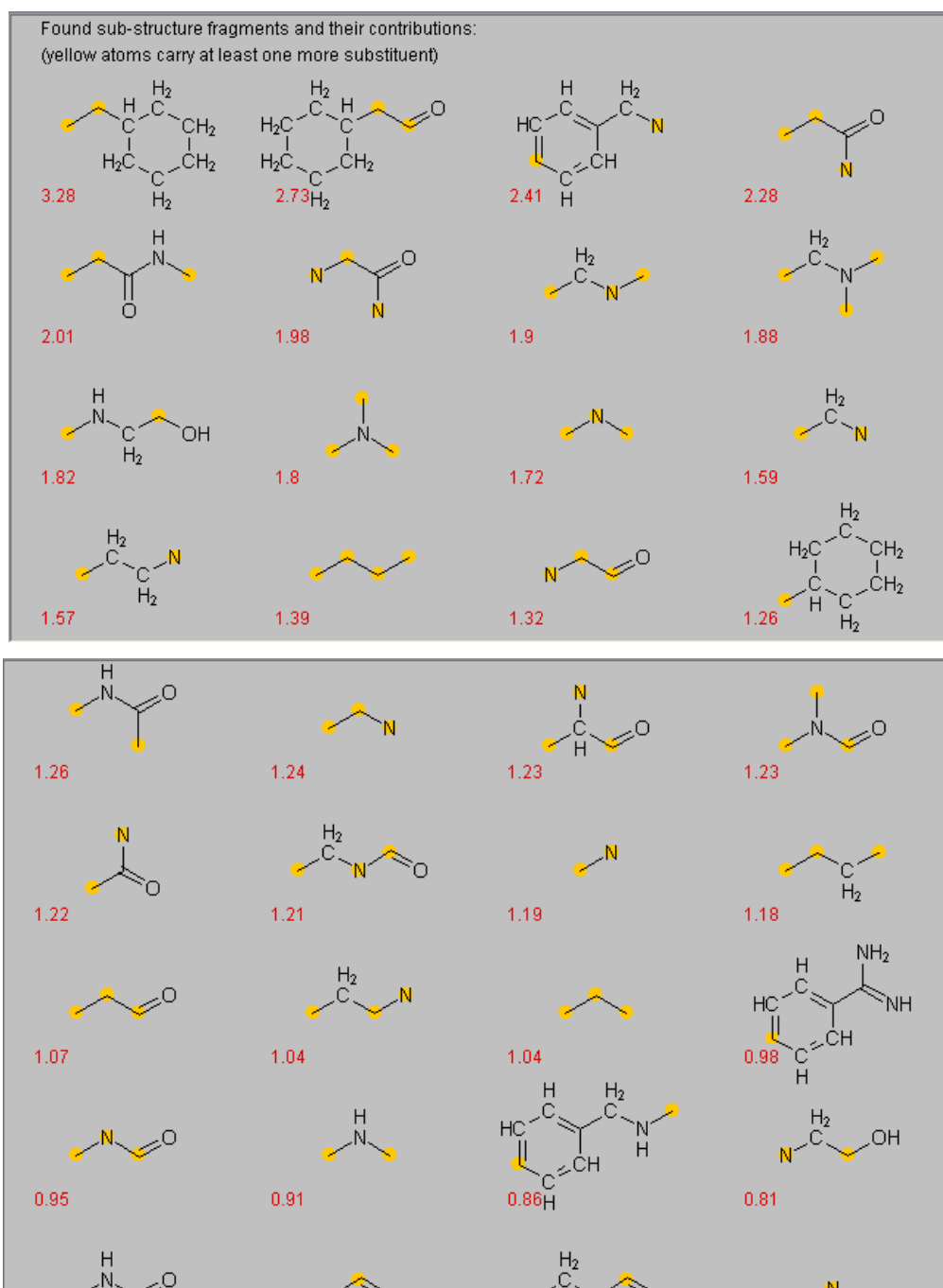


Figure 32. Les fragments de Malagatran pour l'indice drug-likeness.

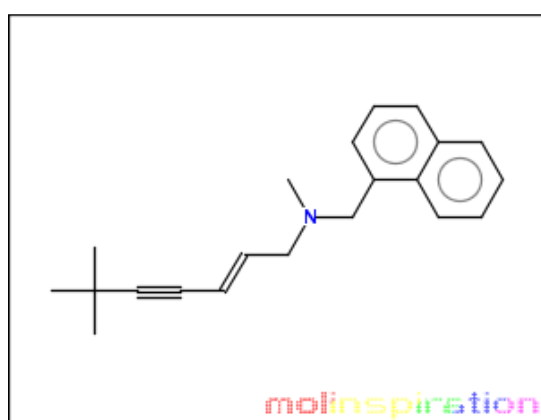
### 3. Molinspiration :

Molinspiration permet de calculer quelques propriétés physico-chimiques d'un composé organique qui sont : le facteur lipophile  $mi$  logP, la superficie topologique de la surface polaire (TPSA), le nombre d'atomes, le poids moléculaire, le nombre d'atomes d'Oxygène et/ou de nitrogène, le nombre d'interactions OH-NH,

le nombre d'infractions, le nombre de liaisons rotatives (n rot b) et le volume moléculaire.

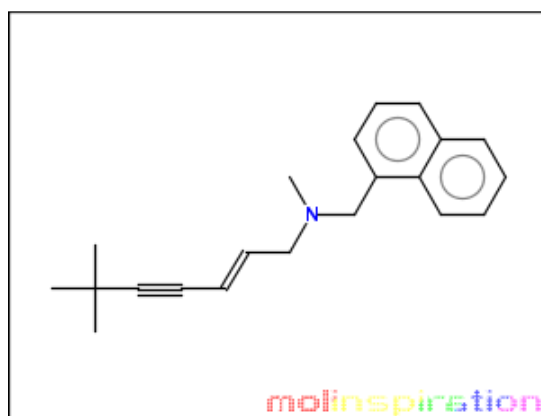
D'autres propriétés bioactives ont été calculés : la réception des ligands couplés à la protéine G (GPCRL), la modulation des canaux ioniques (ICM), l'inhibition de l'enzyme Kinase (KI), la réception des ligands nucléaires (NRL), l'inhibition des enzymes Protéases (PI) et l'inhibition des enzymes (EI). Des exemples d'applications du logiciel molinspiration sur un médicament commercialisé (le Terbinafine chlorhydrate et Malagatran) sont illustrés dans les figures 33 et 34.

miSMILES CN(CC=CC#CC(C)(C)C)Cc1cccc2ccccc12



[Molinspiration property engine](#) v2011.04

|                             |         |
|-----------------------------|---------|
| <a href="#">miLogP</a>      | 5.719   |
| <a href="#">TPSA</a>        | 3.238   |
| natoms                      | 22.0    |
| MW                          | 291.438 |
| nON                         | 1       |
| nOHNH                       | 0       |
| <a href="#">nviolations</a> | 1       |
| nrotb                       | 4       |
| <a href="#">volume</a>      | 306.731 |

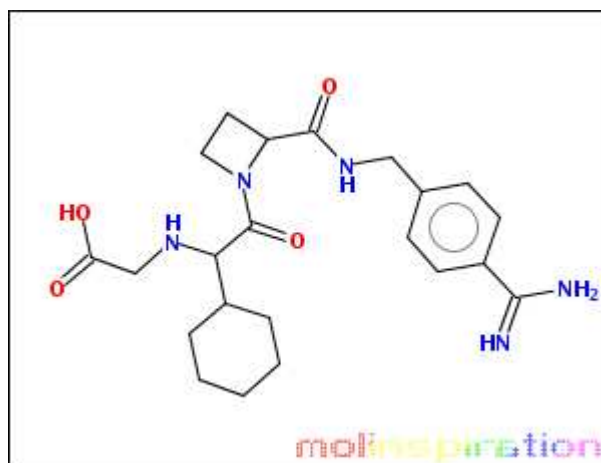


[Molinspiration bioactivity score](#)  
v2011.06 **NEW**

|                         |      |
|-------------------------|------|
| GPCR ligand             | 0.29 |
| Ion channel modulator   | 0.37 |
| Kinase inhibitor        | 0.10 |
| Nuclear receptor ligand | 0.44 |
| Protease inhibitor      | 0.19 |
| Enzyme inhibitor        | 0.68 |

**Figure 33.** Exemple des résultats de calcul « molinspiration » pour le Terbinafine chlorhydrate.

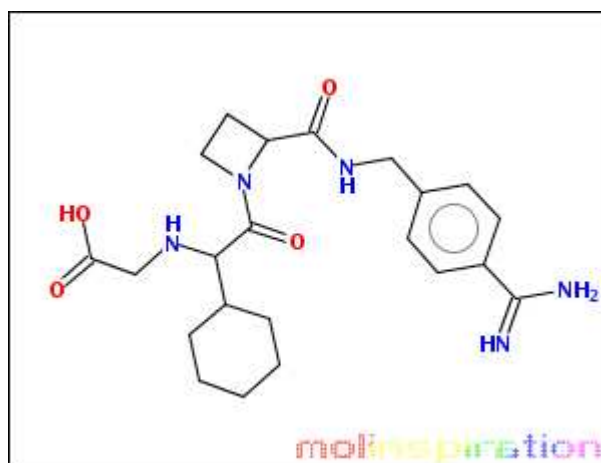
miSMILES NC(=N)c3ccc(CNC(=O)C1CCN1C(=O)C(NCC(O)=O)C2CCCCC2)cc3



[Molinspiration property engine](#)

v2013.09

|                        |          |
|------------------------|----------|
| <a href="#">miLogP</a> | -0.933   |
| <a href="#">TPSA</a>   | 148.608  |
| natoms                 | 31.0     |
| MW                     | 429.521  |
| nON                    | 9        |
| <b>nOHNH</b>           | <b>6</b> |
| <b>nviolations</b>     | <b>1</b> |
| nrotb                  | 9        |
| <a href="#">volume</a> | 400.203  |



[Molinspiration bioactivity score](#)

v2011.06

|                              |       |
|------------------------------|-------|
| <b>GPCR ligand</b>           | 0.72  |
| <b>Ion channel modulator</b> | 0.41  |
| Kinase inhibitor             | 0.13  |
| Nuclear receptor ligand      | -0.09 |
| <b>Protease inhibitor</b>    | 1.28  |
| <b>Enzyme inhibitor</b>      | 0.42  |

**Figure 34.** Exemple des résultats de calcul « molinspiration » pour le Malagatran.

# Résultats et discussion

# **CHAPITRE 1**

**Résultats de synthèse organique  
des dérivés calixarènes sulfoniques**

**2a, 2b, 3a, 3b**

### 1. caractérisation du produit de départ :

Le spectre RMN<sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>) de ce produit montre un grand pic correspondant aux protons du *t*-Bu résonnant à 1.29 ppm, et les deux signaux des protons du groupement –CH<sub>2</sub>– sous forme de doublet, l'un à 4.28 ppm et l'autre à 3.56 ppm avec une constante de couplage  $J_{\text{gémigné}}=1.2$  Hz. Les protons du cycle aromatique apparaissent à 7.22 ppm alors que le proton du groupement OH qui résonne à 9.66 ppm (tableau 5, figure 35).

Le spectre I.R (pastille de KBr) permet d'observer les bandes d'absorption à 3238 cm<sup>-1</sup> (OH), 2958 cm<sup>-1</sup> (*t*-Bu), 2870 cm<sup>-1</sup> (-CH- noyau aromatique), 1487 cm<sup>-1</sup> (cycle aromatique) et 1203 cm<sup>-1</sup> (-C-O) (figure 36).

**Tableau 5 :** Données RMN<sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>) du produit **1a**.

| Groupement             | Nombre de protons | Type de signal                    | Déplacement chimique $\delta$ (ppm) |
|------------------------|-------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| Ar-OH                  | 8                 | s                                 | 9.66                                |
| H-Ar                   | 16                | s                                 | 7.22                                |
| Ar-CH <sub>2</sub> -Ar | 8                 | d<br>$J_{\text{gémigné}}= 1.2$ Hz | 4.28                                |
| Ar-CH <sub>2</sub> -Ar | 8                 | d<br>$J_{\text{gémigné}}= 1.2$ Hz | 3.56                                |
| <i>t</i> -Bu           | 72                | s                                 | 1.29                                |

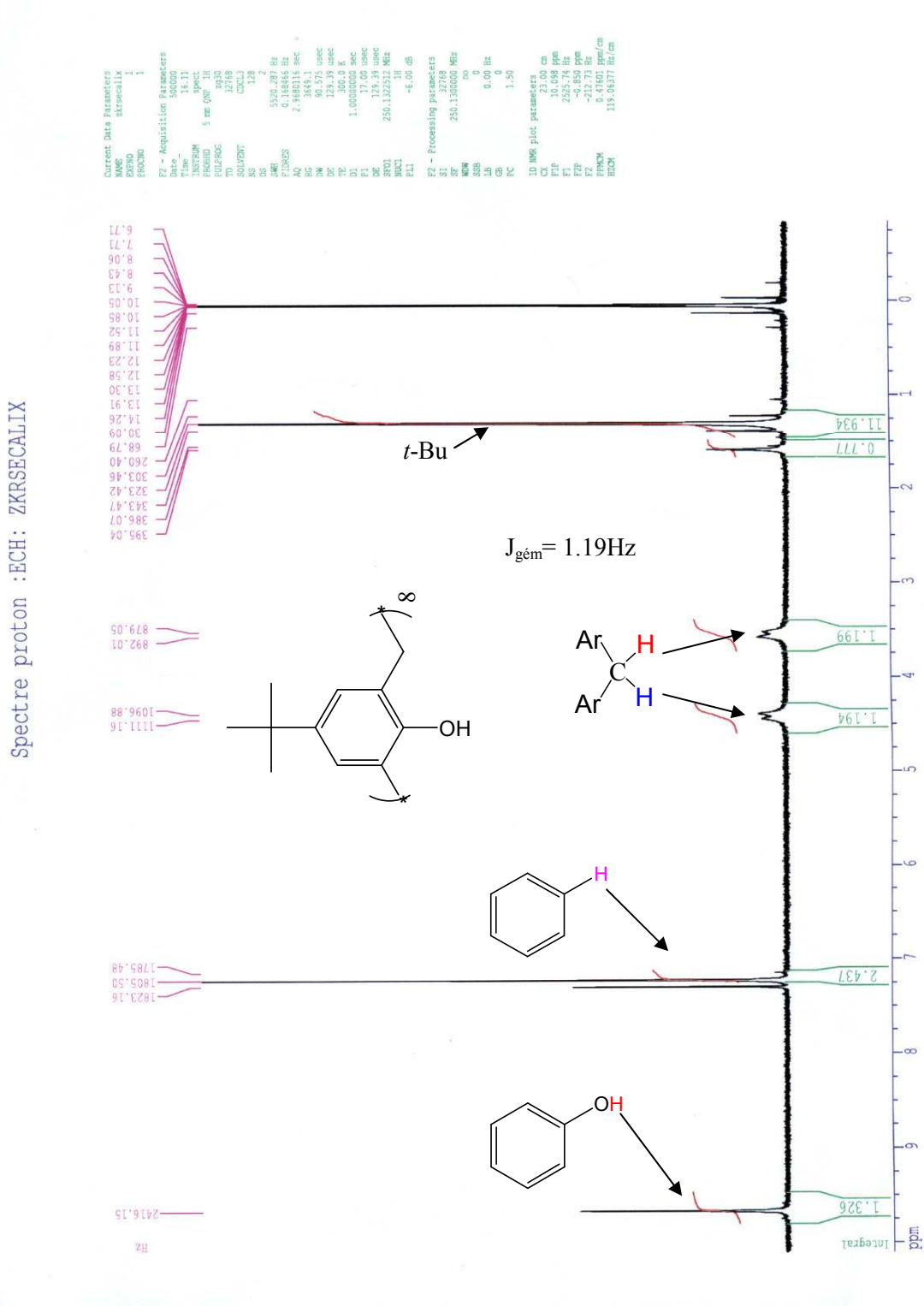


Figure 35. Spectre RMN<sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>) du calixarène 1a.

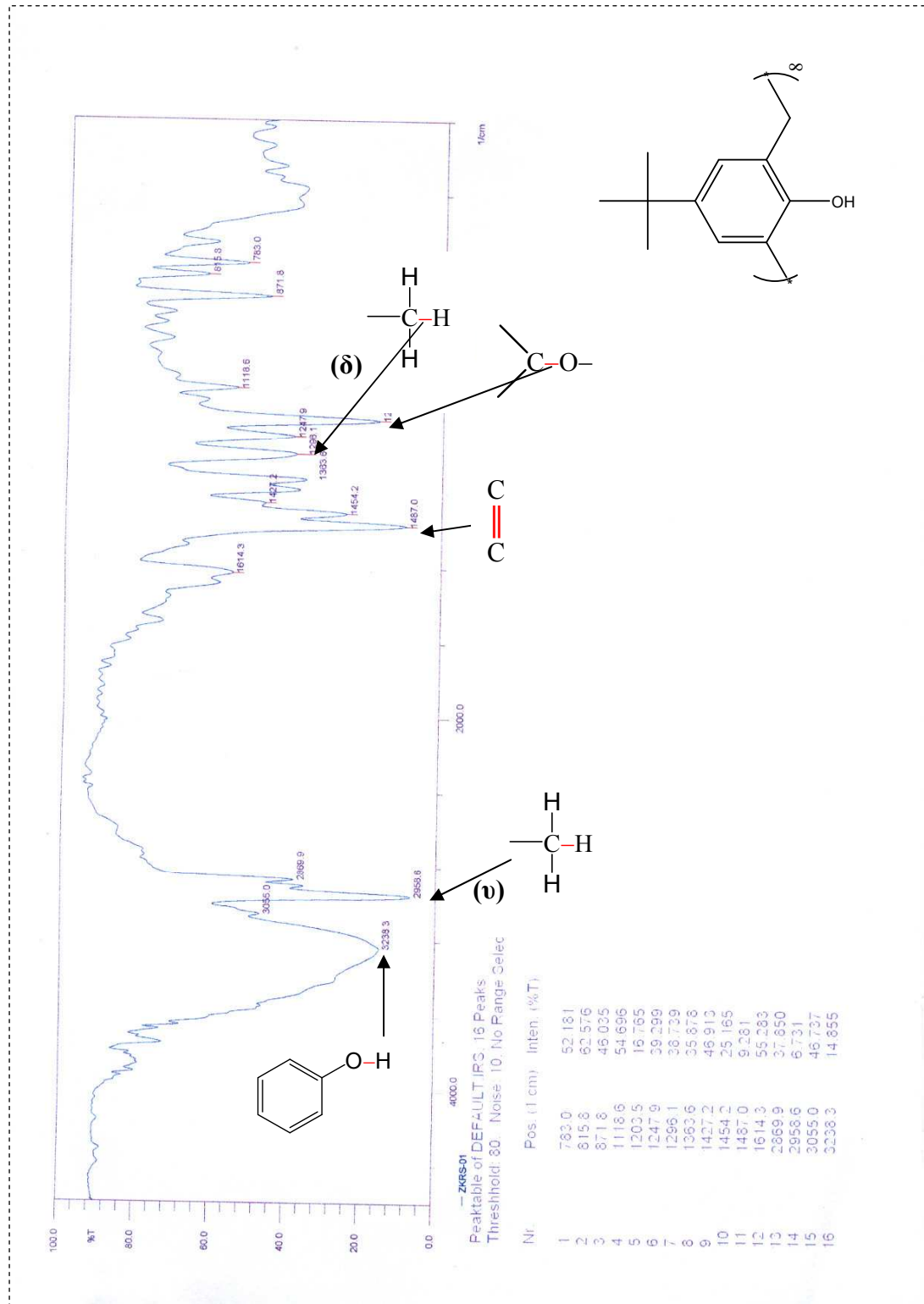


Figure 36. Spectre IR (KBr) du calixarène 1a.

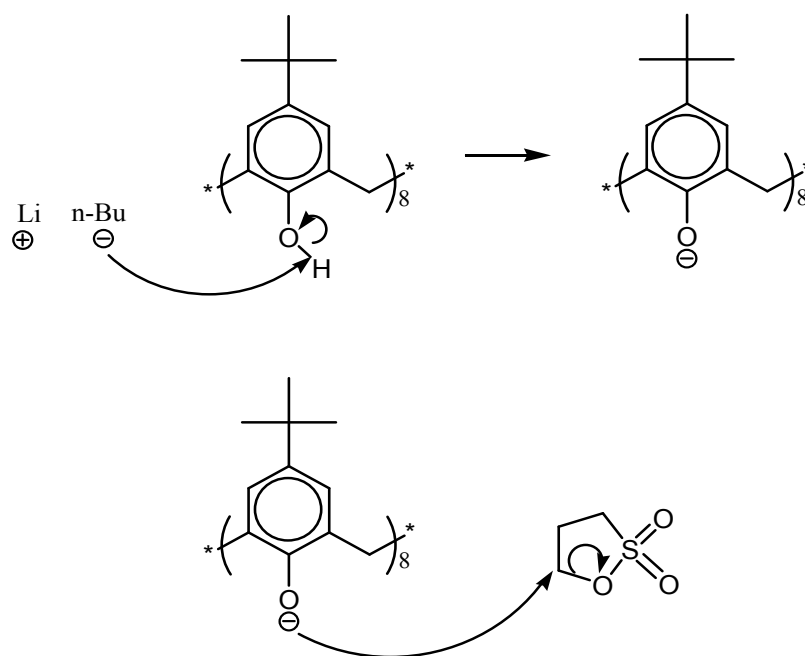


## 2. Synthèse de l'acide 5,11,17,23,29,35,41,47-octa-tert-butyl-49,50,51,52,53,54,55,56-octakis-calix[8]arène propyl-3-sulfonique (2a):

Le n-BuLi est une base réactive utilisée dans de nombreuses réactions en synthèse, en plus du fait qu'elle ne présente pas d'encombrement stérique.

Choix du solvant : à cause de la faible solubilité du calix[8]arène, le choix du solvant de réaction est très limité, tous les essais ont montré que seul le DMSO permet à la réaction d'avoir lieu dans de bonnes conditions.

Le mécanisme de la réaction est basé sur l'élimination de l'hydrogène de l'hydroxyle et la fixation du 1,3-sultone (schéma 20).



**Schéma 20.** Mécanisme de la réaction.

- Le produit se présente sous forme de solide blanc ( $m = 1.74$  gr, Rdt. = 98 %,  $T_{\text{fusion}} > 300^{\circ}\text{C}$ ).
- La spectrométrie de masse ES/MS a permis d'observer l'ion pseudomoléculaire  $[\text{M}+\text{H}]^+$  à  $m/z = 2273.8648$  correspondant à la formule brute  $\text{C}_{112}\text{H}_{160}\text{O}_{32}\text{S}_8$ .
- L'analyse élémentaire a donné les résultats suivants, C : 59.01; H : 7.00 ; O : 22.33.  
Calculés:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 2273.8658$  ; C : 59.13%; H : 7.09%; O : 22.50%.  
Trouvés :  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 2273.8648$  ; C : 59.01%; H : 7.00%; O : 22.33%.

Le spectre RMN<sup>1</sup>H, enregistré dans le DMSO-d<sub>6</sub> à 300 MHz, permet d'observer de nouveaux signaux des groupements O-CH<sub>2</sub> à 3.73 ppm, -CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub> à 2.72 ppm, C-CH<sub>2</sub>-C à 2.06 ppm et Ar-CH<sub>2</sub>-Ar à 3.94 ppm, en plus des signaux des protons aromatiques résonant à 6,81 ppm et du tertiobutyle à 0.92 ppm (tableau 6, figure 37). Le signal de H<sub>2</sub>O apparaissant à 3.38 ppm est dû à l'hygroscopie du produit.

**Tableau 6 :** Données RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) du produit **2a**.

| Groupement                        | Nombre de protons | Type de signal | Déplacement chimique $\delta$ (ppm) |
|-----------------------------------|-------------------|----------------|-------------------------------------|
| H-Ar                              | 16 (2×8)          | s              | 6.81                                |
| Ar-CH <sub>2</sub> -Ar            | 16 (2×8)          | s              | 3.94                                |
| -CH <sub>2</sub> -O               | 16 (2×8)          | m              | 3.73                                |
| -CH <sub>2</sub> -SO <sub>3</sub> | 16 (2×8)          | m              | 2.72                                |
| C-CH <sub>2</sub> -C              | 16 (2×8)          | m              | 2.06                                |
| t-Bu                              | 72 (9×8)          | s              | 0.92                                |

- Le spectre I.R (KBr) permet d'observer une bande à 1057 cm<sup>-1</sup> correspondant à l'absorption du groupement (SO<sub>2</sub>) en plus des bandes d'absorption à 3423 cm<sup>-1</sup> (OH), 2958 cm<sup>-1</sup> ( $\delta$  t-Bu), 2872 cm<sup>-1</sup> (-CH- noyau aromatique), 1645 cm<sup>-1</sup> (Ar-), 1477 cm<sup>-1</sup> ( $\sigma$  t-Bu), 1421 cm<sup>-1</sup> (Ar-CH<sub>2</sub>), 1193 cm<sup>-1</sup> (-CH<sub>2</sub>-O) (figure 38).

Ces données permettent de confirmer la formation du produit **2a**.

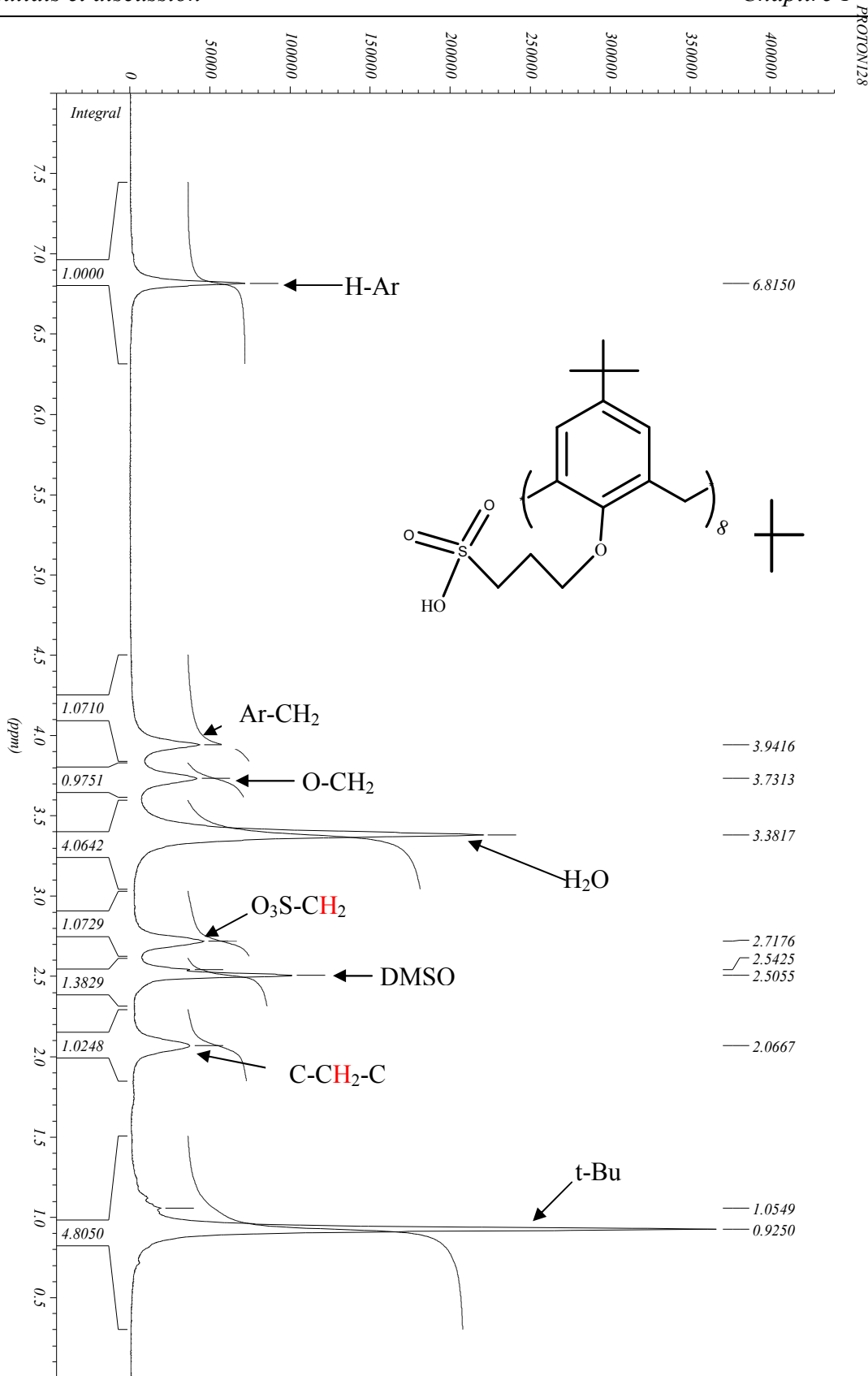


Figure 37. Spectre RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) du calixarène **2a**.

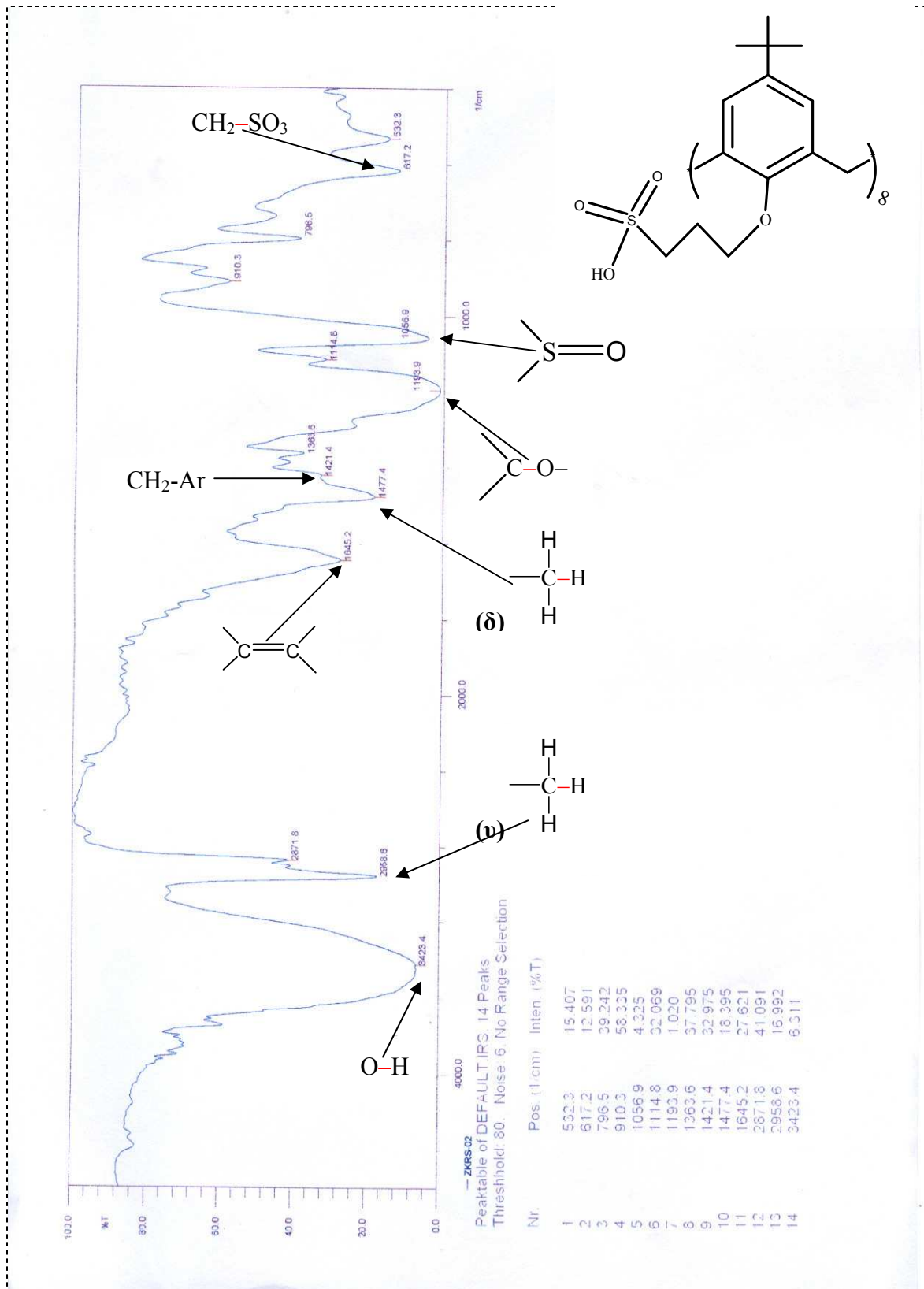


Figure 38. Spectre IR (KBr) du calixarène 2a.

### 3. Synthèse de l'acide 49,50,51,52,53,54,55,56-octakis-calix[8]arène propyl-3-sulfonique (**2b**):

- Le produit se présente sous forme de solide jaune foncé ( $m = 1.05$  gr, Rdt. = 95 %,  $T_{\text{fusion}} > 300^{\circ}\text{C}$ ).
- La spectrométrie de masse ES/MS a permis d'observer l'ion pseudomoléculaire  $[\text{M}]^+$  à  $m/z = 1824.3650$  correspondant à la formule brute  $\text{C}_{80}\text{H}_{96}\text{O}_{32}\text{S}_8$ .
- L'analyse élémentaire a donné les résultats suivants, C : 52.40 ; H : 5.17 ; O : 27.89.  
Calculés:  $[\text{M}]^+ = 1824.3650$  ; C : 52.62% ; H : 5.30% ; O : 28.04%.  
Trouvés :  $[\text{M}]^+ = 1824.3625$  ; C : 52.40% ; H : 5.17% ; O : 27.89%.
- Le spectre RMN<sup>1</sup>H du produit obtenu **2b**, enregistré dans  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$  à 300 MHz, montre la présence d'un multiplet à 2.08 ppm correspondant à C-CH<sub>2</sub>-C, d'un multiplet à 2.66 ppm attribué à CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>, et des signaux à 3.87 ppm, 3.95 ppm et 6.78 ppm correspondant respectivement à CH<sub>2</sub>-O, Ar-CH<sub>2</sub>-Ar et à la résonance des trois protons aromatiques (tableau 7, figure 39).

**Tableau 7** : Données RMN<sup>1</sup>H (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ ) du produit **2b**.

| Groupement                        | Nombre de protons | Type de signal | Déplacement chimique $\delta$ (ppm) |
|-----------------------------------|-------------------|----------------|-------------------------------------|
| H-Ar                              | 24 (3×8)          | s              | 6.78                                |
| Ar-CH <sub>2</sub> -Ar            | 16 (2×8)          | s              | 3.95                                |
| -CH <sub>2</sub> -O               | 16 (2×8)          | m              | 3.87                                |
| -CH <sub>2</sub> -SO <sub>3</sub> | 16 (2×8)          | m              | 2.66                                |
| C-CH <sub>2</sub> -C              | 16 (2×8)          | m              | 2.08                                |

- La formation du produit **2b** est confirmée par le spectre I.R. qui permet d'observer une nouvelle bande à  $1051\text{ cm}^{-1}$ , correspondant à l'absorption du groupement (SO<sub>2</sub>), en plus des bandes à  $3207\text{ cm}^{-1}$  (-O-H),  $2935\text{ cm}^{-1}$  (-CH<sub>2</sub>-),  $2877\text{ cm}^{-1}$  (-CH- noyau aromatique),  $1647\text{ cm}^{-1}$  (Ar-),  $1448\text{ cm}^{-1}$  (Ar-CH<sub>2</sub>-Ar),  $1186\text{ cm}^{-1}$  (-CH<sub>2</sub>-O-), (figure 40).

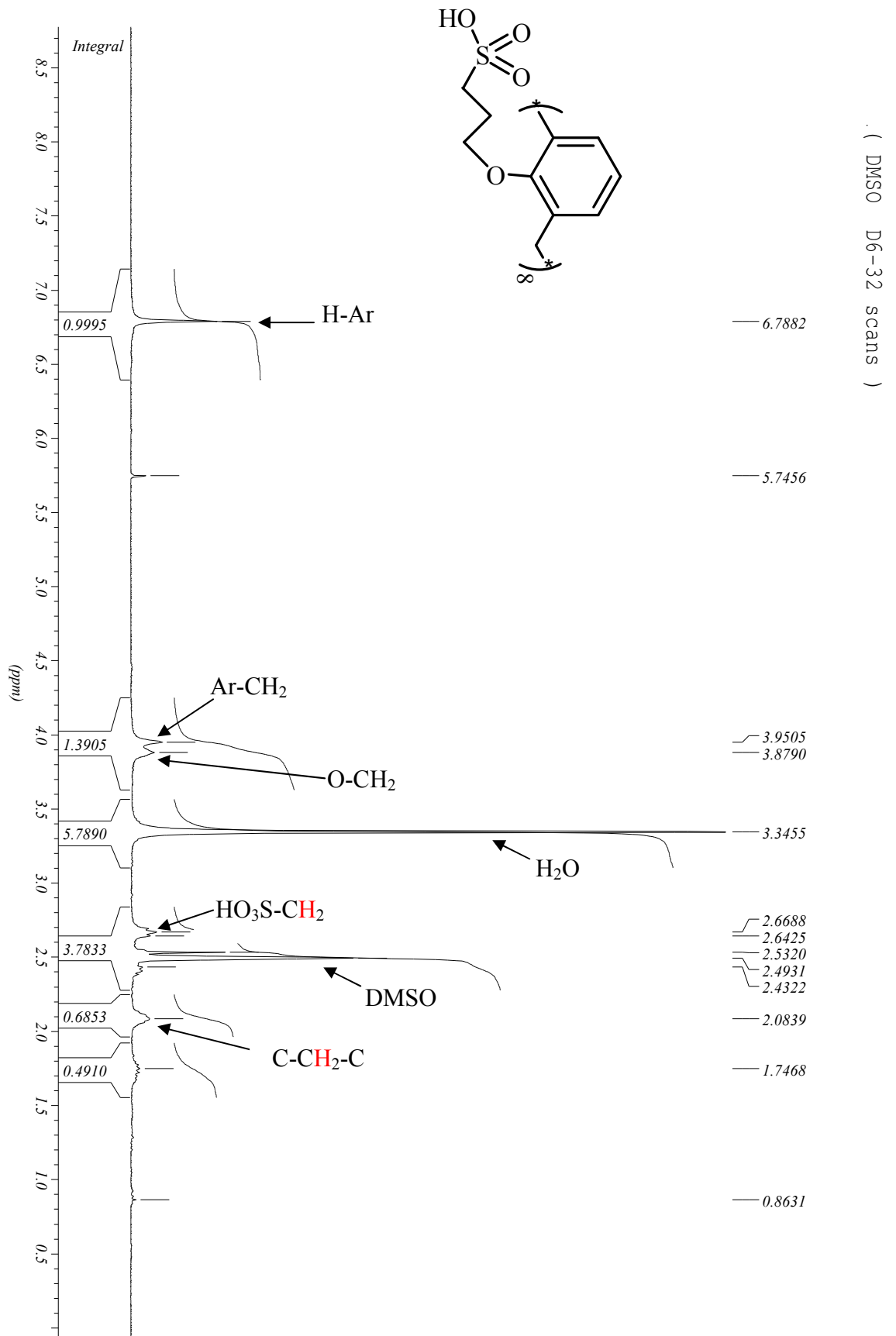


Figure 39. Spectre RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) du calixarène **2b**.

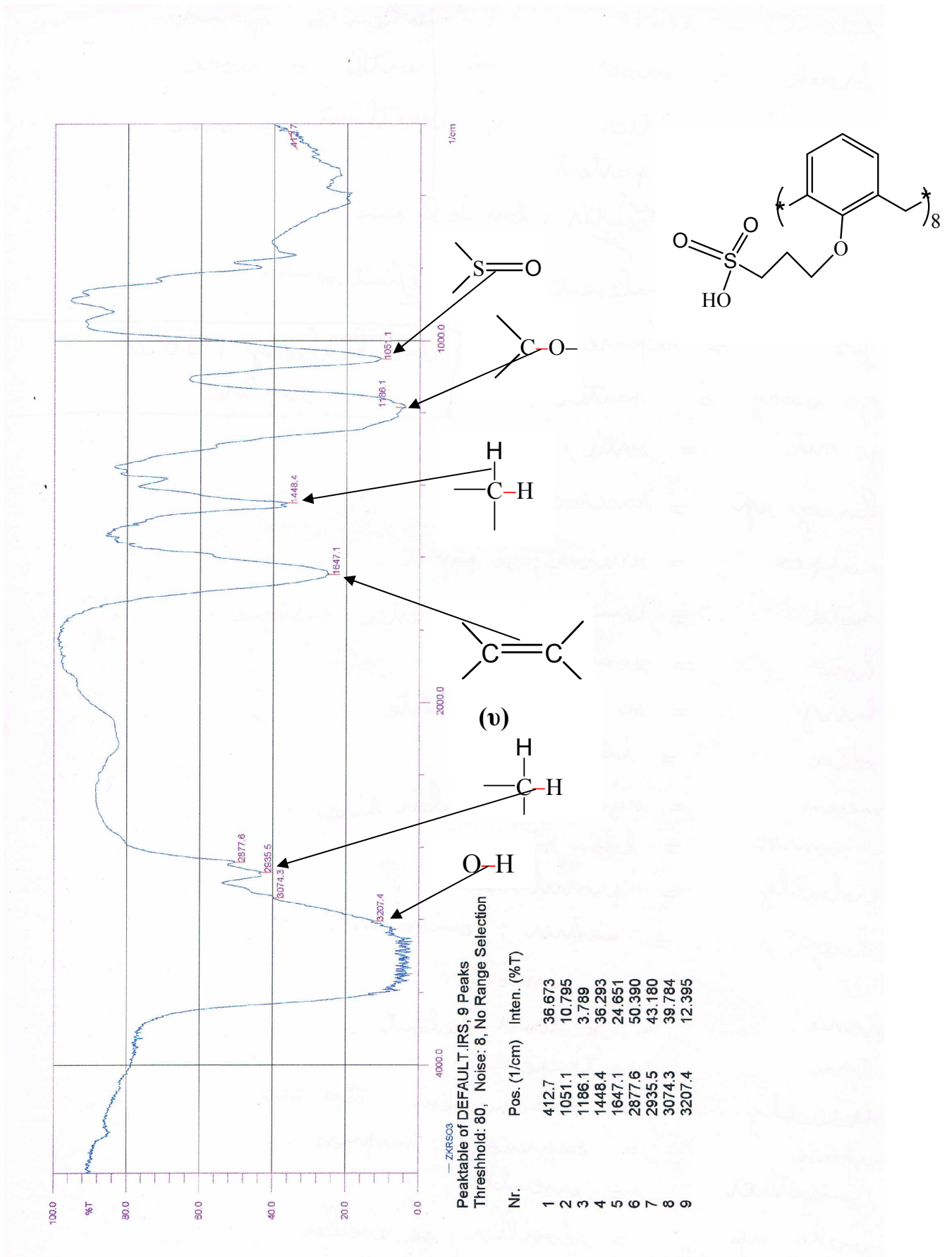


Figure 40. Spectre IR (KBr) du calixarène 2b.

#### 4. Synthèse de l'acide 5,11,17,23,29,35,41,47-octa-tert-butyl-49,50,51,52,53,54,55,56-octakis-calix[8]arène butyl-4-sulfonique (**3a**) :

- Le produit se présente sous forme de solide marron clair (m = 1.61 gr, Rdt. = 86 %,  $T_{\text{fusion}} > 300^{\circ}\text{C}$ ).
- La spectrométrie de masse ES/MS a permis d'observer l'ion pseudomoléculaire  $[\text{M}+\text{H}]^+$  à  $m/z = 2385.9910$  correspondant à la formule brute  $\text{C}_{120}\text{H}_{176}\text{O}_{32}\text{S}_8$ .
- L'analyse élémentaire a donné les résultats suivants, C : 60.27; H : 7.21 ; O : 21.36.  
Calculés:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 2385.9910$  ; C : 60.38%; H : 7.43%; O : 21.45%.  
Trouvés :  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 2385.9920$  ; C : 60.27%; H : 7.21%; O : 21.36%.
- Le spectre RMN<sup>1</sup>H du produit obtenu **3a**, enregistré dans  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$  à 300 MHz, montre l'apparition d'un grand pic à 0,93 ppm correspondant à la résonance de t-Bu, un multiplet à 1,75 ppm correspondant à la résonance de C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C, un multiplet à 2,54 ppm attribué à -CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub> et des signaux à 3.61, 3.93 et 6.83 ppm correspondant respectivement à -CH<sub>2</sub>-O, Ar-CH<sub>2</sub>-Ar et aux deux protons aromatiques (tableau 8, figure 41).

**Tableau 8** : Données RMN<sup>1</sup>H (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ ) du produit **3a**.

| Groupement                           | Nombre de protons | Type de signal | Déplacement chimique $\delta$ (ppm) |
|--------------------------------------|-------------------|----------------|-------------------------------------|
| H-Ar                                 | 24 (3×8)          | s              | 6.83                                |
| Ar-CH <sub>2</sub> -Ar               | 16 (2×8)          | s              | 3.93                                |
| -CH <sub>2</sub> -O                  | 16 (2×8)          | m              | 3.61                                |
| -CH <sub>2</sub> -SO <sub>3</sub>    | 16 (2×8)          | m              | 2.54                                |
| -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C | 32 (4×8)          | m              | 1.75                                |
| t-Bu                                 | 72 (9×8)          | s              | 0.93                                |

- La formation du produit **3a** est confirmée par le spectre I.R, qui permet d'observer la bande à  $1053\text{ cm}^{-1}$  correspondant à l'absorption du groupement SO<sub>2</sub>, en plus des bandes à  $3247\text{ cm}^{-1}$  (OH),  $2869\text{ cm}^{-1}$  (t-Bu),  $1639\text{ cm}^{-1}$  (Ar-),  $1458\text{ cm}^{-1}$  (Ar-CH<sub>2</sub>-Ar),  $1184\text{ cm}^{-1}$  (CH<sub>2</sub>-O) (figure 42).



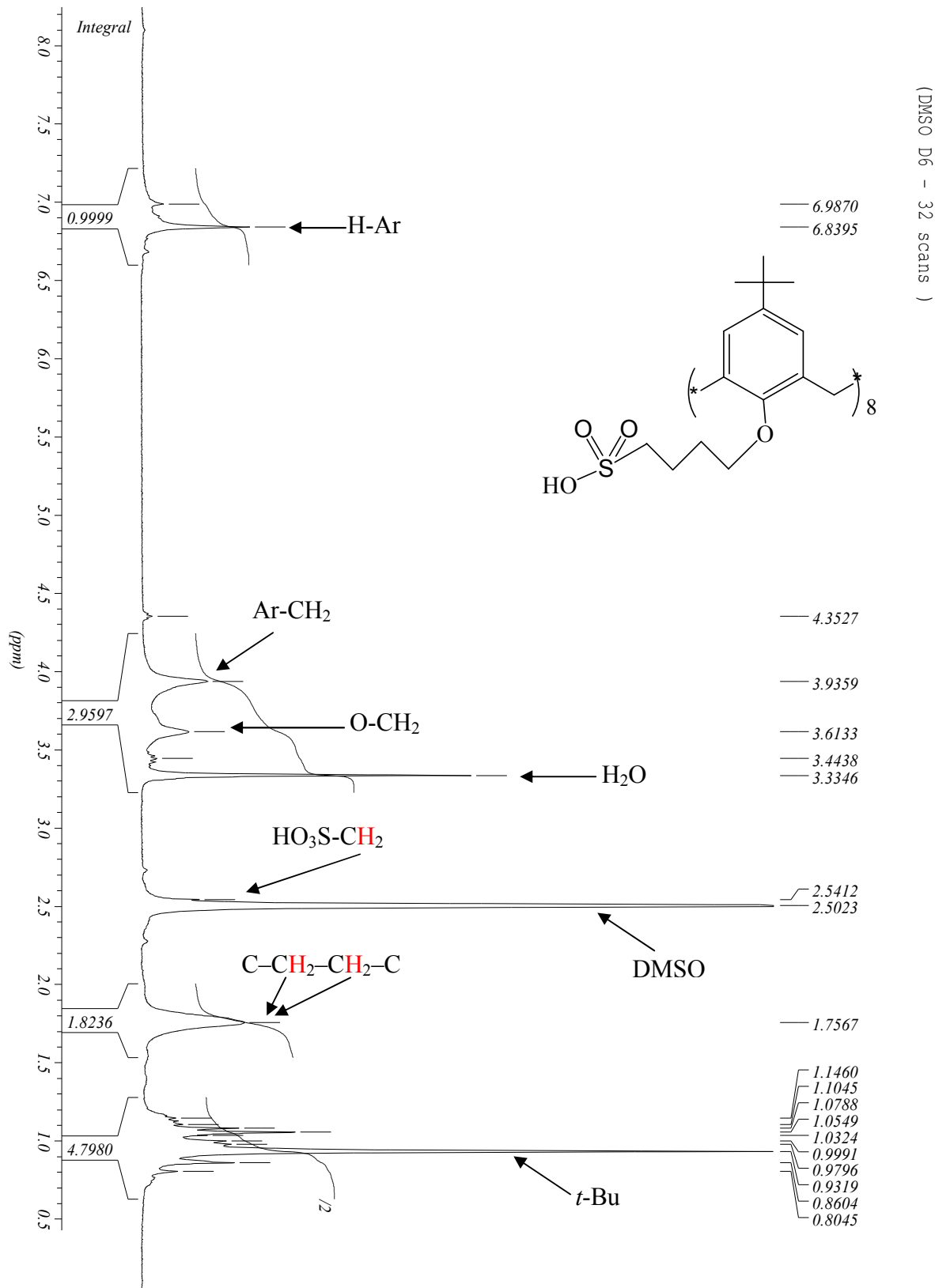


Figure 41. Spectre RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) du calixarène **3a**.

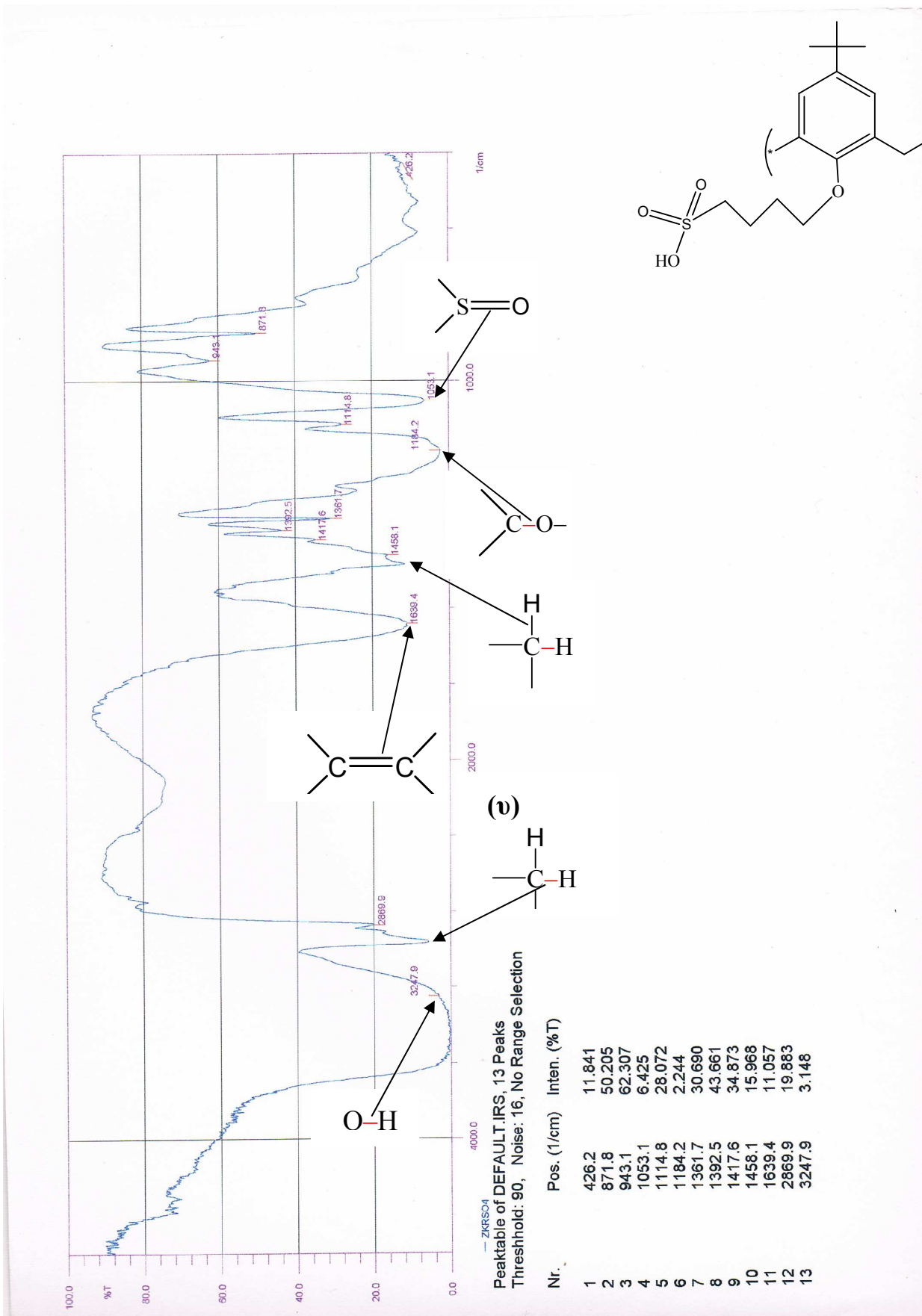


Figure 42. Spectre IR (KBr) du calixarène 3a.

### 5. Synthèse de l'acide 49,50,51,52,53,54,55,56-octakis-calix[8]arène butyl-4-sulfonique (**3b**) :

- Le produit se présente sous forme de solide jaune ( $m = 1.16$  gr, Rdt. = 98 %,  $T_{\text{fusion}} > 300^\circ\text{C}$ ).
- La spectrométrie de masse ES/MS a permis d'observer l'ion pseudomoléculaire  $[\text{M}+\text{H}]^+$  à  $m/z = 1937.4923$  correspondant à la formule brute  $\text{C}_{88}\text{H}_{112}\text{O}_{32}\text{S}_8$ .
- L'analyse élémentaire a donné les résultats suivants, C : 54.39; H : 5.71 ; O : 26.25.  
Calculés:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1937.4902$  ; C : 54.53%; H : 5.82%; O : 26.41%.  
Trouvés:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1937.4923$  ; C : 54.39%; H : 5.71%; O : 26.25%.
- Le spectre RMN<sup>1</sup>H du produit **3b**, enregistré dans  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$  à 300 MHz, permet d'observer un multiplet à 1.77 ppm attribué à la résonance de  $\text{C}-\underline{\text{CH}_2}-\underline{\text{CH}_2}-\text{C}$ , un multiplet à 2.39 ppm correspondant à  $-\underline{\text{CH}_2}-\text{SO}_3$  et des signaux à 3.75, 3.96 et 6.79 ppm attribués respectivement à  $\underline{\text{CH}_2}-\text{O}$ ,  $\text{Ar}-\underline{\text{CH}_2}-\text{Ar}$  et aux trois protons aromatiques (tableau 9, figure 43).

**Tableau 9** : Données RMN<sup>1</sup>H (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ ) du produit **3b**.

| Groupement                            | Nombre de protons | Type de signal | Déplacement chimique $\delta$ (ppm) |
|---------------------------------------|-------------------|----------------|-------------------------------------|
| H-Ar                                  | 24 (3×8)          | s              | 6.79                                |
| Ar-CH <sub>2</sub> -Ar                | 16 (2×8)          | s              | 3.96                                |
| -CH <sub>2</sub> -O                   | 16 (2×8)          | m              | 3.75                                |
| -CH <sub>2</sub> -SO <sub>3</sub>     | 16 (2×8)          | m              | 2.39                                |
| C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C | 32 (4×8)          | m              | 1.77                                |

- Le spectre I.R permet d'observer la bande à  $1063\text{ cm}^{-1}$  correspondant à l'absorption du groupement  $\text{SO}_2$ , en plus des bandes à  $3224\text{ cm}^{-1}$  (OH),  $2920\text{ cm}^{-1}$  (t-Bu),  $1443\text{ cm}^{-1}$  (Ar-),  $1183\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{CH}_2-\text{O}$ ) (figure 44).

Ces données permettent de confirmer la formation du produit **3b**.

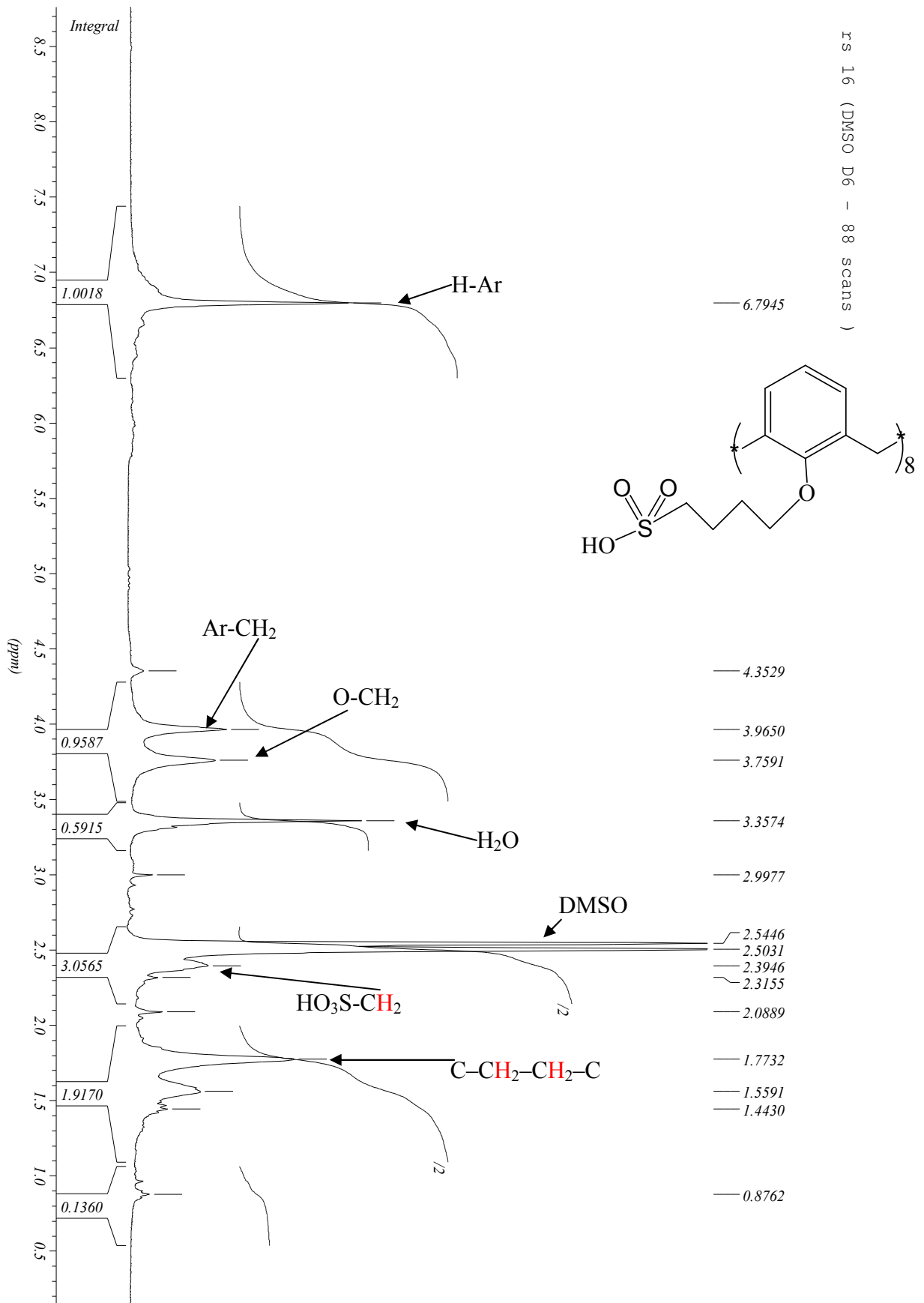


Figure 43. Spectre RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) du calixarène **3b**.

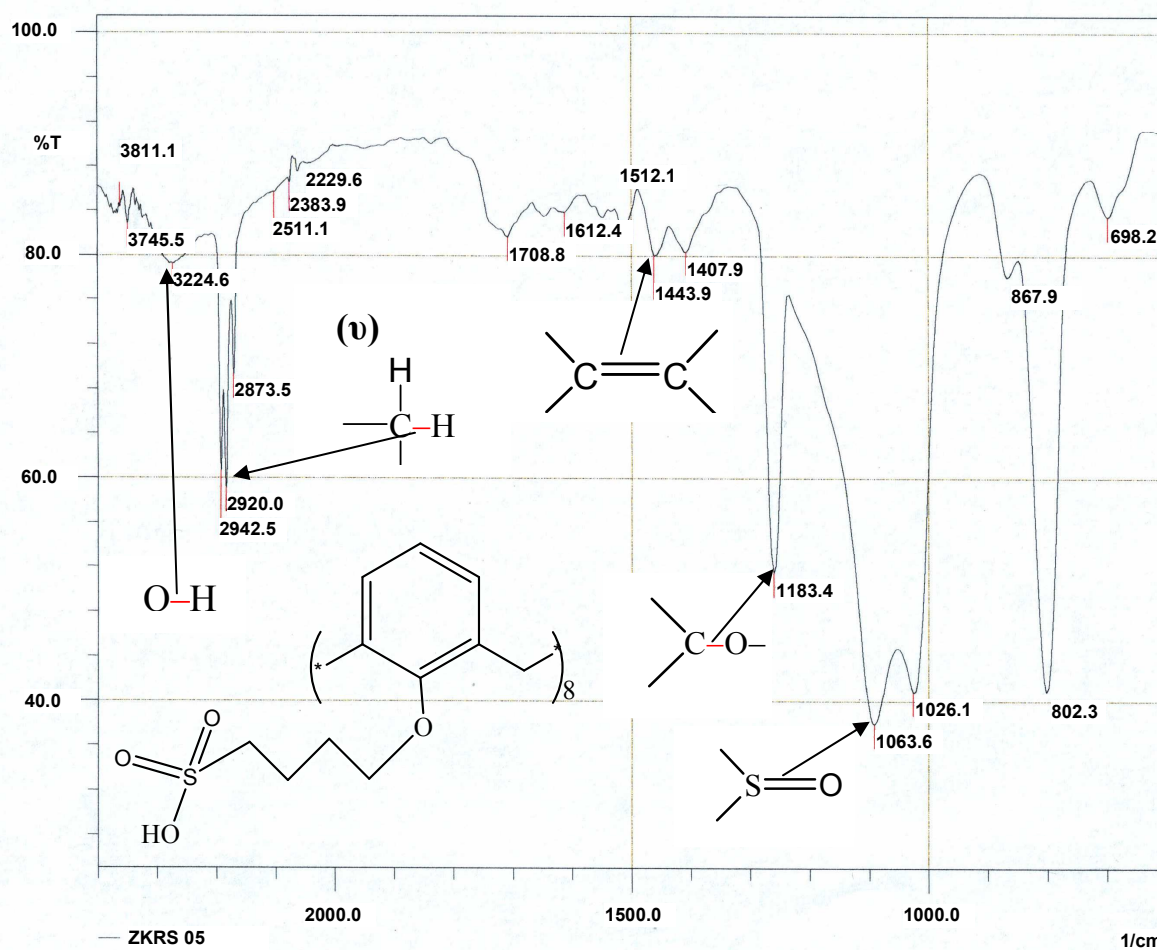


Figure 44. Spectre IR (KBr) du calixarène **3b**.

**Conclusion :**

Dans ce travail, nous avons réalisé des réactions de substitution nucléophile sur les calix[8]arènes, en présence d'une base forte (n-butyllithium) et de groupement 1,3-triméthylène sultone ou 1,4-tétraméthylène sultone, conduisant aux acides calix[8]arènes sulfoniques correspondants (inédits) :

- L'acide 5,11,17,23,29,35,41,47-octa-tert-butyl-49,50,51,52,53,54,55,56-octakis-calix[8]arène propyl-3-sulfonique (**2a**).
- L'acide 49,50,51,52,53,54,55,56-octakis-calix[8]arène propyl-3-sulfonique (**2b**).
- L'acide 5,11,17,23,29,35,41,47-octa-tert-butyl-49,50,51,52,53,54,55,56-octakis-calix[8]arène butyl-4-sulfonique (**3a**).
- L'acide 49,50,51,52,53,54,55,56-octakis-calix[8]arène butyl-4-sulfonique (**3b**).

## **CHAPITRE 2**

Résultats et discussion des travaux  
d'activités anticorrosive et  
anticoagulante des calixarènes  
synthétisés

## 1. Activité anticorrosive :

### 1. 1. Mesure de perte de masse :

Les vitesses de corrosion ( $W$ ) de l'acier étudié et  $E_w$  (%), pour des concentrations différentes des inhibiteurs, sont présentées dans le tableau 10. La fraction de la surface recouverte  $\theta$  est aussi donnée.

Avant de discuter les résultats, il faut préciser que la valeur du pH est susceptible de modifier la forme chimique de l'espèce inhibitrice, en plus des interactions électrostatiques avec la surface de l'acier.

Notons que les calixarènes (**2a**, **2b**, **3a**, **3b**) ont donné des résultats très satisfaisants pour l'acier dans le milieu corrosif, il est évident que ces résultats montrent que les composés testés inhibent la corrosion de l'acier doux dans la solution HCl 1M pour toutes les concentrations utilisées dans cette étude, et la vitesse de corrosion a diminué avec la croissance de concentration additive à 308 °K.  $E_w$ (%) a atteint 98.2% pour  $10^{-3}$  M (**3b**).

On remarque que l'ajout des calixarènes à la concentration  $10^{-3}$ M inhibe le phénomène de la corrosion de l'acier. La concentration de l'inhibiteur est d'autant plus importante que l'efficacité d'inhibition est plus élevée.

On signale que la vitesse de corrosion de l'acier, dans le milieu témoin, atteint 9 mg/h.cm<sup>2</sup> et devient 0,01 mg/h.cm<sup>2</sup>, en présence de calixarène **3b** à  $10^{-3}$  M. L'efficacité inhibitrice calculée, dans ce cas, est de l'ordre de 98.2%. Pour une concentration de  $5 \cdot 10^{-4}$ M, on remarque un effet protecteur très important qui atteint 97%.

Donc, nous déduisons que le composé **3b** possède une activité inhibitrice meilleure que celle de l'acier doux et cette inhibition  $E_w$  (%) comparée aux autres calixarènes est selon l'ordre suivant : **3b** > **3a** > **2b** > **2a**. Cette différence d'action inhibitrice peut être expliquée par l'effet de longueur de la chaîne et par la longueur et la nature de la chaîne carbonique, reliée au cycle aromatique. L'augmentation de l'efficacité d'inhibition pourrait être due à l'effet d'induction des groupements méthyle, éthyle et *t*-Bu.

Touhami *et al.* (Touhami *et al.* 2000) ont étudié l'effet, sur l'inhibition, de la longueur de la chaîne entre deux cycles de pyrazole. Leurs résultats sont en accord avec la plus grande efficacité d'inhibition, obtenue avec le calixarène **3b**. Pour bien comprendre le mécanisme d'inhibition par ces calixarènes, une étude détaillée de polarisation électrochimique a été menée.



**Tableau 10 :** Résultats de détermination de perte de masse de l'acier doux, à 308 °K dans HCl 1M avec des concentrations différentes des calixarènes (**2a**, **2b**, **3a**, **3b**).

| Inhibiteur   | Concentration (M)  | $W$ (mg/cm <sup>2</sup> h) | $E_w$ (%) | $\theta$ |
|--------------|--------------------|----------------------------|-----------|----------|
| <b>blanc</b> | HCl 1 M            | 9.00                       | -         | -        |
| <b>3b</b>    | $10^{-3}$          | 0.01                       | 98.20     | 0.98     |
|              | $5 \times 10^{-4}$ | 0.02                       | 97.55     | 0.97     |
|              | $10^{-4}$          | 1.83                       | 80.00     | 0.80     |
|              | $5 \times 10^{-5}$ | 2.88                       | 70.00     | 0.70     |
|              | $10^{-5}$          | 4.64                       | 49.00     | 0.49     |
|              | $10^{-6}$          | 6.62                       | 27.00     | 0.27     |
| <b>3a</b>    | $10^{-3}$          | 0.44                       | 95.14     | 0.95     |
|              | $5 \times 10^{-4}$ | 1.19                       | 86.80     | 0.87     |
|              | $10^{-4}$          | 3.22                       | 65.00     | 0.65     |
|              | $5 \times 10^{-5}$ | 3.31                       | 63.00     | 0.63     |
|              | $10^{-5}$          | 3.72                       | 59.00     | 0.59     |
|              | $10^{-6}$          | 3.70                       | 58.00     | 0.58     |
| <b>2b</b>    | $10^{-3}$          | 1.46                       | 84.00     | 0.84     |
|              | $5 \times 10^{-4}$ | 2.41                       | 74.00     | 0.74     |
|              | $10^{-4}$          | 4.25                       | 54.00     | 0.54     |
|              | $5 \times 10^{-5}$ | 5.87                       | 35.00     | 0.35     |
|              | $10^{-5}$          | 6.57                       | 27.00     | 0.27     |
|              | $10^{-6}$          | 7.10                       | 21.13     | 0.21     |
| <b>2a</b>    | $10^{-3}$          | 1.814                      | 80.00     | 0.80     |
|              | $5 \times 10^{-4}$ | 3.660                      | 60.00     | 0.60     |
|              | $10^{-4}$          | 4.262                      | 53.00     | 0.53     |
|              | $5 \times 10^{-5}$ | 5.256                      | 52.00     | 0.52     |
|              | $10^{-5}$          | 4.720                      | 48.00     | 0.48     |
|              | $10^{-6}$          | 5.860                      | 35.00     | 0.35     |

$W$  : La vitesse de corrosion relative au milieu témoin.

$E_w$ : L'efficacité.

$\theta$  : La fraction de la surface recouverte.

## 1. 2. Polarisation potentiodynamique :

La figure 45 représente les courbes de la polarisation cathodique et anodique de l'acier doux dans une solution blanche d'HCl 1M et en présence de différentes concentrations ( $10^{-3}$  à  $10^{-6}$  M) des inhibiteurs étudiés. Avec la croissance de concentration des composés organiques, les deux courants anodique et cathodique ont été inhibés. Ce résultat montre que l'addition d'inhibiteur réduit la dissolution anodique et gêne la réaction d'ionisation d'hydrogène.

Le tableau 11 donne les valeurs de potentiel de corrosion ( $E_{corr}$ ), la pente de Tafel ( $b_c$ ), le courant de corrosion ( $I_{corr}$ ), et l'efficacité d'inhibition ( $E_I$ ) pour la corrosion de l'acier doux dans HCl 1M, contenant des concentrations différentes des inhibiteurs.

**Tableau 11:** Paramètres de polarisation potentiodynamique pour la corrosion de l'acier du carbone dans HCl 1M avec des concentrations différentes des inhibiteurs **2a**, **2b**, **3a**, **3b**, à 308°K.

| inhibiteur   | Concentration (M) | $E_{corr}$ (mV) | $b_c$ (mV/dec) | $I_{corr}$ ( $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ ) | $E_I$ (%) |
|--------------|-------------------|-----------------|----------------|--|-----------|
| <b>Blanc</b> | HCl 1 M           | -478            | -152           | 0.57                                     | -         |
| <b>3b</b>    | $10^{-3}$         | -468            | -196           | 0.06                                     | 89.35     |
|              | $10^{-4}$         | -468            | -198           | 0.08                                     | 85.77     |
|              | $10^{-5}$         | -424            | -215           | 0.09                                     | 84.86     |
|              | $10^{-6}$         | -484            | -205           | 0.11                                     | 80.70     |
| <b>3a</b>    | $10^{-3}$         | -512            | -117           | 0.0374                                   | 93.44     |
|              | $10^{-4}$         | -514            | -127           | 0.1068                                   | 81.26     |
|              | $10^{-5}$         | -451            | -385           | 0.1474                                   | 74.14     |
|              | $10^{-6}$         | -507            | -206           | 0.177                                    | 69.95     |
| <b>2b</b>    | $10^{-3}$         | -502            | -151           | 0.06                                     | 89.01     |
|              | $10^{-4}$         | -484            | -166           | 0.07                                     | 86.79     |
|              | $10^{-5}$         | -485            | -195           | 0.15                                     | 74.01     |
|              | $10^{-6}$         | -506            | -200           | 0.45                                     | 21.40     |
| <b>2a</b>    | $10^{-3}$         | -493            | -233           | 0.34                                     | 40.61     |
|              | $10^{-4}$         | -511            | -210           | 0.40                                     | 30.52     |
|              | $10^{-5}$         | -506            | -200           | 0.45                                     | 21.40     |
|              | $10^{-6}$         | -504            | -183           | 0.53                                     | 6.49      |

$E_{corr}$  : Le Potentiel de corrosion.

$b_c$  : La pente de Tafel.

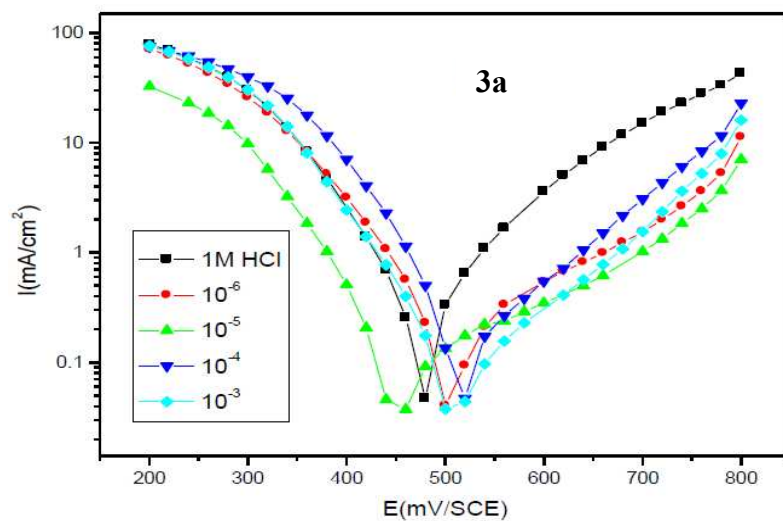
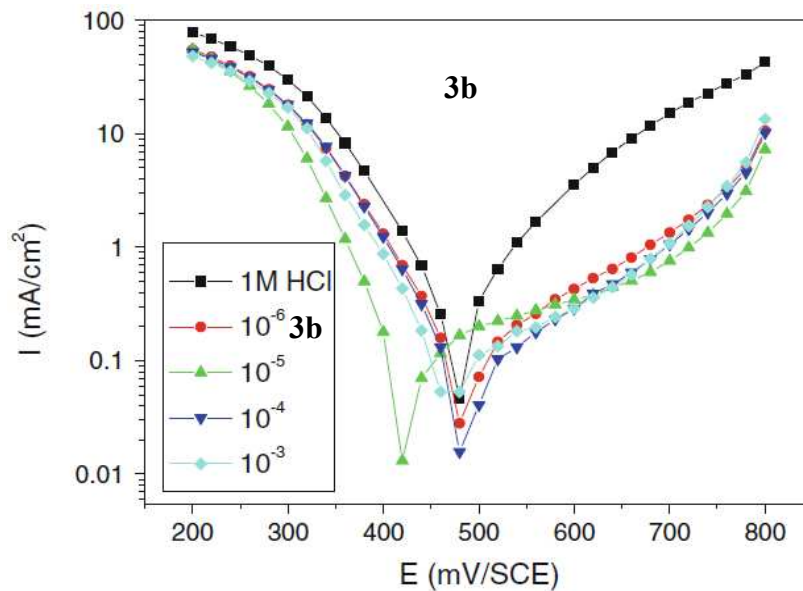
$I_{corr}$ : Le courant de corrosion relative au milieu témoin.

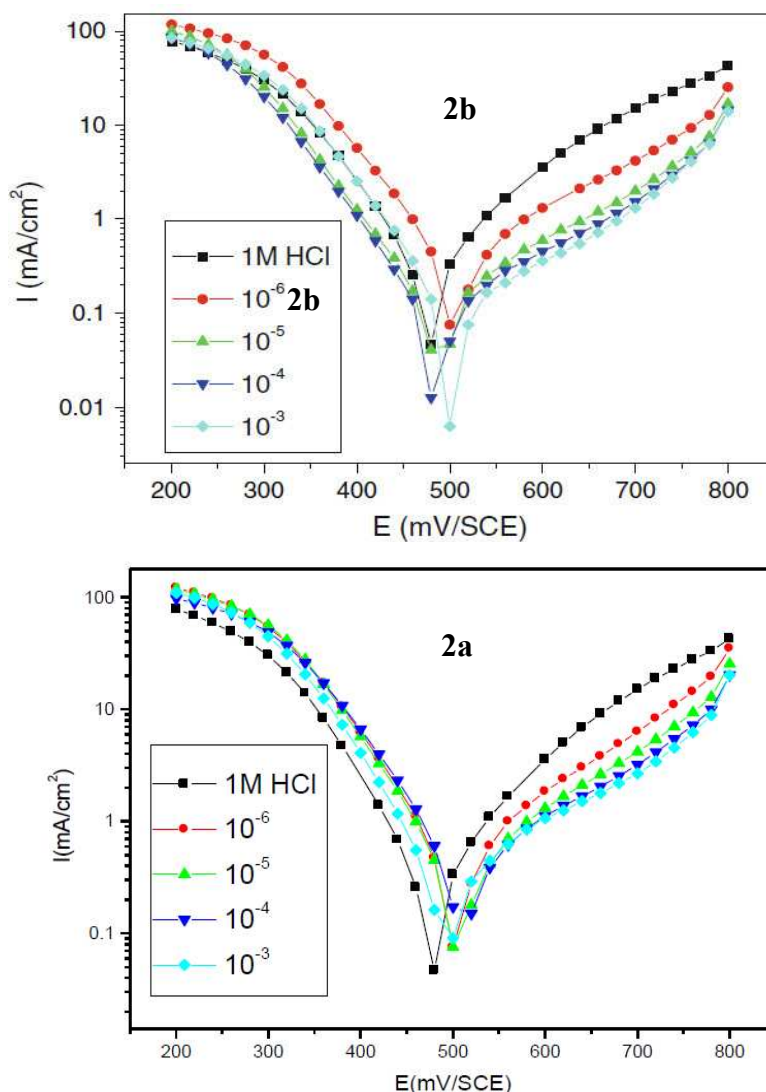
$E_I$ : L'efficacité.

L'efficacité d'inhibition ( $E_I$  (%)) a été obtenue par l'équation suivante :

$$E_I(\%) = 100 \times \left( 1 - \frac{I_{corr}}{I_{corr}^0} \right)$$

Où  $I_{corr}$  et  $I_{corr}^0$  sont les valeurs du courant de corrosion avec et sans inhibiteur, respectivement, déterminées par l'extrapolation des lignes cathodiques de Tafel au potentiel de la corrosion.





**Figure 45.** Courbes de polarisation pour l'acier du carbone dans HCl 1 M contenant des concentrations différentes des inhibiteurs étudiés (**2a**, **2b**, **3a**, **3b**) à 308 °K.

D'après le tableau 11, on peut conclure que :

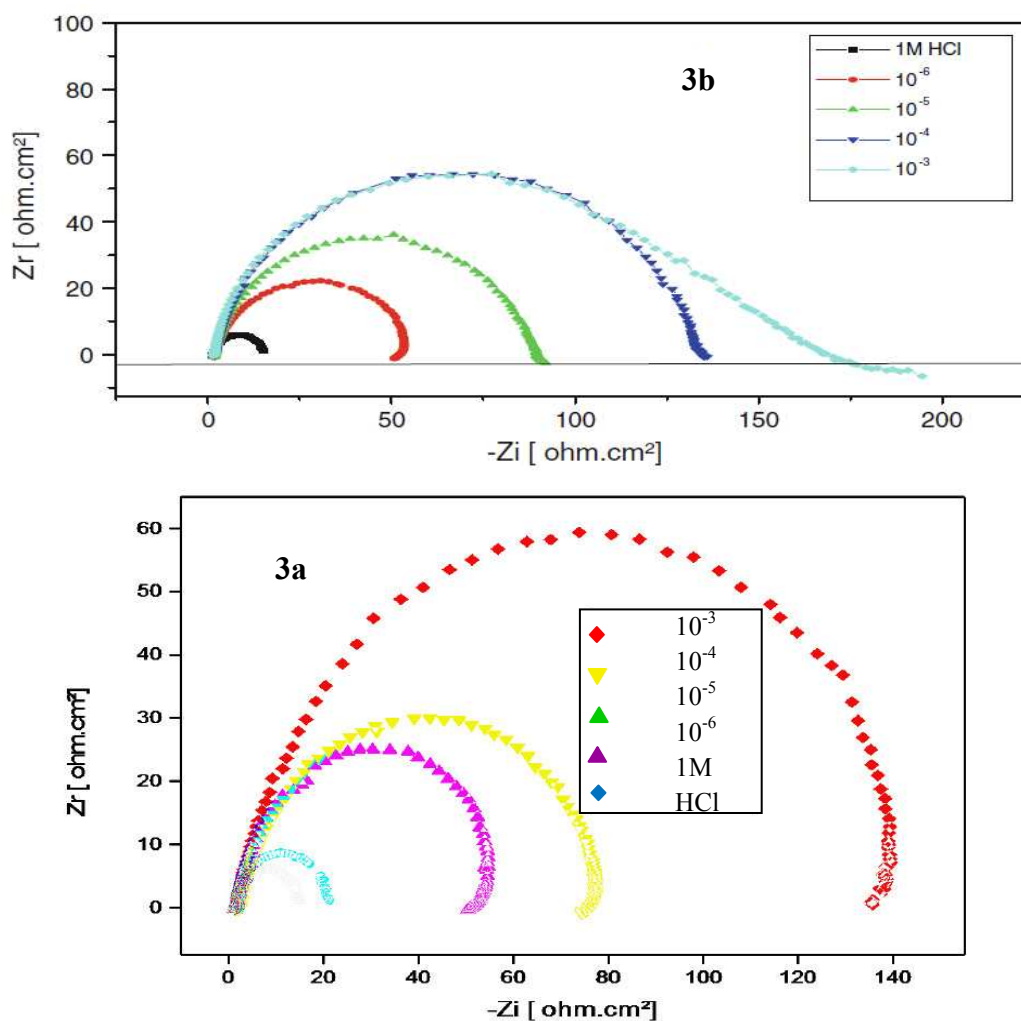
- Les valeurs de  $I_{\text{corr}}$  diminuent avec la croissance de la concentration de l'inhibiteur.
- Les changements faibles des valeurs  $E_{\text{corr}}$  et  $b_c$  indiquent que les molécules inhibitrices adsorbées n'influent pas sur le mécanisme d'ionisation d'hydrogène (Ateya *et al.* 1976).
- Les valeurs de l'efficacité d'inhibition ( $E_i$  (%)) augmentent avec la concentration de l'inhibiteur, jusqu'à atteindre une valeur maximale de 93.50% à  $10^{-3}$  M.
- La décharge du proton se fait suivant un mécanisme d'activation pure. Ainsi, l'addition des calixarènes testés ne change pas le processus de réduction du proton à la surface de l'acier.

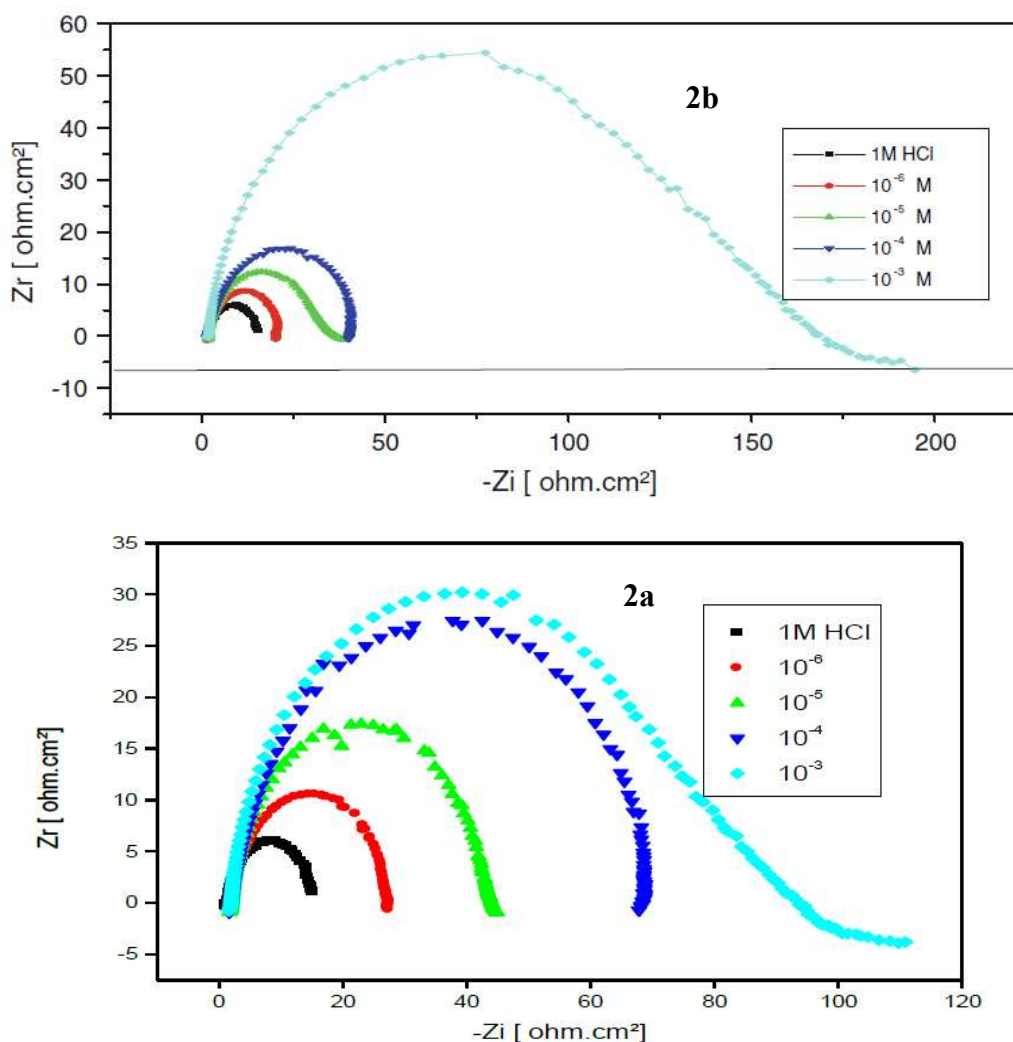
- La méthode de polarisation potentiodynamique permet de classer l'efficacité inhibitrice de ces calixarènes dans l'ordre : **3a** > **3b** > **2b** > **2a**.

### 1. 3. Mesure de spectroscopie d'impédance électrochimique (EIS):

La corrosion de l'acier dans une solution acide en présence de **2a**, **2b**, **3a**, **3b** à des concentrations différentes, a été étudiée par les mesures d'EIS, à la température standard. La courbe de Nyquist de l'acier (courbe d'impédance) dans des solutions acides inhibées et sans inhibition, qui contiennent les dérivées **2a**, **2b**, **3a**, **3b**, à différentes concentrations est représentée dans la figure 46.

Les courbes sont représentées en forme de demi-cercle avec le centre au-dessous de l'axe des X réelles (l'axe des abscisses). Les dimensions des courbes ont été augmentées par l'augmentation de la concentration des inhibiteurs, indiquant principalement que la corrosion est un transfert de la charge traitée (Mansfeld *et al.* 1985) et que le film inhibiteur formé a été renforcé par l'addition des calixarènes **2a**, **2b**, **3a**, **3b**. Le presque demi-cercle est caractéristique d'électrodes solides et est souvent apparenté avec la dispersion de la fréquence qui augmente à cause de la rugosité et l'inhomogénéité de la surface (Benali *et al.* 2013).

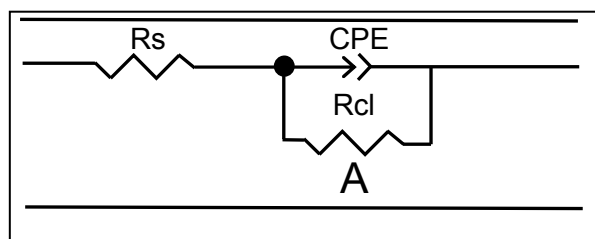




**Figure 46.** Diagrammes de Nyquist pour l'acier dans HCl 1M avec des concentrations différentes de **3b**, **3a**, **2b** et **2a**, avec  $Z_r$  : L'impédance réelle et  $Z_i$  : L'impédance imaginaire.

Il faut noter que le changement de concentration des calixarènes ne modifie pas la forme des courbes d'impédance, suggérant que le mécanisme d'inhibition est le même. Le modèle du circuit équivalent utilisé pour ce système (Figure 47) a été rapporté précédemment dans la littérature (Bentiss *et al.* 2005).

Nous constatons que le diagramme correspondant au milieu témoin présente une boucle de capacité, caractéristique d'un processus de transfert de charge, dont le diamètre est plus petit que ceux enregistrés, en présence des calixarènes testés ; ce qui montre que les valeurs de la capacité de la double couche  $C_{dl}$ , calculées en présence des calixarènes, sont inférieures à celles relatives au milieu témoin. Ceci peut être attribué à l'adsorption des molécules testées à la surface de l'acier, conduisant à la formation d'une couche protectrice.



**Figure 47.** Circuit équivalent du système électrochimique.

Les valeurs de la résistance du transfert de charge ( $R_t$ ) ont été calculées par la différence entre l'impédance à basses et hautes fréquences. La capacité de la double couche ( $C_{dl}$ ) à la fréquence à laquelle le composant d'impédance imaginaire est maximal ( $-Z_{max}$ ) a été déterminée par l'utilisation de l'équation suivante :

$$C_{dl} = \frac{1}{2\pi \cdot f_{max} \cdot R_t}$$

Où :  $R_t$  = la résistance de transfert de charge.

L'efficacité d'inhibition obtenue de la résistance de transfert de charge est calculée par l'équation suivante :

$$E_R (\%) = \frac{[R_{t/inh} - R_t]}{R_{t/inh}} \times 100$$

Où  $R_t$  et  $R_{t/inh}$  sont les valeurs de la résistance du transfert de charge avec et sans inhibiteur.

La résistance du transfert de charge ( $R_t$ ), la capacité de double couche ( $C_{dl}$ ), et les valeurs de la fréquence ( $f_{max}$ ) sont données dans le tableau 12. La résistance du transfert de charge ( $R_t$ ) augmente avec la concentration croissante de l'inhibiteur.

La capacité de double couche ( $C_{dl}$ ) diminue avec la concentration croissante de l'inhibiteur. Cette diminution est expliquée par un changement de la structure de double couche qui montre l'adsorption de l'inhibiteur à la surface du métal (Gualdrón *et al.* 2013).

La comparaison des valeurs de l'efficacité d'inhibition obtenues par les méthodes différentes utilisées permet de conclure que les résultats obtenus sont cohérents et, d'après la figure 46 et le tableau 12, on trouve que le calixarène **3b** possède la valeur la plus élevée de la résistance de transfert de charge  $R_t$  ( $185 \Omega \cdot \text{cm}^2$ ) par rapport aux autres calixarènes **2b** ( $180 \Omega \cdot \text{cm}^2$ ), **3a** ( $140 \Omega \cdot \text{cm}^2$ ) et **2a** ( $100 \Omega \cdot \text{cm}^2$ ), pour une concentration maximale de  $10^{-3} \text{M}$ . Cette observation est prouvée par les valeurs d'efficacité d'inhibition  $E_R$  (%) de ces calixarènes **3b**

(89.19%), **2b** (88.89%), **3a** (85.71%), **2a** (85.00%) pour la même concentration maximale ( $10^{-3}$  M). On peut ainsi les classer selon l'ordre : **3b** > **2b** > **3a** > **2a**.

**Tableau 12:** Valeurs d'impédance pour l'acier dans HCl 1 M, en présence des inhibiteurs **2a**, **2b**, **3a** et **3b**, à concentrations différentes (courbe de Nyquist).

| Inhibiteur   | concentrations | $R_t$ ( $\Omega \cdot \text{cm}^2$ ) | $f_{\text{max}}$ (Hz) | $C_{\text{dl}}$ ( $\mu\text{F} \cdot \text{cm}^{-2}$ ) | $E_R$ (%) |
|--------------|----------------|--------------------------------------|-----------------------|--|-----------|
| <b>Blanc</b> | HCl 1 M        | 20                                   | 113.7                 | 70   | -         |
| <b>3b</b>    | $10^{-3}$      | 185                                  | 35.87                 | 23.98  | 89.19     |
|              | $10^{-4}$      | 140                                  | 41.32                 | 27.51  | 85.71     |
|              | $10^{-5}$      | 90                                   | 52.99                 | 33.37  | 77.77     |
|              | $10^{-6}$      | 64                                   | 61.69                 | 40.31  | 68.75     |
| <b>3a</b>    | $10^{-3}$      | 140                                  | 22.54                 | 50.42  | 85.71     |
|              | $10^{-4}$      | 80                                   | 38.60                 | 51.53  | 75.00     |
|              | $10^{-5}$      | 60                                   | 50.76                 | 52.25  | 66.66     |
|              | $10^{-6}$      | 30                                   | 82.53                 | 64.28  | 33.33     |
| <b>2b</b>    | $10^{-3}$      | 180                                  | 35.19                 | 25.12  | 88.89     |
|              | $10^{-4}$      | 48                                   | 85.72                 | 38.68  | 58.33     |
|              | $10^{-5}$      | 31                                   | 93.05                 | 55.17  | 35.48     |
|              | $10^{-6}$      | 25                                   | 97.13                 | 65.54  | 20.00     |
| <b>2a</b>    | $10^{-3}$      | 100                                  | 51.12                 | 31.13  | 85.00     |
|              | $10^{-4}$      | 70                                   | 47.89                 | 47.47  | 78.57     |
|              | $10^{-5}$      | 45                                   | 70.24                 | 50.35  | 66.66     |
|              | $10^{-6}$      | 27                                   | 111.51                | 52.86  | 44.44     |

$R_t$  : la résistance de transfert de charge.

$f_{\text{max}}$  : La fréquence relative maximale.

$C_{\text{dl}}$  : La capacité de la double couche.

$E_R$  : L'efficacité d'inhibition de la résistance de transfert de charge.



D'après les résultats des paramètres électrochimiques indiqués sur le tableau 12 et la figure 46 on peut conclure que :

Plus la concentration des calixarènes augmente, plus les boucles enregistrées sont parfaites. Les valeurs de la résistance de transfert  $R_t$  correspondante, sont déterminées à l'aide du programme Voltmaster-4 et les efficacités d'inhibition correspondantes sont calculées selon la relation précédente. Nous avons constaté que la résistance de transfert  $R_t$  et l'efficacité inhibitrice augmentent en fonction de la concentration des calixarènes. La boucle relative à cette concentration est imparfaite et ne nous renseigne sur aucun autre phénomène supplémentaire. Les mêmes remarques ont été observées pour les autres concentrations.

La valeur de la capacité est calculée à partir de l'équation  $C_{dl} = 1/2\pi f_{max} R_t$ , elle a tendance à diminuer lorsque la concentration de l'inhibiteur augmente. Dans le milieu témoin, la capacité interfaciale est de l'ordre de  $70 \mu\text{F}/\text{cm}^2$  et devient égale à  $23,98 \mu\text{F}/\text{cm}^2$  en présence de calixarène **3a**  $10^{-3}\text{M}$ . La capacité  $C_{dl}$  est inversement proportionnelle à l'épaisseur de la couche protectrice formée à l'interface entre l'acier et la solution.

#### 1. 4. Effet de la température :

La température peut affecter la corrosion de l'acier en milieu acide, en présence et en absence des inhibiteurs. Généralement, la vitesse de la corrosion augmente avec la croissance de la température. Pour déterminer l'énergie d'activation du processus de corrosion, les mesures gravimétriques sont obtenues à des températures différentes (318-348 °K), en absence ( $W_0$ ) et en présence des inhibiteurs **3b**, **3a**, **2b** et **2a** de  $10^{-3}$  à  $10^{-6}$  M, après immersion pendant une heure. Les résultats correspondants sont donnés dans le tableau 13, où la couverture de la surface  $\theta$  est aussi donnée.

**Tableau 13:** Effet de la température sur la vitesse de corrosion de l'acier dans HCl 1M sans ( $W_0$ ) et en présence de **3b**, **3a**, **2b** et **2a** de  $10^{-3}$  à  $10^{-6}$  M, et efficacité d'inhibition de la corrosion correspondante.

| Inhibiteur | Température (°K) | Concentration (M) | $W$ (mg/cm <sup>2</sup> ×h) | $E$ (%) | $\theta$ |
|------------|------------------|-------------------|-----------------------------|---------|----------|
| <b>3b</b>  | 318              | HCl 1 M           | 1.90                        | -       |          |
|            |                  | $10^{-3}$         | 0.30                        | 84.17   | 0.84     |
|            |                  | $10^{-4}$         | 0.40                        | 79.00   | 0.79     |
|            |                  | $10^{-5}$         | 0.78                        | 59.00   | 0.59     |
|            |                  | $10^{-6}$         | 1.01                        | 47.00   | 0.47     |
|            | 328              | HCl 1 M           | 2.09                        | -       |          |
|            |                  | $10^{-3}$         | 0.54                        | 74.00   | 0.74     |
|            |                  | $10^{-4}$         | 1.00                        | 52.20   | 0.52     |
|            |                  |                   |                             |         |          |

|           |           |           |           |        |       |      |
|-----------|-----------|-----------|-----------|--------|-------|------|
|           | 338       | $10^{-5}$ | 1.07      | 48.60  | 0.48  |      |
|           |           | $10^{-6}$ | 1.51      | 28.00  | 0.28  |      |
|           |           | HCl 1 M   | 3.89      | -      |       |      |
|           |           | $10^{-3}$ | 1.21      | 68.70  | 0.68  |      |
|           |           | $10^{-4}$ | 1.99      | 48.80  | 0.48  |      |
|           |           | $10^{-5}$ | 2.56      | 34.13  | 0.34  |      |
|           | 348       | $10^{-6}$ | 3.01      | 22.60  | 0.22  |      |
|           |           | HCl 1 M   | 8.74      | -      |       |      |
|           |           | $10^{-3}$ | 4.37      | 50.00  | 0.50  |      |
|           |           | $10^{-4}$ | 6.03      | 31.00  | 0.31  |      |
|           |           | $10^{-5}$ | 7.43      | 15.00  | 0.15  |      |
|           | <b>3a</b> | 318       | $10^{-6}$ | 7.44   | 14.83 | 0.14 |
|           |           |           | HCl 1 M   | 1.90   | -     |      |
|           |           |           | $10^{-3}$ | 0.19   | 90.00 | 0.90 |
|           |           |           | $10^{-4}$ | 0.3968 | 79.20 | 0.79 |
| $10^{-5}$ |           |           | 0.5127    | 73.00  | 0.73  |      |
| 328       |           | $10^{-6}$ | 0.7441    | 61.01  | 0.61  |      |
|           |           | HCl 1 M   | 2.09      | -      |       |      |
|           |           | $10^{-3}$ | 0.3974    | 81.00  | 0.81  |      |
|           |           | $10^{-4}$ | 0.7696    | 63.21  | 0.63  |      |
|           |           | $10^{-5}$ | 0.8466    | 59.53  | 0.59  |      |
| 338       |           | $10^{-6}$ | 0.8781    | 58.02  | 0.58  |      |
|           |           | HCl 1 M   | 3.89      | -      |       |      |
|           |           | $10^{-3}$ | 1.168     | 70.00  | 0.70  |      |
|           |           | $10^{-4}$ | 1.671     | 57.04  | 0.57  |      |
|           |           | $10^{-5}$ | 2.742     | 42.05  | 0.42  |      |
| 348       | $10^{-6}$ | 2.254     | 29.50     | 0.29   |       |      |
|           | HCl 1 M   | 8.74      | -         |        |       |      |
|           | $10^{-3}$ | 4.422     | 49.00     | 0.49   |       |      |
|           | $10^{-4}$ | 5.430     | 38.00     | 0.38   |       |      |
|           | $10^{-5}$ | 6.010     | 31.00     | 0.31   |       |      |
| <b>2b</b> | 318       | $10^{-6}$ | 7.107     | 18.00  | 0.18  |      |
|           |           | HCl 1 M   | 1.90      | -      |       |      |
|           |           | $10^{-3}$ | 0.40      | 78.53  | 0.78  |      |
|           |           | $10^{-4}$ | 0.93      | 51.10  | 0.51  |      |
|           |           | $10^{-5}$ | 1.42      | 25.32  | 0.25  |      |
|           | 328       | $10^{-6}$ | 1.52      | 20.05  | 0.20  |      |
|           |           | HCl 1 M   | 2.09      | -      |       |      |
|           |           | $10^{-3}$ | 0.62      | 70.25  | 0.70  |      |
|           |           | $10^{-4}$ | 1.08      | 48.20  | 0.48  |      |
|           |           | $10^{-5}$ | 1.64      | 21.45  | 0.21  |      |
|           | 338       | $10^{-6}$ | 1.70      | 18.62  | 0.18  |      |
|           |           | HCl 1 M   | 3.89      | -      |       |      |
|           |           | $10^{-3}$ | 1.36      | 65.05  | 0.65  |      |
|           |           | $10^{-4}$ | 2.33      | 40.11  | 0.40  |      |
|           |           | $10^{-5}$ | 3.21      | 17.31  | 0.17  |      |

|           |     |           |        |       |      |
|-----------|-----|-----------|--------|-------|------|
|           | 348 | $10^{-6}$ | 3.50   | 10.07 | 0.10 |
|           |     | HCl 1 M   | 8.74   | -     |      |
|           |     | $10^{-3}$ | 4.27   | 51.13 | 0.51 |
|           |     | $10^{-4}$ | 6.02   | 31.08 | 0.31 |
|           |     | $10^{-5}$ | 7.75   | 11.30 | 0.11 |
| <b>2a</b> | 318 | HCl 1 M   | 1.90   | -     |      |
|           |     | $10^{-3}$ | 0.5504 | 71.15 | 0.71 |
|           |     | $10^{-4}$ | 0.9442 | 50.51 | 0.50 |
|           |     | $10^{-5}$ | 1.169  | 38.73 | 0.39 |
|           |     | $10^{-6}$ | 1.377  | 27.80 | 0.28 |
|           | 328 | HCl 1 M   | 2.09   | -     |      |
|           |     | $10^{-3}$ | 0.694  | 66.81 | 0.67 |
|           |     | $10^{-4}$ | 1.123  | 46.31 | 0.46 |
|           |     | $10^{-5}$ | 1.421  | 32.03 | 0.32 |
|           |     | $10^{-6}$ | 1.660  | 20.18 | 0.20 |
|           | 338 | HCl 1 M   | 3.89   | -     |      |
|           |     | $10^{-3}$ | 1.790  | 54.00 | 0.54 |
|           |     | $10^{-4}$ | 2.440  | 37.35 | 0.37 |
|           |     | $10^{-5}$ | 2.873  | 26.12 | 0.26 |
|           |     | $10^{-6}$ | 3.320  | 14.43 | 0.14 |
|           | 348 | HCl 1 M   | 8.74   | -     |      |
|           |     | $10^{-3}$ | 4.802  | 45.08 | 0.45 |
|           |     | $10^{-4}$ | 6.281  | 28.16 | 0.28 |
|           |     | $10^{-5}$ | 7.067  | 19.17 | 0.19 |
|           |     | $10^{-6}$ | 8.041  | 08.03 | 0.08 |

$W$ : La vitesse de corrosion relative au milieu témoin.

$E_w$ : L'efficacité.

$\theta$  : La fraction de la surface recouverte.

Le tableau 13 montre que la diminution de l'efficacité d'inhibition avec l'augmentation de la température, en présence des calixarènes, peut être due à la faible adsorption physique. Pour calculer les paramètres d'activation pour le processus de corrosion, l'équation d'Arrhenius (21) et l'équation de l'état de transition (22) ont été utilisées (Szkłarska-Smiałowska, 1991).

Il est clair que l'augmentation de la vitesse de corrosion avec la croissance de la température est plus prononcée pour la solution blanche. En présence des molécules testées, la vitesse de corrosion ( $W_{\text{corr}}$ ) est aussi réduite à haute température. L'efficacité ( $E(\%)$ ) est réduite de 98.20 à 50.00 %, quand la température augmente de 308 à 348 °K pour  $10^{-3}$  M de

**3b**, et de 95.14 à 49.00 % pour  $10^{-3}$  M de **3a**, et de 84 à 51.13 % pour  $10^{-3}$  M de **2b** et de 80 à 45.08 % pour  $10^{-3}$  M de **2a**. La plus faible valeur observée avec **2a** peut être expliquée par l'effet de longueur de la chaîne et par la nature de la chaîne carbonique reliée au cycle aromatique.

Les interactions entre le métal et les calixarènes peuvent être influencées par l'effet de la température. De ce fait, et vue l'importance de ce facteur, nous avons tenté d'étudier son effet sur les efficacités inhibitrices. Les milieux étudiés sont des solutions aérées, c'est-à-dire en présence d'une quantité d'oxygène dissout. Donc, une augmentation de la température entraîne un dégagement d'oxygène. Cette concentration varie en fonction de la température et peut atteindre la valeur nulle à la température d'ébullition. D'autre part, l'augmentation de la température entraîne un accroissement de la vitesse de diffusion et uniformise la surface.

L'énergie d'activation apparente pour le processus de corrosion est calculée à l'aide de la courbe de type Arrhenius par l'équation suivante :

$$W = k \exp\left(-\frac{E_a}{RT}\right) \quad (21)$$

Où  $W$  est la vitesse de corrosion,  $E_a$  est l'énergie de la corrosion d'activation apparente,  $R$  est la constante des gaz réel,  $k$  est la constante pré-exponentielle d'Arrhenius et  $T$  est la température absolue.

La courbe d'Arrhenius, représentant la vitesse de corrosion de l'acier doux, est illustrée dans la figure 48. Les valeurs d' $E_a$  dans HCl 1M, en absence et en présence des concentrations différentes des calixarènes, ont été déterminées pour  $\ln(W)$  en fonction de  $1/T$ ; les valeurs sont montrées dans le tableau 14. Les valeurs de l'énergie d'activation apparente ( $E_a$ ), sans inhibiteur, pour la réaction d'ionisation d'hydrogène dans HCl 1M ( $47.33 \text{ KJ.mole}^{-1}$ ) sont en accord avec les données de la littérature pour  $E_a$  de l'acier (Laamari *et al.*, 2012 ; Bouklah *et al.*, 2005a ; Bouklah *et al.*, 2005b ; Szauer et Brand, 1981 ; Sankarapapavinasam *et al.*, 1991a). En présence d'inhibiteurs **3b**, **3a**, **2b** et **2a**, le traitement de la dissolution du métal est caractérisé par la diminution de l'énergie d'activation dans HCl 1M, sans inhibition, et le calixarène **3a** possède la valeur la plus élevée de l'énergie d'activation (96.31 KJ/mole), pour une concentration maximale de  $10^{-3}$  M, par rapport aux autres calixarènes **3b** (80.74KJ/mole), **2b** (71.51 KJ/mole), **2a** (68.09 KJ/mole) (Tableau 14). La différence entre ces valeurs indique qu'une adsorption spécifique se fait à la surface de l'acier et cette énergie d'activation augmente avec l'augmentation de la concentration des calixarènes. L'ordre des énergies

d'activations est comme suit :  $3a > 3b > 2b > 2a$  pour la même concentration maximale ( $10^{-3}$  M).

Le coefficient de régression linéaire est proche de 1, indiquant que la corrosion de l'acier dans HCl 1 M peut être réalisée en utilisant un modèle cinétique. Le tableau 14 montre que la valeur d' $E_a$  déterminée dans HCl 1M qui contient les inhibiteurs est plus grande que pour une solution sans inhibiteur. L'augmentation de l'énergie d'activation apparente peut être interprétée par une adsorption physique qui se produit dans la première étape.

La croissance d' $E_a$  dans le cas de l'acier protégé en présence ou sans des inhibiteurs, à différentes concentrations, indique que la barrière d'énergie, pour la réaction de corrosion, augmente. L'addition des inhibiteurs a modifié les valeurs d' $E_a$ , cette modification peut être attribuée au changement du mécanisme du processus de corrosion en présence des inhibiteurs adsorbés (Mernari *et al.*, 2001 ; Foroulis, 1985). L'énergie d'activation du processus de corrosion diminue en présence d'inhibiteur comparativement en absence de ce dernier (Foroulis, 1985 ; Szauer et Brand, 1981).

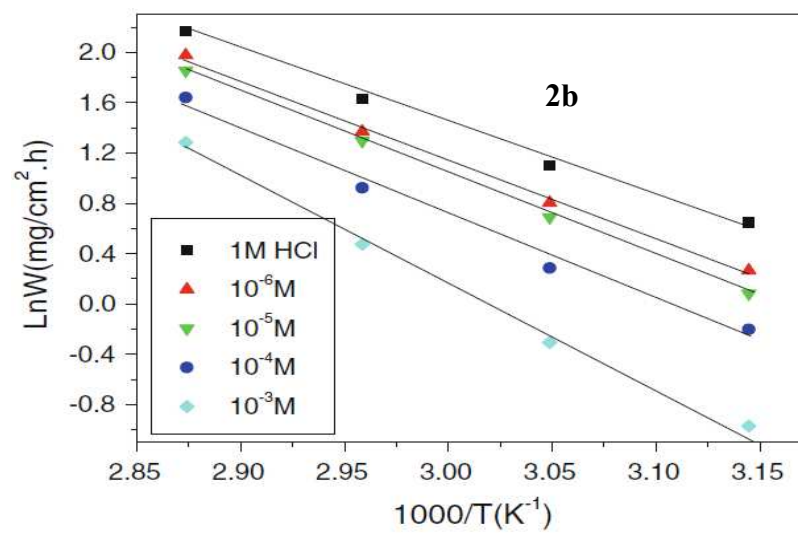
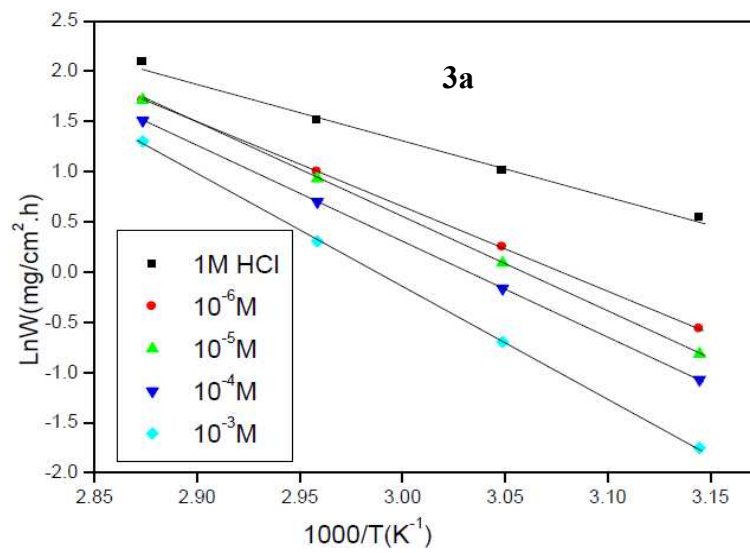
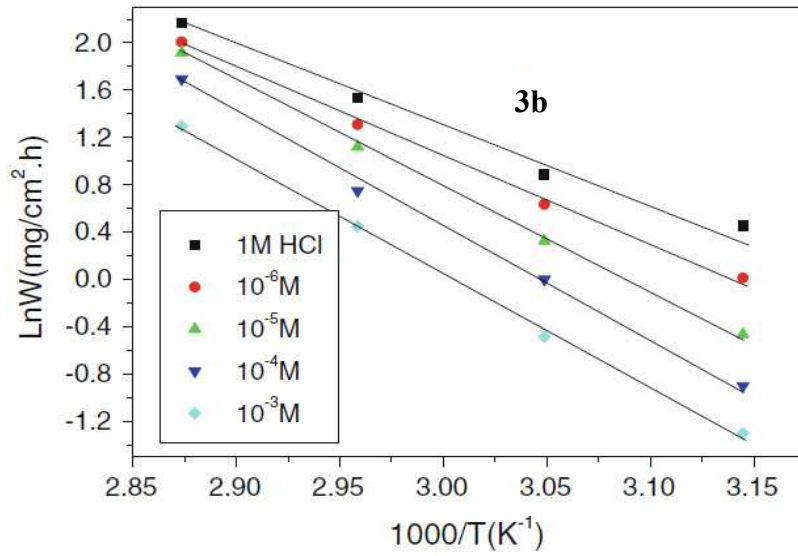
**Tableau 14:** Valeurs d' $E_a$ ,  $\Delta H_a^\circ$ ,  $\Delta S_a^\circ$ , et  $E_a - \Delta H_a^\circ$  pour l'acier doux dans HCl 1M en absence et en présence des inhibiteurs **3b**, **3a**, **2b** et **2a**, à différentes concentrations.

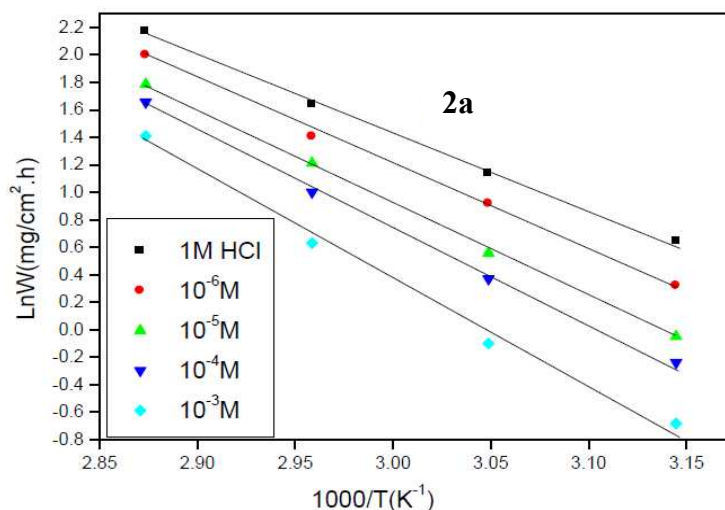
|           | Concentration (M) | $E_a$ (kJ.mole <sup>-1</sup> ) | $\Delta H_a^\circ$ (kJ.mole <sup>-1</sup> ) | $\Delta S_a^\circ$ (J.mole <sup>-1</sup> °K <sup>-1</sup> ) | $E_a - \Delta H_a^\circ$ (kJ.mole <sup>-1</sup> ) |
|-----------|-------------------|--------------------------------|---|---|---|
| <b>3b</b> | HCl 1 M           | 47.33                          | 44.58                                       | -101.76   | 2.47  |
|           | 10 <sup>-3</sup>  | 80.74                          | 78.00                                       | -8.30   | 2.74  |
|           | 10 <sup>-4</sup>  | 80.71                          | 77.97                                       | -11.77  | 2.74  |
|           | 10 <sup>-5</sup>  | 69.63                          | 66.88                                       | -39.14  | 2.75  |
|           | 10 <sup>-6</sup>  | 61.16                          | 58.41                                       | -70.90  | 2.75  |
| <b>3a</b> | HCl 1 M           | 47.33                          | 44.58                                       | -45.88  | 2.55  |
|           | 10 <sup>-3</sup>  | 96.31                          | 93.53                                       | 89.85   | 2.78  |
|           | 10 <sup>-4</sup>  | 79.07                          | 76.31                                       | 42.08   | 2.76  |
|           | 10 <sup>-5</sup>  | 78.60                          | 75.86                                       | 42.64   | 2.74  |
|           | 10 <sup>-6</sup>  | 70.42                          | 67.66                                       | 18.84   | 2.76  |
| <b>2b</b> | HCl 1 M           | 47.33                          | 44.58                                       | -101.76   | 2.75  |
|           | 10 <sup>-3</sup>  | 71.51                          | 68.78                                       | -38.40  | 2.73  |
|           | 10 <sup>-4</sup>  | 56.33                          | 53.59                                       | -79.26  | 2.74  |
|           | 10 <sup>-5</sup>  | 52.55                          | 49.80                                       | -87.83  | 2.75  |
|           | 10 <sup>-6</sup>  | 51.99                          | 49.24                                       | -89.06  | 2.75  |
| <b>2a</b> | HCl 1 M           | 47.33                          | 44.58                                       | -101.84   | 2.76  |
|           | 10 <sup>-3</sup>  | 68.09                          | 65.35                                       | 33.23   | 2.74  |
|           | 10 <sup>-4</sup>  | 59.02                          | 56.25                                       | -14.47  | 2.77  |
|           | 10 <sup>-5</sup>  | 55.75                          | 53.00                                       | -13.85  | 2.75  |
|           | 10 <sup>-6</sup>  | 54.70                          | 51.99                                       | -37.70  | 2.76  |

$E_a$  : L'énergie d'activation.

$\Delta H_a^\circ$  : l'enthalpie d'activation.

$\Delta S_a^\circ$  : l'entropie d'activation.





**Figure 48.** Les courbes d'Arrhenius pour l'acier dans HCl 1M en absence et en présence de **3b, 3a, 2b** et **2a**.

La valeur réduite d' $E_a$  a été attribuée, par Hoar et Holliday (Hoar et Holliday, 1953), à l'adsorption lente de l'inhibiteur. Cependant, Riggs et Hurd (Riggs et Hurd, 1967), ont montré que l'énergie d'activation réduite de corrosion avec une inhibition très forte survient lors d'un déplacement de réaction de corrosion de celle sur la partie non couverte que sur la partie couverte, de la surface du métal. Schmid et Huang (Schmid et Huang, 1980) ont trouvé que ces molécules organiques inhibent les deux réactions partielles anodique et cathodique sur la surface de l'électrode et une réaction parallèle se produit sur la surface couverte, mais que le ratio de la réaction sur la surface couverte est considérablement moindre que sur la surface non couverte.

La forme alternative de l'équation d'Arrhenius est :

$$W = \frac{RT}{Nh} \exp\left(\frac{\Delta S_a^\circ}{R}\right) \exp\left(-\frac{\Delta H_a^\circ}{RT}\right) \quad (22)$$

Où  $h$  est la constante de Plank,  $N$  est le nombre d'Avogadro,  $\Delta S_a^\circ$ , est l'entropie d'activation et  $\Delta H_a^\circ$  est l'enthalpie d'activation. La figure 49 montre des lignes de  $\ln(W/T)$  en fonction de  $1/T$  en absence et en présence des inhibiteurs. Ces courbes qui sont données par la relation 22 expliquent les calculs des valeurs de l'enthalpie d'activation et l'entropie d'activation des calixarènes **2a, 2b, 3a, 3b** qui montrent (tableau 14) que le calixarène **3a** possède la valeur la plus élevée de l'entropie d'activation  $\Delta S_a^\circ$  (89.86J/mole.°K), par rapport aux autres calixarènes **3b** (-8.30 J/mole.°K), **2b** (-38.40 J/mole.°K), **2a** (33.23 J/mole.°K),

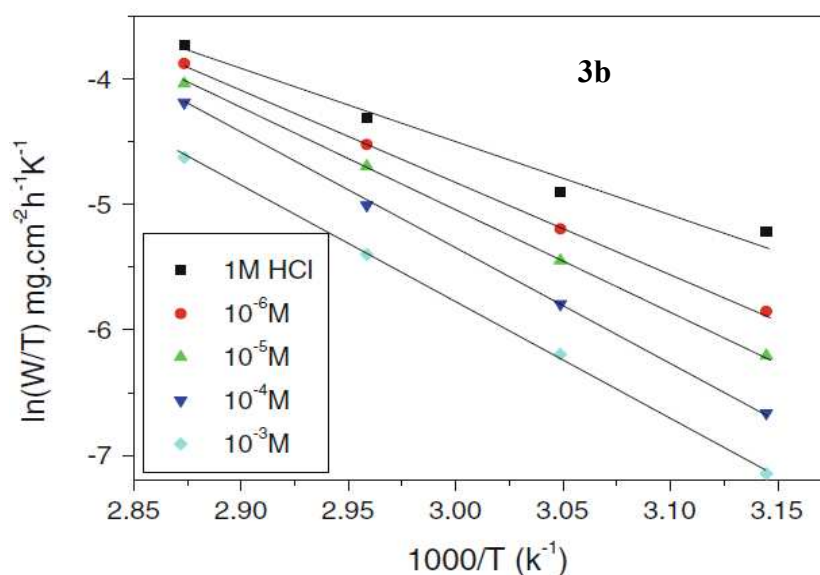


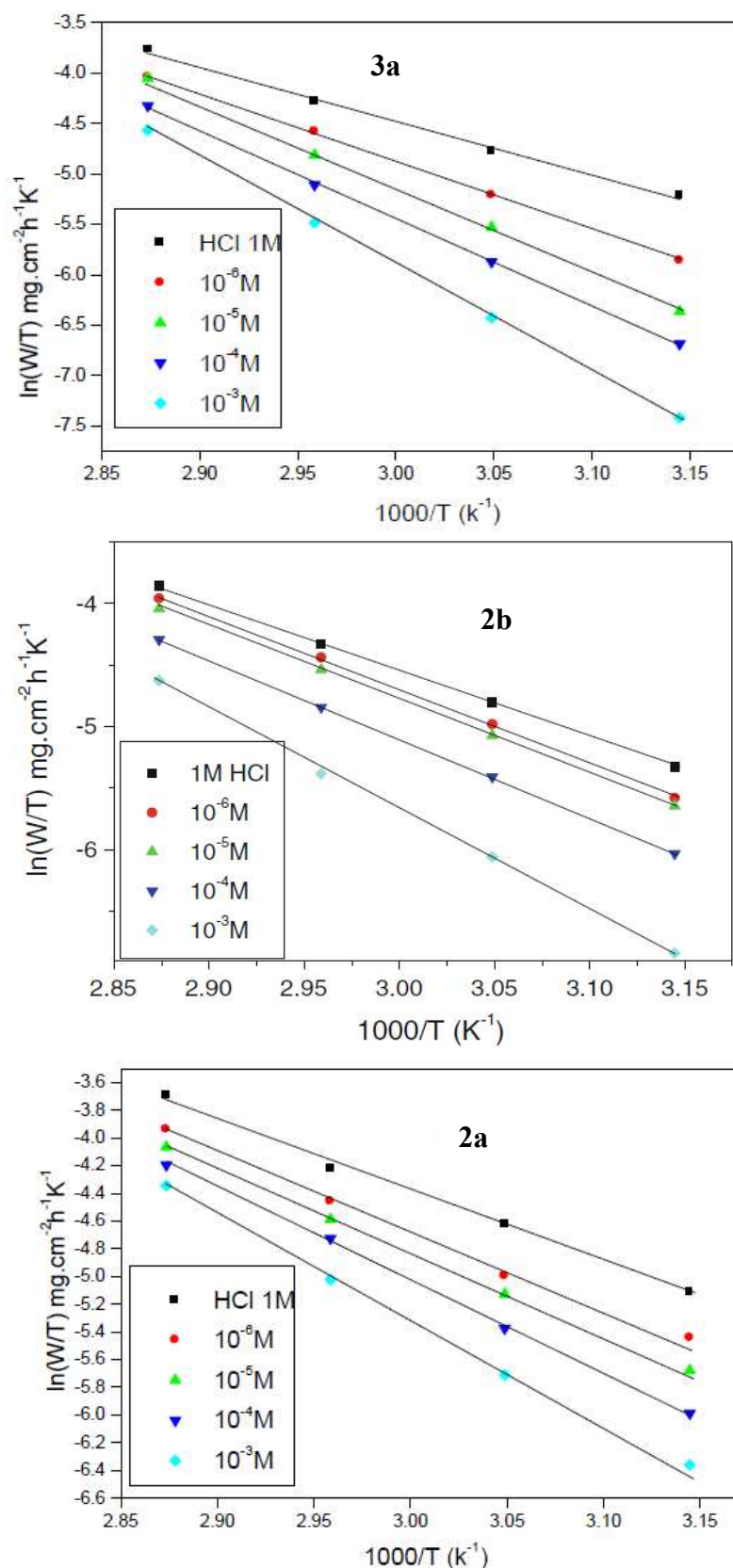
pour une concentration maximale de  $10^{-3}$  M, et on trouve que le même calixarène **3a** possède la valeur la plus haute de l'enthalpie d'activation  $\Delta H_a^\circ$  (93.53 KJ/mole) par rapport aux autres calixarènes **3b** (78.00 KJ/mole), **2b** (68.78 KJ/mole), **2a** (65.35 KJ/mole), pour la même concentration maximale ( $10^{-3}$ M). Le tracé du logarithme de la vitesse de corrosion  $W_{\text{corr}}$  en fonction de l'inverse de la température absolue ( $1/T$ ) (figure 49) montre que l'allure de la courbe est une droite ; ce qui permet de conclure que la loi d'Arrhénius est bien vérifiée. Ces courbes qui sont données par la relation mathématique 22, concernent les mêmes paramètres de la relation 21 en fonction de  $1/T$ , qui montrent que le calixarène **3a** possède l'enthalpie d'activation  $\Delta H_a^\circ = 93.53 \text{kJ/mole}^{-1}$  la plus élevée, correspondant la valeur la plus basse de  $\ln(W/T)$  pour une concentration maximale de  $10^{-3}$ M.

Les lignes droites sont obtenues avec une pente de  $(-\Delta H_a^\circ/R)$  et l'intervalle de  $(\ln R/Nh + \Delta S_a^\circ/R)$  pour lequel les valeurs de  $\Delta H_a^\circ$  et  $\Delta S_a^\circ$  peuvent être calculées; ceux-ci sont montrés dans le tableau 14. La dépendance de l'énergie d'activation  $E_a$  et l'enthalpie d'activation  $\Delta H_a^\circ$  pour la concentration des inhibiteurs **3b**, **3a**, **2b** et **2a** sont montrées dans la figure 51. D'après le tableau 14, il apparaît que  $E_a$  et  $\Delta H_a^\circ$  varient de la même manière, en accord avec la littérature (Bouklah *et al.* 2006b). Ces résultats permettent de vérifier la relation thermodynamique connue entre  $E_a$  et  $\Delta H_a^\circ$ :

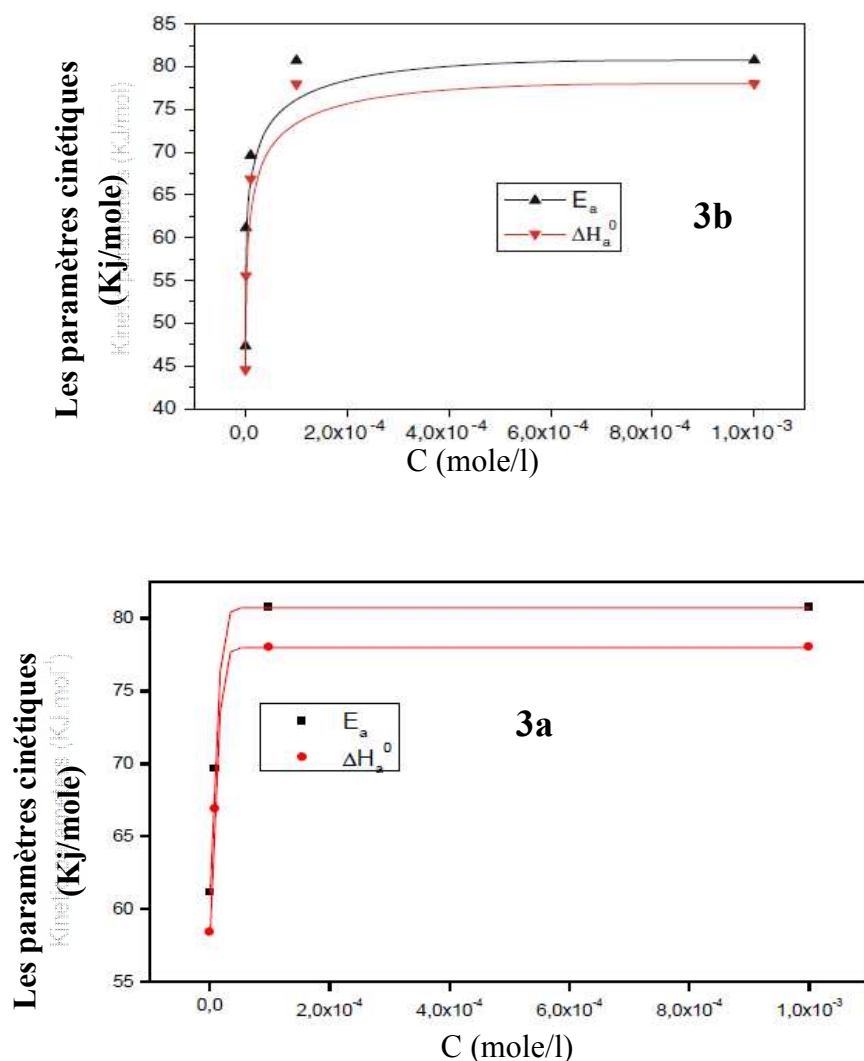
$$\Delta H_a^\circ = E_a - RT$$

Les signes positifs du changement d'enthalpie ( $\Delta H_a^\circ$ ) reflètent la nature endothermique de la dissolution de l'acier (Tableau 14). Les valeurs les plus négatives de l'entropie ( $\Delta S_a^\circ$ ) suggèrent que le complexe dans l'étape "taux-détermination" représente l'association plutôt que l'étape de la dissociation, signifiant qu'il y a une diminution du désordre dans l'étape de formation du complexe activé (Marsh, 1988 ; Martinez et Stern, 2002).





**Figure 49.** Courbes d'Arrhenius de  $\ln(W/T)$  en fonction de  $1/T$  pour des concentrations différentes de 3b, 3a, 2b et 2a.



**Figure 50.** Variation d' $E_a$  et  $\Delta H_{ads}^0$  avec la concentration des inhibiteurs **3b** et **3a**.

D'après la figure 50 et le tableau 14, on peut diviser les courbes en deux intervalles. Dans le premier ( $0-10^{-4}$  M), on observe une forte augmentation de l'énergie d'activation avec l'enthalpie d'activation, dans le deuxième ( $10^{-4}-10^{-3}$  M), il y a une stabilisation pour les deux calixarènes à  $E_a = 80.74$  KJ/mole (**3b**) et  $E_a = 96.31$  KJ/mole (**3a**), et l'enthalpie d'activation des deux calixarènes  $\Delta H_a = 78$  KJ/mole (**3b**) et  $\Delta H_a = 93.53$  KJ/mole (**3a**).

### 1. 5. Adsorption isotherme et paramètres thermodynamiques:

Les informations de base à propos de l'interaction entre l'inhibiteur et l'acier de carbone peuvent être données par l'isotherme d'adsorption isotherme. Deux types principaux d'interaction sont utilisés pour décrire l'adsorption des composés organiques : l'adsorption physique et l'adsorption chimique. Ceux-ci dépendent de la structure chimique de l'inhibiteur, le type d'électrolyte, la charge et la nature du métal. La fraction de la surface recouverte  $\theta$  de la surface du métal par l'inhibiteur adsorbé a été calculée (Tsuru *et al.*, 1978), en supposant qu'il n'y a aucun changement dans le mécanisme de la réaction cathodique, en utilisant l'équation suivante :

$$\theta = \frac{W_{corr} - W_{corr(inh)}}{W_{corr}}$$

Où  $W_{corr}$  et  $W_{corr(inh)}$  représentent respectivement, les vitesses de corrosion en absence et en présence de l'inhibiteur et  $\theta$  est la fraction de la surface recouverte.

Pour obtenir une meilleure notion du traitement électrochimique sur la surface du métal, les caractéristiques de l'adsorption sont aussi étudiées pour les dérivés calixarènes. Ce traitement lié à l'adsorption des molécules inhibitrices (Tsuru *et al.*, 1978) sachant que l'adsorption dépend de la structure chimique (Hackerman et Sudbury, 1950). L'adsorption isotherme est très importante pour déterminer le mécanisme des réactions électrochimioorganiques. Les modèles d'adsorption isotherme sont ceux de Langmuir, Temkin et Frumkin.

Les valeurs de  $\theta$ , pour des concentrations différentes de l'inhibiteur, à 308-353 °K, ont été testées parfaitement par isothermes différentes. De loin, la meilleure forme a été obtenue avec l'isotherme de Langmuir. D'après cette isotherme,  $\theta$  est en rapport avec la concentration  $C$  de l'inhibiteur selon l'équation suivante :

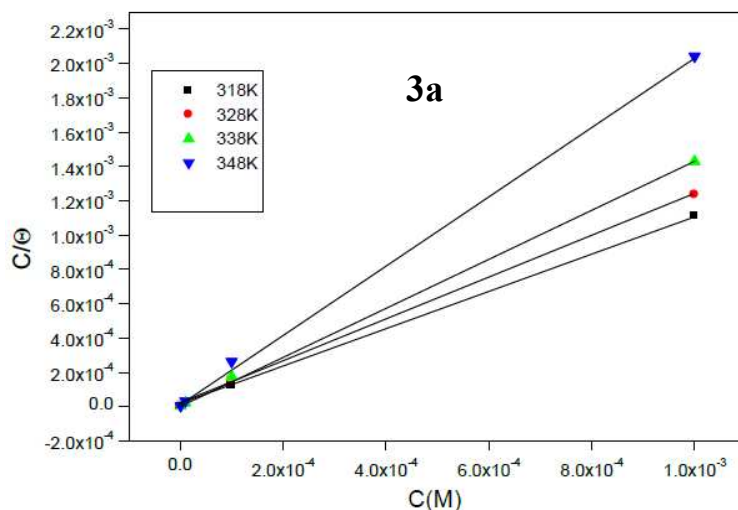
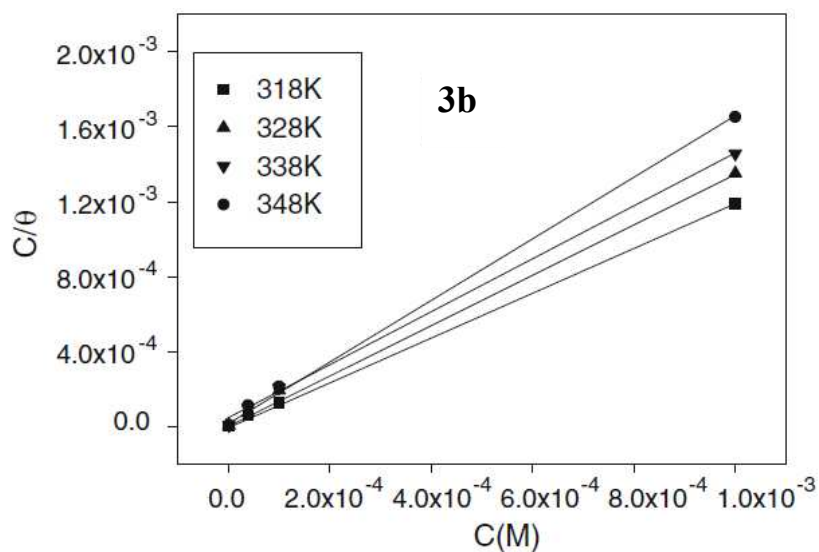
$$\frac{C}{\theta} = \frac{1}{K} + C \quad \text{Avec :} \quad K = \frac{1}{55.5} \exp\left(\frac{-\Delta G_{ads}^{\circ}}{RT}\right)$$

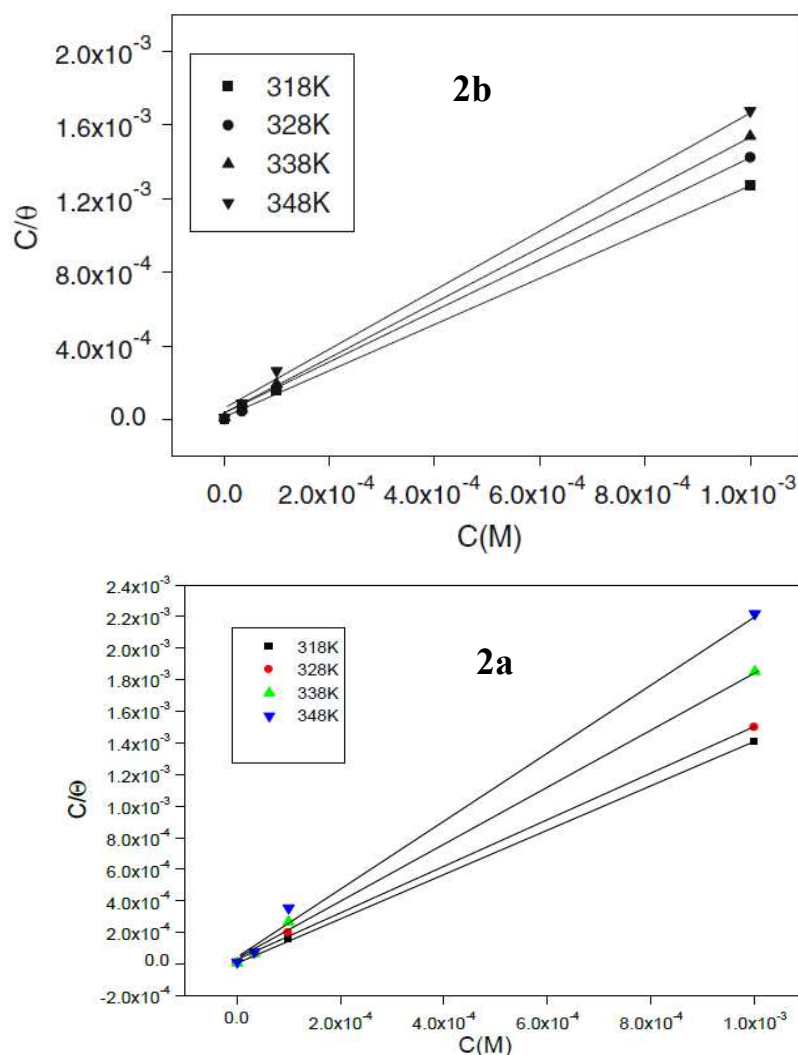
Où  $K$  est la constante d'équilibre d'adsorption et  $\Delta G_{ads}^{\circ}$  est l'énergie libre d'adsorption.

Pour les valeurs de la fraction de la surface recouverte  $\theta$ , les régressions linéaires entre  $C/\theta$  et  $C$  sont calculées et les paramètres (coefficients d'adsorption, pentes, et coefficients de

régressions linéaires) sont montrés dans le tableau 15. La figure 51 montre le rapport entre  $C/\theta$  et  $C$  à plusieurs températures. Il a été découvert que les courbes de  $C/\theta$  en fonction de  $C$ , pour les températures 318, 328, 338 et 348 °K, étaient des lignes droites avec des pentes égales ou presque égales à 1.00 (figure 51).

Ce résultat indique que l'adsorption des composés testés à une interface de solution acier/acidifié, à toutes les températures utilisées, suit l'isotherme d'adsorption du modèle de Langmuir.





**Figure 51.** Courbes d'adsorption du modèle de Langmuir pour l'acier doux dans HCl 1M en présence des inhibiteurs à concentrations et températures différentes.

A partir de la figure 51 de l'isotherme d'adsorption du modèle de Langmuir, nous avons obtenu la constante d'équilibre  $K$  de la réaction d'adsorption et par conséquent les valeurs de l'enthalpie libre d'adsorption des calixarènes synthétisés.

Ces résultats sont donnés comme suit :

$$K = 21,92 \cdot 10^{+4} \text{ pour } \Delta G^{\circ}_{\text{ads}} (\mathbf{3b}) = -43,16 \text{ KJ/mole,}$$

$$K = 16,77 \cdot 10^{+4} \text{ pour } \Delta G^{\circ}_{\text{ads}} (\mathbf{3a}) = -42,45 \text{ KJ/mole,}$$

$$K = 30,48 \cdot 10^{+3} \text{ pour } \Delta G^{\circ}_{\text{ads}} (\mathbf{2b}) = -37,94 \text{ KJ/mole,}$$

$$K = 42,73 \cdot 10^{+3} \text{ pour } \Delta G^{\circ}_{\text{ads}} (\mathbf{2a}) = -38,83 \text{ KJ/mole,}$$

Les valeurs de l'enthalpie libre d'adsorption  $\Delta G^{\circ}_{\text{ads}}$  négatives indiquent que les calixarènes sont fortement adsorbés à la surface de l'acier. Ainsi,  $\Delta G^{\circ}_{\text{ads}}$  est partiellement inférieure à  $-40 \text{ KJ/mole}$ , cela pourrait être attribué à un phénomène d'adsorption chimique,

ce phénomène se traduit par la formation de véritables liaisons chimiques entre la molécule adsorbée et le substrat et s'accompagne d'une profonde modification de la répartition des charges électroniques des molécules adsorbées. Les forces mises en jeu sont du même type que celles qui sont impliquées lors de la formation des liaisons chimiques, elle est souvent irréversible et engendre une couche monomoléculaire. Pour notre part, nous suggérons que les calixarènes forment à la surface un complexe stable  $M^{n+}$ -calixarènes ( $M$  : Fe, Mn, Cr, Ni, Co...) qui s'adsorbe sur la surface métallique par des liaisons de coordination.

Les données thermodynamiques sont importantes pour l'étude du mécanisme d'inhibition. Les valeurs de  $\Delta G^\circ_{ads}$ , à différentes températures, sont estimées pour des valeurs de  $K$ . Les valeurs négatives de  $\Delta G^\circ_{ads}$  montrent que l'adsorption des calixarènes étudiés est spontanée sous les conditions expérimentales décrites (Hmimou *et al.*, 2012 ; Bouklah *et al.*, 2006a ; Bouklah *et al.*, 2005c).

Il est bien connu que les valeurs de  $-\Delta G^\circ_{ads}$  de l'ordre de 20  $Kj.mole^{-1}$  ou moins indiquent qu'il y a une adsorption physique, alors que celles de l'ordre de 40  $Kj.mole^{-1}$  ou plus indiquent qu'il y a un partage de charge, ou transfert des inhibiteurs moléculaires à la surface du métal pour former une liaison co-ordonnée (Donahue et Nobe, 1965 ; Khaled *et al.*, 2010).

Metikoš-Huković *et al.* (Metikoš-Huković *et al.*, 1996) ont décrit l'interaction entre la thio-urée et le fer ( $\Delta G^\circ_{ads} = -39$   $Kj.mole^{-1}$ ) comme une adsorption chimique. La même conclusion a été suggérée par Wang *et al.* (Wang *et al.*, 2002) concernant l'interaction entre le mercaptotriazole et l'acier doux ( $\Delta G^\circ_{ads} = -32$   $Kj.mole^{-1}$ ).

De plus, Bayoumi et Ghanem (Bayoumi et Ghanem, 2005) croyaient que l'adsorption de l'acide naphthalène disulfonique sur l'acier doux était principalement par adsorption chimique ( $\Delta G^\circ_{ads} = -28.47$   $Kj.mole^{-1}$ ). Donc, la valeur de  $\Delta G^\circ_{ads}$  obtenue ici montre, qu'en présence d'HCl 1M, l'adsorption chimique de l'inhibiteur sur l'acier du carbone peut se produire parce que l'enthalpie et l'entropie de traitement d'inhibition ne changent pas généralement dans le degré de température étudiée. Les données thermodynamiques  $\Delta H^\circ_{ads}$  et  $\Delta S^\circ_{ads}$  pour l'adsorption de **3b**, **3a**, **2b**, et **2a** sur l'acier du carbone peuvent être calculés par l'utilisation de l'équation suivante :

$$\Delta G^\circ_{ads} = \Delta H^\circ_{ads} - T\Delta S^\circ_{ads}$$

Où  $\Delta H^\circ_{ads}$  et  $\Delta S^\circ_{ads}$  sont, respectivement, le changement d'enthalpie et d'entropie pour le processus d'adsorption. Les valeurs de  $\Delta G^\circ_{ads}$  ont été réalisées en fonction de  $T$ . Ces lignes sont montrées dans la figure 52.

Il est clair qu'il y a graphiquement une grande différence (figure 52), entre les deux calixarènes **3b** et **2b** et entre **3a** et **2a**, parce que l'enthalpie libre d'adsorption des calixarènes **3b** et **3a** est toujours inférieure à celle de leurs homologues **2b** et **2a** respectivement pour toutes les températures utilisées, mais les valeurs de  $\Delta G^\circ_a$  sont un peu variables (tableau 15), et on peut classer l'effet de ces calixarènes dans l'ordre suivant :

**3b > 3a > 2b > 2a.**

Ces résultats expliquent les forces des liaisons chimiques entre ces inhibiteurs et la surface de l'acier. Le tableau 15 permet également d'observer que le calixarène **3b** possède la valeur la plus basse de  $\Delta H^\circ_a$ .

Les valeurs de l'entropie (tableau 15), sont classées dans l'ordre **3b < 3a < 2b < 2a** ; ce qui prouve que le désordre provient de l'augmentation des interactions aléatoires entre le calixarène et la surface de l'acier, et généralement, tous ces résultats montrent l'effet de la chaîne aliphatique qui fait la différence entre eux, et l'effet des électrons libres  $n$  des atomes d'oxygène et de soufre de ces calixarènes (8 atomes de soufre et 32 atomes d'oxygène dans chaque molécule) qui permettent de former des liaisons chimiques (liaisons covalente ou couche monomoléculaire) plus dures, entre les molécules organiques et l'acier.

Les courbes de la figure 52 sont obtenues par la relation de Gibbs-Helmholtz, alors que les courbes de la figure 53 sont obtenues par la relation de Van't Hoff.

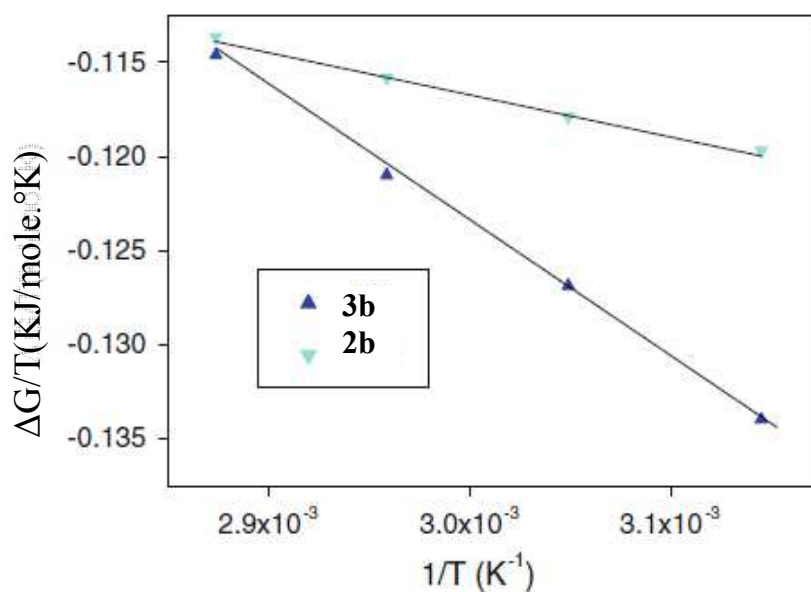
Le changement de l'entropie d'adsorption ( $-\Delta S^\circ_{ads}$ ) apparait sous forme de pente de ligne droite de la courbe de  $\Delta G^\circ_{ads}$  en fonction de  $T$  selon l'équation  $\Delta G^\circ_{ads} = \Delta H^\circ_{ads} - T\Delta S^\circ_{ads}$ .

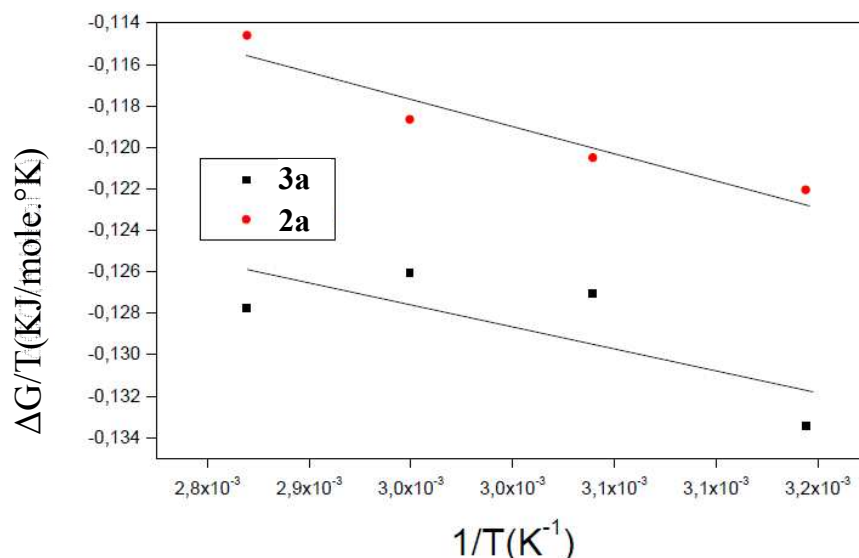
Les valeurs obtenues sont montrées dans le tableau 15. Les valeurs négatives de  $\Delta H^\circ_{ads}$  indiquent que l'adsorption des molécules inhibitrices est un processus exothermique (Ali *et al.*, 2005).  $\Delta S^\circ_{ads}$  en présence des inhibiteurs est large et positif, signifiant qu'il y a une augmentation dans la désordre qui se produit au cours de la formation du complexe métal-adsorbant (Wang *et al.*, 2002).



**Tableau 15:** Données thermodynamiques pour les inhibiteurs étudiés à la surface de l'acier du carbone dans HCl 1M.

| L'inhibiteur | La température (°K) | <i>A</i>              | <i>K</i>   | <i>B</i> | $\Delta G^{\circ}_{ads}$ (KJ/mole) | $\Delta H^{\circ}_{ads}$ (KJ/mole) | $\Delta S^{\circ}_{ads}$ (J/mole.°K) |
|--------------|---------------------|-----------------------|------------|----------|------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>3b</b>    | 318                 | $4.56 \times 10^{-6}$ | 219 298.24 | 1.01     | -43.16                             | -71.94                             | 90.50                                |
|              | 328                 | $2.14 \times 10^{-5}$ | 46 728.97  | 1.03     | -40.30                             |                                    | 96.46                                |
|              | 338                 | $2.53 \times 10^{-5}$ | 39 525.69  | 1.04     | -41.06                             |                                    | 91.36                                |
|              | 348                 | $5.76 \times 10^{-5}$ | 17 361.11  | 1.09     | -39.89                             |                                    | 92.09                                |
| <b>3a</b>    | 318                 | $5.96 \times 10^{-6}$ | 167 780.00 | 1.06     | -42.45                             | -20.93                             | 67.67                                |
|              | 328                 | $1.29 \times 10^{-5}$ | 77 520.00  | 1.07     | -41.68                             |                                    | 63.26                                |
|              | 338                 | $1.45 \times 10^{-5}$ | 68 965.00  | 1.15     | -42.62                             |                                    | 64.17                                |
|              | 348                 | $2.44 \times 10^{-5}$ | 40 980.00  | 1.20     | -42.38                             |                                    | 61.63                                |
| <b>2b</b>    | 318                 | $3.28 \times 10^{-5}$ | 30 487.80  | 1.02     | -37.94                             | -23.47                             | 45.50                                |
|              | 328                 | $3.38 \times 10^{-5}$ | 29 585.80  | 1.03     | -39.05                             |                                    | 47.50                                |
|              | 338                 | $4.87 \times 10^{-5}$ | 20 533.88  | 1.05     | -39.22                             |                                    | 46.59                                |
|              | 348                 | $6.85 \times 10^{-5}$ | 14 598.54  | 1.08     | -39.39                             |                                    | 45.74                                |
| <b>2a</b>    | 318                 | $2.34 \times 10^{-5}$ | 42 730.00  | 1.03     | -38.83                             | -26.02                             | 40.28                                |
|              | 328                 | $2.82 \times 10^{-5}$ | 35 460.00  | 1.04     | -39.54                             |                                    | 41.22                                |
|              | 338                 | $3.53 \times 10^{-5}$ | 28 330.00  | 1.08     | -40.12                             |                                    | 41.71                                |
|              | 348                 | $5.70 \times 10^{-5}$ | 17 540.00  | 1.12     | -39.90                             |                                    | 39.88                                |





**Figure 52.** Relation entre  $\Delta G^{\circ}_{ads}$  et T.

Plus l'enthalpie d'adsorption est petite et négative plus l'entropie d'adsorption est large et positive, on peut en déduire que la force conductrice de l'adsorption des inhibiteurs **3b** et **2b** et l'augmentation de l'entropie durant le processus de l'adsorption accompagnée de la diminution de l'enthalpie.  $\Delta H^{\circ}_{ads}$  peut être calculée par l'utilisation de l'équation de Van't Hoff:

$$\ln K = \frac{-\Delta H^{\circ}_{ads}}{RT} + \text{Constant}$$

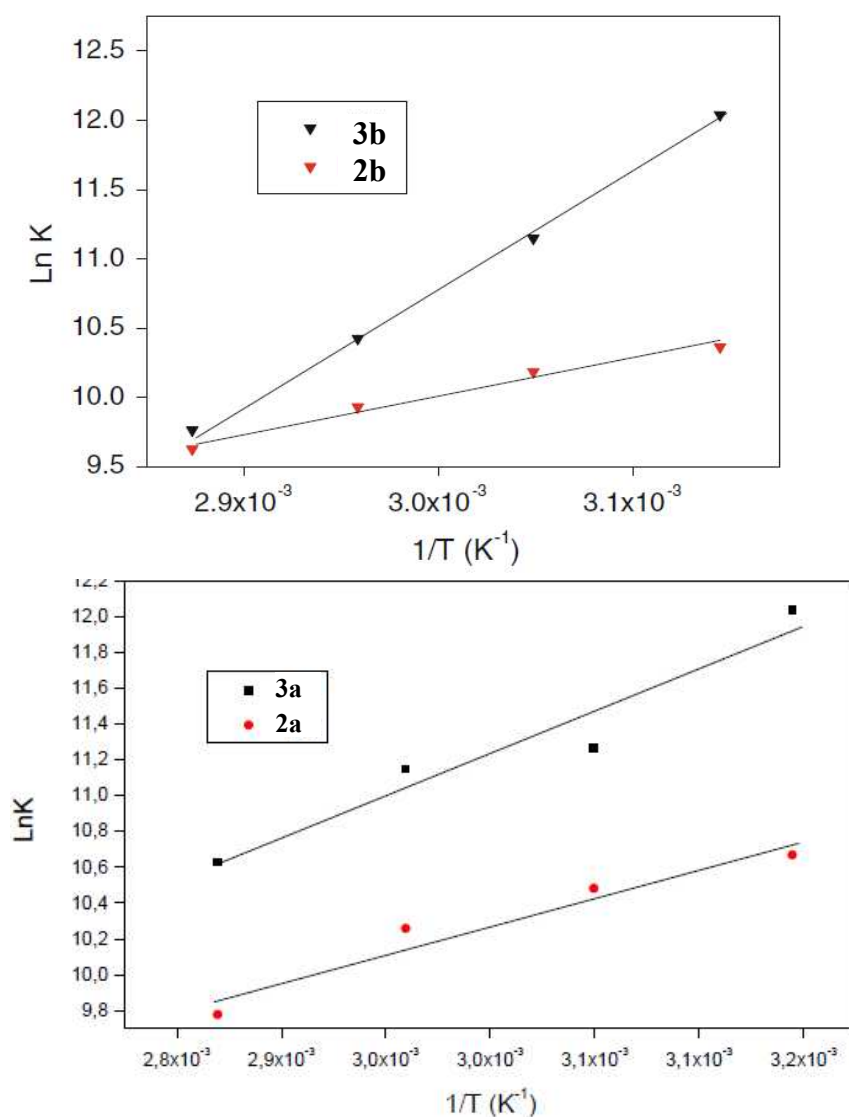
Les valeurs négatives de  $\Delta G^{\circ}_{ads}$  (Tableau 15) assurent la spontanéité d'adsorption traitée et la stabilité de la couche adsorbée sur la surface de l'acier (Khamis, 1990). En outre, on observe que  $\Delta G^{\circ}_{ads}$  augmente légèrement avec la température. Généralement, le processus exothermique signifie que l'adsorption est physique ou chimique par contre, le processus endothermique est attribuable clairement à l'adsorption chimique (Gomma et Wahdan, 1995).

Dans le processus exothermique, l'adsorption physique est distinguée de la l'adsorption chimique, en considérant que la valeur absolue de l'adsorption physique est inférieure à 40 kJ/mole, bien que l'enthalpie d'adsorption de l'adsorption chimique soit proche de 100 kJ/mole (Durnie *et al.*, 1999). Dans le cas de **3a** et **2a**, l'enthalpie d'adsorption standard est -20.90 kJ/mole pour **3a** et -26.26 kJ/mole pour **2a**, montrant que l'adsorption comprehensive (adsorption physique) peut se produire (Cheng *et al.*, 1999). Les mêmes résultats ont été obtenus dans les études antérieures (Tang *et al.*, 2003).

La figure 53, représentant la courbe de  $\ln K$  en fonction de  $1/T$ , lequel donne des lignes droites avec la pente de  $\Delta H^{\circ}_{ads}/R$  et l'intervalle de  $\Delta S^{\circ}_{ads}/R - \ln 55.5$ .  $\Delta H^{\circ}_{ads}$  calculé par

l'utilisation de l'équation de Van't Hoff, confirme la nature d'adsorption exothermique des inhibiteurs sur la surface de l'acier. Les valeurs de  $\Delta H^\circ_{\text{ads}}$  obtenues par les deux méthodes sont en bon accord (Tableau 16). De plus, la valeur déduite de  $\Delta S^\circ_{\text{ads}}$  est très proche de celle donnée dans le tableau 15.

Dans cette étude, l'adsorption chimique est évidente pour l'énergie d'activation apparente de la corrosion, qui est inférieure en présence des inhibiteurs, comparativement à l'efficacité d'inhibition qui est indépendante de la température, et les grandes valeurs négatives de  $\Delta G^\circ_{\text{ads}}$ . Donc, les calixarènes sont adsorbés par la surface du métal comme les molécules neutres par un mécanisme d'adsorption chimique (Singh et Quraishi, 2010) partageant les électrons entre les atomes de soufre et de fer (Bouklah *et al.*, 2004).



**Figure 53.** Variation de  $\ln(K)$  avec  $1/T$  pour l'acier doux dans HCl 1M en présence des inhibiteurs **3b**, **3a**, **2b** et **2a**.

**Tableau 16:** Enthalpie obtenue par les relations de Van't Hoff et Gibbs-Helmholtz des inhibiteurs **3b** et **2b**.

| Inhibiteur | $\Delta H^{\circ}_{\text{ads}}$ (KJ/mole) Van't Hoff | $\Delta H^{\circ}_{\text{ads}}$ (KJ/mole) Gibbs-Helmholtz |
|------------|--|---|
| <b>3b</b>  | -69.60   | -71.94  |
| <b>2b</b>  | -22.58   | -23.74  |

### 1. 6. Conclusion :

Dans ce travail, nous avons testé l'activité anticorrosive des calixarènes synthétisés par les méthodes gravimétrique, potentiodynamique et d'impédance.

La méthode gravimétrique, par exemple, est simple mais ne donne pas les indications et les paramètres des autres méthodes et ne confirme pas le mécanisme de l'activité anticorrosive. La valeur maximale moyenne de l'efficacité inhibitrice des calixarènes vis-à-vis de la corrosion de l'acier est de l'ordre de 98.2%. Elle est obtenue à la concentration de  $10^{-3}$  M, ce bon résultat peut être expliqué par l'effet des électrons libres des atomes d'oxygène et de soufre.

Selon les méthodes réalisées dans ce travail, et plus particulièrement la méthode gravimétrique, on peut classer généralement, l'efficacité inhibitrice de ces calixarènes dans l'ordre suivant : **3b** > **3a** > **2b** > **2a**.

Les études gravimétriques et électrochimiques montrent que l'effet inhibiteur maximal est obtenu pour une durée d'immersion de 24 heures à la température 308 °K. L'efficacité augmente avec la croissance de la concentration des calixarènes et l'effet de la température montre que cette efficacité diminue avec l'augmentation de la température. Ces calixarènes s'adsorbent selon le modèle de Langmuir avec une adsorption chimique et selon un processus exothermique.

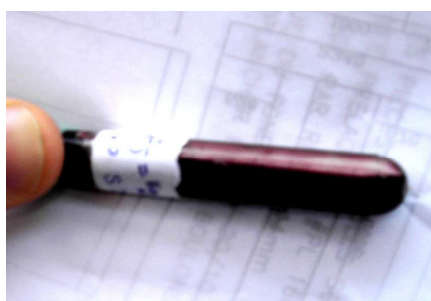
## 2. Activité anticoagulante :

### 2. 1. Etude préliminaire :

Les résultats affichés dans le tableau 17 et la figure 54 montrent que les calixarènes sulfoniques **2a** et **3b** sont moins anticoagulants que leurs homologues **2b** et **3a**. L'acide calixarène sulfonique **2b** a manifesté une meilleure activité anticoagulante même à concentration très faible (6,25 mg/ml) ; ce qui permet de conclure qu'il a une activité anticoagulante très forte.

**Tableau 17** : Activité anticoagulante des calixarènes sulfoniques synthétisés (**2a**, **2b**, **3a**, **3b**).

| Concentrations (mg / ml) | <b>2a</b> | <b>2b</b> | <b>3a</b> | <b>3b</b> |
|--------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| $C_0 = 100$              | +         | +         | +         | +         |
| $C_1 = 50$               | +         | +         | +         | -         |
| $C_2 = 25$               | -         | +         | +         | -         |
| $C_3 = 12.5$             | -         | +         | +         | -         |
| $C_4 = 6.25$             | -         | +         | -         | -         |
| $C_5 = 3.12$             | -         | -         | -         | -         |



Effet anticoagulant de **2a** (C = 50 mg/ml).



Effet anticoagulant de **2b** (C = 6.25 mg/ml).



Effet anticoagulant de **3a** (C = 12.5 mg/ml).



Effet anticoagulant de **3b** (C = 100 mg/ml).

**Figure 54.** Effet anticoagulant (tests préliminaires).

## 2. 2. Etudes approfondie :

Des tests d'hématologie classiques sont réalisés, tels que le comptage des plaquettes des globules rouges et des globules blancs, ainsi que des tests de coagulation de routine tels que le temps de prothrombine (TP), le temps de céphaline kaoline (CKT) et le fibrinogène. Un effet doux sur le temps de thromboplastine, le niveau de fibrinogène ou le temps de céphaline kaoline a été observé après une administration intraveineuse seule des calixarènes **2b** et **3b** (10 mg/kg), après un prétraitement avec la vitamine K (10 mg/kg). Cependant, un changement significatif des paramètres a été observé lors du traitement avec le calixarène **3b**, pour la même dose et la même durée (Tableau 18).

Pour les tests hématologiques, un agent anticoagulant doit être ajouté pour maintenir la fluidité du sang et du plasma, qui nous facilite les analyses clinico-chimiques. La pré-incubation du sang, en utilisant le calixarène **3a**, pour diminuer le ratio de coagulation, la concentration de 100  $\mu\text{M}$  a permis d'obtenir une inhibition totale, alors que pour les calixarènes **2b** et **3b**, la concentration optimale, pour avoir une inhibition totale, est de l'ordre de 1000  $\mu\text{M}$ . En présence de l'EDTA (utilisé comme contrôle), les calixarènes **2b**, **3a**, **3b** peuvent agir par la chélation du calcium nécessaire pour l'ensemble des réactions enzymatiques de la coagulation successive et leur suppression, irréversiblement, empêchant la coagulation du sang.

## 2. 3. La formule numérique sanguine :

Le traitement avec la vitamine K a permis d'observer une diminution remarquable dans le nombre des plaquettes ( $245 \times 10^3/\text{ul}$  vs  $850 \times 10^3/\text{ul}$  pour le contrôle) et une légère diminution de globules rouges des animaux traités avec les calixarènes **2b** et **3b**. On peut constater que les calixarènes **2b**, **3a** et **3b** peuvent jouer le rôle d'agents anticoagulants par l'inhibition de l'effet de la vitamine K, en premier lieu (l'adhésion des plaquettes du sang sur le site endommagé), suivie par l'agrégation des plaquettes (tableaux 19-21), aucun changement pour les autres composants du sang n'a été constaté.

**Tableau 18:** Effet de la concentration des calixarènes **2b**, **3a**, **3b** sur la coagulation *in-vitro* du sang (1 ml de sang du rat est incubé avec 0.1 ml de composé anticoagulant testé).

| La concentration finale        | $10^{-2}$ M | $10^{-3}$ M | $10^{-4}$ M | $10^{-5}$ M |
|--------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Citrate de Sodium <sup>a</sup> | +           | +           | -           | -           |
| EDTA 2,8% <sup>b</sup>         | +           | +           | -           | -           |
| <b>2b</b>                      | +           | +/-         | -           | -           |
| <b>3a</b>                      | +           | +           | +           | -           |
| <b>3b</b>                      | +           | +           | -           | -           |

a et b : anticoagulants standard.

**Tableau 19:** Effet intraveineux d'administration des calixarènes **2b**, **3a** et **3b** sur les paramètres des plaquettes pendant le traitement de rats *Wistar* avec la vitamine K (10 mg/kg).

| L'expérience                                     | PTL ( $10^3$ /ul) | MGV (fl) |
|--|-------------------|----------|
| Contrôle   | 850               | 5.60     |
| Vitamine K <sup>a</sup>                          | 245               | 5.80     |
| Vitamine K <sup>a</sup> + Héparine <sup>b</sup>  | 394               | 5.60     |
| Vitamine K <sup>a</sup> + <b>2b</b> <sup>a</sup> | 440               | 5.70     |
| Vitamine K <sup>a</sup> + <b>3a</b> <sup>a</sup> | 886               | 5.40     |
| Vitamine K <sup>a</sup> + <b>3b</b> <sup>a</sup> | 401               | 5.60     |

<sup>a</sup>10 mg/kg, <sup>b</sup>3000 U.

PTL : nombre de plaquette (thrombocytes).

MGV : volume globulaire moyen.

Les tableaux 18 et 19 montrent que le calixarène **3a** possède le meilleur pouvoir anticoagulant par rapport aux calixarènes **2b** et **3b**, avec la concentration de  $10^{-4}$  M, et même supérieur à celui des anticoagulants commerciaux (EDTA, citrate de sodium), et celui de l'héparine avec une valeur de PTL =  $886 \times 10^3/\mu\text{l}$ , qui attribuer les thrombocytes et de MG<sub>V</sub>= 5.40 fl, en rapport avec l'anémie.

**Tableau 20:** Paramètres des globules rouges durant le traitement avec les calixarènes.

| Expérience                                       | RBC ( $10^6/\mu\text{l}$ ) | Hb (g/dl) | HCT (%) | MCV (fl) |
|--|----------------------------|-----------|---------|----------|
| Contrôle   | 6.75                       | 12.60     | 38.20   | 60.10    |
| Vitamine K <sup>a</sup>                          | 6.15                       | 11.80     | 33.30   | 58.10    |
| Vitamine K <sup>a</sup> + Héparine <sup>b</sup>  | 5.49                       | 11.20     | 33.10   | 60.20    |
| Vitamine K <sup>a</sup> + <b>2b</b> <sup>a</sup> | 4.90                       | 10.10     | 29.20   | 59.50    |
| Vitamine K <sup>a</sup> + <b>3a</b> <sup>a</sup> | 6.35                       | 12.20     | 36.20   | 57.00    |
| Vitamine K <sup>a</sup> + <b>3b</b> <sup>a</sup> | 6.53                       | 12.00     | 34.80   | 53.20    |

RBC: les globules rouges, Hb: hémoglobine, HCT: hématocrite; MCV: le volume corpusculaire moyen, <sup>a</sup> 10 mg/kg, <sup>b</sup> 3000 U.

**Tableau 21:** Paramètres des globules blancs durant le traitement avec les calixarènes.

| Expérience                                       | WBC ( $10^3/\mu\text{l}$ ) | LY (%) | MO (%) | GR (%) |
|--|----------------------------|--------|--------|--------|
| Contrôle   | 7.00                       | 41.00  | 12.30  | 39.70  |
| Vitamine K <sup>a</sup>                          | 4.50                       | 85.50  | 4.50   | 10.00  |
| Vitamine K <sup>a</sup> + Héparine <sup>b</sup>  | 4.50                       | 68.90  | 13.30  | 17.80  |
| Vitamine K <sup>a</sup> + <b>2b</b> <sup>a</sup> | 3.60                       | 55.50  | 12.20  | 32.30  |
| Vitamine K <sup>a</sup> + <b>3a</b> <sup>a</sup> | 6.90                       | 47.20  | 11.30  | 42.50  |
| Vitamine K <sup>a</sup> + <b>3b</b> <sup>a</sup> | 2.60                       | 53.80  | 10.40  | 35.80  |

WBC: les globules blancs, LY: les lymphocytes, MO: les monocytes, GR: les granulocytes, <sup>a</sup> 10 mg/kg, <sup>b</sup> 3000 U.

Les résultats affichés dans les tableaux 20 et 21, montrent que les calixarènes **3a** et **3b** ont une faible influence sur les paramètres RBC, Hb, HCT et MCV comme l'héparine, ce qui indique qu'ils provoquent moins d'effet secondaires, par contre le calixarène **2b** montre qu'il possède un impact sur les valeurs RBC, Hb, HCT et MCV, tandis que le calixarène **3b** a un effet sur les globules blancs.



#### 2. 4. Paramètres anticoagulants de plasma :

Le temps de prothrombine (TP) est un test de criblage de la coagulation, qui est utilisé dans le diagnostic des déficiences de la voie extrinsèque de coagulation (facteur II, V, VII et X). Le TP est utilisé généralement pour surveiller la thérapie anticoagulante à cause de sa sensibilité à la variation de la concentration ou des facteurs II, VII et X dépendant de la vitamine K.

Un TP prolongé a été observé durant les traitements avec le calixarène **3a** et partiellement avec le calixarène **3b**. Ces composés inhibent la conversion de la vitamine K à ses différentes formes, de plus, ils participent comme un cofacteur à la synthèse des facteurs dépendant de la vitamine K (Tableau 22). À savoir, ils protègent la synthèse par le foie de  $\gamma$ -carboxyglutamate à partir du glutamate (facteur VII, IX, X, la prothrombine et la protéine C). Il est important de signaler que les anticoagulants comme la Warfarine n'ont aucun effet sur les facteurs fonctionnels synthétisés précédemment, qui circulent déjà dans le plasma des patients traités avec ces médicaments (Kunsági-Máté *et al.* 2004).

**Tableau 22:** Effet de traitement des calixarènes sur les paramètres de plasma.

| Expérience                                       | TP (sec) | PR (%) | Fb (g/l) | CKT (sec) |
|--|----------|--------|----------|-----------|
| Contrôle   | 12       | 98     | 2.100    | 20        |
| Vitamine K <sup>a</sup>                          | 11       | 100    | 2.230    | 19        |
| Vitamine K <sup>a</sup> + Héparine <sup>b</sup>  | 16       | 60     | 1.680    | 25        |
| Vitamine K <sup>a</sup> + <b>2b</b> <sup>a</sup> | 16       | 60     | 1.970    | 23        |
| Vitamine K <sup>a</sup> + <b>3a</b> <sup>a</sup> | 40       | 20     | 0.980    | 45        |
| Vitamine K <sup>a</sup> + <b>3b</b> <sup>a</sup> | 20       | 48     | 1.240    | 30        |

TP: temps de prothrombine, PR: taux de Prothrombine, Fb: niveau de Fibrinogène, CKT : temps de Céphaline kaoline. <sup>a</sup> 10 mg/kg, <sup>b</sup> 3000 U.

D'après le tableau 22, à travers les tests des paramètres de plasma (PT, PR, Fb, TCK) se rapportant à la durée et au degré d'inhibition de la coagulation, on remarque que le calixarène **3a** possède un pouvoir anticoagulant supérieur aux autres calixarènes (TP = 40 sec, PR = 20 %, Fb = 0.98 gr/l, CKT = 45 sec), et même supérieur à celui de l'héparine.

## 2. 5. Conclusion :

Nous avons réalisé des tests de l'activité anticoagulante des acides calixarènes sulfoniques **2a**, **2b**, **3a**, **3b** synthétisés, comparativement avec l'héparine, l'EDTA et le citrate de sodium. Ces dérivés calixarènes ont manifesté une excellente activité anticoagulante, même supérieure à celle d'anticoagulants commerciaux. Les tests effectués *in-vivo* et *in-vitro* ont été basés sur les paramètres de la coagulation (TP, PR, Fb, CKT, PTL, RBC, Hb, HCT, MCV, WBC, LY, Mo, et GR).

Dans tous les tests, le calixarène **3a** a manifesté la meilleure activité anticoagulante. Cela peut être dû au nombre de carbones du groupement R en position C-4 du cycle phénylique ou au groupement butanosulfonique au cycle inférieur, ou à la grande cavité de sa structure chimique.

# CHAPITRE 3

## Modélisation des acides calixarènes sulfoniques synthétisés

### 1. Relation structure-activité :

La lecture des données de l'activité anticoagulante indique que les quatre composés étudiés possèdent une activité variable. La prédiction des résultats des propriétés moléculaires des composés **2a-b** et **3a-b** [la superficie topologique de la surface polaire (TPSA), la réception des ligands couplés à la protéine G (GPCR ligand) et la modulation des canaux ioniques (ICM)] est évaluée dans le tableau 23. La structure des acides calix[8]arènes sulfoniques synthétisés (**2a-b**, **3a-b**), pour simplifier l'analyse, peut être divisée en trois parties, la squelette de l'octa-phénylméthyle cyclique, la chaîne latérale de l'acide alkylsulfonique à C-1 du cycle de phényle et le cycle de phényle substitué en C-4 du squelette principal.

Nous avons fixé la partie de la forme principale et fait varier les autres formes en substituant les cycles de phényle avec les groupements *t*-Bu à C-4 et en remplaçant la chaîne latérale d'acide 1,3-propane sulfonique à C-1, par la chaîne latérale d'acide 1,4-butane sulfonique à C-1 dans les composés **3a-b**. Sur la base des modifications dans le squelette des calix[8]arènes sulfoniques et des analyses de la structure des molécules par conséquent, ont résulté les constatations suivantes :

Le composé **2b** contenant le cycle de phényle non substitué en C-4 est efficace comme agent anticoagulant, alors que **2a** est un agent anticoagulant modérément efficace à la concentration  $10^{-3}$  M, par rapport à la coagulation du sang *in-vitro*. La substitution du groupe propanosulfonique par le groupe butanosulfonique au cycle inférieur sur l'analogue **3b** augmente l'activité anticoagulante. Contrairement au groupe alcanosulfonique, l'augmentation du nombre de carbones du groupement R en position C-4 du cycle phénylique a peut être masqué l'activité des composés **2a** et **3a**, comparativement aux composés **2b** et **3b**. Par ailleurs, les composés **2a-b** et **3a-b** ont manifesté une activité similaire à celle des antibiotiques commerciaux montrés dans les figures 55 et 56. Cette activité est probablement dû à l'absence d'un substituent -OH très polaire à n'importe quelle position du cycle phénylique sur le calixarène.

Dans les deux cas, l'oxygène peut agir comme un accepteur de liaison d'hydrogène et l'hydrogène peut agir comme un donneur de liaison d'hydrogène. Toutes ces interactions peuvent être importantes pour la construction des molécules avec des sites fixés.

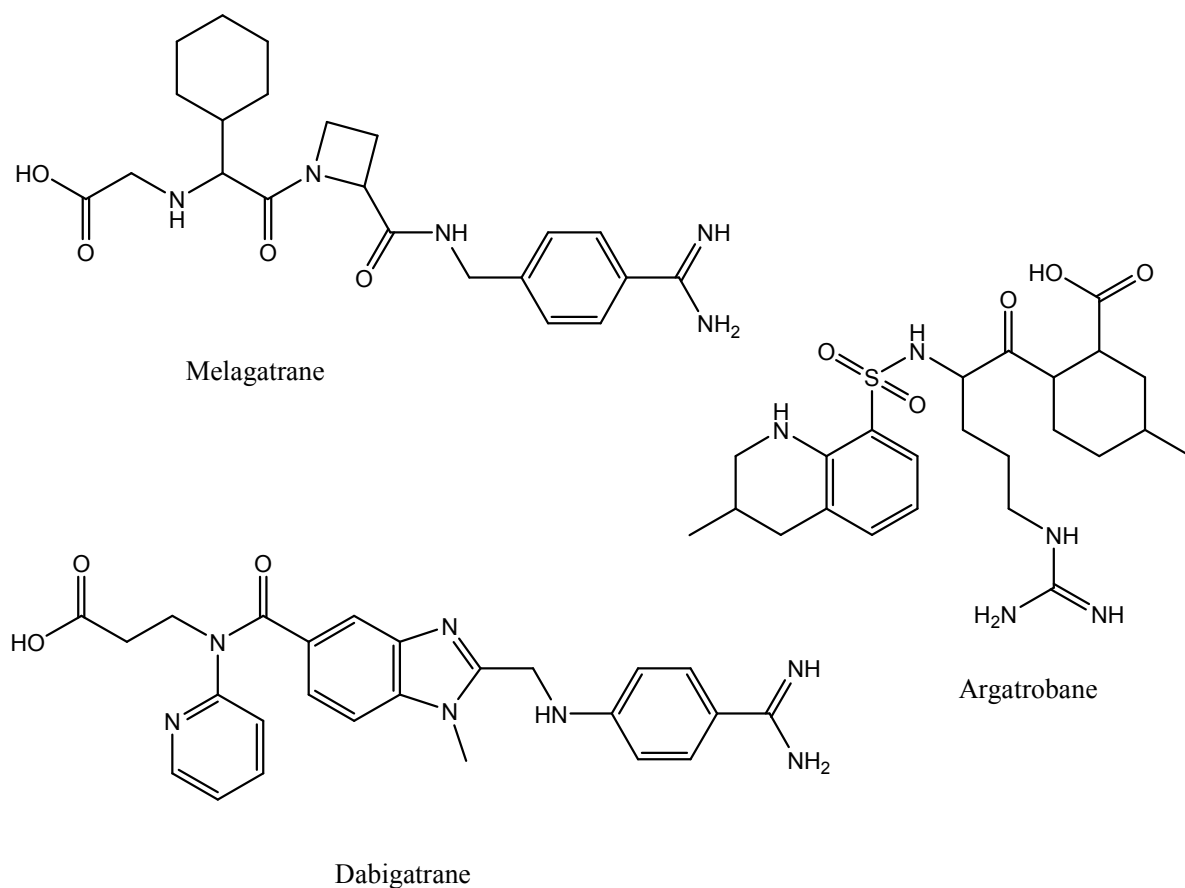
Donc, dans les deux cas, le groupement hydroxyle peut être impliqué dans quelques liaisons d'hydrogène qui augmentent l'affinité de la molécule pour le site actif de l'enzyme. Par conséquent, le groupement n-OH est nécessaire pour la haute activité/solubilité des calixarènes (Tableaux 23, 24 et 25).

**Tableau 23:** Calculs "Osiris" des calxarènes **2a-b** et **3a-b**.

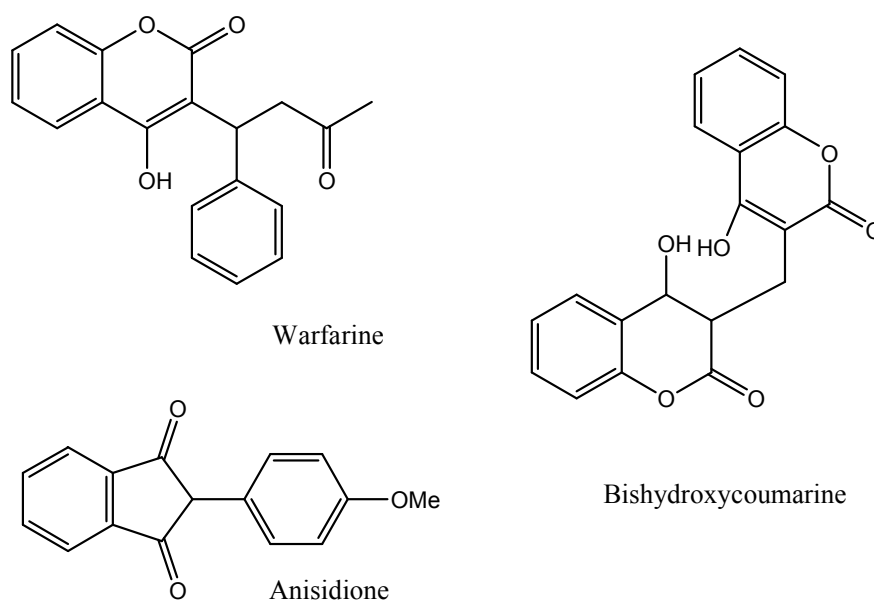
| Composé     | Risque de toxicité |      |      |     | Calcul "Osiris" |       |        |        |      |
|-------------|--------------------|------|------|-----|-----------------|-------|--------|--------|------|
|             | Mut                | Tumo | Irri | Rep | Pm              | CLogP | S      | D-L    | D-S  |
| <b>2a</b>   |                    |      |      |     | 2272            | 11.50 | -21.90 | -11.9  | 0.06 |
| <b>2b</b>   |                    |      |      |     | 1824            | -0.62 | -12.70 | -9.40  | 0.12 |
| <b>3a</b>   |                    |      |      |     | 2384            | 15.22 | -24.20 | -15.60 | 0.06 |
| <b>3b</b>   |                    |      |      |     | 1936            | 3.09  | -14.8  | -13.01 | 0.12 |
| Melagatrane |                    |      |      |     | 429             | -0.88 | -1.91  | -0.41  | 0.58 |
| Argatrobane |                    |      |      |     | 507             | 0.34  | -3.48  | 2.36   | 0.64 |
| Dabigatrane |                    |      |      |     | 471             | 1.14  | -2.00  | 6.28   | 0.75 |
| Warfarine   |                    |      |      |     | 308             | 3.32  | -3.72  | 2.01   | 0.44 |
| BHC         |                    |      |      |     | 336             | 2.66  | -3.34  | 1.33   | 0.44 |
| Anisidione  |                    |      |      |     | 252             | 3.19  | -4.05  | 1.51   | 0.64 |

Mut : risque Muta-génétique, Tumo : risque tumoral génétique, Irri : risque d'effet Irritant, Rep : risque d'effet reproductif, Pm : Poids moléculaire en gr/mole, S: solubilité, D-L: drug-likeness, D-S: drug-score, BHC : Bishydroxycoumarine.

L'avantage le plus important affiché dans le tableau 23, pour ces calixarènes, c'est qu'ils ne présentent aucun risque de toxicité, et les valeurs obtenues pour  $C \log P$  montrent que les calixarènes **2b** et **3b** possèdent des propriétés lipophiliques raisonnables (-0.62 et 3.09), meilleures que leurs homologues **2a** et **3a** qui ont des valeurs hors intervalle lipophile [-2,5] ; ce qui explique la dureté d'absorption intestinale dans le corps humain. Les valeurs les plus basse de la solubilité ( $S < -14.8$ ) expliquent le choix limité des solvants de ces composés, ainsi que le poids moléculaire qui est plus haut ( $PM > 1800$  Da), dépassant la valeur limite (500 Da). Les autres indices (D-L et D-S) indiquent qu'il n'y a pas beaucoup d'analogues à ces calixarènes dans la littérature (D-S : 6-12 %).



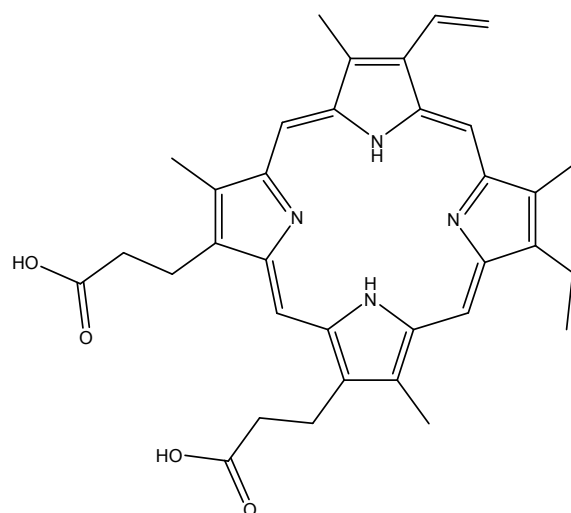
**Figure 55.** Structures de trois inhibiteurs de la thrombine (DTIs).



**Figure 56.** Structures de trois coumarines utilisées cliniquement et de la 1,3-indanedione.

Dans les tissus qui synthétisent des globules rouges, on observe une suite de transformations chimiques aboutissant, à partir d'un acide aminé et d'acide succinique, à la formation d'une porphyrine appelée protoporphyrine. Cette dernière, associée à du fer, constitue alors l'hème, la partie de l'hémoglobine qui fixe l'oxygène. Dans l'étude de l'activité anticoagulante, on trouve par la comparaison, des formules semblables de calix[4]arènes avec la protoporphyrine (Figure 57), qui a un pigment formé de quatre molécules d'une substance appelée pyrrole, qui sont attachées entre elles. La similitude entre cette molécule et les calixarènes pourrait expliquer l'emploi et le fonctionnement des calixarènes dans le sang et le mécanisme de cette activité peut être basé sur la complexation.

Cependant, il faut bien noter que toutes les explications et les discussions dans les relations entre la structure chimique et l'activité anticoagulante des calixarènes synthétisés se fait de manière empirique. Cela ne prouve pas que la division de la molécule en plusieurs parties, signifie que chaque partie est responsable de l'augmentation ou de la diminution de l'activité anticoagulante, et ces explications ne permettent pas de connaître le mécanisme de cette activité. Cependant, les résultats expérimentaux et la modélisation de la structures des calixarènes, permettent de classer l'activité anticoagulante des calixarènes étudiés comme suite : **3b > 3a > 2b > 2a**.



**Figure 57.** Structure de la protoporphyrine.

Les résultats positifs que nous avons enregistrés, nous ont encouragés à réaliser une étude théorique "*drug-design*" sur les nouveaux calixarènes synthésisés. Pour optimiser les meilleurs facteurs (substituants), afin d'obtenir la meilleure activité anticoagulante.

## 2. "Drug Design" :

### 2. 1. Sélections virtuelles et calculs des propriétés moléculaires :

Osiris (tableau 24) permet de dessiner des structures chimiques et de calculer directement, en ligne, plusieurs propriétés de la substance (ou médicament). Les résultats de la prédiction sont évalués et sont codés par des couleurs.

Osiris est disponible en ligne (<http://www.organicchemistry.org/prog/peo/>).

### 2. 2. Les calculs de molinspiration :

CLogP (le coefficient de partition octanol/eau) est calculé par la méthodologie développée par Molinspiration comme une somme de contributions des fragments et des facteurs de correction (tableaux 24 et 25). La méthode est très robuste et est capable de traiter pratiquement toutes les molécules organiques.

La superficie topologique de la surface polaire (TPSA) est calculée à la base de la méthodologie publiée par Ertl *et al.* (Ertl *et al.*, 2000) comme une somme de contributions des fragments. L'oxygène et le nitrogène (O, N) sont considérés au centre des fragments polaires. La superficie de la surface polaire (PSA) est un très bon descripteur qui caractérise l'absorption de la substance (ou médicament), y compris l'absorption intestinale, la



biodisponibilité, la perméabilité des substances organiques et la pénétration de la barrière de sang du cerveau.

Les résultats affichés dans le tableau 24 montrent les inconvénients des grosses molécules pour quelques activités, révélés par : la hausse du nombre de violation (3-4) et la mauvaise flexibilité moléculaire ( $n_{\text{rot b}} \geq 40$ ), cependant, on doit signaler les avantages concernant les activités qui se basent sur l'effet de complexation, observés dans le nombre des atomes d'oxygène et d'azote ( $n_{\text{ON}} = 32$ ) et le nombre d'interactions entre OH et NH ( $n_{\text{OH-NH}} = 8$ ) ainsi que la surface polaire (TPSA = 509). Les valeurs des fragments, trouvées dans les bases de données, sont les facteurs principaux de valorisation des propriétés bioactives montrées dans le tableau 25 (inhibition des enzymes, modulation des canaux, réception des ligands).

**Tableau 24** : Calculs de Molinspiration concernant les calixarènes **2a-b** et **3a-b** (Parvez *et al.*, 2010).

| Composé     | calculs de Molinspiration (4) |        |      |     |        |     |         |        |
|-------------|-------------------------------|--------|------|-----|--------|-----|---------|--------|
|             | Pm                            | miLogP | TPSA | nON | nOH-NH | N.V | n rot b | Volume |
| <b>2a</b>   | 2272                          | 7.65   | 509  | 32  | 8      | 4   | 48      | 2028   |
| <b>2b</b>   | 1824                          | -4.96  | 509  | 32  | 8      | 3   | 40      | 1498   |
| <b>3a</b>   | 2384                          | 9.03   | 509  | 32  | 8      | 4   | 56      | 2162   |
| <b>3b</b>   | 1936                          | -3.46  | 509  | 32  | 8      | 3   | 48      | 1633   |
| Melagatrane | 429                           | -0.93  | 149  | 9   | 6      | 1   | 9       | 400    |
| Argatrobane | 507                           | 1.52   | 174  | 10  | 7      | 2   | 11      | 462    |
| Dabigatrane | 471                           | 0.97   | 150  | 10  | 5      | 0   | 9       | 420    |
| Warfarine   | 308                           | 3.03   | 68   | 4   | 1      | 0   | 4       | 277    |
| BHC         | 336                           | 3.33   | 101  | 6   | 2      | 0   | 2       | 277    |
| Anisidione  | 252                           | 22.92  | 43   | 3   | 0      | 0   | 2       | 225    |

TPSA : la superficie topologique de la surface polaire, nON : le nombre d'atomes d'O et/ou de N, nOH-NH : le nombre d'interaction OH et/ou NH, n rot b : le nombre de rotations b, N.V : le nombre d'infractions, BHC : Bishydroxycoumarine.

**Tableau 25:** Calculs de Molinspiration concernant les calixarènes **2a-b** et **3a-b** (Parvez *et al.*, 2010).

| Composé     | drug-likeness |       |       |       |       |       |
|-------------|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|
|             | GPCRL         | ICM   | KI    | NRL   | PI    | EI    |
| <b>2a</b>   | -6.69         | -6.80 | -6.88 | -6.85 | -6.57 | -6.67 |
| <b>2b</b>   | -6.01         | -6.16 | -6.21 | -6.20 | -5.85 | -5.99 |
| <b>3a</b>   | -6.83         | -6.93 | -7.02 | -6.99 | -6.71 | -6.80 |
| <b>3b</b>   | -6.20         | -6.35 | -6.41 | -6.39 | -6.05 | -6.18 |
| Melagatrane | 0.72          | 0.41  | 0.13  | -0.09 | 1.28  | 0.42  |
| Argatrobane | 0.39          | 0.04  | -0.36 | -0.22 | 0.87  | 0.29  |
| Dabigatrane | 0.41          | 0.15  | 0.29  | -0.34 | 0.49  | 0.18  |
| Warfarine   | -0.45         | -0.44 | -0.84 | -0.19 | 0.09  | 0.08  |
| BHC         | -0.12         | -0.30 | -0.47 | 0.21  | 0.06  | 0.23  |
| Anisidione  | -0.25         | -0.29 | -0.38 | -0.18 | -0.38 | 0.09  |

GPCRL : la réception des ligands couplés à la protéine G, ICM : la modulation des canaux ioniques, KI : l'inhibition de l'enzyme Kinase, NRL : la réception des ligands nucléaires, PI : l'inhibition des protéines, KI : l'inhibition des enzymes, BHC : Bishydroxycoumarine.

### 3. Conclusion :

La modélisation des calixarènes permet de suggérer une relation empirique entre la structure chimique de ces derniers et l'activité anticoagulante testée, qui peut être basée sur la cavité des calixarènes par un mécanisme de complexation.

Les calculs d'Osiris et de Molinspiration ont montré que les calixarènes ne présentent aucune toxicité et des propriétés anticoagulantes semblables à celles des standards.

## Conclusion générale

Les calixarènes sont des supramolécules développées dans les dix dernières années. Ils jouent un rôle très important dans la chimie ; ils ont des propriétés de complexation et présentent des intérêts biologiques considérables.

Les calixarènes sont généralement synthétisés par réaction de condensation du benzène avec le formaldéhyde, dans un milieu basique. La conformation des calixarènes contient  $n$  unités, où  $n$  varie entre 4 et 9 et peut-être plus, les unités paires ( $n = 4, 6$  et  $8$ ) étant les plus fréquentes. Les calix[ $n$ ]arènes ont trouvé beaucoup d'applications, notamment dans la complexation de métaux et dans l'amplification de l'effet inhibiteur de l'agglutination des érythrocytes.

Les calix[ $n$ ]arènes sulfoniques sont particulièrement intéressants car ils présentent plus de sites actifs polaires qui leur confèrent plus d'activités biologiques, comme la liaison de dipeptides et de tripeptides qui contiennent la lysine ou l'arginine.

Nos travaux ont consisté à synthétiser de nouveaux dérivés calix[8]arènes sulfoniques par substitution des huit groupements hydroxyle de calixarènes commerciaux de départ par des groupements 1,3-triméthylène et 1,4-tétraméthylène. Cette méthode de synthèse de calixarènes sulfoniques est originale ; elle a permis, d'obtenir 4 dérivés calix[8]arènes sulfoniques hydrosolubles inédits :

- L'acide 5,11,17,23,29,35,41,47-octa-tert-butyl-49,50,51,52,53,54,55,56-octakis-calix[8]arène propyl-3-sulfonique (**2a**).
- L'acide 49,50,51,52,53,54,55,56-octakis-calix[8]arène propyl-3-sulfonique (**2b**).
- L'acide 5,11,17,23,29,35,41,47-octa-tert-butyl-49,50,51,52,53,54,55,56-octakis-calix[8]arène butyl-4-sulfonique(**3a**).
- L'acide 49,50,51,52,53,54,55,56-octakis-calix[8]arène butyl-4-sulfonique (**3b**).

L'étude de l'activité anticorrosive des quatre nouveaux dérivés calix[8]arène sulfoniques synthétisés sur l'acier par les trois méthodes les plus courantes (gravimétrique, potentiodynamique et d'impédance), a montré que ces dérivés inhibent la corrosion de l'acier dans HCl 1 M. L'efficacité d'inhibition augmente avec la concentration de l'inhibiteur.

Les valeurs de l'efficacité d'inhibition montrent que les 4 dérivés possèdent une excellente activité anticorrosive par la méthode gravimétrique (98.20% pour **3b**, 95.14% pour **3a**, 84.00% pour **2b** et 80.00% pour **2a**), et une très bonne activité par la méthode de polarisation potentiodynamique (93.44% pour **3a**, 89.35% pour **3b**, 89.01% pour **2b** et 40.61% pour **2a**), ainsi qu'une très bonne activité par la méthode de spectroscopie d'impédance (89.19% pour **3b**, 88.89% pour **2b**, 85.71% pour **3a** et 85.00% pour **2a**).

L'augmentation de la température diminue la vitesse de corrosion, par conséquent l'efficacité inhibitrice diminue pour le calixarène **3b** (98.20% à 308°K, 84.17% à 318°K, 74.00% à 328°K, 68.70% à 338°K et 50.00% à 348°K).

Les calixarènes synthétisés s'adsorbent à la surface de l'acier selon le modèle isothermique de Langmuir et le processus d'adsorption est spontané et exothermique, l'augmentation de l'énergie d'activation apparente indique qu'il y a une adsorption chimique.

Par ailleurs, nous avons étudié l'activité anticoagulante des 4 nouveaux dérivés calix[8]arène sulfoniques synthétisés. Cette étude a été motivée par l'analogie de la structure de ces dérivés avec l'héparine dont on connaît l'activité anti-coagulante. Des essais d'hématologie ont été réalisés tels que le comptage des plaquettes des globules rouges et des globules blanc ainsi que des tests de coagulation de routine tels que le temps de prothrombine (TP), le temps de céphaline kaoline (TCK) et le fibrinogène.

Les calixarènes testés ont manifesté une très bonne activité anticoagulante, plus particulièrement le dérivé **3a** selon les paramètres des globules blancs durant le traitement, comparativement aux substances usuelles : les globules blancs ( $6.90 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), les lymphocytes (47.20%) et les granulocytes (42.50%), et même selon l'effet de traitement sur les paramètres de plasma : temps de prothrombine (40 sec), taux de prothrombine (20%), niveau de fibrinogène (0.980 gr/l) et temps de Céphaline kaoline (45 sec).

Les tests de coagulation, réalisés *in vivo* comme *in vitro* sur les calixarènes synthétisés, ont montré qu'ils possèdent une très bonne activité anticoagulante, plus particulièrement le dérivé **3a**.

Nous avons appliqué la théorie de prédiction POM (Petra, Osiris et Molinspiration) pour déterminer des propriétés physico-chimiques et des propriétés bioactives et définir la relation entre la structure et les propriétés. Les résultats obtenus, comparés avec ceux d'inhibiteurs de la thrombine et des coumarines utilisées cliniquement, montrent que ces dérivés ne présentent aucun risque de toxicité (mutagénétique, tumoral génétique, effet irritant ou effet reproductif) et que l'efficacité des calixarènes sulfoniques synthétisés comme substances anticoagulantes est comparable à celle des inhibiteurs commerciaux.

**Références bibliographiques :****A**

- Abed, Y., Kissi, M., Hammouti, B., Taleb, M., Kertit, S. *Progr. Org. Coatings*, 2004, 50, 144.
- AEN Infos 2012 – No. 30.1, PDF, 31pp. , ISSN:1605-959X.
- Ahn, K. H., Kim, S. G. *Bull. Korean Chem. Soc.*, 2000, 21, 813.
- Aksoy, T., Erdemir, S., Yildiz, H. B., Yilmaz, M. *Water air & soil poll.*, 2012, 223 (7), 4129.
- Ali, S. A., El-Shareef, A. M., Al-Ghamdi, R. F., Saeed. M. T. *Corros. Sci.*, 2005, 47, 2659.
- Anderson, S., Anderson, H. L., Sanders, J. K. M. *Acc. Chem. Res.*, 1993, 26, 469.
- Araki, K., Yanagi, A., Shinkai, S. *Tetrahedron*, 1993, 49, 6663.
- Arimura, I., Kawabata, H., Matsuda, T., Muramatsu, T., Satoh, H., Fujio, K., Manabe, O., Shinkai, S. *J. Org. Chem.*, 1991, 56, 301.
- Arnaud-Neu, F., Böhmer, V., Guerra, L., McKervey, M. A., Paulus, E. F., Rodriguez, A., Schwing-Weill, M.-J., Tabatabai, M., Vogt, W. *J. Phys. Org. Chem.*, 1992, 5, 471.
- Asfari Z., Vicens J. *Tetrahedron Lett.*, 1988, 29, 2659.
- Asfari, Z., Vicens, J. *Macromol. Chem. Rapid Commun.*, 1989, 10, 181.
- Asfari, Z., Vicens, J. L'actualité chimique, Janvier-Février 1995.
- Ateya, B. G., Abo El-Khair, B. M., Abdel Hamid, I. A. *Corros. Sci.*, 1976, 16, 163.
- Atwood, J. L., Hardie, M. J., Raston, C. L., Sandoval, C. A. *Org. Lett.*, 1991, 1, 1523.
- Atwood, J. L., Barbour, L. J., Nichols, P. J., Raston, C. L., Sandoval, A. *Chem. Eur J.*, 1999a, 5, 990.

**B**

- Baekeland, L. H.; US Patent 942, 699, October 1908.
- Baeyer, A. (*Ber.*) 1872, 5, 25.
- Banaru, D., Harmelin-Vivien, M. *Cybium.*, 2007, 31(2), 177.
- Banfi, G. L., Salvagno, G., Clin, L. *Chem. Lab. Med.*, 2007, 45, 565.
- Bard, A. J., Faulkner, L. R. "Electrochemical Methods. Fundamentals and Applications" 2nd Ed. Wiley, New York. 2001. ISBN 0-471-04372-9.
- Bartley, J., Huynh, N., Bottle, S. E., Flitt, H., Notoya, T., Schweinsberg, D. P. *Corros. Sci.*, 2003, 45, 81.
- Bayer, M. j., Herzog, A., Diaz, M., Harakas, G. A., Lee, H., Knobler, C. B., Hawthorne, M. F. *Chem. Eur. J.*, 2003, 9, 2732.

- Bayoumi, F. M., Ghanem, W. A. *Mater. Lett.*, 2005, 59, 3806.
- Benali, O., Benmehdi, H., Hasnaoui, O., Selles, C., Salghi, R. *J. Mater. Environ. Sci.*, 2013, 4, 127.
- Benguira, D. M. Incidence sur les propriétés mécaniques des fils, Université de Montréal, 2010.
- Bentiss, F., Lebrini, M., Lagrenée, M. *Corros. Sci.*, 2005, 47, 2915.
- Bernard, J., Levy, J.-P., Varet, B., Clauvel, J.-P., Rain, J.-D., Sultan, Y. *Hématologie*, 302-310, 340, 1990.
- Biali, S. E., Böhmer, V., Columbus, I., Ferguson, G., Grüttner, C., Grynszpan, F., Paulus, E. F., Thondorf, I. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2*, 1998, 10, 2261.
- Bingel, C. *Chem. Ber.*, 1993, 126, 1957.
- Bocchi, V. D., Foina, D. A., Pochini, A., Ungaro, R., Andreotti, G. D. *Tetrahedron*, 1982, 38, 373.
- Böhmer, V., Chhim, P., Kämmerer, H. *Macromol. Chem.*, 1979, 180, 2503.
- Böhmer, V., Goldmann, H., Vogt, W. *J. Chem. Soc. Chem. Commun*, 1985, 667.
- Böhmer, V., Goldmann, H., Vogt, W., Vicens, J., Asfari, Z. *Tetrahedron Lett.*, 1989, 30, 1391.
- Böhmer, V., Jung, K., Schön, M., Wolff, A. *J. Org. Chem.*, 1992, 57, 790.
- Böhmer, V., Marschollek, F., Zetta, L. *J. Org. Chem.*, 1987a, 52, 3200.
- Böhmer, V., Merkel, L., Kunz, U. *J. Chem. Commun.*, 1987b, 896.
- Bouklah, M., Attayibat, A., Hammouti, B., Ramdani, A., Radi, S., Benkaddour, M. *Appl. Surf. Sci.*, 2005a, 240, 341.
- Bouklah, M., Benchat, N., Aouniti, A., Hammouti, B., Benkaddour, M., Lagrenée, M., Vezin, H., Bentiss, F. *Prog. Org. Coat.*, 2004, 51, 118.
- Bouklah, M., Benchat, N., Hammouti, B., Aouniti, A., Kertit, S. *Mater. Lett.*, 2006a, 60, 1901.
- Bouklah, M., Hammouti, B., Attayibat, A., Radi, S., Benkaddour, M. *Pigm. Resin. Technol.*, 2005b, 34, 197.
- Bouklah, M., Hammouti, B., Benkaddour, M., Benhadda, T. *J. Appl. Electrochem.*, 2005c, 35, 1095.
- Bouklah, M., Hammouti, B., Lagrenée, M., Bentiss, F. *Corros. Sci.*, 2006b, 48, 2831.
- Breton-Gorius, J., Reyes, F., Rochant, H., Vernant, J.-P., Rosa, J. L' *hématologie de Bernard Dreyfus*, 1992, pp. 1172.

Brindle, R., Albert, K., Harris, S. J., Tröltzsch, C., Horne, E., Glennon, J. D. *J. Chromatogr. A.*, 1996, 41, 731.

### C

Casnati, A., Ferdani, R., Pochini, A., Ungro, R. *J. Org. Chem.*, 1997, 62, 6236.

Casnati, A., Ca, N. D., Fontanella, M., Sansone, F., Ugozzoli, F., Ungaro, R., Liger, K., Dozol, J. *Eur. J. Org. Chem.*, 2005, 2338.

Chawla, H. M., Santra, A. *Synth. Commun.*, 2001, 31, 2605.

Cheng, X. L., Ma, H. Y., Chen, S. H., Yu, R., Chen, X., Yao, Z. M. *Corros. Sci.*, 1999, 41, 321.

Collet, A. *Tetrahedron*, 1987, 43, 5725.

Collet, A., Dutasta, J.-P., Lozach B. *Adx. Supramol. Chem.*, 1993a, 3, 1.

Collet, A., Dutasta, J.-P., Lozach, B., Conceill, J. *Top. Curr. Chem.*, 1993b, 165, 103.

Cornforth, J. W., D'arcy Hart, P., Nicholls, G. A., Rees, R. J. W., Stock, J. A. *Br. J. Pharmacol.*, 1955, 10, 73.

Cornforth, J. W., Morgan, E. D., Potts, K. T., Rees, R. J. W. *Tetrahedron*, 1973, 29, 1659.

Costa, J. M., Luch, J. M. L. *Corr. Sci.*, 1984, 24, 929.

Csok, Z., Szalontai, G., Czira, G., Kollar, L. *Supramol.*, 1998, 10, 69.

### D

Dafali, A., Hammouti, B., Mokhlisse, R., Kertit, S. *Corros. Sci.*, 2003, 45, 1619.

De Mendoza, J., Nieto, P. M., Prados, P., Sanchez. C. *Tetrahedron*, 1990, 46, 671.

Dhawan, B., Chen, S.-I., Gutsche, C. D. *Macromol. Chem.*, 1987, 188, 921.

Dietrich-Buchecker, C. O., Sauvage, J.-P. *Chem. Rev.*, 1987, 87, 795.

Donahue, F. M., Nobe, K. *J. Electrochem. Soc.*, 1965, 112, 886.

Douglas, A., Skoog, F., Holler, J., Timothy, A. N. *Principes d'analyse instrumentale*, 2003.

Dumitriu, C., Mousavi, Z., Latonen, R.-M., Bobacka, J., Demetrescu, I. *Electrochim. Acta*, 2013, 107, 178.

Duprat, M., Bui, N., Dabost, F. *Corrosion.*, 1979, 35, 392.

Durnie, W., De Marco, R., Kinsella, B., Jefferson. A. *J. Electrochem. Soc.*, 1999, 146, 1751.

Dus, B., Smialowska, Z. S. *Corr. Sci.*, 1972, 28, 105.

### E

El Issami, S., Bazzi, L., Hilali, M., Salghi, R., Kertit, S. *Ann. Chem. Sci., Math.*, 2002, 63.

El-Rahman, H. A. *Corrosion*, 1991, 47, 424.



- Ertl, P., Rohde, B., Selzer, P. *J. Med. Chem.*, 2000, 43, 3714.
- Es-Salah, K., Keddou, M., Rahmouni, K., Srhiri, A., Takenouti, H. *Electrochim. Acta.*, 2004, 49, 2771.
- Ettahiri, A., Thozet, A., Perrin, M. *Supramol. Chem.*, 1994, 3, 191.

**F**

- Féron, D., Crusset, D., Gras, J.-M. *J. Nucl. Mater.*, 2008, 379, 16.
- Ferro, R., Tedesco, C., Gaeta, C., Neri, P. *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.*, 2005, 52, 85.
- Foroulis, Z. A. Proceedings of the 6th European symposium on corrosion inhibitors, Ferrara, 48, 1985.
- Fouda, A. S., Naimi, I. S. *Bull. Soc. Chim. France*, 1991, 127, 35.
- Frignani, A., Tommesani, L., Brunoro, G., Monticelli, C., Fogagnolo, M. *Corros. Sci.*, 1999, 41, 1205.
- Fyfe, M. C. T., Stoddart, J. F. *Acc. Chem. Res.*, 1997, 30, 393.

**G**

- Gasteiger, J. *Comput. Chem.*, 1978, 2, 85.
- Gasteiger, J., Hutchings, M. G. *Tetrahedron Lett.*, 1983, 24, 2537.
- Gasteiger, J. Empirical Methods for the Calculation of Physicochemical Data of Organic Compounds, in: "*Physical Property Prediction in Organic Chemistry*", Ed. Jochum, C., Hicks, M. G., Sunkel, J., Springer Verlag, Heidelberg, 1988, pp. 119.
- Gasteiger, J., Marsili, M., Hutchings, M. G., Saller, H., Löw, P., Röse, P., Rafeiner, K. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 1990, 30, 467.
- Gasteiger, J. Computer-Chemie-Centrum and Institute for Organic Chemistry, University of Erlangen-Nürnberg, Nägelsbachstr, D-91052 Erlangen, 2001.
- Gasteiger, J. *J. Med. Chem.*, 2006, 55, 6429.
- Goldmann, H., Vogt, W., Paulus, E., Böhmer, V. *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, 110, 6811.
- Gomma, G. K., Wahdan, M. H. *Mater. Chem. Phys.*, 1995, 39, 211.
- Goreloff, P., Lamartine, L., Coleman, A. W. *Cryst. Engng.*, 1998, 1, 191.
- Grigoras, M., Catargiu, A. M., Tudorache, F. *J. Appl. Poly. Sci.*, 2013, 127, 4, 2796.
- Gross, B., Jauch, J., Schurig, V. *J. Microcolumn Sep.*, 1999, 11, 313.
- Grüttner, C., Böhmer, V., Vogt, W., Tondorf, I., Biali, S. E., Grynszpan, F. *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35, 6267.

- Gualdrón, A. F., Becerra, E. N., Peñã, D. Y., Gutiérrez, J. C., Becerra, H. Q. *J. Mater. Environ. Sci.*, 2013, 4, 143.
- Guo, X. J., Gao, K. W., Qiao, L. J., Chu, W. Y. *Corros. Sci.*, 2002, 44, 2367.
- Gupta, P., Chaudhary, S., Namboodhiri, T. K. G., Prakash, B. *Br. Corr. J.*, 1982, 17, 136.
- Gutsche, C. D., Muthukrishnan, R. *J. Org. Chem.*, 1978, 43, 4905.
- Gutsche, C. D., Bauer, L. J. *Tetrahedron Lett.*, 1981, 22, 4763.
- Gutsche, C. D., Pagoria, P. F. *J. Org. Chem.*, 1985, 50, 5795.
- Gutsche, C. D., Iqbal, M., Stewart, D. *J. Org. Chem.*, 1986, 51, 742.
- Gutsche, C. D. Calixarenes, the royal Society of Chemistry, Cambridge, England, 1989.
- Gutsche, C. D. Calixarenes, the royal Society of Chemistry, 2nd Ed. Cambridge, England, 2008.
- Gutsche, C. D., Dhawan B., Leonis, M., Stewart, D. *Org. Synth.*, 1990a, 68, 238.
- Gutsche, C. D., Iqbal, M. *Org. Synth.*, 1990b, 68, 234.
- Gutsche, C. D., Lehn, J.-M. Encyclopedia Universalis, 1990, 1827.
- Gutsche, C. D., Rogers, J. S., Stewart, D. R., See, K.-A. *Pure Appl. Chem.*, 1990d, 62, 485.

## H

- Hackerman, N., Sudbury, J. D. *J. Electrochem. Soc.*, 1950, 4, 94.
- Happel, G., Methiasch, B., Kämmerer, H. *Makromol. Chem.* 1975, 176, 3317.
- Hart, P. D., Armstrong, J. A., Bodaty, E. *Infect. Immun.*, 1996, 64, 1491.
- Hayes, B. T., Hunter, R. F. *J. Appl. Chem.*, 1958, 8, 743.
- He, J., An, X. W., Wang, Z. J. *Acta. Chim. Sinica.*, 1999, 57, 1332.
- Henry, R., Eugene, M., Cordes, H. Basic biological Chemistry, 1968, pp. 252.
- Hitachi Chemical Co., Ltd., Jpn. Kokai Tokkyo koho, JP. 59 104 332 (1984).
- Hmimou, J., Rochdi, A., Touir, R., Ebn Touhami, M., Rifi, E. H., El Hallaoui, A., Anouar, A., Chebab, D. *J. Mater. Environ. Sci.*, 2012, 3, 501.
- Hoar, T. P., Holliday, R. D. *J. Appl. Chem.*, 1953, 3, 502.
- Högberg, A. G. D., Ph.D. dissertation, Royal Institute of Technology, Stockholm, *idem. J. Org. Chem.*, 1980, 45, 4498.
- Hoss, R., Vögtle, F. *Angew. Chem.*, 1994, 106, 389.
- Hu, X., Li, Y., Yang, H., Luo, Y. *Tetrahedron Lett.*, 2006, 47, 7463.
- Hubin, T. J. D., Busch, D. H. *Coord. Chem. Rev.*, 2000, 200.

**I**

- Ikeda, A., Irida, T., Hamano, T., Kitahashi, T., Sasaki, Y., Hashizume, M., Kikuchi, J.-I., Konishi, T., Shinkai, S. *Org. Biomol. Chem.*, 2006, 4, 519.
- Ismail, K. M., El-Egamy, S. S., Abdelfatah, M. *J. Appl. Electrochem.*, 2001, 31, 663.
- Iwamoto, K., Araki, K., Shinkai, S.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1994, 67, 1499-1502.
- Izatt, S. R., Hawkins, R. T., Christensen, J. J., Izatt, R. M. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1985, 107, 63.

**J**

- Jager, R. Vögtle, F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1997, 36, 930.
- Janssen, R. G., Verboom, W., Lutz, B. T. G., Van Der Maas, J. H., Maczka, M., Van Duynhoven, J. P. M., Reinhoudt, D. N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2*, 1996, 1869.
- Jauch, J., Schurig, V. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1997, 8, 169.

**K**

- Kaddouri, M., Bouklah, M., Rekkab, S., Touzani, R., Al-Deyab, S. S., Hammouti, B., Aouniti, A., Kabouche, Z. *Int. J. Electrochem. Sci.*, 2012, 7, 9004.
- Kaddouri, M., Rekkab, S., Bouklah, M., Hammouti, B., Aouniti, A., Kabouche, Z. *Res. Chem. Intermed.*, 2013, 39, 3649.
- Kämmerer, H., Happel, G., Caesar, F. *Makromol. Chem.*, 1972, 162, 179.
- Kämmerer, H., Happel, G. *Makromol. Chem.*, 1978, 179, 1199.
- Kämmerer, H., Happel, G. *Makromol. Chem.*, 1980, 181, 2049.
- Kämmerer, H., Happel, G. *Makromol. Chem.*, 1981a, 182, 759.
- Kämmerer, H., Happel, G., Mathiasch, B. *Makromol. Chem.*, 1981b, 182, 1685.
- Kappe, T. *Oesterr. Chem. Ztg.*, 1992, 93, 28.
- Khaled, K. F., El-mghraby, A., Ibrahim, O. B., Elhabib, O. A., Magdy, A. M. I. *J. Mater. Environ. Sci.*, 2010, 1, 139.
- Khamis, E. *Corrosion*, 1990, 46, 476.
- Khorana, H. J. *Science (Washington, D. C.)*, 1979, 203, 614.
- Knop, A., Böhmer, V., Pilato, L. A. in *Comprehensive Polymer Science*. Vol. 5 (Eds: Allen. G, Bevington, J. C.), Pergamon Press, Oxford, 1989, pp. 611.
- Kon, N., Iki, N., Miyano, S. *Tetrahedron Lett.*, 2002, 43, 2231.
- Korochkina, M. Fontanella, M., Casnati, A. Arduini, A., Sansone, F., Ungaro, R., Latypov, S., Kataev, V., Alfonsov, V. *Tetrahedron*, 2005, 61, 5457.

- Kumar, S., Kukur, N. D., Chawala, H. M., Varadarajan, R. *Synth. Commun.*, 2001, 31, 775.  
Kunsági-Máté, S., Szabó, K., Bitter, I., Nagy, G., Kollár, L. *Tetrahedron Lett.*, 2004, 45, 1387.

**L**

- Laamari, M. R., Benzakour, J., Berrekhis, F., Bakasse, M., Villemin, D. *J. Mater. Environ. Sci.*, 2012, 3, 485.  
Lamartine, R., De Vains, J.-B., Choquard, P., Marcillac, A. PCT, WO 9 749 677, 31 12 1997, Appl. 1998.  
Lehn, J.-M. *La chimie supramoléculaire* (2<sup>ème</sup> édition), 1981.  
Leo, A., Hansch, C., Elkins, D. "Partition coefficients and their uses". *Chem Rev*, 1971, 71 (6), 525.  
Leverd, P. C., Huc, V., Palacin, S., Nierlich, M. *J. Incl. Phenom.*, 2000, 36, 259.  
Lévy, J.-P., Varet, B., Clauvel, J.-P., Lefrère, F., Bezeaud, A., Guillin, M. -C. *Hématologie et transfusion*, 300, 2001.  
Li, S., Zheng, Q., Chen, C., Huang, Z. *Tetrahedron: Assymetry*, 2005, 16, 641.  
Lubitov, I. E., Shonkova, E. A., Kovalev, V. V. *Synlett.*, 1993, 647.

**M**

- Makha, M., Raston, C. L. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42, 6215.  
Malinowska, E. B., Gawart, L., Parzuchwski, P., Rokicki, G., Brzózka, Z. *Anal. Chim. Acta.*, 2000, 93, 421.  
Mansfeld, F., Kending, M. W., Lorentz, W. J. *J. Electrochem. Soc.*, 1985, 132, 290.  
Mansfeld, F., Lorenz, W. J. *Corros. Sci.*, 1981, 21, 647.  
Marsh, J. *Advanced Organic Chemistry*, 3rd edition. Wiley Eastern, New Delhi, 1988.  
Martinez, S., Stern, I. *Appl. Surf. Sci.*, 2002, 199, 83.  
Mernari, B., Elkadi, L., Kertit, S. *Bull. Electrochem.*, 2001, 17, 115.  
Metikoš-Huković, M., Babić, R., Grubać, Z. *J. Appl. Electrochem.*, 1996, 26, 443.  
Mihit, M. *Évaluation du pouvoir inhibiteur de certains composés organiques vis-à-vis de la corrosion des alliages du cuivre en milieu acide nitrique. Thèse de Doctorat en Sciences*, 2006, Université IBN ZOHR, Faculté des Sciences, Agadir, MAROC.  
Mokhtari, B., Pourabdollah, K. *Bull. Korean Chem. Soc.*, 2012, 33, 5, 1905.  
Montagne-Marcelle, C., Archimbaud, M., Ansoborlo, E., Critau, H. J. *J. Label. Compds. Radiopharm.*, 1995, 127, 519.

Munch, J. H., Gutsche, C. D. *Org. Synth.*, 1990, 68, 243.

Muzet, N., Wipff, G., Casnati, A., Domiano, L., Ungaro, R., Uggozoli, F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans, 2*, 1996, 1065.

Muzet, N., Engler, E., Wipff, G. *J. Phys. Chem.*, 1998, 102, 10772.

## N

Nakamoto, Y., Ishida, S. *Macromol. Chem. Rapid Commun.*, 1982, 3, 705.

Nakamoto, Y., Kozu, T., OYa, S., Ishida, S. *Netsu. Kokasei Jushi*, 1985, 6, 73.

Nakamura, E., Isobe, H. *Acc. Chem. Res.*, 2003, 36, 807.

Nakayama, T., Ueda, M. *J. Mater. Chem.*, 1999, 9, 697.

No, K., Hwang, K. L. *Bull. Korean Chem. Soc.*, 1993, 14, 753.

Normand, B., Pébère, N., Richard, C., Wery, M. *Prévention et lutte contre la corrosion : une approche scientifique et technique*, PPUR, 2004, 798 p. (ISBN 2-88074-543-8).

Novakov, P., Miloshev, S., Tuleshkov, P., Gitsov, I., Georgevia, M. *Angew. Macromol. Chem.*, 1998, 255, 23.

## O

Otieno-Alego, V., Hope, G. A., Notoya, T., Schweiensberg, D. P. *Corros. Sci.*, 1996, 38, 213.

## P

Parvez, A., Meshram, J., Tiwari, V., Sheikh, J., Dongre, R., Youssoufi, M. H., Ben Hadda, T. *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, 45, 4370.

Patani, G. A., La Voie, E. J. *Chem. Rev.*, 1996, 96 (8), 3147.

Paulus, E., Böhmer, V., Goldmann, H., Vogt, W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans, 2*, 1987, 1609.

Pedersen, C. J. *Ann. Chem. Soc.*, 1967, 89, 7017.

Penninger, J., Wippermann, K., Schultze, J. W. *Werkst. Korros.*, 1987, 38, 649.

Phull, B., *Marine Corrosion Shreir's Corrosion*, 2009, 2, 1107.

## Q

Quartarone, G., Bellomi, T., Zingales, A. *Corros. Sci.*, 2003, 45, 715.

## R

Ramesh, S., Rajeswari, S. Maruthamuthu, S. *Appl. Surf. Sci.*, 2004, 229, 214.

Ramesh, S., Rajeswari, S. *Corros. Sci.*, 2005, 47, 151.

Ravichandran, R., Nanjundan, S., Rajendran, N. *Appl. Surf. Sci.*, 2004, 236, 241.

- Rehan, H. H. *Mat.-wiss. U. Werkst.*, 1993, 24, 304.
- Rekkab, S., Lahouel, M., Ben Hadda, T., Félix, C., Kabouche, Z. *C. R. Chimie*, 2013, 16, 672.
- Riggs Jr, L. O., Hurd, T. J. *Corrosion*, 1967, 23, 252.
- Ryzhkina, I. S., Kiseleva, Y. V., Murtazina, L. I., Valitova, Y. N., Solov'eva, S. E., Pilishkina, L. M., Konovalov, A. I. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, 2010, 59(7), 1327.

## S

- Sankarapapavinasam, S., Pishapinaden, F., Ahmed, M. *Corros. Sci.*, 1991a, 32, 193.
- Sankarapapavinasam, S., Pishapinaden, F., Ahmed, M. *J. Appl. Electrochem.*, 1991b, 21, 625.
- Sartori, G., Maggi, R., Bigi, F., Arduini, A., Pastorio, A., Porta, C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 1994, 1657.
- Sartori, G., Porta, C., Bigi, F., Maggi, R., Peri, F., Marzi, E., Ianfranchi, M., Pellinghelli, M. A. *Tetrahedron*, 1997, 53, 3287.
- Schätz, R., Weber, C., Schilling, G., Oeser, T., Hubert-Patz, U., Irgartinger, H., Von Der Lieth, C.-W., Pipkorn, R. *Liebigs Ann.*, 1995, 1401.
- Schmid, G. M., Huang, H. J. *Corros. Sci.*, 1980, 20, 1041.
- Schultze, J. W., Wippermann, K. *Electrochim. Acta.*, 1987, 32, 823.
- Sébahoun, G., Sité, P., Boneu, B., Sampol, J., Arnoux, D., Boutiere, B.; Hématologie clinique et biologique, 2000, pp. 393, pp. 431, pp. 452, pp. 534.
- Seigneur, S. T. *Curr. Opin. Hematol.*, 2007, 14, 236.
- Shinkai, S., Araki, K., Tsubaki, T., Arimura, T., Manabe, O. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 1987, 2297-2299.
- Shinkai, S., Arimura, T., Araki, K., Kawabata, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 1989, 2039.
- Shinkai, S., Arimura, T., Araki, K., Kawabata, H., Satoh, H., Tsubaki, T., Manabe, O., Sunamoto, J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 1, 1989b, 2039.
- Shinkai, S., Kawabata, K., Matsuda, T., Hawaguchi, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1990a, 63, 1272.
- Shinkai, S., Iwamoto, K., Araki, K., Matsuda, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1990b, 63, 3480.
- Shinkai, S., Araki, K., Manabe, O. *J. Chem. Commun.*, 1998, 187.
- Singh, M. M., Rastogi, R. B., Upadhyay, B. N. *Corros. Sci.*, 1994, 50, 620.
- Singh, M. M., Rastogi, R. B., Upadhyay, B. N., Yadav, M. *Ind. J. Chem. Tech.*, 1999, 6, 93.
- Singh, A. K., Quraishi, M. A. *J. Mater. Environ. Sci.*, 2010, 1, 101.
- Smaïli, F. Abrégé d'hématologie, 2005, pp. 225, pp. 248, pp. 299, 2005.

- Souley, B., Asfari, Z., Vicens, J. *Pol. J. Chem.*, 1992, 66, 959.
- Stern, M., Geary, A. L. *J. Electrochem. Soc.*, 1957, 104, 56.
- Stewart, D., Gutsche, C. D. *Org. Prep. Proc. Int.*, 1993, 25, 137.
- Stoddart, J. F., Tseng, H. R. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2002, 99, 4797.
- Stupnisek-Lisac, E., Brnada, A., Mance, A. D. *Corros. Sci.*, 2000, 42, 243.
- Subramanian, R., Lakshminarayanan, V. *Corros. Sci.*, 2002, 44, 535.
- Sultan, C., Heilmann, M. G., Imbert, M. Aide-mémoire d'hématologie, 1987, pp. 214.
- Szauer, T., Brand, A. *Electrochim. Acta.*, 1981, 26, 1219.
- Szklarska-Smialowska, Z. Electrochemical, Optical Techniques for the study of Metallic Corrosion, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 545, 1991.

## T

- Tanaka, Y., Aoyama, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1990, 63, 3343.
- Tang, L. B., Mu, G. N., Liu, G. H. *Corros. Sci.*, 2003, 45, 2251.
- Touhami, F., Hammouti, B., Aouinti, A., Kertit, Y. S. *Ann. Chim-Sci. Mat.*, 1999, 24, 581.
- Touhami, F., Aouinti, A., Abed, Y., Hammouti, B., Kertit, S., Ramdani, A., El Kacemi, K. *Corros. Sci.*, 2000, 42, 929.
- Trachli, B., Keddama, M., Takenouti, H., Srhiri, A. *Prog. Org. Coat.*, 2002, 44, 17.
- Tremont, R., Cabrera, C. R. *J. Appl. Electrochem.*, 2002, 32, 783.
- Tsue, H., Ohmori, M., Hirao, M. K.-I. *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 4866.
- Tsuru, T., Haruyama, S., Gijutsu, B. *J. Jpn. Soc. Corros. Eng.*, 1978, 27, 573.
- Tung, C.-H., Ji, H.-F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2*, 1997, 185.

## U

- Ulrich, G., Turek P., Ziessel, R. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 48, 8755.
- Uysal, G., Memon, S., Yilmaz, M. *React. Funct. Polym.*, 2001, 50, 77.

## V

- Valcarce, M. B., de Sanchez, S. R., Vazquez, M. *Corros. Sci.*, 2005, 47, 795.
- Vicens, J., Pilot, T., Gamet, D., Lamartine, R., Perrin, R. C. R. *Acad. Sci. Paris*, 1986, 15, 392.
- Vicens, J., Böhmer, V. Calixarenes: a Versatile Class of Macrocyclic Compounds. Topics in Inclusion Science, vol. 3, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht. 1991a, pp. 3, pp. 65.
- Vicens, J., Fujii, S., Tomita, K.-I. *J. c.*, 1991b, 10, 159.
- Villiers, A. *Compte rendu*, 1891, 112, 536.

**W**

Wang, H.-L., Fan, H.-B., Zheng, J.-S. *Mater. Chem. Phys.*, 2002, 77, 655.

Watson, H. G., Baglin, T., Laidlow, S. L., Makris, M., Preston, F. E. *Br. J. Haematol.*, 2001, 115, 145.

White, A., Handler, P., Smith, E. L. *Principles of biochemistry*, 1968, pp. 729.

**Y**

Yan, C. W., Lin, H. C., Cao, C. N. *Electrochim. Acta.*, 2000, 45, 2815.

**Z**

Zhou, P., Pan, G. X., Spaccin, R., Piccdo, A. *Eur. J. S. Scien.*, 2010, 6, 213.

Zinke, A., Ziegler, E. *Ber.*, 1944, 77, 264.



## **RESUME :**

Dans ce travail, nous avons développé une nouvelle méthode de synthèse de dérivés calix[8]arènes sulfoniques.

Nous avons réalisé quatre réactions de substitution de huit groupements hydroxyle des 5,11,17,23,29,35,41,47-octa-tert-butyl-49,50,51,52,53,54,55,56-octakis-calix[8]arène et 49,50,51,52,53,54,55,56-octakis-calix[8]arène par des groupements 1,3-triméthylène et 1,4-tétraméthylène, conduisant respectivement aux quatre nouveaux calix[8]arènes sulfoniques hydrosolubles suivants :

- L'acide 5,11,17,23,29,35,41,47-octa-tert-butyl-49,50,51,52,53,54,55,56-octakis-calix[8]arène propyl-3-sulfonique.
- L'acide 49,50,51,52,53,54,55,56-octakis-calix[8]arène propyl-3-sulfonique.
- L'acide 5,11,17,23,29,35,41,47-octa-tert-butyl-49,50,51,52,53,54,55,56-octakis-calix[8]arène butyl-4-sulfonique.
- L'acide 49,50,51,52,53,54,55,56-octakis-calix[8]arène butyl-4-sulfonique.

Nous avons étudié l'activité anticorrosive de ces calix[8]arène synthétisés par les trois méthodes les plus courantes (gravimétrique, potentiodynamique et d'impédance). Ils ont manifesté une excellente inhibition de la corrosion de l'acier dans HCl 1M. L'augmentation de la température diminue l'efficacité inhibitrice et ces calixarènes s'adsorbent selon le modèle exothermique de Langmuir, par une adsorption chimique.

Ces dérivés calix[8]arènes sulfoniques ont manifesté une excellente activité anticoagulante *in vivo* et *in vitro*, plus particulièrement l'acide 5,11,17,23,29,35,41,47-octa-tert-butyl-49,50,51,52,53,54,55,56-octakis-calix[8]arène butyl-4-sulfonique.

L'application de la théorie POM (Petra, Osiris, Molinspiration) a montré que les calixarènes sulfoniques synthétisés ne présentent aucun risque de toxicité et possèdent une efficacité comparable à celle des inhibiteurs cliniques de la coagulation.

## **Mots clés :**

Calixarènes sulfonique, activité anticorrosive, activité anticoagulante, POM.

## **Abstract:**

In this work, We developed a new method of the synthesis of sulfonic calix[8]arenes derivatives.

We realized four substitution reactions of eight hydroxyl groups of 5,11,17,23,29,35,41,47-octa-tert-butyl-49,50,51,52,53,54,55,56-octakis calix[8]arene and 49,50,51,52,53,54,55,56-octakis-calix[8]arene by 1,3-trimethylene and 1,4-tetramethylene groups, leading respectively to the following four new sulfonic calix[8]arenes :

- 5,11,17,23,29,35,41,47-octa-tert-butyl-49,50,51,52,53,54,55,56-octakis-(3-propylsulphonic acid) calix[8]arene.
- 49,50,51,52,53,54,55,56-octakis-(3-propylsulphonic acid) calix[8]arene.
- 5,11,17,23,29,35,41,47-octa-tert-butyl-49,50,51,52,53,54,55,56-octakis-(4-butylsulphonic acid) calix[8]arene.
- 49,50,51,52,53,54,55,56-octakis-(4-butylsulphonic acid) calix[8]arene).

The anticorrosive activity of the synthesized calix[8]arenes was studied by the use of the three classical methods (gravimetric, potentiodynamic and impedance). They showed an excellent inhibition of steel corrosion in HCl 1M.

The increase of the temperature decreases the inhibitory efficiency and the calixarenes were adsorbed to the surface of steel according to isotherm model of Langmuir, *via* a chemical adsorption.

The synthesized calixarenes showed an excellent *in vivo* and *in vitro* anticoagulant activity, especially the derivative 5,11,17,23,29,35,41,47-octa-tert-butyl-49,50,51,52,53,54,55,56-octakis-(4-butylsulphonic acid) calix[8]arene.

The POM (Petra, Osiris, Molinspiration) theory application on the synthesized calixarenes showed that they are not toxic and that they are efficient as well as the clinical coagulation inhibitors.

## **Keywords:**

sulfonic Calixarenes, anticorrosive activity, anticoagulant activity, POM.

## ملخص:

خلال عملنا هذا طورنا طريقة جديدة لإصطناع مركبات

calix[8]arènes sulfoniques

لقد أجرينا أربع تفاعلات إستبدال لمجموعات الهيدروكسيل الثمانية الموجودة في

5, 11, 17, 23, 29, 35, 41, 47-octa-tert-butyl-49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56-octakis-

و calix[8]arène

49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56-octakis-calix[8]arène

بمجموعات 1،3- ثلاثي ميثيلين و 1،4- رباعي ميثيلين لتحضير 4 مركبات جديدة كالتالي :

- L'acide 5,11,17,23,29,35,41,47-octa-tert-butyl-49,50,51,52,53,54,55,56-octakis-calix[8]arène propyl-3-sulfonique.
- L'acide 49,50,51,52,53,54,55,56-octakis-calix[8]arène propyl-3-sulfonique.
- L'acide 5,11,17,23,29,35,41,47-octa-tert-butyl-49,50,51,52,53,54,55,56-octakis-calix[8]arène butyl-4-sulfonique.
- L'acide 49,50,51,52,53,54,55,56-octakis-calix[8]arène butyl-4-sulfonique.

قمنا بدراسة الفعالية ضد التآكل لهذه المركبات المصطنعة باستعمال الطرق الثلاثة الأكثر تداولاً, لقد أظهرت هذه المركبات تثبيطاً ممتازاً لتآكل الفولاذ في وسط حمض الهيدروكلوريك 1 مولاري, كما أن زيادة درجة الحرارة تقلل فعالية التثبيط, و أن إدمصاص هذه المركبات يحدث حسب نموذج Langmuir الناشر للحرارة, ويكون هذا الإدمصاص كيميائياً.

أظهرت هذه المركبات فعالية ممتازة داخل الجسم وخارجه ضد تخثر الدم و خاصة المركب:

L'acide 5,11,17,23,29,35,41,47-octa-tert-butyl-49,50,51,52,53,54,55,56-octakis-

calix[8]arène butyl-4-sulfonique.

تطبيق نظرية

calixarènes sulfoniques POM (Petra, Osiris, Molinspiration) أثبت أن مركبات

المصطنعة غير سمية, كما أن لها فعالية تضاهي مثبطات التخثر العيادية (cliniques).

**الكلمات مفتاح :**

Calixarènes sulfoniques, ضد التآكل, ضد تخثر الدم, POM.