

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université 8 Mai 1945 de Guelma



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

Département des Sciences de la Matière

Thèse de Doctorat de 3^e Cycle LMD

Option : Chimie Physique et Modélisation

Présentée par

DINAR Karim

THÈME

Etudes physico-chimiques de la formation des complexes
d'inclusion et de transfert de charge des N-sulfamoyloxazolidinones

Soutenue le : 25 /05/2015 devant le jury composé de :

Président	Pr. M. E. H. BENHAMZA	Université de Guelma
Rapporteur	Pr. M. KADRI	Université de Guelma
Examineurs	Pr. S. BOUACIDA	Université Oum El Bouaghi
	Pr. M. BERREDJEM	Université d'Annaba
	MCA. S. HALLADJA	Université de Skikda
	MCA. A. SERIDI	Université de Guelma

2015

Remerciements

*Tout d'abord, je tiens à exprimer toute ma gratitude au directeur de cette thèse **Prof. M. KADRI** pour la confiance qu'il m'a témoignée malgré les connaissances plutôt légères que j'avais sur la modélisation moléculaire. Je le remercie vivement pour l'encadrement actif et l'engagement constant dont il a fait preuve à mon égard et surtout sa grande disponibilité tout au long de ma thèse. Je lui exprime donc ma reconnaissance d'avoir permis que mathèse se déroule dans des bonnes conditions.*

*J'exprime ma profonde et respectueuse gratitude au **Pr. M. E. Hocine BENHAMZA** directeur du laboratoire de LAIGM qui m'a fait l'honneur de présider le Jury de cette thèse et de m'avoir autorisé à faire des analyses FTIR au niveau du laboratoire.*

*Je tiens particulièrement à exprimer ma reconnaissance à madame **M. BERREDJEM**, Professeur à l'université Badji-Mokhtar, Annaba pour avoir accepté de juger ce travail. Qu'il trouve ici l'expression de mes remerciements.*

*J'adresse mes plus vifs remerciements et l'expression de mon profond respect à monsieur **S. BOUACIDA**, Professeur à l'université Larbi Ben M'Hidi, Oum El-Bouaghi, pour avoir acceptée de faire partie de ce jury et de juger ce travail.*

*Je remercie également Madame **S. HALLADJA**, Maitre de Conférences (A) à l'université de 20 Aout 1955, Skikda d'avoir apporté sa caution scientifique en acceptant d'évaluer ce travail.*

*Mes remerciements vont également à **A. SERIDI**, Maitre de conférences (A) à l'université 08 Mai 1945, Guelma pour la gentillesse et la patience qu'il a manifestée à mon égard durant la soumission de l'article, et aussi pour m'avoir fait l'honneur de participer au Jury de soutenance,*

Je les en remercie, de même que pour leur participation au Jury. Ils ont également contribué par leurs nombreuses remarques et suggestions à améliorer la qualité de ce mémoire, et je leur en suis très reconnaissant.

*Je remercie **Pr. R. OUMEDDOUR** responsable du Groupe de recherche Analyses chromatographiques et spectrochimiques, matériaux organiques, et je n'ose pas à oublier mademoiselle **S. NIGRI** pour son aide précieuse à effectuer les spectres d'absorption infrarouge.*

*Je ne sais comment exprimer ma gratitude à ma mère, ma femme et toute ma famille pour leurs motivations et surtout le soutien financière de mon père «**Ammar**» Qui n'a pas épargné tout au long de mon parcours.*

*Je remercie mon ami de parcours et mon frère **K. SAHRA** qui m'a accompagné durant toutes ces années et a rendu mon séjour agréable au sein du laboratoire, je remercie aussi tous mes amis de poste de graduation.*

The scientific theorist is not to be envied. For nature, or more precisely experiment, is an inexorable and not very friendly judge of his work.

It never says "yes" to a theory. In the most favorable cases it says "maybe", and in the great majority of cases simply "no"... probably every theory will someday experience its "no"

Most theories, soon after conception

Albert EINSTEIN, NOV 11th, 1922

RESUME

La formation des complexes d'inclusion impliquant la β -cyclodextrine et une série de N-sulfamoyloxazolidinones a été étudiée par modélisation moléculaire en utilisant les méthodes : PM3, PM6, ONIOM et l'analyse NBO. Les résultats obtenus corroborent les résultats expérimentaux obtenus antérieurement et montrent que l'inclusion se fait préférentiellement par le groupe phénylique et que la stabilité du complexe dépend de la nature du substituant. Par analyse NBO et ONIOM, il s'avère que dans le complexe les liaisons hydrogène formées sont de type C–H \cdots O avec des énergies de stabilisation inférieure à 2 kcal/mol, cela révèle que les interactions mises en jeu sont faibles. Le rôle de l'eau d'hydratation de la cavité macromoléculaire dans le processus d'inclusion est mis en évidence en comparant les valeurs des paramètres thermodynamiques des réactions dans le vide et en phase aqueuse. Dans le vide la réaction d'inclusion est un processus enthalpique et exothermique, tandis que dans le milieu aqueux simulé par un modèle des 7 molécules d'eau, il devient un phénomène endothermique et enthalpique-entropique.

Dans la deuxième partie le complexe de transfert de charge de stœchiométrie 1:1 entre un dérivé de N-sulfamoyl-oxazolidinone et l'acide picrique a été mis en évidence en solution et à l'état solide. Les résultats de la spectrophométrie UV-Vis dans le chloroforme et le dichlorométhane à différentes températures dans l'intervalle 20-35°C ont été discutés en termes de constante de stabilité, grandeurs thermodynamiques, potentiel d'ionisation, moment dipolaires et force de l'oscillateur. A l'état solide, l'IR-TF nous a permis de mettre en évidence l'interaction entre le donneur et l'accepteur moyennant la comparaison des spectres du donneur et de l'accepteur libres avec celui du complexe formé.

Mots clés :

N-sulfamoyloxazolidinones, complexes d'inclusion, modélisation moléculaire, interactions intermoléculaires, transfert de charge, acide picrique, UV-vis, FTIR.

Discipline

Chimie Physique et Modélisation

Laboratoire

Laboratoire de Chimie Physique LCP

Université 08 Mai 45, BP401, Guelma 24000, Algérie

ABSTRACT

The inclusion complex formation implying β -cyclodextrin and a series of N-sulfamoyloxazolidinones was studied by molecular modeling using: PM3, PM6, ONIOM methods and NBO analysis. The obtained results corroborate the experimental results obtained before and they show that the inclusion complexation is preferentially made by the insertion of the phenyl moiety and that the complexes stabilities depend on the nature of substituent. By NBO analysis and ONIOM method, it proves that the formed hydrogen bonds in the complex are of type C–H \cdots O with stabilization energies smaller than 2 kcal/mol, this reveals that the interactions take place in the complex formation are weak. The role of the hydration of the macromolecular cavity in the inclusion process is highlighted by comparing the values of thermodynamic parameters in vacuum and in aqueous phase. In vacuum, the inclusion reaction is exothermic and enthalpy driven process. While in aqueous solution simulated by the model of seven water molecules, it becomes an endothermic and enthalpique-entropic phenomenon.

In the second part of this study, the charge transfer complex of 1:1 stoichiometry between one derivative of N-sulfamoyloxazolidinone and picric acid was highlighted in solution and in solid stat. The spectrophotometric UV-vis results in chloroform and dichloromethane at deferent temperature between 20-35°C was discussed in stability constant, thermodynamic parameters, ionization potential, dipole moment and oscillator strength, terms. In the solid state, the FTIR allowed us to highlight the interaction between donor and acceptor by the comparison of the spectra of the free donor and the free acceptor with that of the formed complex.

Keywords:

N-sulfamoyloxazolidinones, inclusion complex, molecular modeling, intermolecular interactions, charge transfer, picric Acid, UV-vis, FTIR.

Discipline:

Physical Chemistry and Modeling.

Laboratory:

Physical Chemistry Laboratory LCP

University May 8th, 1945, BP401, Guelma 24000, Algeria

ملخص

قمنا بدراسة المعقدات الناتجة عن إدخال السولفامويل أوكزازوليدينون (N-sulfamoyloxazolidinone) في بيتا دكسترين الحلقي (β -cyclodextrine) و المعقدات الناتجة عن انتقال الشحنة بين حمض البيكريك و السولفامويل أوكزازوليدينون.

في الجزء الأول من العمل قمنا بدراسة عملية إدخال أربع مشتقات لـ:السولفامويل أوكزازوليدينون في بيتا دكسترين الحلقي باستعمال ميكانيك الكم: الطرق شبه التجريبية PM3,PM6 , نظرية الكثافة الوظيفية DFT , الطريقة الهجينة ONIOM وتحليل الرابطة الطبيعية للمدار NBO.

إن إستقرار المعقدات يتأثر بـ: إتجاه الإدخال وطبيعة المستبدل التابع للوظيفة الفينيلية (الحلقة العطرية) للسولفامويل أوكزازوليدينون. بعد الحصول على النتائج وجدنا أن إتجاه الإدخال «ب» أكثر ملاءمة منها في «أ» . استعملنا الطريقة الهجينة ONIOM للتأكد من النتائج المتحصل عليها آنفا.

تبين لنا أيضا أن تفاعل الإدخال في الفراغ ناشر للحرارة, بينما في المحلول المائي التفاعل عبارة عن ظاهرة ماصة للحرارة. تحاليل NBO بينت أن الروابط الهيدروجينية المتشكلة خلال تفاعل الإدخال من نوع C–H...O مع قيم طاقات الاستقرار أصغر من 2 kcal/mol , و هذا يشير إلى أنها ضعيفة نوعا ما.

في الجزء الثاني من هذا العمل تطرقنا إلى دراسة المعقدات الناتجة عن إنتقال الشحنة لمشتق واحد من السولفامويل أوكزازوليدينون مع احمض البكريك في محلول الكلوروفورم و ثاني كلور الميثان, حضرنا المعقد في الحالة السائلة و الصلبة معا.

أظهرنا معادلة التعقيد بواسطة القياس الطيفي بالأشعة فوق البنفسجية و المرئية, النتائج الطيفية المتحصل عليها المتعلقة بثابت التفاعل و عناصر الترموديناميك (ΔH , ΔG , ΔS) أثبتت أن تفاعل التعقيد بإنتقال الشحنة ناشر للحرارة. و أخيرا, نتائج القياس الطيفي بالأشعة تحت الحمراء (FTIR) أثبتت أن التفاعل عبارة عن ظاهرة إنتقال الشحنة تحصل بين الوظيفة الأمينية للمعطي و الوظيفة الهيدروكسيلية للأخذ.

الكلمات المفتاحية : سولفامويل أوكزازوليدينون, مركبات الإدخال, النمذجة الجزيئية, التفاعل الجزيئي المنفصل انتقال الشحنة, حمض البكريك, القياس الطيفي بالأشعة فوق البنفسجية و المرئية, القياس الطيفي بالأشعة تحت الحمراء.

الإختصاص: الكيمياء الفيزيائية و المنمذجة.

المخبر:

مخبر الكيمياء الفيزيائية.

جامعة 08 ماي 1945 , ص.ب رقم 401,قالمة, 24000, الجزائر.

LISTE DES FIGURES

<i>Figures</i>	<i>page</i>
<i>Figure I.1. Schéma d'inclusion d'une molécule invitée par la β-CD</i>	<i>4</i>
<i>Figure. I.2. Structures chimiques des trois principales cyclodextrines.</i>	<i>6</i>
<i>Figure I.3. Propriété amphiphile des cyclodextrines.</i>	<i>8</i>
<i>Figure I.4 : Représentation de la formation de complexe d'inclusion en milieu aqueux.</i>	<i>9</i>
<i>Figure I.5. Représentation de différents types de stœchiométrie des complexes.</i>	<i>11</i>
<i>Figure I.6. Explication de transfert de charge par la théorie des orbitales moléculaires.</i>	<i>13</i>
<i>Figure II.1. Structure chimique des N-sulfamoyloxazolidinones.</i>	<i>27</i>
<i>Figure II.2. Structure de série des N-sulfamoyloxazolidinones utilisées dans le travail expérimental.</i>	<i>33</i>
<i>Figure. II.2.Spectres d'absorption d'un dérivé du N-sulfamoyloxazolidinone ($2.5 \cdot 10^{-4}$ M) avec l'addition des différentes concentrations de β-CD.</i>	<i>33</i>
<i>Figure. III.1. Représentation d'élongation de liaison entre deux atomes.</i>	<i>41</i>
<i>Figure. III.2. Représentation de déformation des angles.</i>	<i>42</i>
<i>Figure. III.3. Représentation de déformation des dièdres.</i>	<i>43</i>
<i>Figure. III.4. Représentation de partition du système en deux régions, à niveaux de calcul différents.</i>	<i>52</i>
<i>Figure. III.5. Représentation schématique de la méthode ONIOM2.</i>	<i>53</i>
<i>Figure. IV.1. Structure chimique des N-sulfamoyloxazolidinones étudiés.</i>	<i>66</i>
<i>Figure. IV.2. Processus d'inclusion des N-sulfamoyloxazolidinones dans la β-CD ; (a)orientation A, (b) orientation B.</i>	<i>67</i>
<i>Figure IV.3.Variation des énergies de liaison des complexes en fonction des déplacements.</i>	<i>70</i>
<i>Figure .IV.4.Variation des énergies de liaison des quatre complexes en fonction des rotations θ à différentes orientations.</i>	<i>71</i>
<i>Figure. IV.5. Structures des complexes les plus stables.</i>	<i>73</i>
<i>Figure. IV.6.Représentation des liaisons hydrogène pour les complexes les plus stables.</i>	<i>83</i>
<i>Figure. IV.7. Structure chimique de N-sulfamoyloxazolidinone 1 (SOZ1)</i>	<i>84</i>

<i>Figure. IV.8. Spectres d'absorption du SOZ 1 ($2.5 \cdot 10^{-4}$ M) avec l'addition des différentes concentrations de PiOH.</i>	85
<i>Figure. IV.9. Tracé de Benesi Hildebrand du complexe à 15, 20, 25 et 30°C, dans le chloroforme (a) et dans le dichlorométhane (b).</i>	87
<i>Figure. IV.10. Tracé de Van't Hoff du complexe; (a) dans le chloroforme, (b) dans dichlorométhane.</i>	89
<i>Figure. IV.11. Spectres IR des : (a) ; SOZ, (b) ; PiOH, (c) ; complexe CT (SOZ-PiOH).</i>	93

LISTE DES SCHEMAS

Schémas	page
Schéma II.1 : Synthèse des N-sulfamoyloxazolidinones à partir d'un α -hydroester	28
Schéma II.2 : Synthèse des N-sulfamoyloxazolidinones à partir d'un halogénoalcool	29
Schéma II.3 : Réaction de réouverture de l'hétérocycle oxazolidinone	30
Schéma II.4 : Réaction d'hydrolyse des N-sulfamoyloxazolidinones.	30
Schéma II.5 : Réaction de réouverture du Bis-(N-oxazolidinone)-sulfone	31
Schéma II.6 : Réaction de trans-sulfamoylation des N-sulfamoyloxazolidinones	31

LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau</i>	<i>Page</i>
<i>Tableau. I. 1. Propriétés physico-chimiques des 3 principales cyclodextrines.</i>	7
<i>Tableau I.2. Structures des accepteurs les plus utilisés.</i>	16
<i>Tableau IV.1. Valeurs des énergies caractéristiques (kcal/mol.) des géométries optimales de complexes pour les orientations A et B.</i>	69
<i>Tableau IV.2. Les paramètres géométriques des dérivés 1-4 avant et après l'inclusion.</i>	75
<i>Tableau IV.3. Caractéristiques thermodynamiques des complexes.</i>	77
<i>Tableau IV.4. Les énergies et les caractéristiques des orbitales frontières.</i>	79
<i>Tableau IV.5. Les énergies de stabilisation et les énergies d'interaction des complexes dans les deux orientations.</i>	80
<i>Tableau IV.6. Interactions donneur -accepteur et énergies de stabilisation</i>	81
<i>Tableau.IV.7. Constantes de stabilité du complexe dans le chloroforme et dichlorométhane à différentes températures.</i>	88
<i>Tableau. IV.7. Paramètres thermodynamiques du complexe de TC dans le chloroforme et dans le dichlorométhane</i>	90
<i>Tableau. IV.8. La force de l'oscillateur et le moment dipolaire de transition de TC dans le chloroforme et le dichlorométhane</i>	91
<i>Bandes caractéristiques dans les spectres IR de SOZ, PiOH et dans celui de leur complexe de TC.</i>	92

LISTE DES ABRIVIATIONS

<i>Abréviation</i>	<i>Signification</i>
AMBER	Assisted model Building with energy Refinement
α-CD	Alfa cyclodextrine
ADN	Acide désoxyribonucléique
AM1	Austin Model 1
β-CD	Beta cyclodextrine
B3LYP	Beck-3 parameters- Lee, Yang, Parr
CDs	Les cyclodextrines
CENS	2-chloroethylnitrososulfamides
CENU	2-chloroethylnitrosourées
CHARMM	Chemistry at HARvard Molecular Mecanics
CNDO	Complete Neglect of Differential Overlap
CSD	Cambridge Structural Data bank
CTC	Complexe de Transfert de Charge
CVFF	Consistent Valence Force Field
DDQ	Dichlorodicyanobenzoquinone
DFT	Density Fonctional Theory
DM	Dynamique Moléculaire
ECEPP	Empirical Conformational Energy Program for Peptides
Et	Ethyle
γ-CD	Gamma Cyclodextrine
GGA	Generalized Gradient Approximation
HF	Hartree Fock
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
HP-CD	Hydroxy propyl-cyclodextrine
INDO	Intermediate Neglect of Differential Overlap
ISC	Isocyanate de chlorosulfonyle
LDA	Local Density Appoximation
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital

Me	Méthyle
MM	Mécanique Moléculaire
MINDO	Modified neglected of Diatomic Overlap
NBO	Natural Bond Orbital
NDDO	Neglect of Diatomic Differential Overlap
ONIOM	Our own N-layered Integrated molecular Orbital and molecular Mechanics
OM	Orbitale Moléculaire
PCM	Polarizable Continuum Model
Ph	Phényle
PiOH	Acide picrique
PM3	Parametrized Model 3
MQ	Mécanique Quantique
SOZ	N-sulfamoyloxazolidinones
SOZ1	N-(4-methoxyphenyl)-oxooxazolidin-3-sulfonamide
SCF	Self Consistent Field
TCNE	Tétracyanoéthylène
TCNQ	Tétracyanoquinodiméthane
TD-DFT	Time Dependent Density Fonctional theory
THF	Tetrahydrofurane
TIP3P	Transferable Intermolecular Potential 3 Point
YC-20	N-((3-(4-(4-(3-aminophenylsulfonyl)piperazin-1-yl)-3-fluorophenyl)-2-oxooxazolidin-5-yl)methyl)acetamide

SOMMAIRE

<i>Introduction générale</i>	1
 <i>Chapitre I : Les complexes moléculaires</i> 	
<i>I.1. Les complexes d'inclusion</i>	4
<i>I.1.1. Les cyclodextrines</i>	5
<i>I.1.1.1. Origine et caractéristiques structurale des CDs</i>	5
<i>I.1.1.2. Propriétés physico-chimique des CDs</i>	5
<i>I.1.1.2.1. Solubilité dans l'eau</i>	6
<i>I.1.1.2.2. La stabilité des CDs en solution</i>	7
<i>I.1.1.2.3. La biodégradabilité</i>	8
<i>I.1.2. Mécanisme d'inclusion</i>	8
<i>I.1.3. Forces impliquées dans les complexes d'inclusion de CD</i>	9
<i>I.1.4. Stœchiométries des complexes d'inclusion</i>	10
<i>I.2. Complexes de transfert de charge</i>	11
<i>I.2.1. La nature des liaisons dans les complexes de TC</i>	11
<i>I.2.2. La théorie de Mulliken</i>	12
<i>I.2.2.1. L'interprétation de la théorie de TC en mécanique quantique</i> ...	13
<i>I.2.3. Caractéristiques donneur-accepteur</i>	15
<i>I.2.4. Application des complexes de transfert de charge</i>	17
<i>I.2.4.1. Dosages</i>	17
<i>I.2.4.2. Adsorption</i>	17
<i>I.2.4.3. Semiconductivité</i>	17
<i>I.2.4.4. Synthèse organique</i>	18
<i>I.2.4.5. Application analytique</i>	18
<i>I.2.4.6. Application en biologie</i>	18
<i>I.3. Etudes physico-chimiques des complexes moléculaires</i>	19
<i>I.3.1. Le constante de formation (de stabilité)</i>	19
<i>I.3.2. Les grandeurs thermodynamiques</i>	19
<i>I.4. Techniques de détection des complexes moléculaires</i>	20
<i>Références bibliographiques</i>	23

Chapitre II : N-sulfamoyloxazolidinones et leurs complexes d'inclusion

II.1. N-sulfamoyloxazolidinones	27
II.1.1. Synthèse des N-sulfamoyloxazolidinones	28
II.1.1.1. À partir d'un α -hydroester	28
II.1.1.2. À partir d'un halogénoalcool	29
II.1.2. Réactivité chimique	30
II.1.2.1. Réaction de réouverture de l'hétérocycle oxazolidinone	30
II.1.2.2. Réaction de trans-sulfamoylation	31
II.1.3. Solubilité des N-sulfamoyloxazolidinones	32
II.1.4. Activité biologique	32
II.2. Etude expérimentale de l'inclusion N-sulfamoyloxazolidinones/ β -CD.....	33
Références bibliographiques	36

Chapitre III : Modélisation moléculaire

III.1. Modèles existants de la modélisation moléculaire	38
III.1.1. La mécanique moléculaire	38
III.1.1.1. Le champ de force	39
III.1.1.1.1. Energie liée des interactions entre les atomes	40
III.1.1.1.2. Energie non liée des interactions entre les atomes....	43
III.1.1.1.3. Différents Champs de Forces	44
III.1.2. La mécanique quantique	45
III.1.2.1. Méthodes auto-cohérentes SCF.....	46
III.1.2.1.1. Méthodes semi-empiriques	46
III.1.2.1.2. Méthodes ab-initio	47
III.1.2.1.3. Méthodes DFT	48
III.1.2.1.4. Méthode TD-DFT	50
III.1.2.1.4. Méthodes hybride (ONIOM)	51
III.1.3. La dynamique moléculaire	53
III.2.3.1. Principe	54
III.2.3.2. Mise en œuvre	54
III.2. L'analyse conformationnelle.....	55

III.2.1. Méthodes de minimisation de l'énergie stérique	57
III.2.1.1. Méthode du gradient conjugué	58
III.2.1.2. Méthode de Newton Raphson	58
III.2.1.3. Méthode de recuit simulé	59
III.2.1.4. Méthode de simplexe	59
III.3. Solvation	59
II.3.1. Modèles de solvation	60
III.4. L'analyse NBO (Natural Bond Orbital)	61
III.4.1. Les avantages de la théorie NBO	61
Références bibliographiques	62

Chapitre IV : Résultats et discussion

IV.1. Etude théorique d'inclusion des N-sulfamoyloxazolidinones par la β -CD	66
IV.1.1. Méthodologie et Détails de calcul	66
IV.1.2. Recherche des configurations optimisées des complexes	69
IV.1.3. Géométries des invités	74
IV.1.4. Grandeurs thermodynamiques et méthode PM3	74
IV.1.5. Les calculs HOMO et LUMO	78
IV.1.6. Les calculs ONIOM	79
IV.1.7. analyse NBO	80
IV.2. Etude de transfert de charge entre N-sulfamoyloxazolidinone 1 et l'acide picrique	84
IV.2.1. Produits chimiques, appareillage et conditions opératoires.....	84
IV.2.2. Préparation du complexe de TC à l'état solide	84
IV.2.3. Visualisation de la complexation en solution	85
IV.2.4. Détermination des constantes de stabilités du complexe	86
IV.2.5. Détermination des paramètres thermodynamiques	88
IV.2.6. La force d'oscillateur (f) et le moment dipolaire de transition (μ).....	90
IV.2.7. Caractérisation de complexe de TC par FTIR	91
Références bibliographiques	94
Conclusion générale	96

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Introduction générale :

Les interactions supramoléculaires impliquant le système "hôte-invité"(host-guest) suscitent une applicabilité potentielle et effective dans divers domaines industriels et biomédicaux, et constituent une complémentarité d'ordre stéréoélectronique des sites de liaison dans les molécules réagissantes. Leur intérêt croissant dans le domaine de l'encapsulation des substances actives attire de manière très saisissante l'attention des chercheurs.

L'une des macromolécules les plus utilisées dans l'encapsulation des molécules est la cyclodextrine. En plus de sa géométrie et de sa réactivité chimique, la macromolécule considérée comme un produit semi naturel pouvant être synthétisé par une technologie écologique par simple conversion enzymatique de l'amidon. D'autre part, n'étant pas onéreuse et sans toxicité révélée, elle est d'une large utilisation dans l'industrie agroalimentaire, dans celle des cosmétiques, des parfums, des détergents et dans celle des insecticides ^[1-3]. En ce qui concerne les applications potentielles, c'est dans le domaine biologique et médical qu'elles sont les plus importantes ^[4]

Dans un travail antérieur ^[5], effectué dans notre équipe, la complexation d'une série de N-sulfamoyloxazolidinones par la cyclodextrine a été mise en évidence en solution par spectrophotométrie UV-vis et à l'état solide par RMN ¹H, RMN ¹³C et ES-MS. Selon les résultats obtenus la stabilité des complexes en solution dépend du pH et de la nature du groupement porté par le phényle, d'autre part les mesures des coefficients de partition octanol-eau ont montré que les propriétés hydrophobiques se sont nettement améliorées.

Dans le cadre de cette thématique nous nous sommes proposés de mener une étude par modélisation moléculaire de quatre des N-sulfamoyloxazolidinones (**Figure 1**) de la série précédente par la cyclodextrine ceci afin de mieux cerner le processus de l'inclusion moléculaire et de savoir également dans quelle mesure les résultats de la modélisation moléculaire moyennant les méthodes (PM3, PM6, ONIOM/2 et NBO) peuvent ils corroborer ceux obtenus expérimentalement.

La deuxième partie de nature expérimentale est consacrée à l'étude du complexe de transfert de charge formé entre un dérivé de N-sulfamoyl-oxazolidinone et l'acide picrique. L'interaction a été mise en évidence en solution et à l'état solide. Les résultats de la spectrophométrie UV-Vis dans le chloroforme et le dichlorométhane à différentes

températures dans l'intervalle 20-35°C ont été discutés en termes de constante de stabilité, grandeurs thermodynamiques, potentiel d'ionisation, moment dipolaires et force de l'oscillateur. A l'état solide, la IR-TF nous a permis de mettre en évidence l'interaction entre le donneur et l'accepteur moyennant la comparaison des spectres du donneur et de l'accepteur libres avec celui du complexe formé.

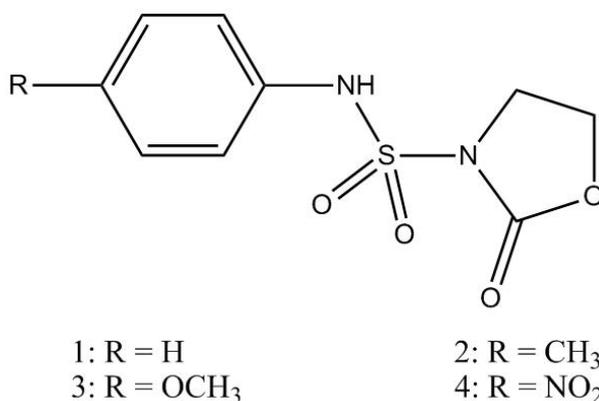


Figure 1. Structure chimique des quatre N-sulfamoyloxazolidinones étudiés dans ce travail.

Le Manuscrit de ce travail est structuré en quatre chapitres :

Le premier chapitre constitue un aperçu bibliographique sur les complexes moléculaires. Il expose des généralités sur les cyclodextrines, une description du mécanisme de l'inclusion des molécules invitées dans la cavité macromoléculaire, et une discussion sur la nature des forces d'interaction mises en jeu lors de des interactions non covalentes. Nous décrirons ensuite des généralités sur les complexes de transfert de charge, leur base théorique, la nature des principaux accepteurs utilisés et les diverses applications des complexes de transfert de charge. Les différentes méthodes de détection des complexes moléculaires ont été portées à la fin du chapitre.

Le deuxième chapitre comporte des généralités sur les N-sulfamoyloxazolidinones, une description des méthodes d'accès aux composés d'intérêt; de leur réactivité et de leur activité biologique. Le second volet de cette partie est un résumé d'un travail expérimental effectué antérieurement par notre équipe et qui lié à l'étude de la formation et la caractérisation, des complexes d'inclusion entre composés de la série de la figure avec la cyclodextrine. C'est par rapport aux résultats de ce travail que seront confrontés les résultats de la modélisation moléculaire que nous avons mené dans cette thèse.

Le troisième chapitre présente des généralités sur les différentes techniques de modélisation moléculaire de calcul qui permettent de déterminer la configuration des atomes d'une molécule et d'évaluer les propriétés physico-chimiques de la molécule étudiée. En raison de leurs importances, les techniques de minimisation de l'énergie caractérisant les configurations les plus stables, et les méthodes de solvation ont été insérées.

Le quatrième chapitre est réservé aux résultats et discussion.

Nous clôturons enfin notre manuscrit par une conclusion générale et une annexe qui comportera l'article publié sur la première partie des résultats.

- [1] M.E. Davis, M.E. Brewster, *Nat. Rev. Drug Discov.* 2004, Vol 3, 1023–1035.
- [2] H. Dodziuk, *Cyclodextrins and their complexes*, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2006.
- [3] E.M.M. Del Valle, *Process Biotech.* 2004, Vol 39, 1033–1046.
- [4] C. Granero, A. Zoppi, D. Genovese, M. Longhi, *Carbohydrate Research.* 2010, Vol 345, 2550-2556.
- [5] M. Kadri, R. Djemil, M. Abdaoui, J.-Y. Winum, F. Cautrot, J.-L. Montero, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, Vol 15, 889–894.

CHAPITRE I

LES COMPLEXES MOLÉCULAIRES

I Les complexes moléculaires :

La complexation moléculaire impliquant deux molécules neutres peut se rapporter à l'inclusion si l'hôte est une macromolécule pouvant inclure partiellement ou totalement une molécule de l'invité, ou processus de transfert de charge si l'une des molécules est donneur de charge et l'autre un accepteur.

I.1 Les complexes d'inclusion

Un complexe d'inclusion est formé à partir d'une espèce réceptrice (hôte) qui inclut plus ou moins profondément un substrat (invité) moléculaire ou ionique (figure I.1). Cette inclusion n'est, en général, pas accompagnée de la formation d'une liaison covalente ou de coordination. Dans le cas des CDs, le caractère hydrophobe de la cavité permet d'inclure des molécules invitées dont l'hydrophobicité et la taille correspondent à celles de la cavité tandis que les fonctions hydroxyles assurent une bonne solubilisation des complexes dans l'eau. Une ou plusieurs molécules peuvent être encapsulées dans une, deux, et même parfois trois molécules de cyclodextrine.

Lors de l'étude d'une complexation, certains termes sont à prendre en considération ou à étudier comme la stœchiométrie du complexe, la nature du complexe, la bi ou multimodalité, la conformation de la molécule incluse, la géométrie du complexe formé, l'énantiodifférenciation et les calculs des constantes de complexation. Toutes ces caractéristiques ont été étudiées expérimentalement et théoriquement depuis plus d'une dizaine d'années par des chercheurs ^[1-15].

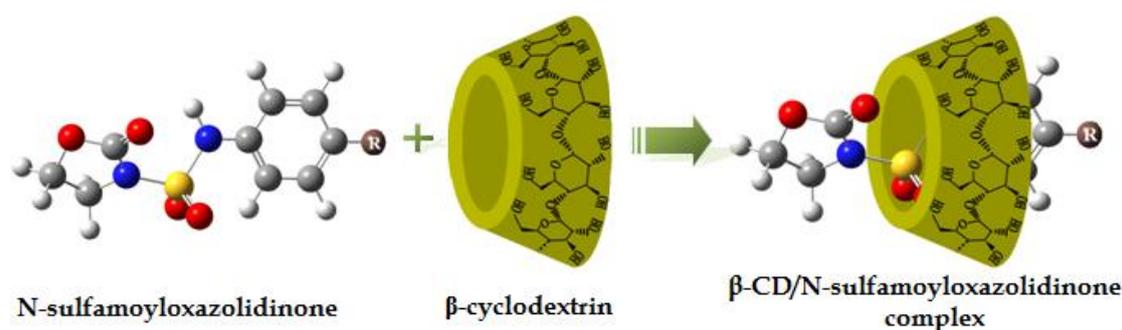


Figure I.1 : Schéma d'inclusion d'une molécule invitée par la β-CD

II.1.1 Les cyclodextrines

II.1.1.1 Origine et caractéristiques structurales des CDs

Les cyclodextrines sont des molécules obtenues par dégradation enzymatique (amylase de *Bacillus Macerans*) de l'amidon. Elles ont été découvertes pour la première fois en 1891 par *Villiers* ^[1]. Caractérisées et étudiées par *Schardinger* dans les années 1900-1910 ^[2], elles sont souvent nommées les dextrines de *Schardinger*. Elles font partie de la famille des molécules cages au même titre que les calyxarènes, les éthers-couronnes, le cucurbituril...

Ce sont des oligomères cycliques du glucose de formule brute $(C_6H_{10}O_5)_n$ et comportant de 6 à 12 unités α -D-glucoopyranose. Les trois principales cyclodextrines, notées α -, β -, et γ -cyclodextrine contiennent respectivement 6, 7 et 8 unités glucose. Elles sont souvent schématisées par un tore avec une cavité interne dont les dimensions varient selon le nombre d'unités glucose (figure I.2), chaque unité glucose adopte une conformation de type chaise. Tous les groupes polaires (hydroxyles OH) sont localisés à l'extérieur. Les alcools primaires (une par unité glucose en position 6) sont orientés vers la partie la plus étroite du tronc de cône et les alcools secondaires (en position C2 et C3) sont situés à l'opposé sur la partie large.

Cette organisation moléculaire délimite une cavité rendue relativement apolaire (hydrophobe) par la présence de ponts osidiques (-O-). C'est grâce à ce caractère amphiphile (hydrophile à l'extérieur, hydrophobe à l'intérieur) que les CDs sont capables d'inclure dans leur cavité apolaire des molécules hydrophobes pour former des complexes d'inclusion solubles dans l'eau ^[3-6].

I.1.1.2 Propriétés physico-chimiques des CDs

Les cyclodextrines peuvent être considérées comme des capsules vides de taille variable (tableau I.1) pouvant accueillir des molécules dites invitées. Le terme « complexe d'inclusion » a été présenté en 1950 ^[15]. Il y a encore quelques autres noms utilisés dans la littérature, tels que l'additif, le clathrate et le cryptate. Le caractère hydrophobe de la cavité permet d'inclure des molécules invitées dont l'hydrophobicité et la taille correspondent à celles de la cavité tandis que les fonctions hydroxyles assurent une bonne solubilisation des complexes dans l'eau. Lors de la formation du complexe d'inclusion, il n'y a aucune liaison covalente qui se forme.

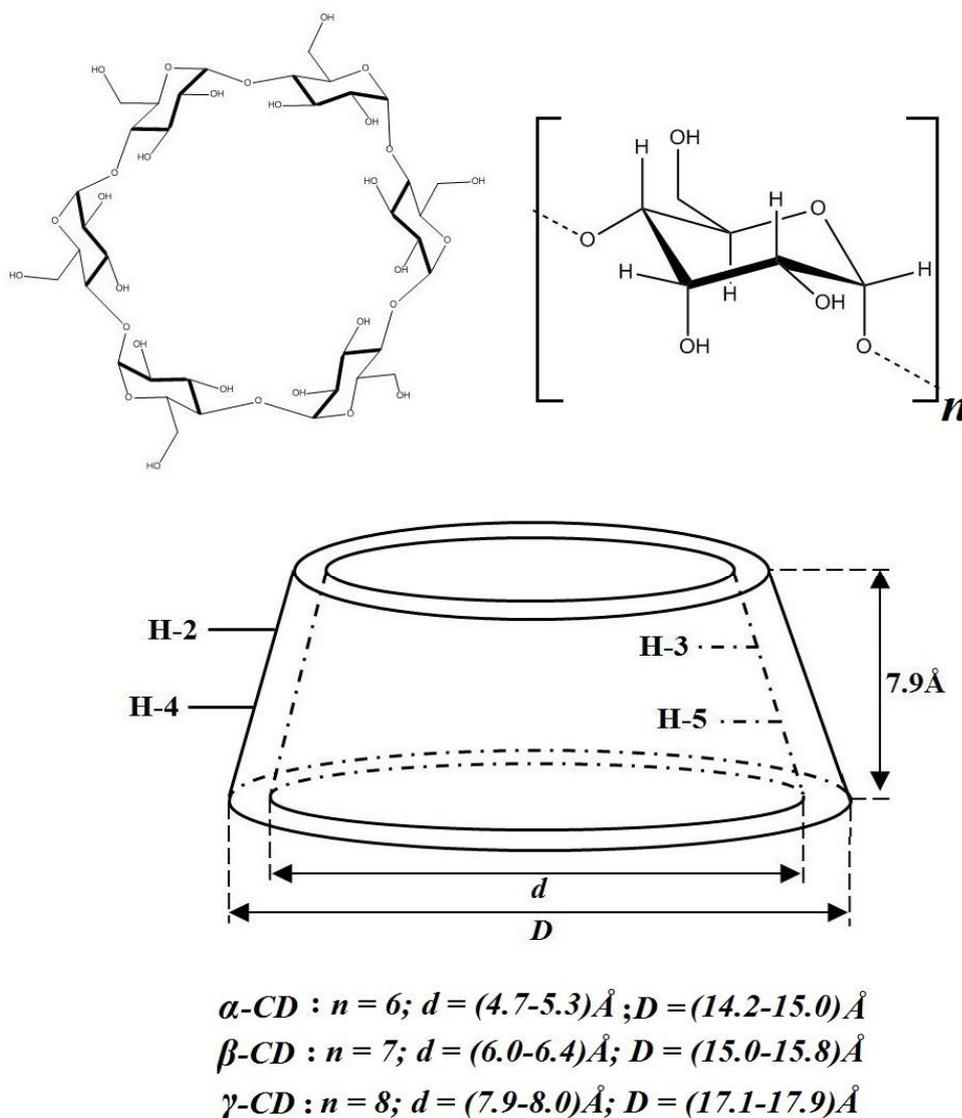


Figure I.2 : Structures chimiques des trois principales cyclodextrines.

I.1.1.2.1 Solubilité dans l'eau

A cause de la structure tronconique et de la position particulière des hydroxyles, les cyclodextrines sont amphiphiles et possèdent donc deux zones de polarité distinctes (figure I.3). L'extérieur de la cavité et les extrémités sont polaires^[11]: ceci est dû essentiellement aux hydroxyles et favorise ainsi la solubilisation des cyclodextrines dans l'eau. En revanche, l'intérieur de la cavité où se trouvent uniquement les oxygènes interglucosidiques, est moins polaire et cette zone est plus hydrophobe.

Tableau. I. 1 : Propriétés physico-chimiques des 3 principales cyclodextrines^[7-10].

Propriétés	α -CD	β -CD	γ -CD
N° de glucoses	6	7	8
Formule brute (anhydre)	C ₃₆ H ₆₀ O ₃₀	C ₄₂ H ₇₀ O ₃₅	C ₄₈ H ₈₀ O ₄₀
Masse atomique (anhydre)	972.85	1134.99	1297.14
Hauteur de la cavité (Å)	7.9±0.1	7.9±0.1	7.9±0.1
Diamètre de la cavité (Å)	4.7-5.3	6.0-6.4	7.9-8.0
Diamètre extérieur (Å)	14.2-15.0	15.0-15.8	17.1-17.9
Volume de la cavité (Å ³)	174	262	427
pKa, 25°C	12.33	12.20	12.08
ΔH° (ionisation), kcal/mol	8.36	9.98	11.22
ΔS° (ionisation), cal/mol.K	-28.3	-22.4	-17.6
ΔH° (solution), kcal/mol	7.67	8.31	7.73
ΔS° (solution), cal/mol.K	13.8	11.7	14.7
Solubilité (eau, 25°C), mol/L	0.1211	0.0163	0.1680
Solubilité (eau, 25°C), g/L	1.45	0.19	2.32

I.1.1.2.2 La stabilité des CDs en solution

La stabilité des CD en solution est relativement peu influencée par les conditions de pH et de température. L'hydrolyse des cyclodextrines peut avoir lieu dans certaines conditions de pH très acide (<1) et à 80°C. En milieu très basique, il y a possibilité de former des ions alcoolates plus solubles que les CD neutres ^[12]. Les valeurs des constantes pKa sont données dans le tableau I.1 pour les 3 cyclodextrines natives.

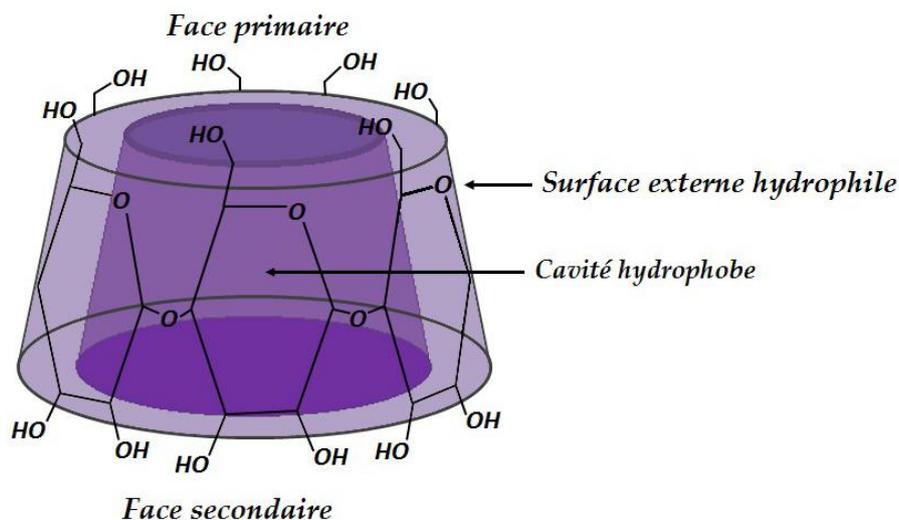


Figure I.3 : Propriété amphiphile des cyclodextrines.

I.1.1.2.3 La biodégradabilité

La biodégradation des cyclodextrines est rapide et complète tandis que celle des cyclodextrines ramifiées est plus faible et dépend du degré de substitution ^[13]. Dans des conditions expérimentales idéales, le pourcentage de biodégradation des CD natives atteint 90% après 15 jours d'incubation tandis que seulement 5,6 % de dégradation des CDs acétylées a été observé après 45 jours. La substitution par des groupements méthyle ou hydroxypropyl affecte aussi la biodégradation de la β -CD. Seulement 20 % de HP-CDs sont dégradés après 100 jours indiquant que ce type de CD est tout de même partiellement dégradable dans ces conditions ^[14].

I.1.2 Mécanisme d'inclusion

En solution aqueuse, la cavité de la cyclodextrine légèrement apolaire est occupée par des molécules d'eau. En présence d'une molécule donnée et dans des conditions favorables, l'interaction β -CD/eau (apolaire-polaire) est énergétiquement défavorisée. Le complexe d'inclusion peut être formé par la substitution des molécules d'eau par la molécule invitée (figure I.4), cette substitution peut être résumée comme suit ^[16]:

- Approche de l'invité vers la cyclodextrine et adaptation stérique par des changements conformationnels de la molécule invitée et/ou de la cyclodextrine (conformation induite)

- Rupture de la structure de l'eau à l'intérieur de la cavité de cyclodextrine et éviction de certaines de ces molécules.
- Interaction de certains groupements de la molécule invitée avec l'intérieur ou l'extérieur de la cyclodextrine.
- Éventuellement, création de liaisons hydrogène entre l'invité et la cyclodextrine.
- Relâchement des tensions de macrocycle.
- Reconstitution de la structure de l'eau autour des parties exposées de l'invité après l'inclusion.

Le mécanisme de formation du complexe n'est régi essentiellement que par un facteur géométrique : le substrat doit avoir une taille compatible avec la cavité de la CD. En effet, des molécules trop grosses, même si elles peuvent pénétrer partiellement, dans la cavité de cyclodextrine, elles ne pourront pas former de complexes stables. Il en est de même pour des molécules trop petites, qui pourront pénétrer dans la cavité, mais les interactions entre ces derniers et la cavité seront trop faibles pour les maintenir à l'intérieur et par conséquent elles en sortiront très rapidement ^[16].

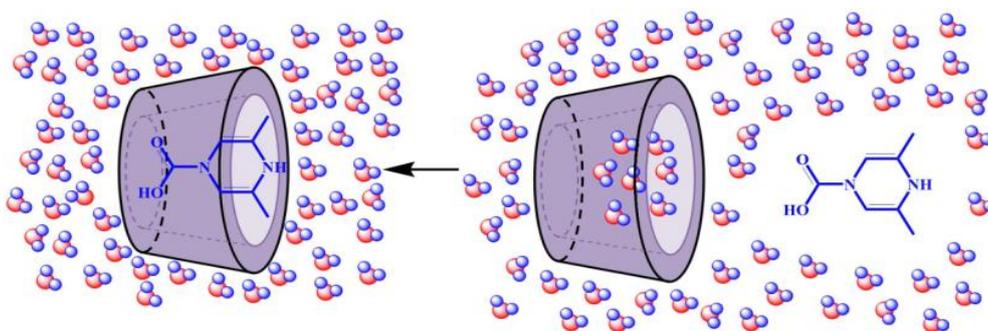


Figure I.4 : Représentation de la formation de complexe d'inclusion en milieu aqueux.

I.1.3 Forces impliquées dans les complexes d'inclusion de CD

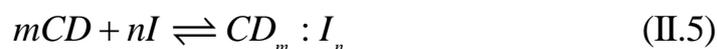
Depuis que les complexes d'inclusion utilisant les cyclodextrines sont connus, les interactions intermoléculaires responsables de la stabilité du complexe ont souvent été discutées et critiquées. En fait, il a été démontré que plusieurs forces intermoléculaires existent simultanément, la relativité de chacune des forces dépend du substrat et du solvant.

La théorie la plus acceptée est l'interaction de *Van der Waals* ^[17] qui serait prédominante. L'invité est lié à la CD par des interactions faibles avec les hydrogènes H3 et H5. D'après cette théorie, si la forme générale de la molécule invitée complémente parfaitement la cavité, la complexation est favorisée. Une autre théorie propose une interaction inhérente au solvant due à une forte énergie des molécules d'eau se trouvant à l'intérieur de la cavité. Les molécules d'eau situées dans la cavité se trouvent dans un état énergétiquement défavorable (interaction polaire-dipolaire) et leur expulsion à l'extérieur de la cavité par la molécule invitée (figure I.4) sera favorisée par un gain entropique et d'énergie potentielle ^[18,19]. Une troisième théorie, uniquement applicable aux composés polaires, évoque la formation de liaisons hydrogène entre les hydroxyles de la cyclodextrine et les hétéroatomes du substrat ^[43].

D'autres auteurs pensent que les interactions responsables sont du type interactions dipolaires ^[20], c'est-à-dire que l'invité et la CD s'orientent de façon ce que l'interaction entre les moments dipolaires soit maximal. D'autres théories proposent des interactions coulombiennes, hydrophobes ^[21], des forces d'induction (essentiellement dipôle permanent-dipôle induit dites forces de *Debye*), des forces de tension conformationnelle ^[22] et de dispersion ^[23].

I.1.4 Stœchiométries des complexes d'inclusion

L'association entre la molécule hôte (CD) et l'invité (I) est un équilibre chimique en solution. Cette association a lieu entre une ou plusieurs molécules hôtes et invitées. On définit la stœchiométrie d'un complexe d'inclusion par le rapport $m:n$, m et n étant les coefficients stœchiométriques respectifs de la cyclodextrine et de l'invité dans l'équilibre chimique suivant :



Les plus fréquents sont de stœchiométrie Invité: hôte de type 1:1 ou 1:2. La première correspond à une molécule invitée incluse dans une molécule de cyclodextrine. En revanche, la seconde est obtenue lorsqu'une molécule est trop grosse pour s'introduire entièrement au sein de la cavité (figure I.5),

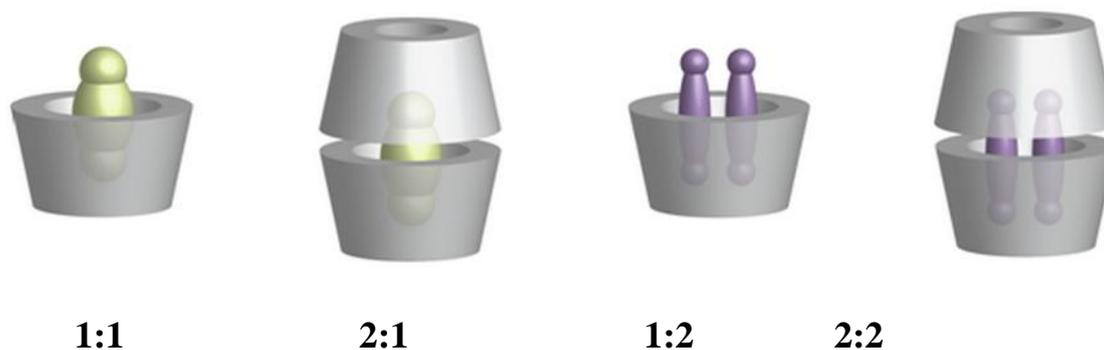


Figure 1.5. Représentation de différents types de stœchiométrie des complexes.

I.2 Complexes de transfert de charge

A la fin de sa carrière, *Mulliken* s'est consacré à l'étude des complexes par transfert de charge, sa théorie s'applique au transfert électronique complet ou partiel d'une molécule partenaire à l'autre du complexe de transfert de charge qui se traduit généralement par l'apparition d'une nouvelle bande d'absorption caractéristique en spectroscopie ultraviolette ^[24]. Il y eut d'ailleurs entre 1950 et 1970 un nombre phénoménal de travaux accomplis et un grand nombre d'ouvrages publiés dans ce domaine.

Aujourd'hui la chimie des complexes de transfert de charge devient le centre de la scène pour les chimistes et les biologistes où les complexes de transfert de charge agissent comme intermédiaires pour une grande variété de réactions impliquant des nucléophiles et des molécules déficientes en électrons ^[25,26], et jouent un rôle important dans les systèmes biologiques comme les liaisons de l'ADN, les antibactériens, les antifongiques, les insecticides, dans le transfert d'ions à travers des membranes lipophiles ^[27-33] ainsi que dans l'étude du mécanisme de l'absorption des médicaments dans les milieux biologiques ^[33].

I.2.1 La nature des liaisons dans les complexes de TC

Les effets de transfert de charges sont proches des effets d'association. Ils sont dus à la déformation des nuages électroniques par recouvrement lorsque deux molécules arrivent en proche contact, si une molécule du couple possède un faible potentiel d'ionisation tandis que l'autre a une forte affinité électronique. Il en résulte la formation d'un complexe de transfert de charge (CTC) entre la molécule donneur d'électrons du couple et la molécule accepteur.

Le transfert partiel d'électrons d'une molécule vers l'autre modifie les longueurs et les angles des liaisons et l'attraction ajoutée aux autres forces rapproche par ailleurs les molécules du couple, ainsi l'existence d'un transfert de charge affecte à la fois les distances intramoléculaires, les distances intermoléculaires et les orientations relatives des molécules donneur et accepteur du couple. L'intensité de l'effet de stabilisation supplémentaire dépend du recouvrement entre les orbitales du donneur et de l'accepteur et par conséquent elle varie selon la nature des couples. L'énergie d'interaction qui en résulte est intermédiaire entre celle des liaisons de *Van der Waals* et celle des liaisons covalentes faibles, et augmente lorsque les orientations respectives des molécules permettent le plus grand recouvrement, ce qui confère à ces liaisons un rôle très important dans la détermination de la structure cristalline pour certains cristaux moléculaires ^[34].

Les distances séparant les donneurs et les accepteurs dans les complexes de TC à l'état cristallin sont très grandes devant celles correspondant aux liaisons de covalence. Elles sont aussi beaucoup plus faibles que celles attendues pour des liaisons de *Van der Waals* ^[35].

I.2.2 La théorie de Mulliken (théorie donneur-accepteur)

La théorie de *Mulliken* se rapporte au transfert de charge intermoléculaire. Ainsi, *Mulliken* appelle complexes par transfert de charge les substances résultant de telles transitions ; l'utilisation de ce terme est très large et sans restriction ^[26,36-38]. L'expression de transfert de charge possède réellement un sens absolu quand on l'utilise pour représenter une transition électronique qui est accompagnée par une migration de la charge d'une molécule à l'autre. Le terme n'a pas de sens, si l'état fondamental du complexe est par exemple décrit au moyen de la théorie des orbitales moléculaires ; il est cependant utilisé pour le passage d'une charge de donneur à l'accepteur (Figure I.6).

Dans les transitions intermoléculaires, il y a transfert électronique complet ou partiel d'une composante du complexe à l'autre et la formation de ce composé est habituellement accompagnée par une nouvelle bande d'absorption caractéristique, appelée spectre de transfert de charge intermoléculaire. La théorie de *Mulliken* s'applique seulement aux cas où le donneur et l'accepteur sont des molécules neutres aux couches saturées et sont tous les deux dans des états électroniques singlets

symétriques. Les forces de transfert de charge ont des propriétés directionnelles, de telle sorte que les complexes sont formés dans des rapports moléculaires simples. De plus, ces propriétés directionnelles ont été confirmées par l'étude de la structure cristalline de nombreux complexes moléculaires^[39,40], qui montre que les molécules des composants sont placées les unes au-dessus des autres, dans des plans parallèles, avec de très faibles variations de la distance entre les donneurs et les accepteurs.

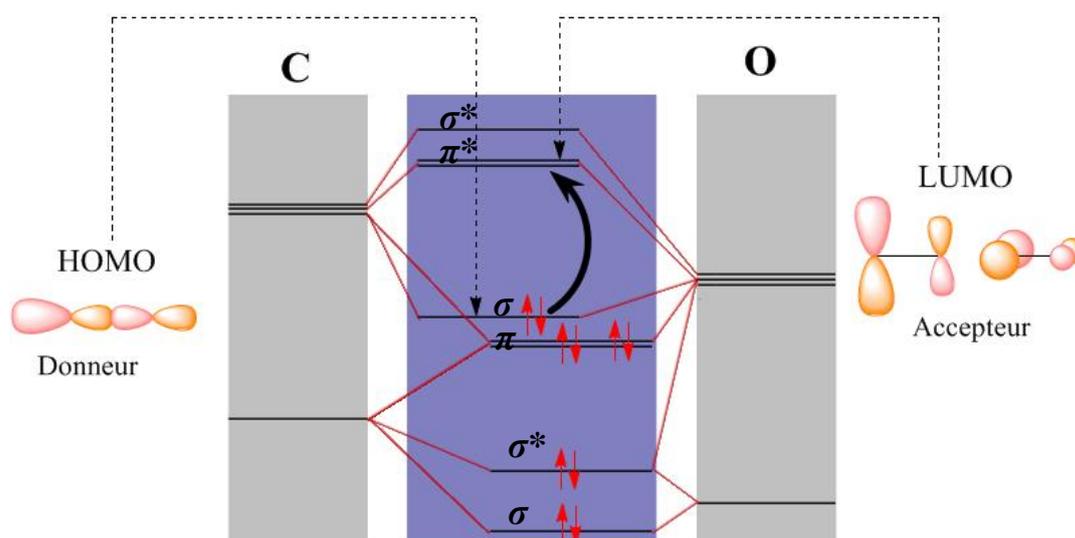


Figure I.6. Explication de transfert de charge par la théorie des orbitales moléculaires.

I.2.2.1 L'interprétation de la théorie de TC en mécanique quantique

Mulliken a exprimé la théorie de transfert de charge en termes de mécanique quantique. Selon cette théorie, l'interaction d'un état fondamental non lié $\Psi_0(DA)$ et d'un état excité polaire $\Psi_0(D^+A^-)$ conduirait à :

- Un état fondamental stabilisé, dont la fonction d'onde Ψ'_0 est donnée par l'expression :

$$\Psi'_0 = \Psi_0(DA) + \lambda \Psi_1(D^+A^-) \quad (\text{I.2})$$

- Un état excité de transfert de charge dont la fonction d'onde est :

$$\Psi'_1 = \Psi_1(D^+A^-) + \mu \Psi_0(DA) \quad (\text{I.3})$$

Les coefficients λ et μ sont en général petits devant l'unité.

Mulliken considère que la bande de TC du complexe est associée à la transition électronique $\Psi'_0 \rightarrow \Psi'_1$, ce calcul peut être généralisé et on peut inclure un troisième terme correspondant à la structure (D^-A^+) dont la fonction d'onde est Ψ_2 .

Dans le cas d'un donneur D (base faible) et l'accepteur A (acide faible) sont dans leurs états fondamentaux symétriques, la fonction d'onde du complexe moléculaire $\Psi_N(DA)$ s'exprime par l'équation :

$$\Psi_N(DA) = a\Psi_0(DA) + b\Psi_1(D^+A^-) + c\Psi_2(D^-A^+) \quad (\text{I.4})$$

- La fonction d'onde non liante Ψ_0 correspond aux structures dans lesquelles la liaison est due aux forces intermoléculaires classiques (dipôle-dipôle, dipôle-dipôle induit, etc...) ou aux forces de *London*.
- La fonction d'onde Ψ_1 se rapporte à la liaison semi-polaire qui existe quand un électron est transféré du donneur D à l'accepteur A .
- La fonction d'onde Ψ_2 correspond à la structure D^-A^+ . Les coefficients a , b et c sont tels que $c \ll b$ et que le rapport b^2/a^2 est généralement très petit.

L'application du principe de variation de *Ritz*, conduit à l'expression pour l'énergie E de l'état fondamental associé à la fonction d'onde totale du complexe :

$$(W_0 - E)(W_1 - E) = (H_{01} - ES)^2 \quad (\text{I.5})$$

W_0 : Énergie associée à la structure DA , elle est donnée par l'intégrale :

$$W_0 = \int \Psi_0 H \Psi_0 \, d\tau \quad (\text{I.6})$$

W_1 : Énergie associée à la structure D^+A^- .

Dans les équations ci-dessus, H est l'*Hamiltonien* exact correspondant à un complexe formé d'un nombre entier de noyaux et d'électrons ; le recouvrement S des fonctions correspondant aux structures DA et D^+A^- est donnée par la relation :

$$S = \int \Psi_1 \Psi_0 \, d\tau \quad (\text{I.7})$$

Tandis que l'énergie d'interaction H_{01} de DA et D^+A^- est représentée par :

$$H_{01} = \int \Psi_1 H \Psi_0 \, d\tau \quad (\text{I.8})$$

I.2.3 Les caractéristiques donneur –accepteur

Les complexes de transfert de charge sont caractérisés par deux propriétés l'affinité électronique des accepteurs et le potentiel d'ionisation des donneurs.

D'après *Mulliken* et *Person* ^[24], les fréquences de transfert de charge donnent lieu à une corrélation avec les potentiels d'ionisation IP des donneurs pour les complexes d'un même accepteur, ou avec les affinités électroniques des accepteurs $E(A)$ lorsqu'on travaille avec un seul donneur

$$\nu_{CT} = \frac{IP_{(D)} - E_{(A)} + (G_0 - G_1) + (B_0^2 + B_1^2)}{IP_{(D)} - E_{(A)} + (G_0 - G_1)} \quad (I.9)$$

Où

G_0 : représente l'énergie résultante des interactions non liantes entre l'accepteur et le donneur.

G_1 : est l'énergie d'attraction coulombienne entre A^- et D^+ .

B_i : sont des intégrales ayant la dimension d'une énergie.

Il est possible aussi d'évaluer les affinités électroniques relatives $E_{(A)}$ des accepteurs à partir des spectres de transfert de charge car le maximum de la bande de TC est donné par la relation :

$$\nu_{CT} = PI_{(D)} - E_{(A)} - \Delta \quad (I.10)$$

Où

$E_{(A)}$: l'affinité électronique de l'accepteur ;

$PI_{(D)}$: le potentiel d'ionisation du donneur ;

Δ : est considérée comme constante (en effet Δ est la différence entre les énergies de liaison des composés à l'état fondamentale et excité).

Les donneurs d'électron dont le potentiel d'ionisation est faible, forment en général des CTC avec des accepteurs possédant une affinité électronique importante. Dans ce cas, les bandes d'absorption de TC sont déplacées vers des longueurs d'ondes plus grandes.

L'énergie de transition est donnée par la relation suivante :

$$E = h\nu = \frac{hc}{\lambda} \quad \text{avec} \quad \lambda = W_E - W_N \quad (\text{I.11})$$

$$E \equiv W_N \approx W_0 \text{ de telle sorte que : } W_1 - E \approx W_1 - W_0$$

On obtient donc :

$$E \equiv W_N = \frac{W_0 - (H_{01} - W_0 S)^2}{(W_1 - W_0)} \quad (\text{I.12})$$

Où

W_N : est la fonction d'onde associée à l'état fondamental du complexe.

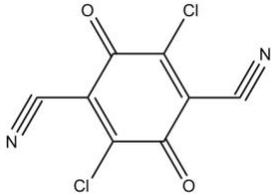
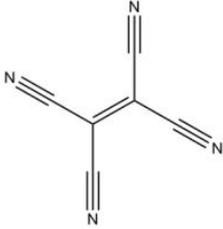
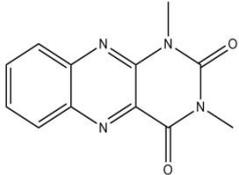
$$W_E = \frac{W_1 - (H_{01} - W_1 S)^2}{(W_1 - W_0)} \quad (\text{I.13})$$

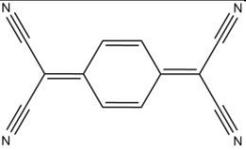
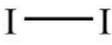
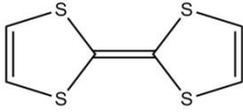
$W_E \gg W_1$

W_N : est l'énergie de l'état excité du complexe.

Le type de complexe de transfert de charge dépend de la nature de l'accepteur. Selon la structure chimique de l'accepteur, on distingue deux types de complexes : le complexe de transfert de charge σ et π . Les accepteurs classiques les plus connus sont représentés dans le tableau I.2.

Tableau I.2 : Structures des accepteurs les plus utilisés.

	
<p>2,5-Dichloro-3-dicyano <i>p</i>-benzoquinone (DDQ)</p>	<p>Tétracyanoéthylène (TCNE).</p>
	

	
<i>Tétracyanoquinodiméthane</i>	<i>1,3-Dimethylalloxazine.</i>
	
Iode	<i>Tétrathiafulvarène.</i>

I.2.4 Application des complexes de transfert de charge

Les applications et les usages des complexes de transfert de charge couvrent un large domaine, allant de la médecine à la chimie dans leurs aspects les plus divers.

I.2.4.1 Dosage

Lorsque les conditions de la formation d'un complexe de transfert de charge sont bien cernées, les CTC stables ayant des coefficients d'extinction molaires importants peuvent être mis à profit pour le dosage des principes actifs dans les formulations pharmaceutiques ^[41].

I.2.4.2 Adsorption

Le problème de la catalyse est, naturellement intimement lié au phénomène d'adsorption sur les surfaces. Selon *Mulliken* ^[24] l'adsorption de certaines molécules sur des surfaces métalliques est accompagnée du transfert d'un électron d'un atome donneur à un atome accepteur, ce qui entraîne la formation d'un complexe de transfert de charge ^[42].

I.2.4.3 Semiconductivité

Le domaine de la semiconductivité est une application importante de la formation des complexes de transfert de charge. Les résultats expérimentaux montrent que la résistivité des complexes de transfert de charge est très faible que celle de leurs constituants (donneur et accepteur) ; par exemple la complexation par transfert de

charge des certaines protéines provoque une augmentation de leurs conductivité et donne naissance à des substances semiconductrices ^[43].

I.2.4.4 Synthèse organique

La synthèse des composés organiques représente un autre important domaine d'application. La formation de complexes se produit également au cours de nitration des composés aromatique et l'étude du mécanisme des réactions chimiques a été également étendue aux domaines des composés inorganiques par exemple, la réduction du bromate par des chlorures suppose la formation transitoire d'un complexe des hydrures de métaux alcalins ^[44,45].

I.2.4.5 Application analytique

Le concept de complexes de transfert de charge est également utilisé en chimie analytique; ainsi leur formation a été mise en évidence par l'identification de composés.

Le complexe est aussi utilisé comme catalyseur pour la détermination des groupes hydroxyles alcooliques et des acides carboxyliques aliphatiques, la formation de complexe avec les picrates permet l'identification de certains composés organiques pour la détermination spectrophotométrique de leurs masses molaires ^[46-48].

I.2.4.6 Application en biologie

La formation des complexes de transfert de charge a été aussi utilisée en biologie, on peut noter également que les bases des acides nucléiques forment des complexes avec le chloranil. Ces complexes peuvent être préparés par dissolution des bases adénine, cytosine, thymine ou guanine dans le diméthylsulfoxyde en présence de chloranil, il se forme ainsi un complexe 1:1, ce mécanisme a été développé à partir de l'hypothèse de *Szent-Györgyi* ^[49]

Les propriétés donneur/accepteur d'électrons de quelques hormones ont été étudiées et leur aptitude quant au phénomène de transfert de charge a été précisée par spectrophotométrie et polarographie dans des solvants organiques. Ce qui suggère que la formation de complexe par transfert de charge doit jouer un rôle important dans les actions hormones ^[50].

I.3 Etudes physico-chimiques des complexes moléculaires

I.3.1 Le constante de formation (de stabilité)

Toutes les propriétés des complexes de TC dépendent de la constante de formation du complexe, notamment la solubilité et la stabilité du complexe obtenu. Ces constantes sont fréquemment mesurées par différentes méthodes :

- Méthode de Benesi-Hildebrand.
- Méthode de Scott.
- Méthode de Foster.

I.3.2 Les grandeurs thermodynamiques

Les grandeurs thermodynamiques ; l'enthalpie (ΔH_R), l'entropie (ΔS_R) et l'enthalpie libre (ΔG_R) liée à la formation des complexes et ont été évaluées à partir de relation :

$$\ln K_T = -\frac{\Delta H_R}{RT} + \frac{\Delta S_R}{R} \quad (\text{I.14})$$

Où :

R : Constante des gaz parfait ($R=8.413 \text{ J/mol.K}$) ;

T : Température en Kelvin ;

K_T : Constante de stabilité des complexes ;

Cette expression présente la variation des constantes de stabilité en fonction de l'inverse des températures « $\ln K_T = f\left(\frac{1}{T}\right)$ », les valeurs de ΔH_R et ΔS_R sont calculées à partir de graphe tracé.

Selon la relation de *Van'tHoff* ^[51] on peut calculer la valeur d'enthalpie libre :

$$\Delta G_R = \Delta H_R - T\Delta S_R = -RT \cdot \ln K_T \quad (\text{I.15})$$

R : Constante des gaz parfaits ;

T : Température en Kelvin ;

K_T : Constante de stabilité des complexes de TC.

I.4 Techniques de détection des complexes moléculaires

La détection des complexes moléculaires font appel à des techniques communes et parfois appropriées dépendant du mode de complexation.

La formation d'un complexe peut être vérifiée à l'aide de différentes méthodes d'analyse. On trouve dans la littérature des caractérisations par fluorimétrie, diffraction de rayons X, spectroscopie UV-visible, spectroscopie Infrarouge (IR), Résonance Magnétique Nucléaire (RMN), Analyse Calorimétrique Différentielle (ACD ou DSC), Thermo Gravimétrie (TG), etc...

Ces techniques ont des approches qualitatives (il s'agit juste de mettre en évidence qu'il y a eu complexation) et/ou quantitatives si elles permettent de déterminer la constante d'association K.

- **Spectroscopie UV-vis**

La spectroscopie d'absorption UV-visible est une technique fréquemment utilisée pour la détermination de la constante d'équilibre d'association dans les applications biochimiques. Elle est particulièrement intéressante pour la mise en évidence de la formation des complexes moléculaires pour les composés qui absorbent dans le domaine UV-visible. Souvent, la formation d'un complexe produit des modifications du spectre d'absorption de la molécule libre. Ces modifications se manifestent sous la forme d'un déplacement et/ou d'un élargissement de bande. Ce déplacement peut être attribué au changement d'environnement (effet s'apparentant à un effet de solvant) ^[52].

- **Spectroscopie Infrarouge (IR)**

L'infrarouge est une technique qui peut être également utilisée pour caractériser les complexes moléculaires. D'après la littérature, pour le complexe d'inclusion, la bande OH caractéristique des cyclodextrines est influencée par la formation du complexe et les bandes de la partie incluse de la molécule invitée sont généralement déplacées ou leur intensité diminuée suite à la modification de l'environnement de l'invité. Pour le complexe de transfert de charge, les bandes d'absorption infrarouge de l'un ou des deux composés peuvent être modifiées, si dans le complexe de TC, les liaisons sont fortes avec des orientations relatives

privilegiées, stabilisées par une forme ionique ($D^+ - A^-$). Dans des complexes pour lesquels les liaisons sont faibles, les bandes d'absorption de vibration du spectre infrarouge sont très légèrement perturbées.

- **Résonance Magnétique Nucléaire**

La résonance magnétique nucléaire en milieu liquide est une technique utilisée pour l'analyse des structures de nombreuses molécules biochimiques. La RMN est aujourd'hui considérée comme une méthode de choix dans l'étude des complexes formés par les cyclodextrines [53].

En effet, la RMN du proton notamment, permet d'observer des changements de déplacements chimiques dus à la complexation. Après inclusion, les protons situés à l'intérieur de la cavité de la β -cyclodextrine (H-3, H-5) voient leur environnement électronique modifié du fait de la présence d'une molécule invitée dans la cavité, tandis que les protons localisés à l'extérieur (H-2, H-4 et H-6) de la cavité restent pratiquement inchangés à cause de leur très faible interaction avec la molécule invitée.

La molécule invitée présente quant à elle, des modifications de déplacements chimiques au niveau de la plupart de ses protons. On peut considérer, en première approximation, que la molécule cage constitue le solvant de la molécule invitée.

En ce qui concerne le complexe de transfert de charge, la RMN du proton permet de déterminer la géométrie exacte du complexe de TC.

- **Diffraction des Rayons X (DRX)**

L'étude des complexes d'inclusion par diffraction des rayons X est très souvent employée et permet, de plus, d'obtenir des informations sur la structure du complexe formé. Cette caractérisation se base sur les changements des structures cristallines de la cyclodextrine ou de l'invité lors du processus d'inclusion et est très utilisée lors de l'étude des complexes d'inclusion formés à partir de polymères [54,55].

- **Spectrométrie de masse**

Les spectromètres de masse sont très précis, donc très utiles pour l'analyse de mélanges de complexes. Ces dernières années la technique de l'Electron Spray Mass Spectroscopy (ES-MS) basée sur l'ionisation douce, semble être le moyen de choix pour la détection des complexes de transfert de charge ^[56].

- **Analyse thermogravimétrique (ATG)**

L'analyse thermique (analyse enthalpique différentielle, analyse thermogravimétrique) est aussi utilisée pour la détection et la caractérisation des complexes d'inclusion basés sur la cyclodextrine ^[57,58]. Les principaux effets observés sont souvent un décalage vers les hautes températures des différentes transitions (fusion, transition vitreuse) et une dégradation de la molécule invitée complexée à une température plus élevée que la température de dégradation de la molécule non complexée.

- **Spectroscopie Raman**

En spectrométrie Raman, l'analyse se fait par excitation du matériau. Porté à un niveau énergétique virtuel par une puissante source lumineuse monochromatique de type laser, il réémet ensuite une radiation qui est collectée puis analysée par un détecteur adéquat.

Cette technique fournit des informations de natures différentes. Elle Permet d'identifier des composés chimiques ainsi que le type de liaison d'un composé et sa structure cristalline. Le but de cette approche est de chercher pour une signature particulière du complexe moléculaire et de le comparer à ses composants séparés. Les outils qui peuvent prévoir exactement les spectres et les interpréter en termes de structure moléculaire ou en termes de rapports structure propriété, favoriseraient considérablement l'utilité de cette spectroscopie pour la caractérisation.

Références bibliographiques

- [1] A. Villiers, *Compt Rendu*. 1891, Vol 112, 536-540.
- [2] F. Schardinger, *Wein. Klin. Wochenschr.* 1904, Vol 17, 207.
- [3] J. Szejtli, in: *Cyclodextrins and their Inclusion Complexes*. Budapest, Hungary : Akademiai Kiado. 1982, 100-109.
- [4] T. D. Eastburn, *Biotechnol. Adv.* 1994, vol 12, 325-339.
- [5] K. Matsunga, M. Imanaka, T. Ishida, *Anal. Chem.* 1984, vol 56, 1982-1986.
- [6] E. Fenyvesi, M. Vikmon, J. Szeman, E. Redenti, M. Delcanale, P. Ventura, J. Szejtli, *J. of Inclusion Phenomena and Macrocycl. Chem.* 1998, vol33, 339-344.
- [7] J. Szejtli, *Chem. Rev.* 1998, Vol 98, 1743-1753.
- [8] R. I. Gelb, L. M. Schwartz, J. J. Bradshaw, D. A. Laufer, *Bioorg. Chem.* 1980, Vol 9, 299.
- [9] R. I. Gelb, L. M. Schwartz, D. A. Laufer, *Bioorg. Chem.* 1982, Vol 11, 274.
- [10] M. J. Jozwiakowski, K. A. Connors, *Carbohydr. Res.* 1985, Vol 143, 51.
- [11] M. Singh, R. Sharma, U. C. Banerjee, *Biotechnol. Adv.* 2002, vol 20, 341-59.
- [12] S. Verstichel, B. D. Wilde, E. Fenyvesi, J. Szejtli, *J. of Polym. and the Envi.* 2004, vol 12, 1-10.
- [13] F. Cramer, *Einchlussverbindungen*, Springer, Berlin, 1954.
- [14] S. Alkaro, L. Scipone, F. Ortuso, S. Posca, V. Rispoli, D. Rotiroti, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002, Vol 12, 2899.
- [15] M. M. Meier, M. Luiz, P. Farmer, B. Szpoganicz, *J. Incl. Phenom.* 2001, Vol 40, 291-295.
- [16] W. Linert, L. Han, I. Lukovits, *Chem. Phys.* 1989, Vol 139, 441.
- [17] I. Tabushi, Y. Kuroda, T. Mizutani, *J. Am. Chem. Soc.* 1986, Vol 108, 4514.

-
- [18] R. L. Van Etten, J. F. Sebastian, G. A. Clowes, L. M. Bender, *J. Am. Chem. Soc.* 1967, Vol 89, 3253.
- [19] J. H. Park, T. H. Nah, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2.* 1994, 1359.
- [20] M. Kitagawa, M. Sakurai, H. Hoshi, R. Chûjô, Y. Inoue, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1988, Vol 61, 4225.
- [21] H. S. Frank, M. W. Evans, *J. Chem. Phys.* 1945, Vol 13, 507.
- [22] M. R. Eftik, J. C. Harrison, *Bioorg. Chem.* 1981, Vol 10, 388.
- [23] M. Ohashi, K. Kasatani, H. Shinohara, H. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* 1990, Vol 112, 5824.
- [24] R. S. Mulliken, *Recl. Trav. Chem. Pays-Bas.* 1956, Vol 57, 845.
- [25] H. Salem, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2002, Vol 29, 527.
- [26] S. H. Bazzi, A. Mostafa, S. Y. Al-Qaradawi, E. Nour, *J. Mol. Struct.* 2007, Vol 842, 1.
- [27] R. Mandal, S. C. Lahiri, *J. Indian Chem. Soc.* 1999, Vol 76, 347.
- [28] F. Gutmann, C. Johnson, H. Keyzer, J. Molnar, *Charge Transfer Complexes in Biochemistry Systems*, Marcel Dekker Inc. 1992.
- [29] D. J. Brown, S. F. Mason, *the Pyrimidines*, Interscience Publishers, John Wiley & Sons, New York, 1962.
- [30] S. M. Sondhi, M. Johar, S. Rajvanshi, S. G. Datidar, R. Shukla, R. Raghubir, J. W. Lown, *Aust. J. Chem.* 2001, Vol 54, 169.
- [31] M. Kedwai, S. Saxena, S. Rastogi, R. Venkataramanan, *Curr. Med. Chem. Anti-Infect. Agents.* 2004, Vol 2, 269.
- [32] A. Dozal, H. Keyzer, H. K. Kim, W. W. Way, *Int. j. Antimicrob. Agents.* 2000, Vol 14, 261.
- [33] J. Feng, H. Zhong, B. D. Xuebau, *Zir. Kexu.* 1991, Vol 27(6), 691.
- [34] A. Gerschel, *Liaisons intermoléculaires*, Editions EDP Sciences. 1995.

-
- [35] A. Omar, Thèse de doctorat, Université de Batna, Algérie. 2007.
- [36] R. S. Mulliken, *J. Phys-Chim. Biol.* 1964, Vol 61, 20.
- [37] J. N. Murrell, *J. Chem. Soc.* 1956, 3779.
- [38] J. N. Murrell, *The Theory of the Electronic Spectra of Organic Molecules*, Methuen, Londres. 1963, 271.
- [39] a) J. S. Anderson, *Nature.* 1937, Vol 140, 583.
- b) H. M. Powell, *J. Chem. Soc.* 1935, 580.
- c) S. C. Wallwork, T. T. Harding, *Nature.* 1953, Vol 171, 40.
- [40] a) K. Nakamoto, *J. Amer. Chem. Soc.* 1952, Vol 74, 1739.
- b) G. Huse, *J. Chem. Soc.* 1943, 435.
- [41] A. A. Gouda, R. El-Sheikh, R. M. El-Azzazy, *J Anal Bioanal Tech.* 2012, Vol 3, 149.
- [42] S. Park, D. Bezin, M. Brookhart, *J. Am. Chem. Soc.* 2012, Vol 134, 11404-11407.
- [43] A. Eychmuller, A. L. Rogach, *Pur Appl.Chem.* 2000, Vol 72, 179.
- [44] H. C. Brown, B. C. SubhaRao, *J. Amer. Soc.* 1958, Vol 80, 5377.
- [45] J. Sigalla, *J. Chim. Phys.* 1958, Vol 55, 758.
- [46] S. Y. Alqaradawi, E. M. Nour, *Spectrochim. Acta: Biomol. Spectrosc.* 2007 Vol 68, 908.
- [47] A. Gouda, R. El Sheikh, R. El-Azzazy, *J. Anal Bioanal Tech.* 2012.
- [48] J. Rose, *les complexes moléculaires*, Dunod, Paris. 1971.
- [49] A. Szent-Györgyi, *introduction to Submolecular*, Acad. Press. New York. 1960.
- [50] A. Dozal, H. Keyzer, H.K. Kim, W. W. Way, *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2000, Vol 14, 261.

- [51] H. M. A. Salman, M. M. Abu-Krishna, H. S. El-sheshtawy, *CadianJornal of Analytical Science and Spectroscopy*. 2004, Vol 49, 5.
- [52] S.K. Mehta, K.K. Bhasin, S. Dham, *Energ, J. Colloid and Interface Science*. 2008. Vol 326. 374.
- [53] H-J.Schneider, F. Hacket, V. Rudiger, *Chemistry Review*. 1998. Vol 98. 1755.
- [54] T. Steiner, G. Koellner, W. Saenger, *Carbohydr. Res*. 1993, Vol 249. 327.
- [55] I. N. Topchieva, A. E. Tonelli, I. G. Panova, E. V. Matuchina, F. A. Kalashnikov, V. I. Gerasimov, C. C. Rusa, M. Rusa, M. A. Hunt, *Langmuir*. 2004, Vol 20. 9036.
- [56] R. C. Rocha et al, *Inorganica Chimica Acta*. 1999, Vol 2851, 97.
- [57] Y. A. Shen, H. W. Gibson, *Macromolecules*, 1992, Vol 25, 2058.
- [58] J. M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1988, Vol 27.

CHAPITRE II

N-SULFAMOYLOXAZOLIDINONES ET
LEURS COMPLEXES D'INCLUSION

II N-sulfamoyloxazolidinones et leurs complexes d'inclusion

II.1 N-sulfamoyloxazolidinones

Les sulfonamides jouent un rôle essentiel en synthèse de molécules pouvant présenter des propriétés pharmacologiques importantes. Néanmoins leurs effets secondaires et en quête d'une synergie d'une meilleure activité biologique, l'attention des chimistes organiciens s'est portée sur la synthèse de composés présentant une combinaison de deux différents pharmacophores. Entre autres, on en trouve les N-sulfamoyloxazolidinones (figure II.1).

Les N-sulfamoyloxazolidinones présentent dans leurs structures une combinaison de deux motifs de pharmacophore, un sulfamide et un hétérocycle oxazolidinone non substitué. Ils ont reçu une attention considérable en raison de ses activités antibactérienne.

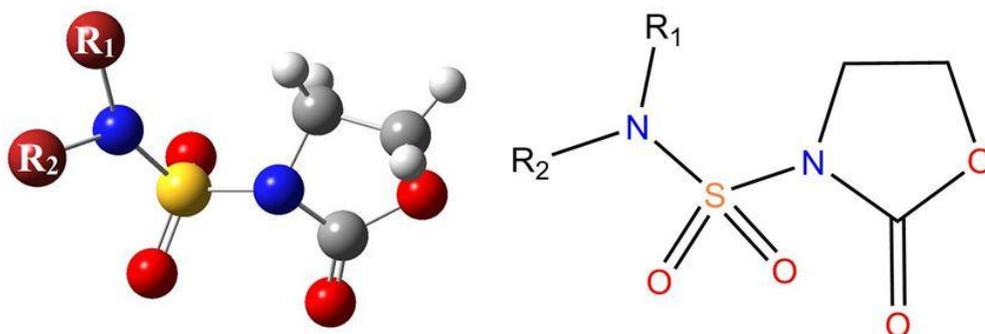


Figure II.1. Structure chimique des N-sulfamoyloxazolidinones.

Ces composés sont intéressants sur le plan chimique et sur le plan biologique. Ils sont connus en chimiothérapie par leur activité antibactérienne, notamment sur les *Cocci Gram-positif* de type *Staphylococcus aureus* ^[1,6].

En synthèse organique, Les N-sulfamoyloxazolidinones constituent des intermédiaires de choix pour l'accès aux aminoalcools ^[7] qui sont à leur tour des antibiotiques d'une grande importance thérapeutique et peuvent être des précurseurs pour d'autres biomolécules.

Les N-sulfamoyloxazolidinones sont également d'excellents intermédiaires pour la synthèse des CENS analogues aux CENU décrits comme agents antimétaboliques utilisés en chimiothérapie anti-tumorale [8,9].

Ils peuvent aussi donner lieu à des réactions de trans-sulfamoylation par les amines secondaires pour donner des agents de réticulation des biomolécules en particulier des protéines.

II.1.1 Synthèse des N-sulfamoyloxazolidinones

La synthèse des N-sulfamoyloxazolidinones a été envisagée par différents mécanismes réactionnels basés dans la plupart des cas sur l'aménagement fonctionnel de l'isocyanate de chlorosulfonyle (ICS).

II.1.1.1 À partir d'un α -hydroester

Cette réaction peut être, en fait, scindée en trois étapes successives :

- Formation des carboxylsulfamides à partir de l'ICS en utilisant une amine primaire et un α -hydroester à 0°C.
- Réduction de la fonction ester des carboxylsulfamides par le borohydrure de sodium fournit les carboxylsulfamides hydroxylés.
- Cyclisation intramoléculaire des dérivés obtenus dans les conditions de la réaction de Mitsunobu fournit les N-sulfamoyloxazolidinones (schéma II.1).

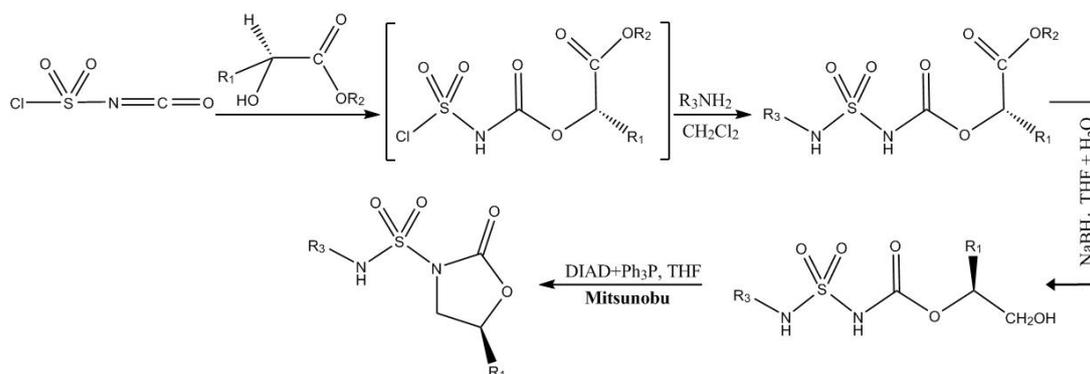


Schéma II.1. Synthèse des N-sulfamoyloxazolidinones à partir d'un α -hydroester [10].

II.1.1.2 À partir d'un halogénoalcool

Les N-sulfamoyloxazolidinones peuvent être obtenus par deux réactions successives réalisées en une seule étape.

- ✓ Formation du sulfamide linéaire : carbamoylation-sulfamoylation.
- ✓ Cyclisation : formation des sulfamoyloxazolidinones.

- Carbamoylation-sulfamoylation

La carbamoylation est conduite par l'addition d'un halogénoalcool sur l'isocyanate de chlorosulfonyle (ICS) dans le dichlorométhane à 0°C suivie d'une sulfamoylation par une amine en présence d'une base tertiaire comme la triéthylamine.

- Cyclisation intramoléculaire

La cyclisation intramoléculaire est obtenue par un excès de triéthylamine entre le groupement halogénoalkyl et l'azote carbamique nucléophile des carboxylsulfamides (schéma II.2)

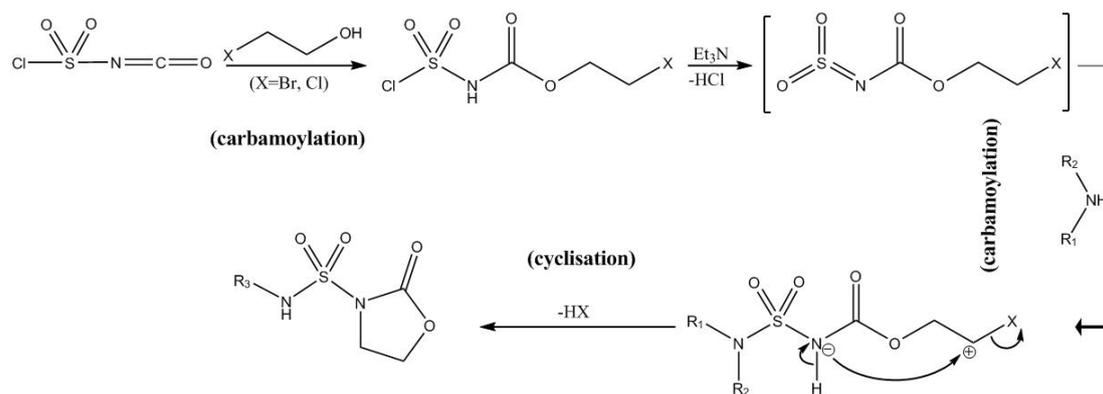


Schéma II.2. Synthèse des N-sulfamoyloxazolidinones à partir d'un halogénoalcool^[11].

II.1.2 Réactivité chimique

II.1.2.1 Réaction de réouverture de l'hétérocycle oxazolidinone

Les N-sulfamoyloxazolidinones sont également utilisés comme des intermédiaires dans la synthèse des aminoalcools [3,12-14]. La conversion du cycle oxazolidinone en aminoalcool implique l'utilisation d'une base hydroxylée, de l'eau et de différents types de co-solvants.

L'excès de la base entraîne une réouverture décarboxylative de l'hétérocycle, et permet d'accéder aux aminoalcools correspondants (schéma II.3).

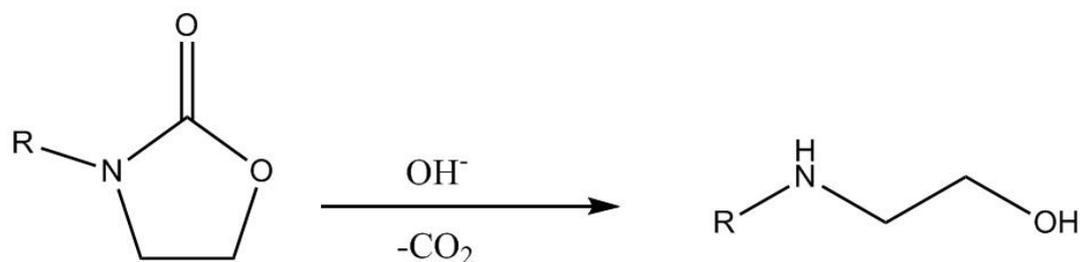


Schéma II.3. Réaction de réouverture de l'hétérocycle oxazolidinone.

Par ailleurs, l'hydrolyse des N-sulfamoyloxazolidinones par action de NaOH/EtOH donne naissance aux N-(2-hydroxyethyl) sulfamides précurseurs des CENS. Une régiosélectivité totale (hydrolyse du groupement CO₂ par rapport au groupement SO₂) est trouvée (schéma I.4).

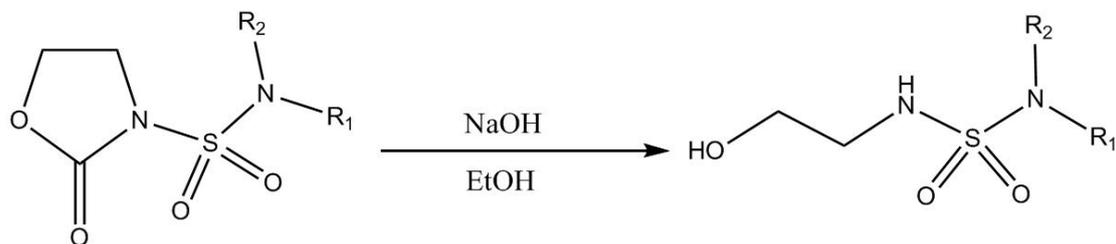


Schéma II.4. Réaction d'hydrolyse des N-sulfamoyloxazolidinones.

La réaction de réouverture du Bis-(N-oxazolidinone)-sulfone s'effectue en présence d'une amine secondaire donnant le monocarbamate puis le bis-carbamate en présence d'un excès d'amine. Ce produit final est utilisé en synthèse organique comme agent de réticulation ^[15] (schéma II.5).

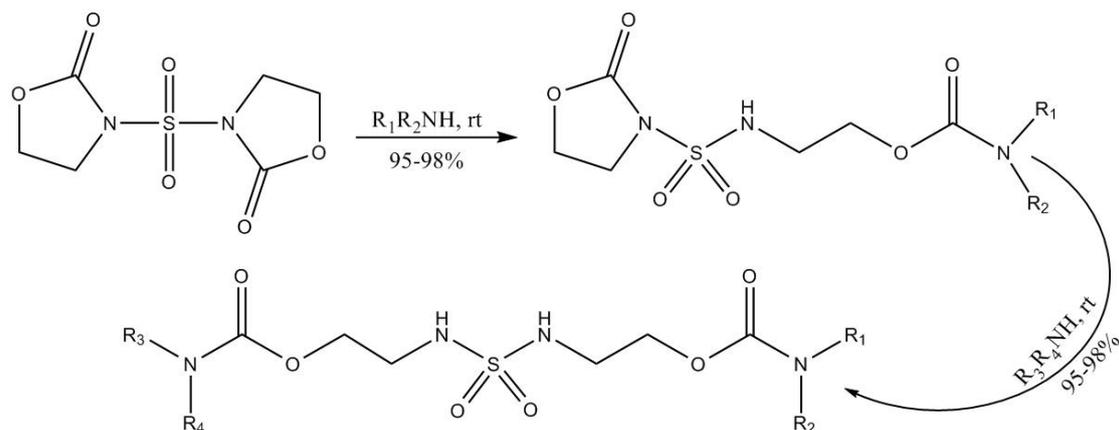


Schéma II.5. Réaction de réouverture du Bis-(N-oxazolidinone)-sulfone.

II.1.2.2 Réaction de trans-sulfamoylation

La trans-sulfamoylation des N-sulfamoyloxazolidinones est une substitution nucléophile par déplacement de l'oxazolidinone par l'amine, pour obtenir les N-(2-Chloroethyl) sulfamide précurseurs des CENS. Cette réaction doit être réalisée dans des conditions de température bien précises et en présence d'une base ^[20] (schéma II.6)

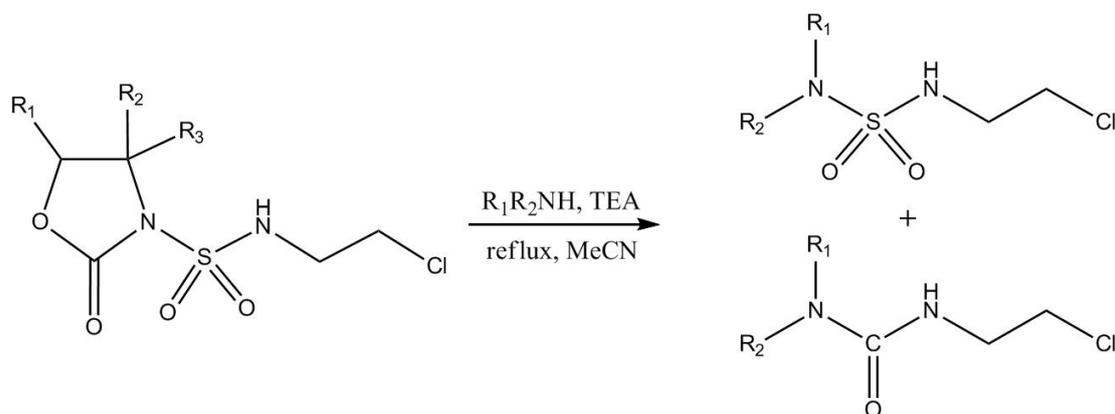


Schéma II.6. Réaction de trans-sulfamoylation des N-sulfamoyloxazolidinones.

II.1.3 Solubilité des N-sulfamoyloxazolidinones

Les N-sulfamoyloxazolidinones sont pratiquement insolubles dans l'eau, assez solubles dans l'alcool et dans l'acétone, mais non solubles dans le chloroforme et le dichlorométhane sauf si on ajoute un minimum de l'alcool.

II.1.4 Activité biologique

L'activité biologique d'une molécule peut être en relation avec sa structure (groupements fonctionnels) et ses différentes propriétés physico-chimiques ^[16]. Dans le domaine pharmaco-chimique, l'introduction d'atome de soufre sur une molécule biologiquement active a souvent tendance à modifier ses propriétés physico-chimiques (surtout en terme de lipophilicité et de solubilité) ^[16].

Les premières études préliminaires menées sur la série des N-sulfamoyloxazolidinones issus d'amines aromatiques montrent que ces composés présentent une activité antibactérienne plus importante que celle des sulfamides et des oxazolidinones correspondants qui agissent contre une large gamme de bactéries à Gram-positif (*staphylococcus aureus*) responsables d'un grand nombre de maladie infectieuse ^[17,19,20]. Par conséquent le greffage du motif sulfamoyl dans les molécules oxazolidinones améliore leur activité antibactérienne potentielle (peut augmenter l'activité biologique de 2 à 4 fois) ^[10,18].

II.2 Etude expérimentale de la formation des complexes d'inclusion d'une série N-sulfamoyloxazolidinones avec la β -CD

Une étude expérimentale ^[21] de l'inclusion d'une série de cinq dérivés de N-sulfamoyloxazolidinones par la β -cyclodextrine a été menée antérieurement par notre équipe. L'étude a été effectuée en solution et à l'état solide.

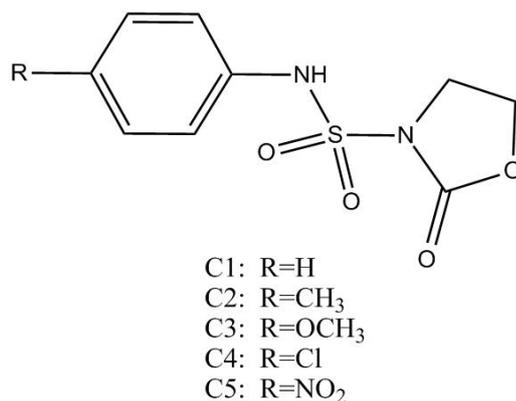


Figure II.2. Structure de série des N-sulfamoyloxazolidinones utilisées dans le travail expérimental.

En solution aqueuse, la formation du complexe d'inclusion a été mise en évidence par visualisation spectrophotométrique comme le montre la figure suivante :

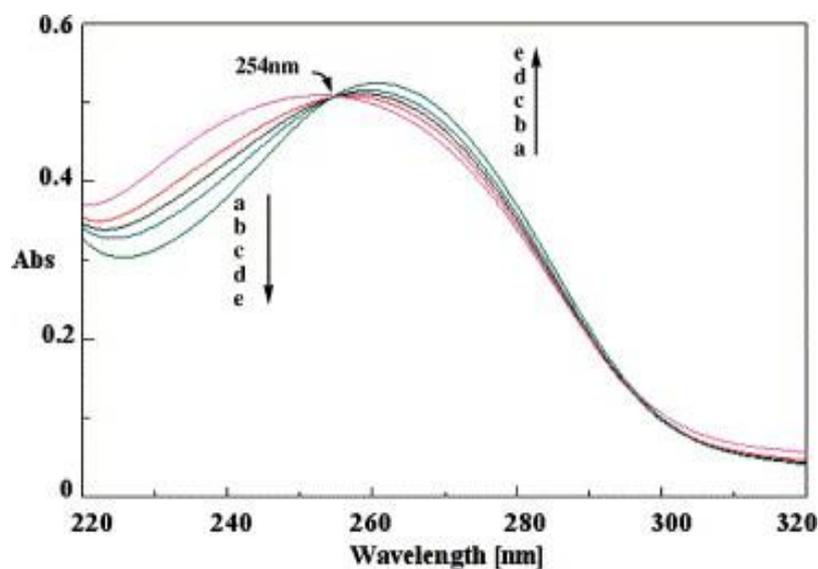


Figure. II.2. Spectres d'absorption d'un dérivé du N-sulfamoyloxazolidinone ($2.5 \cdot 10^{-4}$ M) avec l'addition des différentes concentrations de β -CD.

D'autre part, les stabilités des complexes 1:1 sont liées aux valeurs du pH de la solution et à la nature du groupement incorporé sur le phényle. Le domaine de stabilité optimale est fixé de 7.4 à 8.5. En dehors de cet intervalle, et en milieu acide la diminution de la stabilité a été justifiée par la prédominance des espèces protonées des N-sulfamoyloxazolidinones qui, paraît-il, ne se prêtent pas à la réaction avec la cyclodextrine. En revanche, en milieu plus basique de pH 11, la diminution des valeurs des constantes de stabilité peut être attribuée à une déprotonation partielle des groupes OH secondaires de la β -CD.

Tableau. II. Constantes de stabilité des complexes à différentes pH

Complexes	pH				
	1	4.3	7.4	8.5	11
C1(H)	608	613	11000	10860	9650
C2(CH₃)	1365	1163	25000	27865	15600
C3(OCH₃)	2530	1500	27874	26600	14647
C4(NO₂)	950	850	17600	18650	8800
C5(Cl)	650	968	16000	15060	11923

Au pH 7.4 les constantes de stabilité des complexes augmentent dans l'ordre suivant :



Cette séquence indique que l'augmentation de l'hydrophobicité du cycle aromatique avec un groupe alkyl apparaît comme le facteur le plus dominant pour une inclusion favorable.

Les complexes d'inclusion à l'état solide ont été synthétisés et caractérisés par RMN ¹H, RMN ¹³C et par la spectrométrie de masse Electron Spray (SM-ES) version qui s'adapte parfaitement à la détection des complexes non covalents.

Les spectres de RMN ¹H de tous les complexes d'inclusion montrent que les pics des atomes d'hydrogène H-3 et H-5 de la β -CD ont été déplacés vers les champs faibles (0.1–0.2 ppm) par rapport à ceux dans la β -CD libre. Cela indique que les

invités sont localisés au voisinage de H-3 et H-5 dans la cavité hydrophobique de la β -CD.

Les résultats de RMN ^{13}C montrent que les atomes de carbons C_2 et C_5 des β -CD dans les complexes sont déblindés par 0.5 et 0.38, respectivement.

En SM-ES, les intensités des signaux correspondant aux formes complexes $[\text{complexe} + \text{Na}]^+$ ou $[\text{complexe} + \text{H}]^+$ sont élevées et révèlent que les complexes d'inclusion sont stables en mode des conditions d'ionisation "soft" .

Il est important de signaler ici que c'est par rapport aux résultats de ce travail que seront confrontés les résultats de cette thèse faisant appel à la modélisation moléculaire.

Références bibliographiques

- [1] Y. Nagao, S. Kumagai, E. Fujita, Y. Inan, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.* 1985, 2361.
- [2] M. P. Sibi, P. K. Desphande, *J. TetrahedronLett.* 1995, Vol 49, 8965.
- [3] C. Fava, R. Galeazzi, M. Orena, *SCSOC-5.* 2001, 1-6.
- [4] H. P. Buchstaller, R. M. Devant, *Argonaut Technologies.*2000.
- [5] O. A. Philips, E. E. Udo, A. A. Ali, N. Al-Hassawi, *Bioorg. Med. Chem.* 2002, Vol 10, 7.
- [6] K. L. Won, H. Hyun-Joon, *AldrichimicaActa.* 2003, Vol 36, 57-63.
- [7] T. Hintermann, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta.* 1998, Vol 81, 2093.
- [8] D. M. Coe, R. Perciaccante, P. A. Procopion, *Org. Biomol. Chem.* 2003, Vol 1, 1106.
- [9] B. Agoh, G. Dewynter, J. L. Montero, A. Leydet, J. L. Inbach, *Bulletin de la société Chimique de France.* 1987, N° 5, 867-872.
- [10] M. Berredjem, Z. Regainia, A. Djahoudi, N. E. Aouf, G. Dewynter, J. Y. Winum, J. L. Montero, *Phosphorus sulfur and silicon.* 2000, 165, 549.
- [11] M. Berredjem, thèse de doctorat, *Chimie Organique Appliquée, Université Badji Mokhtar Annaba.* 2004.
- [12] S. P. Chan, S. K. Min, B. S. Tae, P. K. Do, H. L. Cheol, C. Daeok, K. L. Zon, Z. C. Jae, J. H. Huyn, *Joc Article, J. Org. Chem.* 2003, Vol 68, 43-49.
- [13] W. K. Gleen, M. S. Susan, *Antimicrobial Agents and Chromatoraphy.* 1969, Vol 40, N°2, 799-801.
- [14] J. U. Jorgensen, L. M. Moelmeel, W. T. Christa, *Antimicrobial Agents and Chromatography.* 1997, Vol 41, N° 2, 465.
- [15] G. Dewynter. M. Abdaoui, L. Poupet, J. L. Montero, *TetrahedronLett.* 1997, Vol 38, N° 50, 8691-8694.

- [16] (a) S. Joshi, N. Khosla, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003, Vol 52, 197.
(b) S. Joshi, N. Khosla, P. Tiwari. *Bioorg. Med. Chem.* 2004, Vol 12, 571.
- [17] G. Dewynter, M. Abdaoui, Z. Regainia, J. L. Montero, *Tetrahedron*. 1996, Vol 52, N°45, 14217-14224.
- [18] C. Yingjie, Y. Yushe, C. Kaixian, J. Ruyun, Z. Shuhua, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*.2003, Vol 13, 2311-2318.
- [19] S.J. Brickner, D.K. Hutchinson, M.R. Barbachyn, P.R. Manninen, D.A. Ulanowicz, S.A. Garmon, K.C.Grega, S.K. Hendges, D.S. Toops, C.W. Ford, G.Z. Zurenko. *J. Med. Chem.* 1996, Vol 39, 673.
- [20] (a) C.M. Perry, B. Javis. *Drugs*. 2001, Vol 61, 525.
(b) R. Norrdy. *Exp. Opin. Pharmacother.* 2001, Vol 2, 293.
- [21] M. Kadri, R. Djemil, M. Abdaoui, J.-Y. Winum, F. Cautrot, J.-L. Montero, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, Vol 15, 889–894.

CHAPITRE III

MODÉLISATION MOLÉCULAIRE

III Modélisation moléculaire

Les développements importants au cours de ces dernières années des moyens informatiques a permis à la chimie de s'enrichir d'outils informatiques spécialement dédiés à la représentation des molécules. Tout chimiste peut aujourd'hui réaliser une étude plus au moins exhaustive et précise des systèmes moléculaires grâce à la modélisation moléculaire.

La modélisation moléculaire se sert pour simuler des systèmes moléculaires, des méthodes de calcul théoriques telles que la mécanique quantique (MQ) (ab-initio ou semi empirique), la dynamique moléculaire (DM), la mécanique moléculaire (MM) et, depuis quelques années, l'association MQ/MM qui apparaît très porteuse [1,2]. Ces méthodes de calcul permettant de déterminer la configuration des atomes d'une molécule, d'évaluer ses propriétés physico-chimiques, et d'étudier les réactions chimiques.

III.1 Modèles existants de la modélisation moléculaire

III.1.1 La mécanique moléculaire

Le mot « mécanique moléculaire » correspond à l'utilisation de la mécanique classique (la mécanique newtonienne) pour modéliser des systèmes moléculaires. Elle désigne actuellement une méthode de calcul qui permet: à priori, d'obtenir des résultats de géométries et d'énergies moléculaires en se basant sur la mécanique classique.

La mécanique moléculaire (MM) est apparue en 1930^[3], mais s'est développée à partir des années soixante, quand les ordinateurs furent plus accessibles et plus performants. La MM est basée sur l'approximation de *Born-Oppenheimer* selon laquelle les électrons sont beaucoup plus rapides que les noyaux.

La mécanique moléculaire est une méthode non quantique, mais elle a un intérêt pour les grands systèmes ; comme dans le cas des systèmes biologiques qu'on ne peut aborder avec les méthodes quantiques. Dans ces méthodes, on associe une fonction d'énergie potentielle à chaque degré de liberté de la molécule : élongation des liaisons, variation des angles de valence, des dièdres (rotation autour d'une liaison). Ces fonctions sont empiriques. L'optimisation de tous les paramètres par

minimisation de l'énergie fournit la géométrie d'équilibre des divers conformères et leurs énergies relatives. Pour les molécules possédant un grand nombre de conformées, il existe des procédures automatiques de recherche des minimums locaux d'énergie [4].

La mécanique moléculaire ressemble aux modèles de type « tiges et boules ». Un calcul MM aboutit à une disposition des noyaux telle que la somme de toutes les contributions énergétiques est minimisée; ses résultats concernant surtout la géométrie et l'énergie du système. L'idée directrice de cette méthode est d'établir, par le choix des fonctions énergétiques et des paramètres qu'elles contiennent, un modèle mathématique, le « **champ de force** », qui représente aussi bien que possible les variations de l'énergie potentielle avec la géométrie moléculaire [5].

La mécanique moléculaire a pour but de calculer l'énergie potentielle d'une molécule (ou d'un système de molécules) en fonction des coordonnées des atomes :

$$E_p = f(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_n) \quad (\text{III-1})$$

Où :

\vec{r}_n : représente le vecteur de la position de l'atome n .

La mécanique moléculaire utilise les approximations suivantes :

- chaque atome constitue une particule ;
- l'atome est considéré comme une sphère rigide ayant un rayon et une charge déterminée ;
- les énergies sont calculées par des formules dérivées de la mécanique classique [6].

III.1.1.1 Le champ de force

L'utilisation de la mécanique moléculaire n'est pas possible dans le cas des systèmes biologiques. Les macromolécules sont représentées comme un ensemble d'atomes ponctuels dont les interactions sont décrites par un potentiel semi-empirique ou champ de force.

On appelle champ de force le modèle mathématique représentant l'énergie potentielle d'une molécule en mécanique moléculaire. Sous ce terme sont en fait

regroupés deux éléments : d'une part l'expression des différentes fonctions contribuant au calcul énergétique et d'autre part les valeurs des différentes constantes paramétrant ces fonctions.

Le champ de force exprime réellement à la moyenne les interactions électroniques entre les atomes ^[7]. Il permet d'accéder à l'hyper-surface énergétique d'une molécule en établissant un lien entre les déformations structurales du système et son énergie potentielle. Il désigne à la fois l'équation mathématique (fonction d'énergie potentielle) et les paramètres qui la composent ^[8]. La fonction d'énergie potentielle définit une énergie empirique, l'énergie totale étant décomposée en une somme de termes additifs représentant chacun des interactions inter atomiques. Elle est exprimée comme une somme de contributions de plusieurs types d'interaction ^[9-14]. Elle peut se décomposer en termes d'interaction intramoléculaire et un terme d'interaction intermoléculaire.

Les interactions intramoléculaires ne dépendent que des coordonnées internes des molécules c'est-à-dire des liaisons, des angles de valence, et de torsions. En fait pour affiner l'expression du terme potentiel est rendre plus fidèle la description du système, des termes de couplages entre différents atomes ont été introduit. Le potentiel intramoléculaire peut s'écrire de façon générale :

$$V_{\text{intramoléculaire}} = \sum_{\text{liaison}} V_{\text{elongation}} + \sum_{\text{angle}} V_{\text{déformation}} + \sum_{\text{diedres}} V_{\text{torsion}} \quad (\text{III-2})$$

Les interactions non liées concernent les atomes qui appartiennent à des molécules différentes (intermoléculaires) ou qui sont liés par plus de trois liaisons covalentes. Les interactions sont décrites par deux termes : un terme appelé le terme de *Van Der Waals* et un terme électrostatique.

$$V_{\text{intermoléculaire}} = \sum_{\substack{\text{atomes} \\ \text{non-liés}}} V_{\text{Van der Waals}} + \sum_{\substack{\text{atomes} \\ \text{non-liés}}} V_{\text{électrostatiques}} \quad (\text{III-3})$$

III.1.1.1.1 Energie liée des interactions entre les atomes

Les déformations des liaisons et des angles sont représentées par un oscillateur harmonique avec une sommation sur toutes les liaisons covalentes ou sur tous

les angles entre atomes liés par liaisons "covalentes"

- **Energie de liaison (énergie d'élongation)**

L'énergie de liaison $E_{liaison}$ correspond à l'énergie potentielle de déformation des liaisons covalentes. Cette énergie est représentée par un potentiel harmonique (approximation justifiée par le fait qu'à température ambiante les longueurs de liaison fluctuent faiblement autour de leur position d'équilibre). k_l représente la constante de force associée à la liaison, l est la longueur de la liaison à l'instant calculé et l_0 est sa longueur de référence.

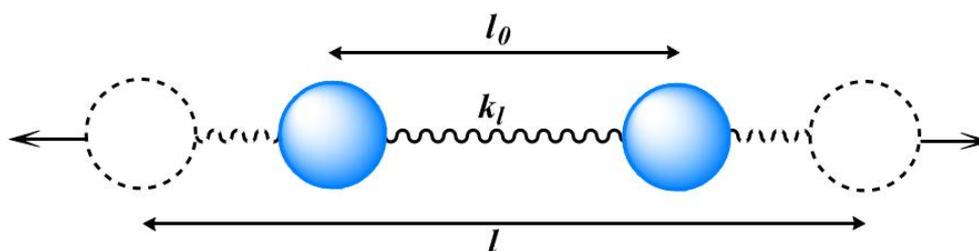


Figure III.1. Représentation d'élongation de liaison entre deux atomes.

$$E_{liaison} = \sum k_l (l - l_0)^2 \quad (\text{III-4})$$

Où :

k_l : représente la constante de force (kcal/mol.Å) ;

l_0 : est la valeur de liaison à l'équilibre ;

l : représente la longueur de liaison instantanée.

- **Energie de l'angle (énergie de déformation)**

L'énergie de l'angle E_{angles} représente l'énergie de déformation des angles de valence. Ce terme prend également une forme quadratique, θ_0 représentant la valeur de référence de l'angle θ et k_θ la constante de force qui lui est associée.

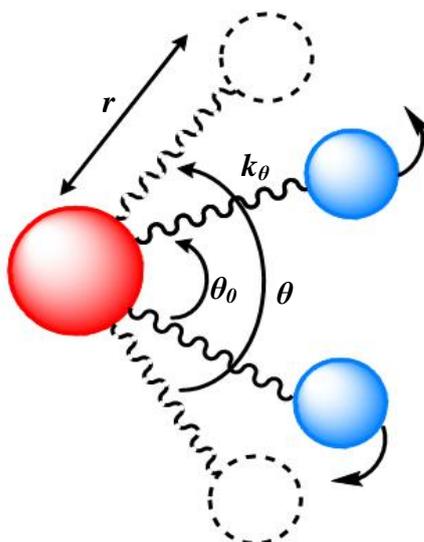


Figure III.2. Représentation de déformation des angles.

$$E_{angle} = \sum k_{\theta} (\theta - \theta_0)^2 \quad (\text{III-5})$$

Où :

k_{θ} : représente la constante de force associée (kcal/mol.Å) ;

θ_0 : est la valeur de l'angle à l'équilibre ;

θ : représente l'angle instantanée.

- **Energie de dièdre (énergie de torsion)**

Le terme énergétique de déformation des dièdres φ concerne trois liaisons et donc quatre atomes **A**, **B**, **C** et **D** consécutifs. L'angle dièdre correspond à l'angle entre les liaisons **AB** et **CD**, donc à la rotation autour de la liaison **BC**. Ce terme contribue à la barrière d'énergie lors de la rotation d'une liaison.

$$E_{dièdres} = \sum \sum_n V_n (1 + \cos(n\varphi - \gamma)) \quad (\text{III-6})$$

Où :

V_n : représente la valeur de la barrière de rotation d'ordre n (kcal/mol) ;

γ : est la phase (°) ;

φ : l'angle de torsion (°).

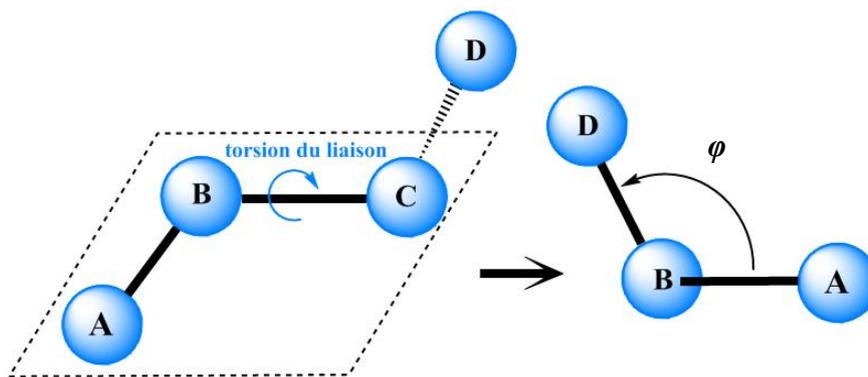


Figure III.3. Représentation de déformation des dièdres.

III.1.1.1.2 Energie non liée des interactions entre les atomes

Les interactions non liées concernent les atomes qui appartiennent à des molécules différentes ou qui sont liés par plus de trois liaisons covalentes. Les interactions sont décrites par deux termes : un terme de *Lennard-Jones*, aussi appelé terme de *Van der Waals* et un terme électrostatique.

- **L'énergie d'interaction de Van der Waals**

Les interactions de *Van der Waals* sont représentées par un potentiel en puissance 6 et 12 dont l'expression est la suivante :

$$E_{vw} = \sum_{i < j} \left[-2\varepsilon_{ij} \left(\frac{R_{ij}^*}{R_{ij}} \right)^6 + \varepsilon_{ij} \left(\frac{R_{ij}^*}{R_{ij}} \right)^{12} \right] \quad (\text{III-7})$$

Où :

R_{ij}^* et R_{ij} : sont les paramètres de *Lennard-Jones* pour les interactions entre les atomes i et j ;

ε_{ij} : représente la profondeur du puits de *Van der Waals* à la distance R_{ij}^* ;

R_{ij}^6 : représente la dispersion attractive de *London* entre deux atomes ;

R_{ij}^{12} : la répulsion due à l'exclusion de *Pauli*.

- **L'énergie d'interaction électrostatique**

L'énergie électrostatique est donnée par :

$$E_{elec} = \sum_{i < j} \frac{q_i q_j}{R_{ij}} \quad (\text{III-8})$$

Où :

q_i et q_j sont les charges partielles des atomes i et j

III.1.1.1.3 Différents Champs de Forces

Le champ de force est une expression que la mécanique moléculaire a empruntée à la spectroscopie, en modifiant légèrement sa signification ^[5].

L'avantage principal de la mécanique moléculaire par rapport aux autres méthodes est la rapidité des calculs. Selon la méthode de calcul utilisée pour le calcul de l'énergie, les structures moléculaires modélisées et leurs propriétés seront ou non exactes. Le choix du champ de force est donc à faire en se basant sur les résultats déjà obtenus dans la littérature concernant leurs applications aux systèmes moléculaires.

Les champs de forces les plus répandus (avec leurs domaines d'applications) sont :

- **AMBER** : (Assisted Model Building with Energy Refinement) développé par *Kollman et al* ^[15]; il est à l'origine conçu pour les protéines, acides nucléiques.
- **CHARMM**: développé par *Karplus et al* ^[16-19]; pour les biomolécules, son concept est semblable à celui d'AMBER, il est paramétré pour les acides aminés et les protéines.
- **CVFF**: développé par *Hagler* ^[20]; il est à l'origine conçu pour la recherche de fréquences de vibration.
- **ECEPP** : développé par *Scherega* ^[21]; il est à l'origine conçu pour les protéines et les biomolécules.
- **MM2** ^[20-22] : est le premier champ de force développé par *Allinger*. Il a été conçu au début pour les molécules simples (alcane, alcène, amine,...), mais ses versions améliorées MM3 ^[23], MM4 ^[10] lui permet de traiter des molécules organiques de plus en plus complexes.
- **BIOSYM(MSD)**: il est à l'origine conçu pour les protéines et les molécules organiques ^[11].
- **SYBYL (Tripos)**: pour les molécules organiques ^[5].

III.1.2 La mécanique quantique

La mécanique quantique (MQ) décrit la matière comme un ensemble de noyaux atomiques autour desquels gravitent des électrons, eux-mêmes décrits explicitement par leur probabilité de présence en un point et représentés par des fonctions d'onde.

En d'autres termes, en appliquant les lois de la mécanique ondulatoire aux électrons, elle permet de déterminer l'état électronique d'un système d'atomes, mais aussi l'ensemble de ses propriétés observables (structurales : géométries, angles, longueurs... ; énergétiques : énergies de liaison, d'excitation... ; spectroscopiques : fréquences de vibration, spectres UV-visible, IR... ; électroniques, magnétiques et réactionnelles : barrières d'activation...).

Les bases du calcul quantique ont été posées en 1925 par *Heisenberg*, *Born* et *Jordan*, puis finalisées en 1926 par *Schrödinger* et sa fameuse équation (III-9), dont le formalisme permet de décrire rigoureusement la nature microscopique de la matière [24,25].

$$\hat{H}\psi(r_1, r_2, \dots, r_n) = E\psi(r_1, r_2, \dots, r_n) \quad (\text{III-9})$$

Où

\hat{H} : est l'opérateur *Hamiltonien* du système ;

E : l'énergie propre associée à l'état quantique de la particule décrit par la fonction d'onde stationnaire ψ .

Pour une molécule composée de N noyaux de masse m_A , de charge $+Z_Ae$ de position R_A et de n électrons de masse m_e , de charge $-e$ et de position r_i , l'Hamiltonien peut s'écrire sous la forme :

$$\hat{H} = \hat{T}_N + \hat{T}_e + \hat{V}_{e,e} + \hat{V}_{e,N} + \hat{V}_{N,N} \quad (\text{III-10})$$

Où

\hat{T}_N et \hat{T}_e : sont les opérateurs énergie cinétique respectivement des noyaux et des

électrons explicités par les équations :

$$\hat{T}_N = \sum_A^N \frac{\hbar^2}{2m_A} \nabla_{R_A}^2 \quad \text{et} \quad \hat{T}_e = \sum_i^n \frac{\hbar^2}{2m_e} \quad (\text{III-11})$$

∇^2 représente l'opérateur laplacien, il est décrit dans l'espace cartésien par la relation suivante :

$$\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \quad (\text{III-12})$$

$\hat{V}_{e,e}$, $\hat{V}_{e,N}$ et $\hat{V}_{N,N}$ décrits par les relations (III-13) sont les opérateurs énergie potentielle (termes d'interactions coulombiennes) électron-électron, électron-noyau et noyau-noyau :

$$\hat{V}_{e,e} = \sum_i^n \sum_{j<i}^n \frac{e^2}{|r_j - r_i|} \quad , \quad \hat{V}_{e,N} = - \sum_A^N \sum_i^n \frac{Z_A e^2}{|r_j - r_A|} \quad \text{et} \quad \hat{V}_{N,N} = - \sum_A^N \sum_{B<A}^N \frac{Z_A Z_B e^2}{|R_B - R_A|} \quad (\text{III-13})$$

La résolution exacte de l'équation de *Schrödinger* n'est possible que pour l'atome de l'hydrogène et les systèmes mono-électroniques. Pour les systèmes poly-électroniques, on fait appel aux méthodes d'approximation, pour la résolution de cette équation.

- Les modèles semi-empiriques.
- Les méthodes ab-initio (Hartree-Fock).
- Les approximations de champ moyen (DFT).

III.1.2.1 Méthodes auto-cohérentes SCF

III.1.2.1.1 Méthodes semi-empiriques

Dans les méthodes ab-initio la quasi-totalité du temps de calcul est consommé par les calculs des intégrales, et dans le but de réduire ce temps de calcul, il est nécessaire de simplifier les équations de *Roothann*.

Une méthode semi-empirique est une méthode dans laquelle une partie des calculs nécessaires aux calculs *Hartree-Fock* est remplacé par des paramètres ajustés sur des valeurs expérimentales (l'*Hamiltonien* est toujours paramétré par comparaison avec des composés référence). En général toutes ces méthodes sont très précises pour des familles de produits donnés voisins de celles utilisées pour la paramétrisation.

Les méthodes semi-empiriques ne considèrent que les électrons de la couche de valence ; les électrons des couches internes sont inclus dans le cœur nucléaire [27].

- **Méthode CNDO/2** (*Complete Neglecting of Differential Overlap / version 2*): Cette méthode a été proposée par *Pople Santry* et *Segal* en 1965-1966. Elle est basée sur l'approximation valentielle et ZDO (*Zero-differential Overlap*).
- **Méthode INDO** (*Intermediate Neglecting of Differential Overlap*): 1967. Elle permet de distinguer entre les états singulets et les états triplets d'un système en conservant les intégrales d'échange.
- **Méthode NDDO** (*Neglect of Diatomic Differential Overlap*): proposée par *Pople* en 1965. Toutes les intégrales biélectroniques bicentrées sont retenues.
- **Méthode MINDO/3** (*Modified INDO, version 3*): 1975. Elle est paramétrée pour reproduire les données expérimentales et elle utilise un algorithme *Davidon-Fletcher* qui est plus sophistiqué.
- **Méthode MNDO** (*Modified Neglect of Diatomic Differential Overlap*): proposée par *Dewar* en 1977.
- **Méthode AM1** (*Austin Model 1*): proposée par *Dewar* en 1985. Elle corrige le terme de répulsion cœur-cœur.
- **Méthode PM3** (*Parametric Method 3*) : proposée par *Stewart* en 1989. Elle utilise une procédure de paramétrisation automatique au cours des calculs.

III.1.2.1.2 Méthodes ab-initio

Elles n'utilisent aucune information empirique, sauf pour les constantes physiques fondamentales, telles que la masse de l'électron, la constante de *Planck*, la célérité de la lumière etc. et ne sont donc pas limitées à une classe spécifique de systèmes. En ab- initio, on tient compte de tous les électrons de la molécule ou du solide et on vise une solution rigoureuse de l'*Hamiltonien*.

- **Méthode de Hartree-Fock**

L'*Hamiltonien* décrit précédemment (équation III-10) renferme le terme lié aux répulsions inter-électroniques et la contribution de ce terme à l'énergie totale du système n'étant pas faible et doit être introduite et prise en compte (il est négligé dans

la méthode de *Huckel*). Ce terme bi électronique rend impossible la résolution analytique de l'équation de *Schrödinger*.

Cette méthode introduit un nouvel *Hamiltonien* monoélectronique effectif, cependant ici l'opérateur de Fock F [28].

$$F = -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla_i^2 + V_{en}(r_i) + \sum_j J_j - K_j \quad (\text{III-14})$$

Le premier terme correspond à l'énergie cinétique de l'électron et le deuxième décrit le potentiel électrostatique entre l'électron et le noyau immobile. L'opérateur coulombien J_j représente le potentiel moyen créé par les $(n-1)$ électrons et l'opérateur d'échange K_j correspond à la correction à ce potentiel due à l'antisymétrie.

- **Méthodes post-Hartree-Fock**

Les méthodes post-Hartree-Fock sont un ensemble de méthodes développées afin d'améliorer la méthode Hartree-Fock (HF), méthode du champ auto-cohérent. Elles y ajoutent la corrélation électronique qui est une façon plus précise d'inclure les répulsions entre électrons que dans la méthode Hartree-Fock où elles sont seulement moyennées. Ce qui la rend relativement restreinte dans le calcul quantitatif des propriétés thermodynamiques telles que l'enthalpie d'activation, l'énergie de Gibbs de réactions, énergies de dissociation. L'énergie de corrélation, E_{corr} est la différence entre l'énergie exacte (non-relativiste) [29].

III.1.2.1.3 Méthodes DFT (Théorie de la fonctionnelle de la densité)

Les méthodes utilisant la DFT sont les plus répandues actuellement. Les raisons de ce succès sont la bonne précision, l'effort calculatoire modéré et la possibilité de traiter de nombreux atomes.

La théorie de la fonctionnelle de la densité est basée sur le postulat proposé en 1927 par *Thomas* [30] et *Fermi* [31], selon lequel toute propriété électronique d'un système peut être calculée à partir de sa densité électronique associée à la fonction d'onde via la relation suivante :

$$\rho(r) = |\Psi(r)|^2 \quad (\text{III-15})$$

En 1964, *Hohenberg* et *Kohn* ont proposé une formulation exacte de ce modèle^[32] sous la forme de deux théorèmes. Le premier démontre l'existence d'une fonctionnelle de la densité ρ , tandis que le second précise que le principe variationnel s'applique bien à cette grandeur.

Si le nombre d'électrons est connu, au même titre que la forme du potentiel d'attraction noyaux-électrons (ou potentiel externe V_{ext}), l'*Hamiltonien* est déterminé. Il en est de même pour la fonction d'onde de l'état fondamental et la densité électronique qui lui est associée. C'est la réciproque qui a été démontrée par *Hohenberg* et *Kohn*.

- Le premier théorème de *Hohenberg* et *Kohn* stipule ainsi que pour un état fondamental non dégénéré, la densité électronique détermine le potentiel externe. L'énergie du système s'exprime alors de la façon suivante, avec F une fonctionnelle de la densité :

$$E(\rho) = F(\rho) + \int \rho(r) V_{ext}(r) dr \quad (\text{III-16})$$

- Le second théorème de *Hohenberg* et *Kohn* indique que toute densité électronique approchée d'un état fondamental non dégénéré conduit à une borne supérieure de l'énergie exacte du système étudié. L'énergie de l'état fondamental pourra alors être obtenue en appliquant le principe variationnel à $\rho(r)$ par minimisation de l'énergie totale, de manière analogue à $\Psi(r)$ dans le cadre des méthodes ab initio, semi-empiriques notamment.

Globalement, l'énergie électronique prend la forme ci-dessous en fonction de la densité ρ :

$$E(\rho) = T(\rho) + V_{ne}(\rho) + V_{ee}(\rho) \quad (\text{III-17})$$

Où

$T(\rho)$: représente l'énergie cinétique des électrons,

$V_{ne}(\rho)$ l'énergie d'attraction noyaux-électrons,

$V_{ee}(\rho)$ l'énergie d'interaction électronique.

$V_{ne}(\rho)$ s'écrit en fonction de ρ :

$$V_{ne} = \sum_{A=1}^M \int \frac{Z_A \rho(r)}{|R_A - r|} dr \quad (\text{III-18})$$

En revanche, le terme $V_{ee}(\rho)$ pose problème, comme c'était déjà le cas dans les méthodes dites de fonction d'onde, rendant impossible la résolution directe de l'équation de *Schrödinger* électronique. Une approximation, permettant le calcul du minimum de la fonctionnelle énergie et par suite celui de la densité électronique et de l'énergie, a donc été proposée.

- **Différents types de fonctionnelles**

- *Approximation Locale de la densité (LDA)* : C'est le modèle le plus simple. Le système est assimilé à un nuage d'électrons de densité constante.
- *Approximation du Gradient Généralisé (GGA)* : Pour améliorer le modèle LDA, un gradient de la densité électronique est pris en compte dans l'énergie d'échange.
- *fonctionnelles hybrides* : Afin d'améliorer encore les performances de la DFT, une troisième génération de fonctionnelles a été définie. Ces fonctionnelles comportent un certain pourcentage de l'échange non local Hartree-Fock. Par exemple pour la fonctionnelle B3LYP.
Ces fonctionnelles donnent d'excellents résultats, notamment dans l'étude des complexes.

III.1.2.1.4 Méthode TD-DFT (Théorie de la fonctionnelle de la densité dépendante du temps)

Les méthodes DFT ne concernent que les cas d'un potentiel externe statique. Mais que se passe-t-il lorsqu'on applique un potentiel qui dépend du temps comme dans une expérience d'absorption optique par exemple ? La situation change de façon importante puisque le système passe de l'état fondamentale à l'état excité.

La théorie de perturbation dépendante du temps est une méthode qui permet d'étudier la dépendance temporelle de diverses propriétés à partir de l'équation de *Schrödinger* indépendante du temps. Plus particulièrement, cette méthode perturbative. Le développement de l'approche dépendante du temps (TD-DFT) a permis de calculer des propriétés de l'état excité, en particulier les spectres d'absorption électronique (UV-visible), les énergies des transitions électroniques et également les orbitales moléculaires (HOMO et LUMO).

- **Principe de la méthode TD-DFT**

Soit un système défini par deux états électroniques, l'état fondamental ψ_1 et un état excité ψ_2 . Une fois perturbé, l'*Hamiltonien* de ce système peut s'écrire comme :

$$H = H^0 + V_{pert}(t) \quad (\text{III-19})$$

Et l'état du système perturbé peut s'exprimer comme une combinaison linéaire des fonctions d'onde de l'état fondamental et de l'état électronique excité :

$$\psi(t) = a_1(t)\psi_1(t) + a_2(t)\psi_2(t) \quad (\text{III-20})$$

Considérons comme perturbation un champ électrique oscillant à une fréquence angulaire ω :

$$V_{pert}(t) = V_{pert} \cos(\omega t) \quad (\text{III-21})$$

En appliquant cette perturbation sur $\psi(t)$, on obtient l'expression :

$$a_1(t)V_{pert}(t)\psi_1 + a_2(t)V_{pert}(t)\psi_2 = i\frac{\hbar}{2\pi}\frac{da_1}{dt}\psi_1 + i\frac{\hbar}{2\pi}\frac{da_2}{dt}\psi_2 \quad (\text{III-22})$$

Qui relie la perturbation à la variation des coefficients a_1 et a_2 lorsque cette perturbation est appliquée sur ψ . Notons que cette expression décrit le passage du $\psi(t)$ d'un état stationnaire ψ_1 vers un autre stationnaire ψ_2 .

III.1.2.1.5 Méthodes hybride (ONIOM)

L'acronyme ONIOM^[37] (*Our own N-layered Integrated molecular Orbital and molecular Mechanics*) désigne en fait une approche générale des calculs faisant intervenir plusieurs niveaux de théories.

Actuellement, la méthode ONIOM (développée par *Keiji Morokuma*) est la plus importante et la plus utilisée parmi les méthodes hybrides^[38,39]. Cette méthode hybride peut en général partager le système en deux ou trois couches, comme les couches de l'oignon.

Pour l'hybride ONIOM/2, le système a été partagé en deux couches, l'une traitée par mécanique quantique (MQ) et l'autre par la mécanique moléculaire (MM) (figure III.4), cette hybride appelée aussi ONIOM (MQ:MM). Elle peut également combiner une méthode quantique avec une autre quantique ONIOM (MQ:MQ).

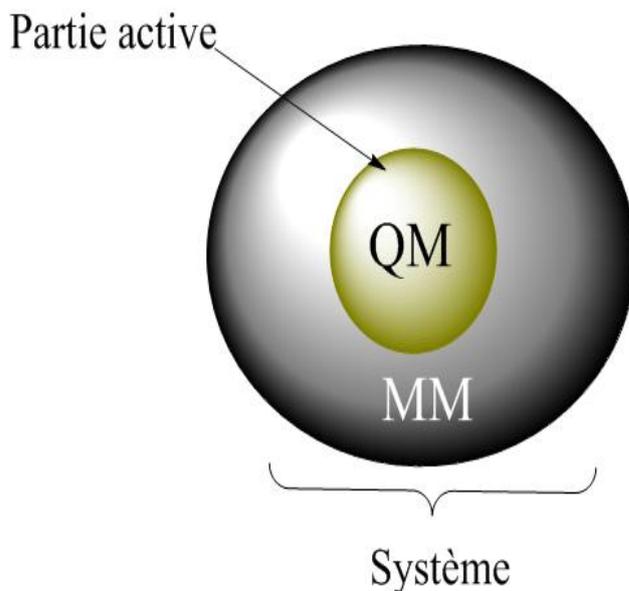


Figure III.4. Représentation de partition du système en deux régions, à niveaux de calcul différents.

Pour calculer l'énergie dans cette méthode, plusieurs calculs sont faits. Dans le cas de la prise en compte de deux niveaux de calculs, on procède comme suit.

- On considère d'abord le système entier (désigné comme réel), dont on calcule l'énergie à un bas niveau.
- On calcule ensuite l'énergie de la partie réactive (système modèle) au niveau bas et haut.

Le but final étant d'extrapoler l'énergie du système réel en niveau haut de théorie (figure III.5). L'énergie totale de système est ainsi obtenue à partir des trois calculs selon l'équation III-19 :

$$E^{ONIOM} = E(\text{haut, modèle}) + E(\text{bas, réel}) - E(\text{bas, modèle}) \quad (\text{III-23})$$

Où

$E(\text{haut}, \text{modèle})$: est l'énergie de la partie active traitée au niveau supérieur de théorie ;

$E(\text{bas}, \text{réel})$: représente l'énergie du système totale traitée au niveau bas de théorie ;

$E(\text{bas}, \text{modèle})$: est l'énergie de la partie active calculée à un niveau bas.

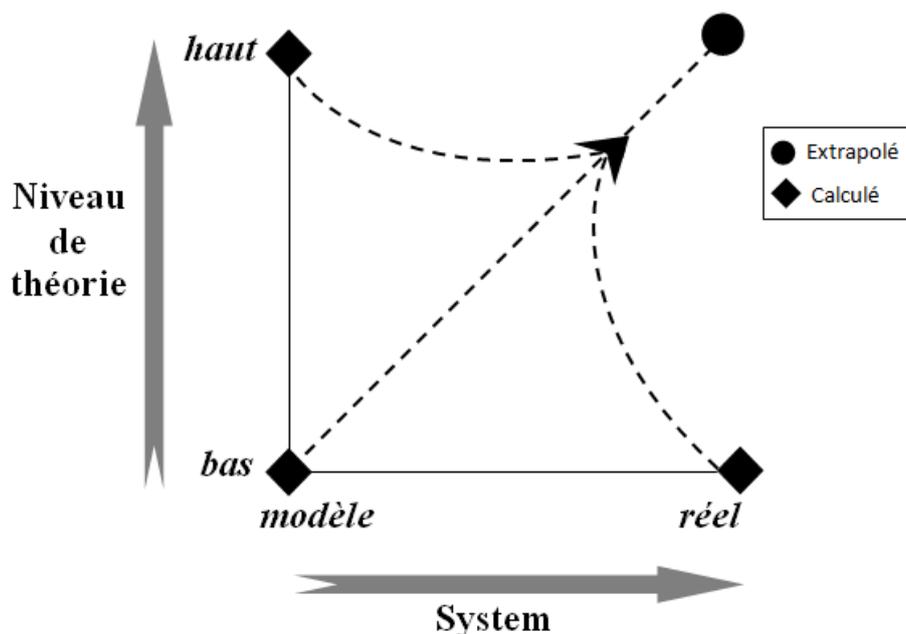


Figure III.5. Représentation schématique de la méthode ONIOM2.

Tout l'intérêt de cette méthode réside dans le choix du découpage entre partie haute et partie basse et des niveaux de théories. Le but étant que le temps nécessaire pour effectuer les trois calculs ONIOM soit inférieur à celui qu'il faudrait pour calculer le système réel en haut niveau de théorie. L'utilisation de cette méthode permet de travailler sur des systèmes plus importants, limitant ainsi les effets de taille ou de bords, mais tout en contrôlant le temps de calcul.

III.1.3 La dynamique moléculaire

Les premières simulations de dynamique moléculaire remontent à la fin des années 1950^[40] et au début des années 1960 pour des systèmes plus importants^[41].

Cette technique a pour but de simuler le mouvement des atomes au cours du temps pour une température supérieure à 0 K à partir de l'intégration des équations de *Newton* ou de *Hamilton*^[42,43]. Ce mouvement correspond à des vibrations autour d'un minimum d'énergie ou au passage d'un minimum à un autre: la dynamique moléculaire permet donc de s'extraire d'un minimum local.

III.1.3.1 Principe

La dynamique moléculaire est une méthode très utilisée pour étudier les systèmes biologiques en modélisation. Elle consiste à intégrer les équations du mouvement de la mécanique classique afin de déterminer la trajectoire des atomes du système et de suivre ainsi son évolution.

L'équation fondamentale de la dynamique moléculaire provient de la troisième loi de *Newton* reliant l'accélération \vec{a}_i d'une particule i aux forces \vec{F}_i qui lui sont appliquées :

$$m_i \vec{a}_i = m_i \frac{d^2 \vec{r}_i}{dt^2} = \vec{F}_i \quad (\text{III-24})$$

Où

\vec{r}_i : représentent les coordonnées de l'atome i ;

m_i : la masse de l'atome i ;

\vec{a}_i : le vecteur d'accélération de l'atome.

Les forces sont reliées à l'énergie potentielle V du système (définie par le champ de force) par la relation :

$$\vec{F}_i = - \frac{\partial V}{\partial \vec{r}_i} \quad (\text{III-25})$$

III.1.3.2 Mise en œuvre

Avant de commencer une simulation de DM, il est important d'avoir un modèle de départ proche de la structure réelle.

- Minimisation par mécanique moléculaire : on parle en général d'une conformation optimisée par la MM.
- Dynamique moléculaire : en général, un calcul de DM se décompose en trois phases :
 - Thermalisation : il s'agit de chauffer le système pour l'amener à la température souhaitée (généralement 300 K), cette montée en température demande 2 à 10 ps de simulation (2000 à 10000 pas d'intégration).

- Equilibration : est une phase importante au cours de laquelle, on stabilise la température du système. Il y a alors un échange important entre l'énergie potentielle et l'énergie cinétique. Cette étape peut durer entre 10 et 20 ps. La température est calculée après chaque étape et ramenée à la température de référence par la formule :

$$\frac{dT}{dt} = \tau^{-1}(T_0 - T) \quad (\text{III-26})$$

Avec :

τ : Temps de relaxation, la valeur doit être assez petite pour permettre un couplage efficace (généralement égale à 10 fs) ;

T_0 : température de référence ;

T : température du système.

- Dynamique ou production : c'est la phase réellement exploitable qui dure en moyenne de 60 à 100 ps. Au cours de cette simulation, les conformations sauvegardées toutes les 0.05 ou 0.1ps.

III.2 L'analyse conformationnelle

L'analyse conformationnelle est une méthode qui permet de calculer l'énergie relative associée à la conformation d'une molécule. Son but est donc de trouver le plus des minimas possibles, et de calculer la population de *Boltzmann* :

$$N_i = N_0 \exp\left(-\frac{E_i}{KT}\right) \quad \text{et} \quad N_j = N_0 \exp\left(-\frac{E_j}{KT}\right) \quad (\text{III-27})$$

Donc

$$\frac{N_i}{N_j} = \exp\left(-\frac{\Delta E_{ij}}{KT}\right) \quad (\text{III-28})$$

Où

E_i : représente l'énergie de la molécule ;

K : constante de *Boltzmann* ;

T : température.

Les molécules flexibles présentent un nombre astronomique de conformations différentes, mais les plus importantes sont celles ayant une énergie libre suffisamment basse pour qu'elles puissent être peuplées à des températures raisonnables ^[44,45]. Les différents champs de force donnent en général les mêmes résultats pour des petites molécules, mais présentent des divergences dans les conformations des molécules plus complexes ^[45].

Certaines méthodes de recherche conformationnelle sont destinées au traitement des petits cycles, des peptides acycliques et des molécules organiques ^[46-48], d'autres pour les petites protéines ^[49], des polymères ^[50] et les hydrates de carbone ^[49].

L'analyse conformationnelle permet de trouver les minima et d'identifier les inter-conversions impliquant des petites barrières énergétiques, pour cela il faut générer un ensemble de structures d'essais, et passer à la minimisation ensuite. Dans un système moléculaire sans contrainte et avec un nombre d'atomes $n > 2$, le nombre de degré de liberté est égal au nombre de coordonnées internes c'est-à-dire $3n-6$. Lors de la minimisation de l'énergie, l'ensemble des structures d'essais est généré en faisant varier les degrés de libertés les plus flexibles à savoir les angles dièdres ^[45].

L'optimisation de la géométrie d'un système moléculaire consiste à trouver la géométrie de ce système qui correspond à l'énergie la plus basse du système. C'est pourquoi ces méthodes sont dites de minimisation. Il est important de préciser que ces derniers s'appliquent au voisinage des points stationnaires, donc pour des petites variations de la géométrie. Ceci est dû au fait que ces méthodes partent toutes de développement de l'énergie en série de *Taylor* qui n'est valable que pour un petit écart de la position d'équilibre recherchée.

Donc, l'analyse conformationnelle reste un moyen efficace de prédiction des conformations stables d'une structure moléculaire correspondant aux minima de son énergie intramoléculaire. L'énergie calculée mesure la différence entre l'énergie de la structure moléculaire considérée et celle d'une structure hypothétique dont toutes les coordonnées prendraient leurs valeurs de référence. Sa valeur absolue dépend du champ de force considéré, c'est-à-dire des fonctions d'énergie potentielle et des paramètres utilisés. Les valeurs de cette énergie sont toutes fois très utiles lorsqu'il

s'agit de comparer la stabilité relative des conformations ou des stéréo-isomères d'une même molécule ^[44].

III.2.1 Méthodes de minimisation de l'énergie stérique

La stabilité de la structure tridimensionnelle d'une molécule est déterminée par les interactions intramoléculaires et les interactions avec le milieu extérieur (solvant). La recherche des conformations stables d'une molécule consiste à déterminer les minimas de l'énergie globale d'interaction. Cette énergie peut être calculée par des méthodes quantiques généralement longues et onéreuses. Pour faciliter les calculs, on considère généralement que le terme variable de cette énergie dépend de la construction de la molécule et de l'arrangement de ses atomes: c'est le principe des méthodes empiriques (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire).

Dans la plupart de ces méthodes, il n'est pas tenu compte des interactions avec le solvant, mais uniquement des interactions entre les atomes constitutifs de la molécule ^[51]. La mécanique moléculaire a pour but de trouver le minimum de la fonction énergie $E(x)$ décrite au-dessus (x : vecteur des coordonnées du système par rapport auxquelles est définie l'énergie). Pour avoir un minimum global de l'énergie, il serait nécessaire de parcourir tout l'espace des variables indépendantes, ce qui est impossible vu leur nombre. Toutes les méthodes de minimisation ne permettent de trouver que des minimums locaux et la surface d'énergie pour un tel nombre de variables sont très accidentés. Les structures trouvées par minimisation d'énergie sont donc toujours relativement proches de la structure de départ.

Cette technique consiste, à partir d'un ensemble de coordonnées initiales (conformation), à déterminer quelles sont les coordonnées qui correspondent à l'état d'énergie minimale; en principe, il suffit de prendre la dérivée première de l'énergie stérique par rapport à chacun des degrés de liberté de la molécule et de trouver l'endroit sur l'hypersurface énergétique où, pour chaque coordonnée r_i ($dE/dr_i = 0$). Les procédures pour atteindre ce but sont de deux types : les unes utilisent uniquement la pente de la surface (dérivée première), les autres, utilisent à la fois cette pente et la courbure de la surface (les dérivées première et seconde). Presque toutes les méthodes de minimisation ont au moins un point en commun : on commence à un endroit donné de l'hypersurface et on descend vers le minimum le plus proche sans

savoir si ce minimum est local ou absolu. On doit donc présenter à l'ordinateur plusieurs conformations de départ, sous forme de coordonnées internes, en s'inspirant de modèles moléculaires ^[52].

Les minimaux locaux sont inévitables car les longueurs de liaisons et les angles de valence sont rapidement optimisés au stade initial de la minimisation ; mais quand ces derniers ont atteint leurs valeurs d'équilibre, d'autres mouvements torsionnels sont inhibés puisque pour réduire d'avantage l'énergie totale du système il faut pouvoir déplacer plusieurs atomes ^[52].

La fonction d'énergie totale présente de nombreux minimas et maximas. Il n'existe pas de méthode mathématique générale qui permette de trouver le minimum global (c'est-à-dire le plus bas) de cette fonction. On emploie donc des méthodes d'analyse numérique qui permettent de trouver des minimas locaux.

III.2.1.1 Méthode du gradient conjugué

La méthode du gradient conjugué, fondée sur le même principe que la méthode de la plus grande pente, l'avantage de cette méthode est la précision des résultats par rapport à la méthode précédente. Elle est utilisée souvent à la suite de la méthode de la plus grande pente, car elle nécessite des temps de calculs importants lorsque la structure est éloignée d'un minimum énergétique ^[53].

III.2.1.2 Méthode de Newton Raphson

La méthode de *Newton Raphson* évalue les dérivées secondes de l'énergie moléculaire par rapport aux paramètres géométriques et converge donc plus rapidement. La programmation de cette procédure est nettement plus difficile que celle des méthodes des dérivées premières seules, mais le gain en temps de calcul et en précision est si important que presque tous les programmes de mécanique moléculaire l'ont adoptée. L'inconvénient majeur de cette méthode à matrice complète, à savoir le temps nécessaire à l'inversion de la matrice et la quantité d'informations qu'il faut mettre en mémoire. Son application est donc réservée aux petits systèmes (maximum quelques centaines d'atomes), et dans la phase finale de minimisation ^[44].

III.2.1.3 Méthode de recuit simulé

La méthode de recuit simulé, développée par *Kirk Patrick* (1983), autorise la fonction F à augmenter momentanément afin de franchir des barrières d'énergie pour retomber dans un minimum plus profond. Le franchissement de ces barrières permet d'aller au-delà des minimas locaux au voisinage de la structure initiale pour explorer de façon plus extensive l'espace conformationnelle accessible, afin de découvrir des minimas plus profonds et plus éloignés de la structure initiale que les minimas locaux^[54].

III.2.1.4 Méthode de simplexe

Elle se limite à un calcul direct de l'énergie, à observer si elle augmente ou diminue. Elle fonctionne bien si on a 20 variables ou moins. Elle consiste en essais successifs représentant une triangulation de l'hypersurface; c'est-à-dire qu'on examine le sens et l'amplitude des vibrations de la fonction dans différentes directions pour suivre celles qui mènent vers un minimum. Néanmoins, il devient nécessaire de disposer d'une procédure qui part d'une structure approchée et déplace les atomes vers leurs coordonnées optimales d'une façon moins aléatoire^[55].

III.3 Solvation

Généralement les réactions chimiques et biologique ont lieu en solution et les effets dus au solvant peuvent être très importants. Celui-ci influe directement sur les interactions non liantes et sa présence peut être simulée de deux manières: en introduisant effectivement les molécules de solvant dans le système étudié (solvant explicite) ou bien en mimant sa présence implicitement dans les calculs de la fonction d'énergie (solvant implicite)

- **Solvation implicite**

La manière la plus simple pour modéliser les effets de solvant, sans inclure des molécules explicites consiste à donner à la constante diélectrique ϵ du potentiel coulombien la valeur correspondante au solvant désiré ($\epsilon= 80$ pour l'eau). D'autres modèles de solvant implicite ont été mis au point, tel que ceux basés sur un continuum électrostatique qui définissent le soluté et le solvant comme étant des régions ayant des constantes diélectriques différentes.

- **Solvation explicite**

C'est la manière la plus rigoureuse d'appréhender le comportement d'une molécule. Cependant le cout calculatoire est important puisqu'il faut tenir compte dans le calcul de la fonction d'énergie potentielle, non seulement des termes qui concernent le soluté, mais aussi de ceux qui concernent le solvant

III.3.1 Modèles de solvation

Lorsqu'une molécule est placée dans un solvant, son environnement se trouve modifié et celui-ci agit sur les différentes propriétés de la molécule. Le solvant a une influence sur :

- la structure de la molécule, sa géométrie
- les différentes énergies de la molécule
- les différents spectres de la molécule

Il est donc nécessaire de tenir compte de ses variations lorsqu'on souhaite étudier les propriétés des molécules^[56].

- **Modèle PCM (Polarizable Continuum Model)**

Le modèle PCM est un modèle continu de solvant qui permet de traiter les effets de solvant de façon efficace^[56]. Il consiste à traiter le solvant comme un continuum polarisable caractérisé par sa constante diélectrique relative ϵ_r , dans laquelle chaque molécule de solvant est considérée comme une molécule séparée^[57].

- **Modèle TIP3P (Transferable Intermolecular Potential 3 Point)**

Ce modèle traite la molécule d'eau comme rigide, celle-ci comprend trois sites d'interactions électrostatiques c'est-à-dire la charge partielle positive des hydrogènes et celle négative de l'oxygène. L'interaction électrostatique est modélisée par la loi de *coulomb*, celle de *Van der Waals* entre deux molécules d'eau sera calculée d'après la fonction de *Lennard-Jones* avec seulement un simple point d'interaction par molécule, centré sur l'atome d'oxygène^[58].

III.4 L'analyse NBO (Natural Bond Orbital)

Le concept d'orbitales naturelles de liaison (NBO) développé par *Weinhold et al* ^[59].

L'objectif de la méthode NBO est de proposer un schéma de partition de l'espace fonctionnel associé à la fonction d'onde permettant de décrire la structure électronique de la molécule à l'aide du formalisme simple proposé par *Lewis* :

- doublets d'électrons de cœur.
- doublets non liant dans la couche de valence.
- doublets de liaison résultant de la mise en commun par deux atomes de deux électrons situés dans des orbitales hybrides.

L'information sur laquelle se fait la partition est contenue dans la fonction d'onde moléculaire et par conséquent des écarts à l'idéalité de la structure de *Lewis* ^[60] sont attendus et devront pouvoir être décrits par la méthode NBO.

III.4.1 Les avantages de la théorie NBO

Cette technique de localisation est très utilisée dans la chimie théorique moderne, elle permet de valider les structures de *Lewis* pour des systèmes avec liaisons et elle peut être aussi serviable dans l'analyse des systèmes avec des liaisons délocalisées. L'analyse présente les propriétés suivante :

- Applicable à tout niveau de calcul.
- Un bon fonctionnement computationnel.
- Construit la meilleure structure de Lewis.
- Applicable pour une variété de liaisons.

Références bibliographiques

- [1] M. F. Ruiz-López, J. L. Rivail, Combined quantum mechanics and molecular mechanics approaches to chemical and biochemical reactivity. *Enc. Comp. Chem.* 1, Ed. P.v.R. Schleyer, Wiley & sons. 1998, 437-448.
- [2] R. Norel, S. L. Lin, H. J. Wolfson, R. R. Nussinov, *Biopolymers*. 1994, Vol 34, 933-940.
- [3] D. H. Andrews, *Phys. Rev.* 1930, Vol 36, 544.
- [4] P. Chaquin, *Manuel de chimie théorique, application à la structure et à la réactivité en chimie moléculaire*. 2000, 190.
- [5] J. S. Lomas, *l'actualité chimique, La Mécanique Moléculaire, une méthode non quantique pour le calcul de la structure et de l'énergie d'entités moléculaire*. 1986, 7.
- [6] J. Debord, *Introduction à la modélisation moléculaire*. 2004, 37-41.
- [7] N. L. Allinger, *Adv. Phys. Org. Chem.* 1976, Vol 13, 1.
- [8] N. L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.* 1977, Vol 99, 8127.
- [9] U. Burkert, N.L. Allinger, *Molecular Mechanics, ACS Monograph 177*. American Chemical Society, Washington DC, 1982.
- [10] N. L. Allinger, Y. H. Yuh, J- H. Li, *J. Am. Chem. Soc.* 1989, Vol 111, 8522.
- [11] N. L. Allinger, K. Chen, J- H. Li, *J. Comp. Chem.* 1996, Vol 17, 642.
- [12] S. J. Weiner, P.A. Kollman, D. A. Case, U. C. Singh, C. Ghio, G. Alagona, S. Profeta, P. Winer, *J. Am. Chem. Soc.* 1984, Vol 106, 765.
- [13] W. L. Jorgensen and J. T. Rives, *J. Am. Chem. Soc.* 1988, Vol 110, 1657.
- [14] W. F. Van Gustern, M. Karplus, *Macromolecules*. 1982, Vol 1, 128.
- [15] D.A. Pearlman, P. A. Kollman, *J. Amer. Chem. Soc.* 1991, Vol 113, 7167-7177.
- [16] P. K. Weiner, P.A.J. Kollman, *Comput Chem.* 1981, Vol 2, 287.

- [17] M. Karplus, *J. Comput. Chem.* 1983, Vol 4, 187.
- [18] I. Roterman, M. H. Lambert, K. D. Gibson, H. A. Scheraga, *J. Biomol. Struct. Dyn.* 1989, Vol 7,421.
- [19] F. A. Momany, R. Ronte, *J. Am. Chem. Soc.* 1992, Vol 13, 88.
- [20] C. Smith, M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.* 1992, Vol 114, 805.
- [21] O. Ermer, S. B. Berlin. 1976, Vol 27,161.
- [22] F. A. Momany, L. M. Carruthers, R. F. McGuire, Scheraga, H. A. *J. Phys. Chem.* 1974, Vol 78, 1595.
- [23] W. F. Van Gunsteren, H. J. Berendsen, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1990, Vol 29, 992-1023.
- [24] E. Schrödinger, *Mémoires sur la mécanique ondulatoire*. Félix-Alcan, Paris, 1933. Rééd. Jacques Gabay, 1988.
- (a) E. Schrödinger, *Ann. Phys.* 1926, Vol 79, 361.
- (b) E. Schrödinger, *Ann. Phys.* 1926, Vol 79, 489.
- [25] M. Nagasawa, *Schrödinger equations and diffusion theory*. Birkhäuser. 1993.
- [26] M. Born, R. Oppenheimer, *Annalen Der Physik*. 1927, Vol 84, 457-484.
- [27] I. N. Levine, *Quantum Chemistry*. 2000, 5th edition, Prentice Hall.
- [28] (a) D. R. Hartree, *Proc. Cambridge Phil. Soc.* 1928, Vol 24, 89-110.
- (b) V. Fock, *Zeitschrift für Physik*. 1930, Vol 61, 126-148.
- [29] J. L. Rivail, "Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes". 1998, 2^{ème} édition, EDP Science, Paris.
- [30] L. H. Thomas. *Proc. Cambridge Phil. Soc.* 1927, Vol 23, 713-716.
- [31] E. Fermi. *Z. Phys, Mol. Clust.* 1928, Vol 48, 73-79.
- [32] P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev.* 1964, Vol 136, B864.

- [33] M. E. Casida, Recent Advances in Density Functional Theory I, Publication de Delano P, World Scientific, Singapore. 1995, 155.
- [34] B. M. Deb, S. K. Ghosh, J. Chem. Phys. 1982, Vol 77, 342.
- [35] E. K.U. Gross, W. Kohn, Adv. Quant. Chem. 1990, Vol 21, 255.
- [36] S. C. Ying, Nuovo Cimento. 1974, Vol 23, 270.
- [37] F. Maseras, K. Morokuma, J. Comp. Chem. 1995, Vol 16, 1170.
- [38] M. Svensson, S. Humbel, R. D. J. Froese, T. Matsubara, S. Sieber, K. Morokuma, J. Phys. Chem. 1996, Vol 100, 19357-19363.
- [39] S. Dapprich, I. Komáromi, K. S. Byun, K. Morokuma, M. J. Frisch, J. Mol. Struct. (THEOCHEM). 1999, Vol 1-21, 461-462.
- [40] B. J. Alder, T.E. Wainwright, J. Chem. Phys. 1957, Vol 27, 1208.
- [41] A. Rahman, Phys. Rev. 1964, Vol 136, 405-411.
- [42] T. Malliavin, Simulations de dynamique moléculaire en biochimie. Techn. Ing. 2003, AF6043.
- [43] A. H. Elcock, Curr. Opin. Struct. Biol. 2002, Vol 12, 154-160.
- [44] H. Dugas, Principe de base en modélisation moléculaire, Aspects théoriques et pratiques, Librairie de L'Université de Montréal. 1996, Chapitre 3.
- [45] J. Thomas, M. Karplus, J. Am. Chem. Soc. 1997, Vol 119, 5657.
- [46] W. C. Guida, I. Kolossvary, J. Am. Chem. Soc. 1996, Vol 118, 5011.
- [47] H. Senderowitz, F. Guarieri, W. C. Still, J. Am. Chem. Soc. 1995, Vol 117, 8211.
- [48] M. J. Dudeck, H. A. Scheraga, J. Comput. Chem. 1990, Vol 11, 121.
- [49] E. Leontidis, J. de Pablo, M. Laso, U. W. Suter, Adv. Polym. Sci. 1994, Vol 116, 283.
- [50] C. W. Von Der Lieth, T. Kozar, W. E. Hull, J. Mol. Struct (Theochem). 1997, Vol 395, 225.

- [51] P. Lipkowitz, Chem. Rev. 1993, Vol 93, 2463.
- [52] H. Dugas, Modélisation Moléculaire. Stéréochimie et analyse conformationnelle. 2ème Ed, la librairie de l'université de Montréal.1992.
- [53] E. Leontidis, J. de Pablo, M. Laso, U. W. Suter, Adv. Plym. Sci. 1994, Vol 116,283
- [54] J. Amer, Chem. Soc. 1982, Vol 114, 1774.
- [55] B. J. Alder, T. E. J. Wainwright. Chem. Phys. 1957, Vol 27, 1208.
- [56] S. Miertus, E. Scrocco, J. Tomasi, Chem. Phys. 1981, Vol **55**, 117.
- [57] J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, Chem. Rev.2005, Vol 105(8), 2999.
- [58] W. L. Jorgensen, J. Chandrasekhar, J. Madura, R. W. Impey, M. L. Klein, J. Chem. Phys. 1983, Vol 79, 926.
- [59] A. E. Reed, L. A. Curtiss, F. Weinhold, Chem. Rev. 1988, Vol 88, 899.
- [60] G. N. Lewis, J. Am. Chem. Soc. 1916, Vol 38, 762.

CHAPITRE IV

RÉSULTATS ET DISCUSSION

IV Résultats et discussion

IV.1 Etude théorique d'inclusion des N-sulfamoyloxazolidinones par la β -CD

IV.1.1 Méthodologie et détails de calcul

Les géométries de départ des N-sulfamoyloxazolidinones **1-4** (figure IV.1) ont été construites avec l'aide de Chem 3D Ultra (V. 10.0 Cambridge soft.com) et ont été optimisées avec la méthode semi-empirique PM3 avant l'inclusion dans la cavité de β -CD en utilisant GAUSSIAN 09W (V.7.0 quantum mechanical package). La structure de la β -CD obtenue à partir des paramètres cristallographiques fournis par la base de données structural Cambridge (CSD) a été optimisée par la méthode PM3.

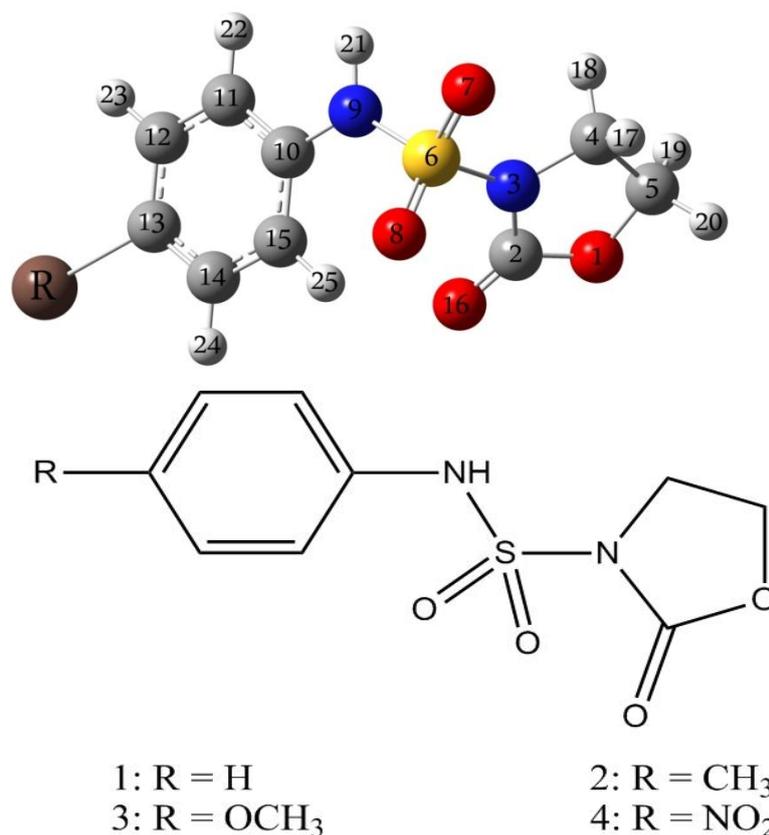


Figure IV.1. Structure chimique des N-sulfamoyloxazolidinones étudiés.

Le système de coordonnées cartésiennes est utilisé pour définir le mécanisme d'inclusion des N-sulfamoyloxazolidinones dans la cavité de la β -CD. Ce mécanisme est basé sur le placement des oxygènes glucosidiques de β -CD sur le plan ZY et leur centre de masse est défini comme étant l'origine de système. Les molécules invitées

ne sont pas symétriques par conséquent il est logique de supposer l'existence de deux orientations d'inclusion: dans la première, désignée A, le cycle benzénique est orienté vers l'ouverture étroite de β -CD. Par contre pour l'orientation B, c'est le groupement oxazolidinone qui est placé en face de la cavité.

Le processus d'inclusion a été effectué par le déplacement de l'invité sur l'axe des X de -7 à +7 Å avec un pas de 1Å (en fixant la β -CD et l'atome de carbone C13 est considéré comme atome de référence) figure IV.2.

Chaque géométrie du complexe générée subit une optimisation par la méthode PM3. Afin de trouver la structure du complexe la plus stable, on fait tourner la molécule invitée autour du même axe de déplacement (OX) de -180° jusqu'à 180°.

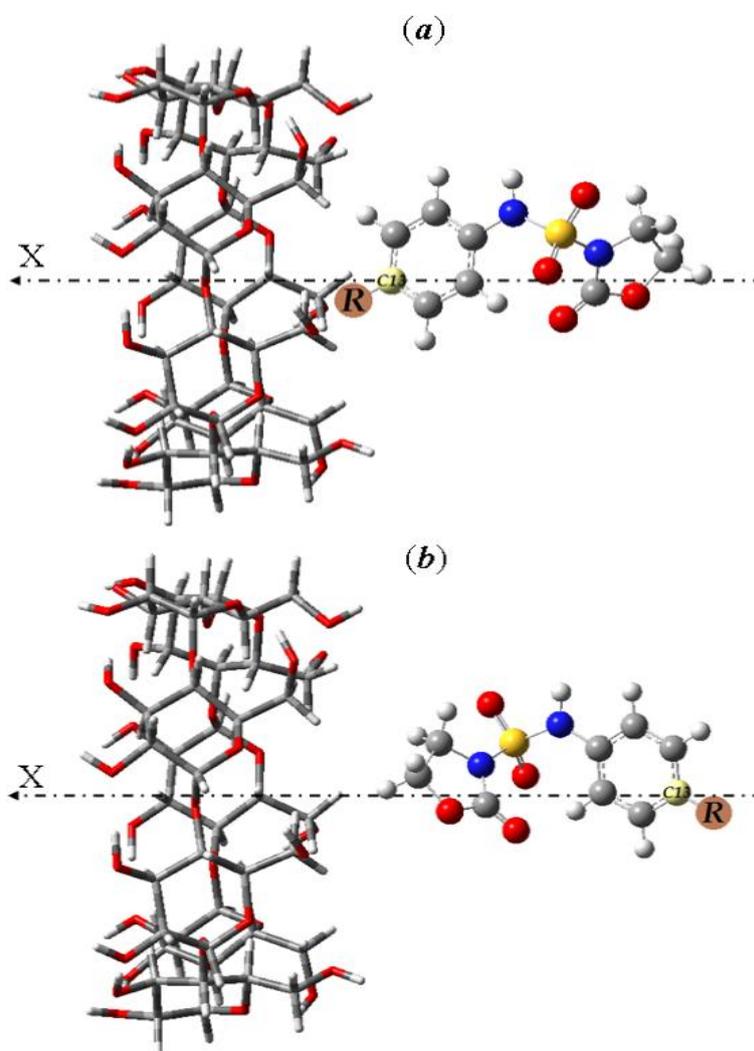


Figure IV.2. Processus d'inclusion des N-sulfamoyloxazolidinones avec la β -CD ; (a)orientation A, (b) orientation B.

Plusieurs expressions ont été utilisées pour caractériser les complexes ^[1], parmi ces expressions on a utilisé celle de l'énergie de liaison (binding energy) qui est définie comme la différence entre l'énergie du complexe (énergie totale) et la somme des énergies des composants individuels (l'hôte et l'invité) ^[2]:

$$E_{\text{liaison}} = E_{\text{complexe}} - (E_{\text{hôte}} + E_{\text{invité}}) \quad (\text{IV.1})$$

De même l'énergie de déformation de chaque composant E_{def} est obtenue à partir de l'énergie de composante dans le complexe optimisé ($E_{\text{sp}}^{\text{opt}}$) et de leur énergie lorsqu'elle est libre ^[3]:

$$E_{\text{def}}(\text{composante}) = E_{\text{sp}}^{\text{opt}}(\text{composante}) - E^{\text{opt}}(\text{composante}) \quad (\text{IV.2})$$

Les grandeurs thermodynamiques ont été calculées premièrement dans le vide puis dans l'eau ($\epsilon=78.39$) par deux méthodes (TIP3P et 7H₂O).

Pour améliorer la précision des résultats théoriques, on a fait appel à l'approche ONIOM (*Our own N-layered Integrated molecular Orbital and molecular Mechanics*) ^[4-6] selon laquelle les complexes d'inclusion sont divisés en deux régions (couches) dont l'une est traitée avec un niveau relativement bas et l'autre avec un niveau de calcul élevé. La β -CD possède un nombre important des atomes par rapport à la molécule invitée, et constitue l'environnement externe dans les complexes d'inclusion (la couche externe). Elle est alors traitée avec un niveau bas de calcul, ici par les méthodes PM3 ou PM6. En revanche, la molécule invitée (couche interne) est traitée avec un niveau de calcul haut (la méthode DFT).

Par ailleurs, pour avoir d'amples informations sur le processus d'inclusion notamment celles liées aux forces d'interaction non covalentes intermoléculaires mises en jeu, les systèmes étudiés ont été soumis à l'analyse NBO (Natural Bond Orbital).

Ces interactions peuvent être décrites quantitativement par l'énergie de stabilisation ($E^{(2)}$) qui est liée à la délocalisation de i vers j , est explicitement estimée par l'équation suivante:

$$E^{(2)} = -n_{\sigma} \frac{\langle \sigma | F | \sigma \rangle}{\varepsilon_{\sigma}^* - \varepsilon_{\sigma}} = -n_{\sigma} \frac{F_{i,j}^2}{\Delta E} = -n_{\sigma} \frac{F_{i,j}^2}{E_j - E_i} \quad (\text{IV.3})$$

Où :

$\langle \sigma | F | \sigma \rangle$ et $F_{i,j}^2$: est l'élément de matrice de Fock entre les orbitales i et j de NBO ;

$F_{i,j}^2$: hors diagonal de l'élément de matrice de Fock ;

ε_{σ}^* et ε_{σ} : les énergies des orbitales σ et σ^* ;

n_{σ} : est la population de l'orbitale donneur σ ;

E_i et E_j : sont les énergies des orbitales.

IV.1.2 Recherche des configurations optimisées des complexes

Désignons les complexes correspondant aux N-sulfamoyloxazolidinones représentés sur la figure IV.1 par C1, C2, C3 et C4 respectivement . La figure IV.3 montre, pour les deux orientations A et B, les valeurs des énergies de liaison (kcal/mol) en fonction des déplacements sur l'axe X et en fonction de l'angle de rotation θ . Plus l'énergie est faible plus la configuration correspondante est stable. Les valeurs des énergies de liaison obtenues des quatre complexes **C1-4** avec les deux orientations sont résumées dans le tableau IV.1.

Tableau IV.1. Valeurs des énergies caractéristiques (kcal/mol.) des géométries optimales de complexes pour les orientations A et B.

Energies	C1		C2		C3		C4	
	A	B	A	B	A	B	A	B
E_{tot} (PM3)	-1569.8	-1570.7	-1582.0	-1582.2	-1609.9	-1611.7	-1577.3	-1579.5
E_{Bind} (PM3)	-2.86	-3.76	-5.84	-6.07	-6.09	-7.96	-1.79	-3.99
E_{def} (PM3)	1.26	20.16	-11.68	18.99	12.88	14.67	11.95	15.64
E_{Bind} (PM6)	19.25	-0.67	-12.08	-13.49	-13.59	-19.26	0.97	-1.27

Les conformations des complexes les plus stables ont été obtenues dans les positions : **C1**(-2 Å, -160°), **C2**(-1 Å, -120°), **C3**(0 Å, 60°), **C4**(1 Å, 0°) avec l'orientation B dans laquelle les molécules invitées pénètrent dans la cavité de β -CD par le groupement oxazolidinone.

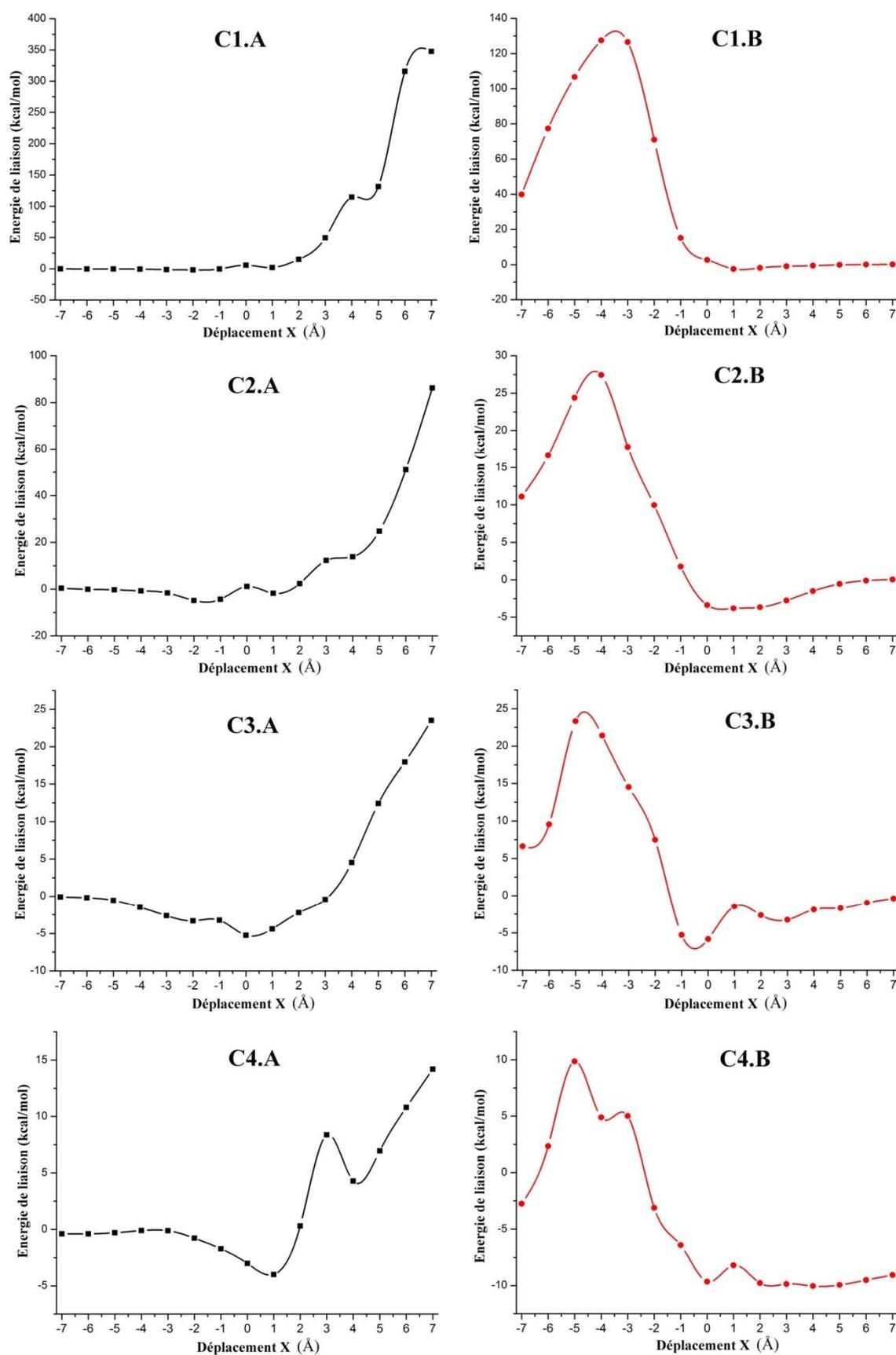


Figure IV.3. Variation des énergies de liaison des complexes en fonction des déplacements.

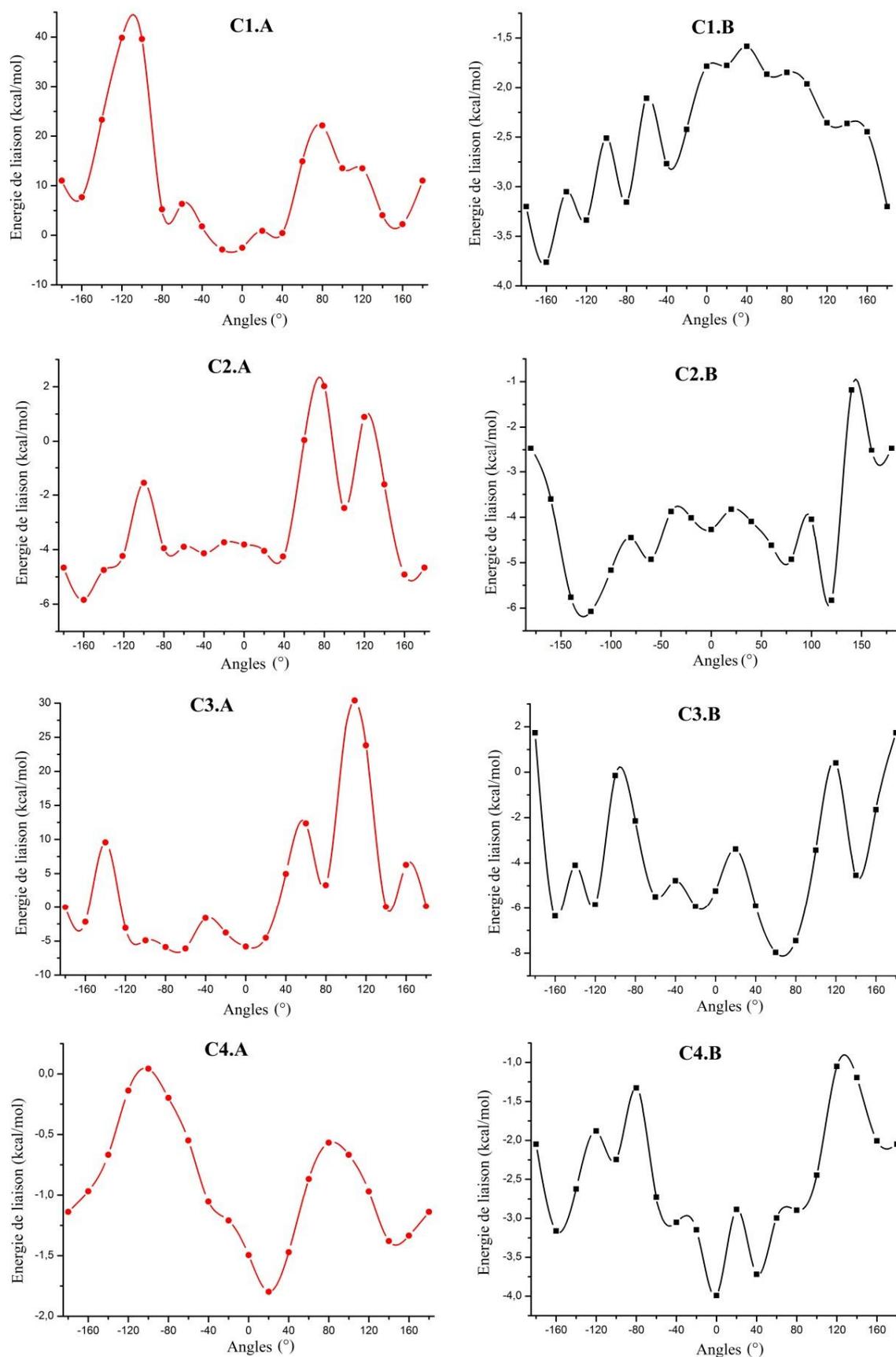


Figure IV.4. Variation des énergies de liaison des complexes en fonction des angles de rotation θ pour les 2 orientations.

Les valeurs des énergies de déformation traduisant la flexibilité des N-sulfamoyloxazolidinones montrent que ces molécules invitées s'adaptent parfaitement pour l'inclusion dans la cavité de la macromolécule β -CD.

Selon les géométries optimales des complexes le groupement phényle est complètement inclus à l'intérieur de la cavité de la cyclodextrine dans les configurations (C3.A, C3.B et C4.B). Par contre, pour complexes C1.B et C4.A, les molécules des invitées sont complètement à l'extérieur de la β -CD. Les insertions partielles ont été observées dans le reste des complexes mais ils sont relativement moins stables par rapport au complexe C3 (figure IV.5).

Par ailleurs les valeurs des énergies de liaison récapitulées dans le tableau IV.1, la stabilité des complexes d'inclusion augmentent dans l'ordre :

C4<C1<C2<C3 pour l'orientation A

et **C1<C4<C2<C3** pour l'orientation B

Ces résultats sont en accord avec les résultats de l'étude expérimentale décrite précédemment ^[7]. Ceci pourrait être justifié par le fait que l'effet électronique de substitution dans le groupement benzène du N-sulfamoyloxazolidinone perturbe la résonance électronique de noyau benzénique.

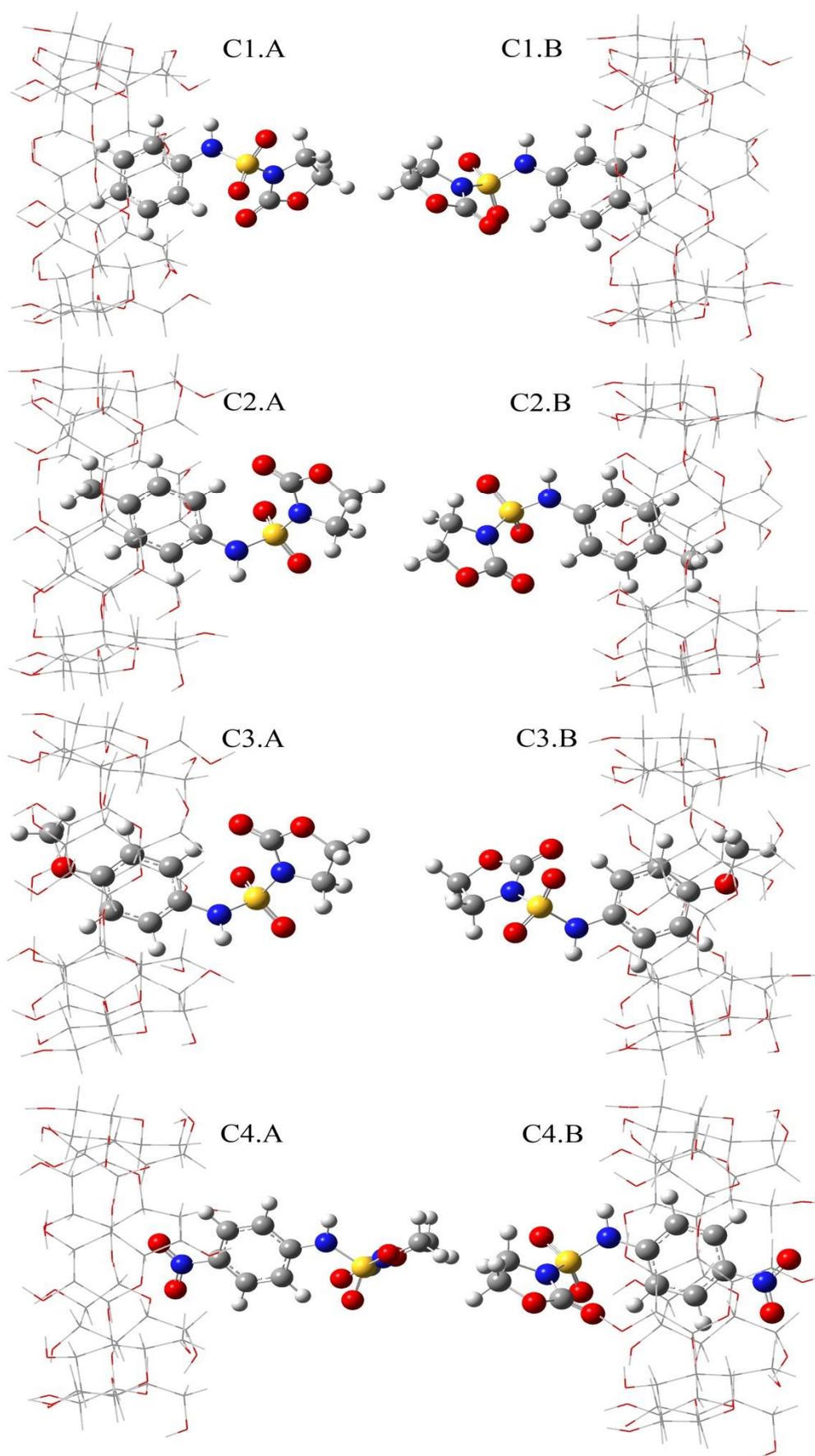


Figure IV.5. Structures des complexes les plus stables.

IV.1.3 Géométries des invités

Suite à la réaction de complexation, la structure conformationnelle du N-sulfamoyloxazolidinone se retrouve modifiée de façon significative, autrement dit les invités adoptent des conformations spécifiques pendant l'inclusion pour former des complexes d'inclusion stables. Les principaux changements géométriques des invités ont été récapitulés dans le tableau IV.2.

La distance entre les atomes de carbone C(5) et C(13) a été utilisée pour mesurer la taille de chaque molécule invitée, et de même les angles dièdres C(4)-N(3)-S(6)-N(9) et C(11)-C(10)-N(9)-S(6) peuvent caractériser la forme moléculaire de chaque dérivé.

Ces paramètres de configuration ont été changés après l'interaction avec la β -CD. Selon *Rekharsky* ^[8], la flexibilité conformationnelle est une caractéristique des invités et de l'hôte. La flexibilité des dérivés de N-sulfamoyloxazolidinone et de β -CD peut favoriser des interactions car ils peuvent modifier leurs conformations pour assurer une meilleure intégration et améliorer l'entropie de complexation.

IV.1.4 Grandeurs thermodynamiques et méthode PM3

Pour déterminer les paramètres thermodynamiques du processus de l'inclusion, le logiciel fait appel à la thermodynamique statistique dans les conditions de température et de pression de 298.15 K et 1 atm respectivement. Les résultats d'estimation par la technique PM3 montrent que les réactions de complexation dans le vide sont exothermiques ; ceci est justifiée valeurs négatives des enthalpies (ΔH). Eu égard aux valeurs relatives des enthalpies et des entropies, on constate que le processus d'inclusion dans le vide est de nature enthalpique.

En plus, les enthalpies de complexation sont plus négatives pour l'orientation B, ce qui explique la forte interaction entre les invités et la β -CD dans cette direction. L'enthalpie du complexe **C3** est plus négative que celle des autres complexes ($\Delta H = -16.96 \text{ kcal/mol}$), donc le complexe d'inclusion **C3** est le plus favorable thermodynamiquement.

Les valeurs négatives d'énergie libre (ΔG) suggèrent que les réactions d'inclusion entre les dérivés de N-sulfamoyloxazolidinone et la β -CD sont spontanées dans le vide pour l'orientation B (tableau IV.3).

Tableau IV.2. Les paramètres géométriques des dérivés 1-4 avant et après l'inclusion.

Parameters	1		2		3		4					
	Libre	Dans β -CD		Libre	Dans β -CD		Libre	Dans β -CD				
		PM3	PM6		PM3	PM6		PM3	PM6			
Distance entre les atomes(Å)												
C(5)-C(13)	7.79	8.56	7.74	7.83	8.65	8.07	8.01	8.44	7.198	8.33	8.43	7.768
C(10)-C(13)	2.79	2.37	2.79	2.80	2.78	2.81	2.77	2.78	2.77	2.79	2.79	2.78
C(4)-C(2)	2.39	2.37	2.38	2.39	2.37	2.38	2.39	2.36	2.39	2.37	2.37	2.39
Angles (°)												
N(9)-S(6)-N(3)	104.39	100.39	104.03	104.44	100.15	102.36	104.17	99.50	106.25	100.13	100.01	103.98
C(10)-N(9)-S(6)	126.97	125.03	125.09	126.80	123.07	125.86	126.11	125.88	123.13	129.22	128.54	127.40
N(9)-C(10)-C(11)	117.61	119.10	118.03	117.69	119.67	122.09	117.63	118.84	117.98	118.29	118.26	117.59
C(4)-N(3)-S(6)	120.55	123.04	120.33	120.57	122.98	121.93	120.77	123.27	121.08	123.13	123.27	120.48
Dièdres (°)												
C(4)-N(3)-S(6)-N(9)												
C(11)-C(10)-N(9)-S(6)	107.85	114.29	87.66	108.60	117.34	-158.67	111.75	113.06	109.52	110.30	111.08	139.99
O(16)-C(2)-N(3)-S(6)	176.42	125.75	151.31	175.06	116.61	22.40	163.37	137.67	-137.73	148.25	143.34	-167.73
	5.64	3.78	8.33	5.35	4.34	-2.83	3.96	4.23	3.34	5.66	5.42	8.68

Nous avons mentionné précédemment dans la chapitre I qu'en solution aqueuse, la cavité de la cyclodextrine légèrement apolaire est occupée par des molécules d'eau. En présence d'une molécule donnée et dans des conditions favorables, l'interaction β -CD/eau (apolaire-polaire) est énergétiquement défavorisée. Par conséquent les molécules d'eau de la cavité doivent intervenir dans le calcul des grandeurs thermodynamiques notamment l'entropie du processus. En phase gazeuse les valeurs de l'entropie sont relativement faibles, car ces molécules ne sont pas dans le schéma réactionnel et leur rôle est négligé.

En revanche, dans les estimations se rapportant aux solutions aqueuses, le calcul des grandeurs thermodynamiques doit tenir compte du phénomène de solvation. En fait, il existe des modèles explicites et implicites qui vont intervenir le rôle des molécules du solvant. Néanmoins, en raison de la puissance limitée des ordinateurs dans notre laboratoire, nous étions de l'incapacité de procéder à ces calculs de haut niveau. Heureusement, pour avoir une idée du phénomène de l'hydratation dans le processus d'inclusion, nous avons exploité des informations sur le processus décrit dans le chapitre I, où nous avons mentionné que selon des études expérimentales ^[9,10] et autres théoriques ^[11-18] il existe environ de sept molécules d'eau dans la cavité de β -CD, même si la cavité est grande pour accueillir jusqu'à 11 molécules ^[19,20].

Ce modèle raisonnable conçu pour calculer l'entropie (ΔS) du complexe d'inclusion en solution aqueuse ^[21], est basé sur les hypothèses suivantes :

- L'effet des molécules d'eau sur variation d'entropie du système N-sulfamoyl-oxazolidinones/ β -CD est principalement déterminé dans le cas où les molécules d'eau sont dans la cavité de la β -CD.
- l'effet de H₂O hors de la cavité est moins important et peut donc être négligeable ^[22].

Les sept molécules d'eau (W1-W7) ont été placées à l'intérieur de la cavité selon la littérature ^[18] et ont été réparties sur huit positions en formant des liaisons hydrogène avec les atomes d'oxygène glucosidiques et les atomes d'oxygène des groupements hydroxyle primaires et secondaire de la manière suivante :

(O₇₂-W1-O₆₅), (W2-O₇₅), (O₆₁-W3-O₇₅),(W4-O₅₇), (W5-O₄₅),(O₄₆-W6-O₇₈) et (O₅₈-W7-O₆₆).

Par conséquent, les valeurs des grandeurs thermodynamiques pour les complexes hydratés ont été calculées selon :



Le calcul avec ces considérations montre que les valeurs d'entropie des complexes C1-4 deviennent : -140.60, -148.30, -139.20 et -146.90 cal/mol.K, respectivement. Cela indique que la formation du complexe est un processus entropique solution aqueuse (voir le tableau IV.3). En plus, dans le milieu aqueux les valeurs d'enthalpie augmentent et les énergies libres restent négatives, ce qui indique que la réaction de complexation en solution aqueuse (entre N-sulfamoyloxazolidinones avec β -CD) est endothermique et spontanée.

Tableau IV.3. Caractéristiques thermodynamiques des complexes.

Grandeurs	C1		C2		C3		C4	
	A	B	A	B	A	B	A	B
Dans le vide								
ΔH	-13.69	-14.43	-15.08	-16.61	-16.21	-16.96	-13.35	-13.53
ΔG	14.55	-3.31	9.42	-3.50	16.14	-5.65	15.13	-2.89
ΔS (cal / mol.K)	-45.60	-17.30	-43.70	-43.90	-37.80	-37.90	-35.20	-35.70
Milieu aqueux								
7 molécules d'eau								
ΔH	-	23.10	-	5.75	-	-3.05	-	5.43
ΔG	-	-18.93	-	-38.57	-	-5.71	-	-6.91
ΔS (cal / mol.K)	-	-140.6	-	-148.3	-	-139.2	-	-146.9
Milieu aqueux								
Modèle de TIP3P								
ΔH	-	94.24	-	35.23	-	-22.16	-	32.37
ΔG	-	-23.10	-	-18.19	-	-14.47	-	-11.36
ΔS (cal / mol.K)	-	-110.3	-	-100.1	-	-165.8	-	-93.9

Toutes les énergies sont en kcal /mol sauf ΔS .

Les effets de solvation ont été étudiés également avec une deuxième approche (TIP3P) ^[23] qui utilise une hydratation explicite avec des conditions périodiques limites mis en œuvre dans le programme HyperChem 8.0.6. Les complexes ont été introduits dans des boîtes de dimensions minimales (19×19×19Å³) contenant 227 molécules d'eau avec une distance entre atomes de solvant-soluté de 2.3 Å et un rayon de coupure de 6 et 10 Å respectivement pour le rayon interne et externe.

En raison de coût de calcul, nous n'avons put optimiser la structure globale qu'avec un niveau bas dans le champ de force MM+. Les grandeurs thermodynamiques du système solvate ont été calculées en ôtant les molécules d'eau incluses dans cette boîte. Les résultats ainsi obtenus corroborent les conclusions dégagées précédemment et sont portés dans le tableau IV.3.

IV.1.5 Les calculs HOMO et LUMO

HOMO (acronyme de *la plus haute orbitale moléculaire occupée*) et LUMO (acronyme de *la plus basse orbitale moléculaire vacante*), jouent un rôle important dans les interactions entre les molécules et le calcul de la différence (HOMO-LUMO) permet d'estimer la réactivité chimique, la stabilité cinétique et la dureté des molécules ^[24].

Dans les approches simples de la théorie des orbitales moléculaires; l'énergie HOMO (E_{HOMO}) est liée à l'énergie d'ionisation (IE) par le théorème de *Koopman* et l'énergie LUMO (E_{LUMO}) est utilisée pour estimer l'affinité électronique (EA) ^[25].

$$\mu = \frac{1}{2}(E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}}) \quad (\text{IV.1})$$

Les valeurs de l'écart de l'énergie (G) qui est la différence entre les énergies HOMO et LUMO, et celle de la dureté (η) égale à la moitié de l'écart d'énergie entre les énergies LUMO et HOMO, ont été calculées en utilisant les expressions suivantes:

$$G = (E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}) \quad (\text{IV.2})$$

$$\eta = \frac{1}{2}(E_{LUMO} - E_{HOMO}) \quad (IV.3)$$

L'électrophilicité des complexes est obtenue en utilisant la méthode HF selon l'équation suivante :

$$\omega = \mu^2 / 2\eta \quad (IV.4)$$

L'écart de l'énergie (gap) représente l'activité chimique des molécules, LUMO définie comme accepteur des électrons représente la capacité de gagner les électrons et HOMO représente la capacité de donner les électrons. En plus un bas écart d'énergie est en faveur d'une stabilité éventuelle du complexe.

Des résultats présentés dans le tableau IV.4 on peut conclure que le complexe C3 possède le plus faible écart d'énergie HOMO-LUMO, cela indique que le complexe C3 est le plus stable et sa densité électronique peut changer plus facilement que les autres complexes.

Les valeurs d'électrophilicité ω présentées tableau IV.4 montrent que les complexes C2 et C3 sont plus électrophiles que les complexes C1 et C4.

Tableau IV.4. Les énergies et les caractéristiques des orbitales frontières.

Paramètres	C1.B	C2.B	C3.B	C4.B
$E_{LUMO} (eV)$	-1.24	-1.22	-1.69	-1.21
$E_{HOMO} (eV)$	-9.17	-8.96	-9.85	-8.72
$E_{HOMO} - E_{LUMO} (eV)$	-7.92	-7.74	-8.15	-7.51
$\eta (eV)$	3.96	3.87	4.07	3.75
$\omega (eV)$	3.42	4.20	4.09	3.28

IV.1.6 Les calculs ONIOM :

Afin de confirmer les résultats obtenus par la méthode semi-empirique PM3, nous avons adopté la méthode Hybride ONIOM (Our own N-layered Integrated molecular Orbital and molecular Mechanics) pour ré-optimiser les géométries des complexes optimaux obtenues par la méthode PM3. La couche interne du système invité/ β -CD et la couche externe de même système ont été traitées par la méthode

DFT (B3LYP/6-31G) et la méthode PM3, respectivement. Les énergies totales de stabilisation (E^{ONIOM}) et les énergies d'interaction des complexes sont présentées dans tableau IV.5.

Les calculs ONIOM confirment les résultats de minimisation obtenus par la méthode PM3, ainsi que la méthode hybride ONIOM prédit aussi que le complexe C3 est le plus favorable avec une énergie de l'interaction $E_{int} = -7.94$ kcal/mol .

Tableau IV.5. Les énergies de stabilisation et les énergies d'interaction des complexes dans les deux orientations.

		E_{ONIOM}	E_{ONIOM}	E_{INT}
		B3LYP/6 - 31G(d) : PM3	B3LYP/6 - 31G(d) : PM6	
A orientation	C1	-727486.13	-727531.08	-2.81
	C2	-752155.20	-752198.36	-5.84
	C3	-799327.50	-799370.31	-6.08
	C4	-855756.57	-855804.39	-1.81
B orientation	C1	-727487.08	-727533.69	-3.76
	C2	-752155.44	-752200.41	-6.08
	C3	-799329.36	-799371.27	-7.94
	C4	-855758.76	-855805.22	-4.00

Les énergies en kcal/mol.

$$E_{int} = E^{ONIOM} - [E_{sp}^{DFT} (invité) + E_{sp}^{PM3} (hôte)]$$

IV.1.7 analyse NBO

Dans l'analyse NBO, l'énergie de stabilisation ($E^{(2)}$) a été utilisée pour caractériser l'interaction entre les orbitales NBO occupés et les orbitales inoccupées qui agissent sur la tendance de la délocalisation électronique de l'orbitale liante (BD) ou non liante (LP) vers les orbitales anti-liantes (BD *) [26].

Ainsi l'énergie de stabilisation est utilisée pour caractériser les interactions (liaison hydrogène) entre un doublet libre (LP (Y)) d'un atome Y, et un orbitale anti-liant (BD * (X-H)). Les énergies de stabilisation des quatre complexes calculées en

utilisant la méthode B3LYP / 6-31G et les paramètres géométriques des liaisons hydrogène formées dans les complexes d'inclusion sont présentées dans le tableau IV.6.

Tableau IV.6. Interactions donneur -accepteur et énergies de stabilisation.

Complexes	Donneur	Accepteur	E ⁽²⁾ (kcal/mol)	Distance (Å)	Angle (°)
<i>De β-CD à SOZ</i>					
C1	LP(1) O56	BD*(1) C159-H170	0.18	2.963	125.960
	LP(1) O61	BD*(1) C160-H171	0.79	2.682	150.662
<i>De β-CD à SOZ</i>					
C2	LP(1) O56	BD*(1) C161-H172	0.83	2.609	142.092
	LP(1) O61	BD*(1) C163-H176	0.46	2.710	156.839
	LP(1) O66	BD*(1) C163-H174	0.24	2.812	129.055
<i>De β-CD à SOZ</i>					
C3	LP(1) O45	BD*(1) C165-H176	0.11	2.992	169.842
	LP(1) O50	BD*(1) C162-H173	0.22	3.027	177.195
<i>De SOZ à β-CD</i>		BD*(1) C5-H83			
	LP(1) O164		0.08	3.820	162.408
<i>De β-CD à SOZ</i>					
C4	LP(1) O56	BD*(1) C159-H172	0.41	2.747	126.107
	LP(1) O71	BD*(1) C162-H174	0.16	3.010	157.163
	<i>De SOZ à β-CD</i>				
	LP(1) O157	BD*(1) C27-H107	0.23	2.984	151.916
	LP(1) O165	BD*(1) C29-H109	0.17	2.793	136.833

BD (1) est σ: l'orbitale liant; BD (1) est σ*: orbitale anti-liant; LP(1) et LP(2) sont le 1^{er} et le 2^e doublet libre, respectivement. E(2) est l'énergie de stabilisation.*

D'après la littérature ^[27], l'énergie de la liaison hydrogène conventionnelle (O...H-O) varie entre 1 et 10 kcal / mol. Dans les structures étudiées la liaison hydrogène observée est de type (O...H-C) et son énergie (inférieure à 2 kcal / mol.) se situe dans le domaine de liaisons faibles. D'autre part, il a été remarqué dans la littérature que les valeurs des énergies des liaisons hydrogène mises en jeu dans l'inclusion sont de cet ordre de grandeur ^[7].

Il est intéressant de mentionner que les molécules des invités sont situées près des hydrogènes H-5 et H-3 dans la cavité hydrophobe de la β -CD, ce qui confirme les résultats expérimentaux de la RMN¹H.

Ainsi que les atomes d'hydrogène H-5 (H109) et H-3 (H107) de l'unité glucosidique 5 participent dans la formation de deux liaisons hydrogène pour le complexe C4 : O151...H107 – C27 et O165...H109 – C29 . Tandis que dans le complexe C3 l'atome d'hydrogène H-5 de l'unité glucosidique 1 forme une liaison hydrogène avec l'atome O164 de l'invité (figure IV.6).

Les oxygènes glucosidiques de β -CD forment aussi des liaisons hydrogène avec les atomes d'hydrogène des invités ;(O161...H170 – C159. O161...H171 – C160) , (O56...H172 – C161. O61...H176 – C163) , (O45...H176 – C165. O50...H173 – C162) et (O56...H172 – C159. O71...H174 – C162) dans les complexes C1, C2, C3 et C4, respectivement.

Finalement, les énergies de l'ensemble de ces liaisons hydrogène sont inférieures à 2 kcal / mol, ce qui signifie que ces liaisons hydrogène sont faibles.

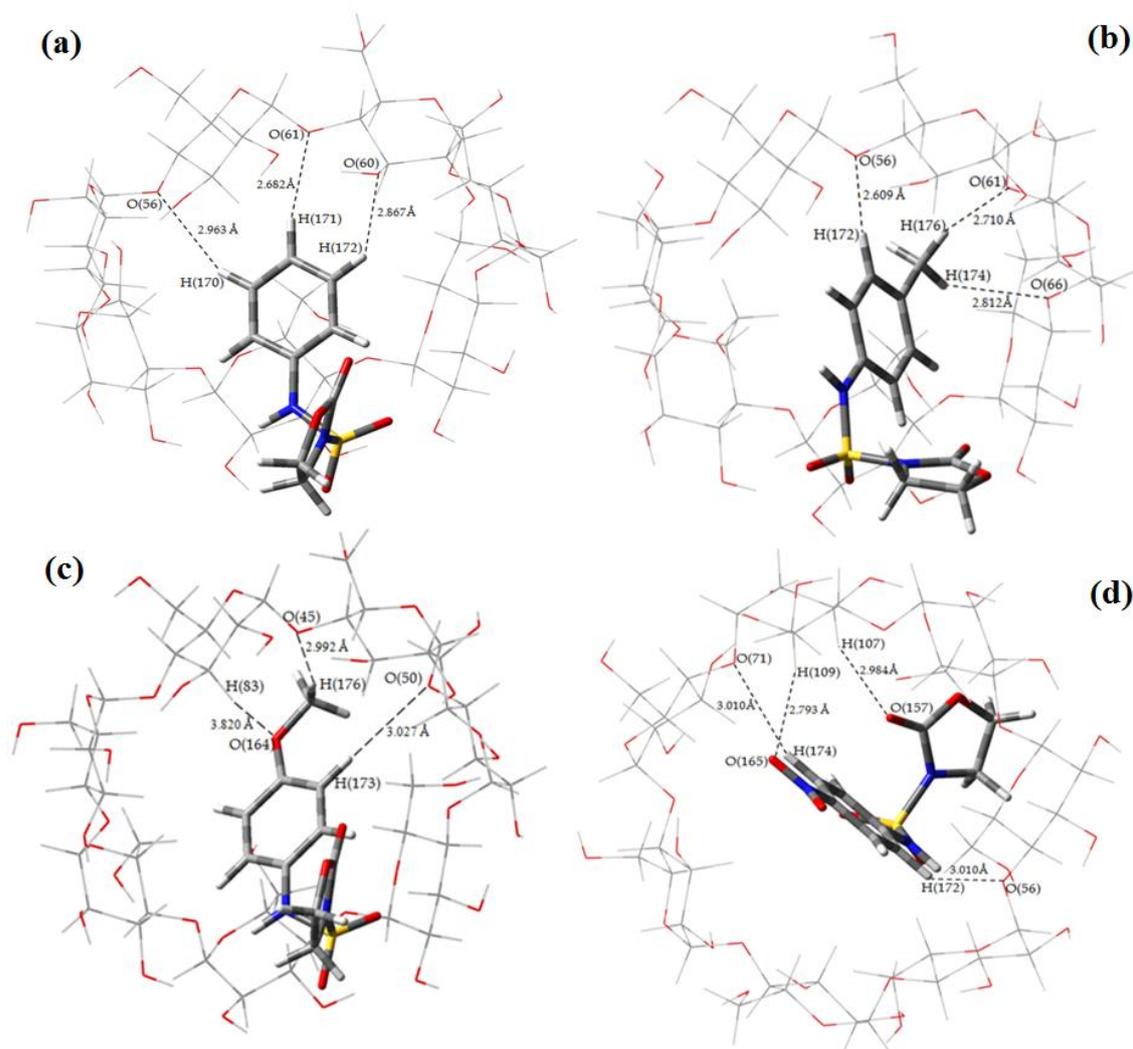


Figure IV.6. Représentation des liaisons hydrogène pour les complexes les plus stables.

IV.2 Etude de transfert de charge entre le N-sulfamoyloxazolidinone 1 et l'acide picrique

IV.2.1 Produits chimiques, appareillage et conditions opératoires

Le N-sulfamoyloxazolidinone 1 (SOZ1) a été synthétisé selon la littérature ^[7] (figure IV.7). L'acide picrique (PiOH) (Aldrich) extra pur a été utilisé sans purification préalable. Les solvants (dichlorométhane et chloroforme) ont été fournis par Fluka et Prolabo.

Les spectres d'absorption électroniques ont été enregistrés dans la gamme (400 à 220 nm) par un spectrophotomètre UV-Jasco 530 équipé d'un thermostat Jasco EHC-477S ($\pm 0,1$ ° C) en utilisant une cellule de quartz (1,0 cm). Les spectres infrarouge des réactifs et les complexes formés sous forme de pastilles de KBr sont enregistrés en utilisant un spectromètre Perkin Elmer IR -TF.

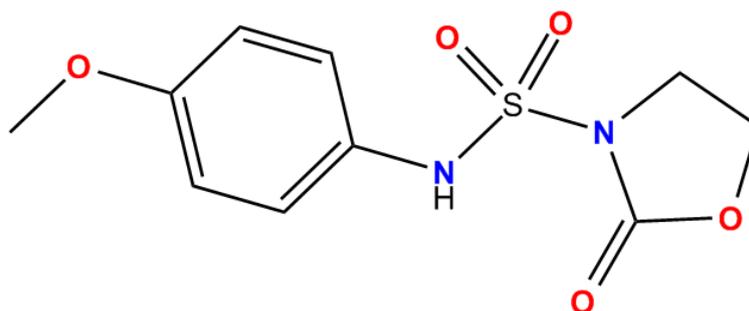


Figure IV.7. Structure chimique de N-sulfamoyloxazolidinone1 (SOZ1).

IV.2.2 Préparation du complexe de TC à l'état solide

Le complexe de transfert de charge solides a été préparé par la méthode de co-précipitation en prenant des quantités équimolaires du donneur et de l'accepteur et dissous séparément dans un volume minimum de chloroforme à la température ambiante. Les deux solutions ont été mélangées. Le mélange obtenu est laissé sous agitation pendant 24-72 heures à une température ambiante (25°C).

Le précipité ainsi formé se présente sous la forme des aiguilles jaune-foncé. Il est rassemblé par filtration et lavé plusieurs fois avec le chloroforme pour éliminer toute matière qui n'ayant pas réagi, enfin le composé fini a été séché et conservé au frigo.

IV.2.3 Visualisation de la complexation en solution

En solution le complexe de transfert de charge entre SOZ1 et l'acide picrique a été suivi par spectrophotométrie UV-visible à $20 \pm 0.1^\circ\text{C}$.

Suite à l'addition progressive d'accepteur sur la solution du donneur, des phénomènes caractéristiques associés à la formation du complexes de transfert de charge ont été remarqués : déplacements bathochromes ou hypsochromes des pics d'absorption, augmentation de l'intensité du bande d'absorption ou apparition d'une ou plusieurs nouvelles bandes d'absorption et des points isobestiques.

La figure IV.7 représente l'évolution des spectres d'absorption du N-sulfamoyloxazolidinone dans le chloroforme à des concentrations progressives de PiOH. Lorsque la concentration de l'acide pucrique augmente, l'absorption à 334 nm diminue en intensité, alors qu'une nouvelle bande apparait à 408 nm. D'autre part deux points isobestiques sont observés à 308 nm et 369 nm. Ces phénomènes justifient la formation du complexe de transfert de charge entre le donneur et l'accepteur.

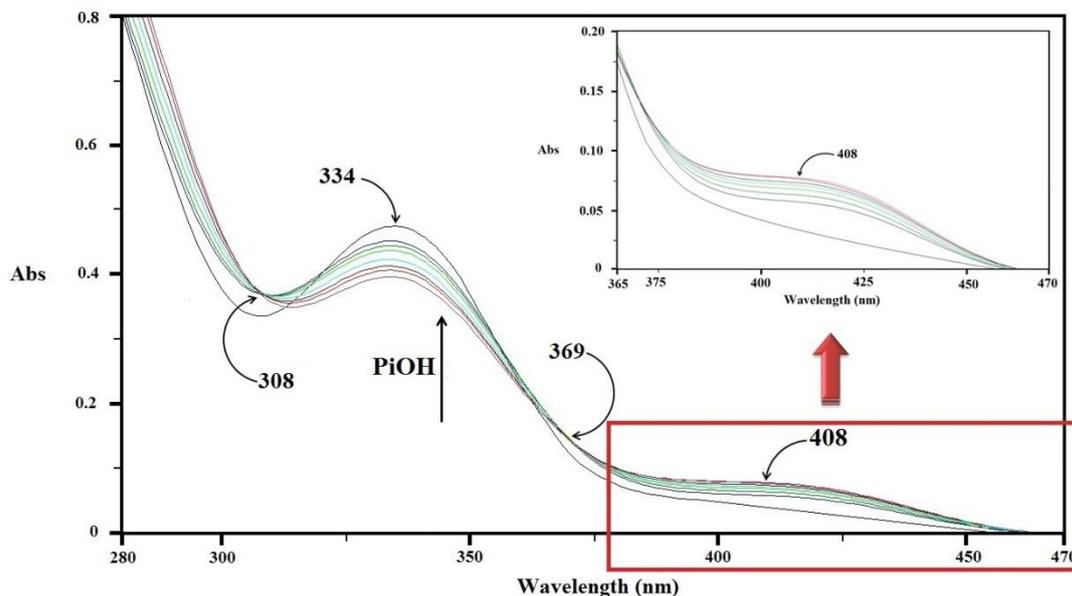


Figure IV.8. Spectres d'absorption du SOZ1 ($2.5 \cdot 10^{-4}$ M) avec l'addition des différentes concentrations de PiOH.

V.2.4 Détermination des constantes de stabilités du complexe

Les constantes de stabilité (K) et les coefficients d'extinction molaire (ϵ_{CT}) du complexe de transfert de charge de stœchiométrie 1:1 ont été déterminés dans les deux solvants à différentes températures (15, 20, 25 et 30 °C) en utilisant la méthode de *Benesi-Hildebrand* :

$$\frac{[A][D]}{Abs} = \frac{1}{\epsilon} [D] + \frac{1}{\epsilon \cdot K_T} \quad \text{avec } [D] \gg [A] = cte \quad (V.5)$$

Les représentations graphiques des données $[A][D]/Abs = f([D])$ ont été linéarisées et les coefficients de régression sont supérieurs à 0.98. La pente est égale à $1/\epsilon$ et l'ordonnée à l'origine obtenue par extrapolation est égale $1/\epsilon K_{TC}$ (voir la figure IV.9).

La constante diélectrique du solvant influe sur les coefficients d'extinction molaires (ϵ_{CT}) et la constante de stabilité (K) des complexes de transfert de charge.

Afin d'étudier l'effet de la constante diélectrique sur l'interaction donneur/accepteur, nous avons utilisé deux solvants différents ; un solvant moins polaire « chloroforme » par rapport à un autre relativement plus polaire « dichlorométhane ».

Comme l'indique le tableau IV.7, les constantes de stabilité augmentent de manière significative avec la diminution de la constante diélectrique. Ainsi le chloroforme est le solvant le plus approprié, car il a un excellent pouvoir de solvation pour le donneur étudié.

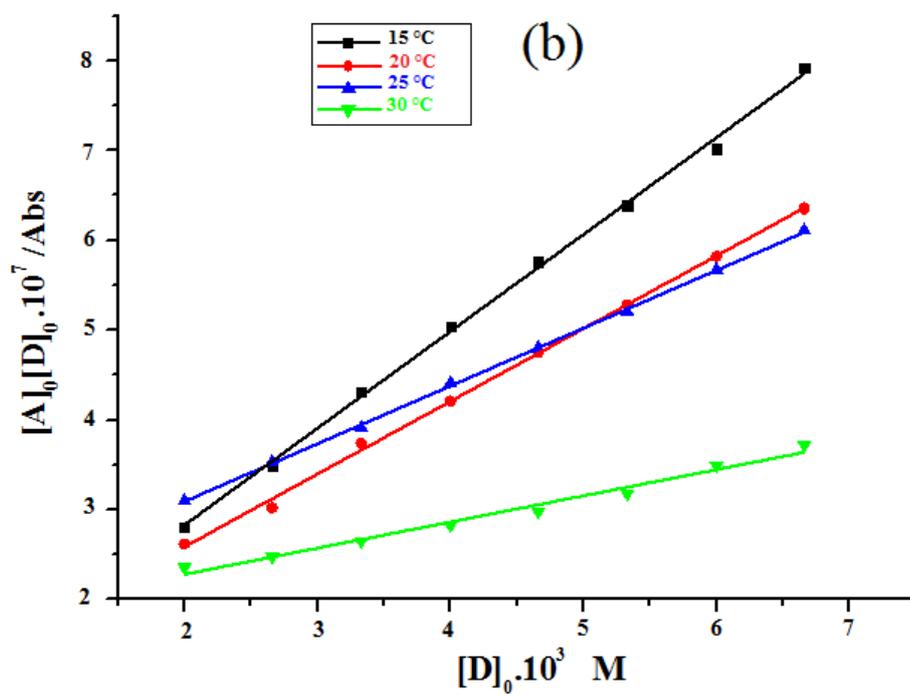
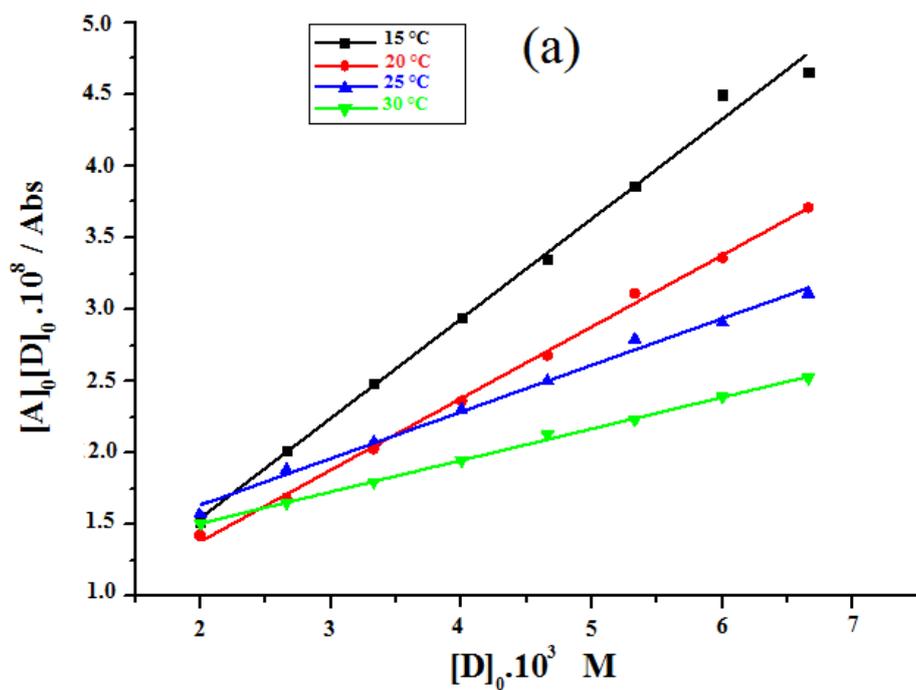


Figure IV.9. Tracé de Benesi Hildebrand du complexe à 15, 20, 25 et 30°C, dans le chloroforme (a) et dans le dichlorométhane (b).

Tableau.IV.7. Constantes de stabilité du complexe dans le chloroforme et dichlorométhane à différentes températures.

Solvant	T(K)	λ_{CT} (nm)	K_{CT}	ϵ_{CT} (L/mol.cm)	Linéarité (R)
Chloroforme	288		4.32×10^4	14.40×10^3	0.9939
	293		1.11×10^4	20.42×10^3	0.9971
	298	408	0.32×10^4	30.77×10^3	0.9927
	303		0.20×10^4	45.54×10^3	0.9982
dichlorométhane	288		1.60×10^4	0.92×10^3	0.9982
	293		0.83×10^4	1.23×10^3	0.9983
	298	331	0.35×10^4	1.55×10^3	0.9993
	303		0.17×10^4	3.43×10^3	0.9807

IV.2.5 Détermination des paramètres thermodynamiques

Afin d'avoir une meilleure compréhension la thermodynamique de transfert de charge entre le SOZ1 et PiOH, il est essentiel de calculer l'enthalpie (ΔH) et l'entropie (ΔS) et d'examiner leurs contribution dans cette réaction. Ces grandeurs ont été évaluées à partir de la relation de *Van't Hoff* (figure IV.10).

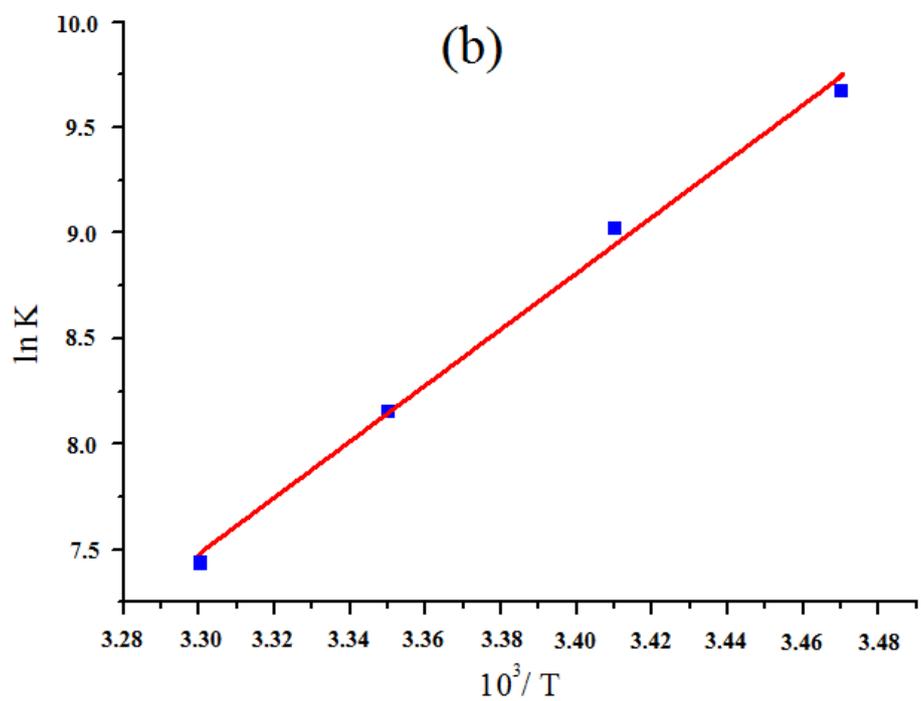
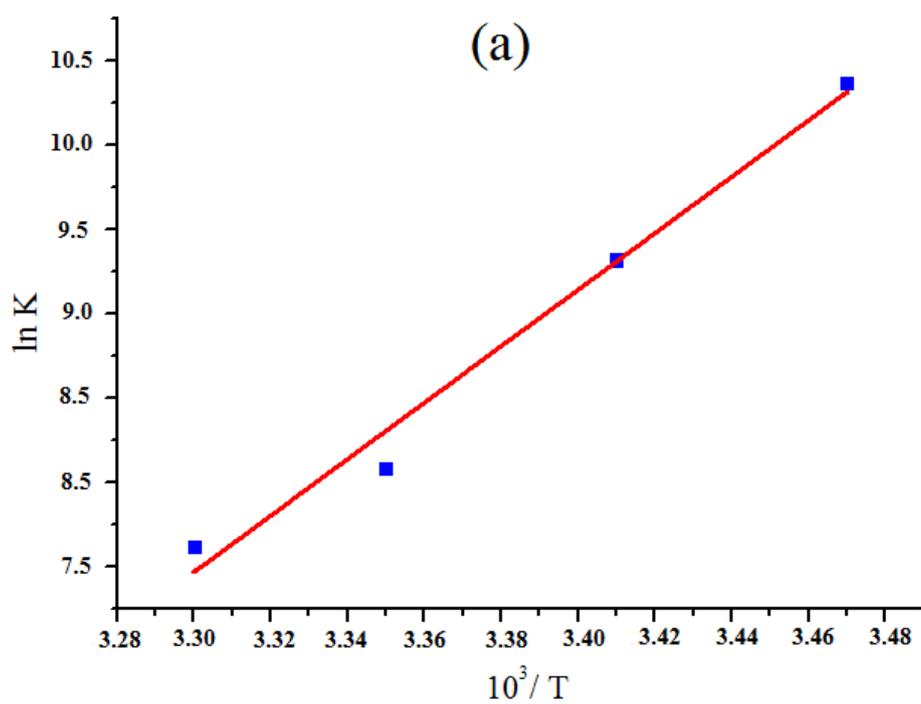


Figure IV.10. Tracé de Van't Hoff du complexe; (a) dans le chloroforme, (b) dans dichlorométhane.

Tableau IV.8. Paramètres thermodynamiques du complexe de TC dans le chloroforme et dans le dichlorométhane.

solvant	$\Delta H(\text{kJ/mol})$	$\Delta S (\text{J/mol.k})$	$\Delta G (\text{kJ/mol})$
Chloroforme	-139	-396.59	-20.81
dichlorométhane	-110.86	-302.48	-20.72

D'après les résultats de tableau IV.8 les valeurs de l'enthalpie (ΔH) pour les deux solvants sont de même ordre de grandeur, ce qui suggère que le processus d'interaction dans les deux solvants est similaire.

Le signe négatif des valeurs d'enthalpie et d'entropie indique que la complexation de transfert de charge est un processus exothermique se passant avec diminution d'entropie.

Les valeurs négatives de l'énergie libre (ΔG) montrent que la réaction de formation des complexes de transfert de charge est thermodynamiquement spontanée.

IV.2.6 La force d'oscillateur (f) et le moment dipolaire de transition (μ)

La force d'oscillateur (f) est une grandeur sans dimension qui exprime la probabilité de transition des bandes de transfert de charge ^[29]. A partir des spectres d'absorption du complexe de charge de transfert, nous pouvons calculer les deux grandeurs (f et μ) à partir des relations suivantes :

$$f = 4.32 \cdot 10^{-9} \left(\varepsilon_{\max} \Delta\nu_{\frac{1}{2}} \right) \quad (\text{V.6})$$

$$\mu = 0.0358 \left(\frac{\varepsilon_{\max} \Delta\nu_{\frac{1}{2}}}{\nu_{\max}} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (\text{V.7})$$

Où :

$\Delta\nu_{\frac{1}{2}}$: Largeur à mi-hauteur de la bande d'absorbance.

ε_{\max} et ν_{\max} : Coefficient d'extinction molaire et nombre d'onde de l'absorption maximum de complexe de TC, respectivement.

Les valeurs de la force d'oscillateur et le moment dipolaire de transition dans les deux solvants sont reportées dans le tableau IV.9. Les résultats montrent que les valeurs de la force d'oscillateur et du moment dipolaire de transition dans le chloroforme sont relativement plus élevées que les valeurs correspondantes dans le dichlorométhane. Cela indique une forte interaction donneur-accepteur dans le chloroforme avec une haute probabilité relative de transition.

Tableau IV.9. La force oscillateur et le moment dipolaire de transition de TC dans le chloroforme et le dichlorométhane.

Solvant	f	$\mu_{EN}(D)$
Chloroforme	39.90	21.84
Dichlorométhane	3.10	4.77

IV.2.7 Caractérisation du complexe de TC solide par IR-TF

Les spectres infrarouges du donneur, l'accepteur (PiOH) et leur complexe de CT (SOZ-PiOH) ont été enregistrés à partir de disques de KBr. figure IV.11 représente les trois spectres. Les fréquences des pics et leurs modes de vibration sont résumés dans le tableau IV.9.

D'après la figure IV.11, nous remarquons que le spectre du complexe de TC est la somme des deux spectres de départ (SOZ et PiOH) avec quelques changements dans l'intensité des bandes et les fréquences.

Le traitement des spectres est basé sur la comparaison des spectres de donneur et de donneur avec celui du complexe de TC. Les fréquences du complexe formé subit des changements ce qui témoigne l'apparition des interactions entre les deux réactifs et formation du complexe de TC.

Après l'analyse du tableau IV.11 montre qu'il y a un effet bathochrome sur certains groupements après la formation du complexe de TC :

- Les pics caractéristiques de l'acide picrique (PiOH) : « $\nu(\text{O-H})(3485 \text{ cm}^{-1})$, $\nu(\text{NO}_2)(1798 \text{ cm}^{-1})$, $\nu(\text{C=C})(1438 \text{ cm}^{-1})$ » sont déplacés vers les fréquences les plus petits dans le complexe de TC « $\nu(\text{O-H})(3395 \text{ cm}^{-1})$, $\nu(\text{NO}_2)(1776 \text{ cm}^{-1})$, $\nu(\text{C=C})(1326 \text{ cm}^{-1})$ »
- Les pics caractéristiques de donneur (SOZ) : « $\nu(\text{N-H})(3295 \text{ cm}^{-1})$, $\delta(\text{N-H})(1646 \text{ cm}^{-1})$ et $\nu(\text{C=C})(1473 \text{ cm}^{-1})$ » sont aussi déplacés vers les fréquences les plus petits dans le complexe de TC (3188, 1625 and 1326 cm^{-1}).

Ces constatations traduisent bien le phénomène de transfert de charge. En plus, les changements principaux se concentrent dans le groupement amine (NH) de notre donneur et le groupement hydroxyle du l'accepteur, donc la formation du complexe de transfert de charge (SOZ-PiOH) est basé sur l'interaction $N \cdots H \cdots O$.

Tableau IV. 10. Bandes caractéristiques dans les spectres IR-TF de SOZ, PiOH et dans celui de leur complexe de TC.

Aide picrique	SOZ	SOZ/ PiOH complexe	Type de vibration
3485 <i>Fl</i>		3395 <i>F</i>	$\nu(\text{O-H})$
3316 <i>F</i>	3295 <i>F</i>	3188 <i>Fl</i>	$\nu(\text{N-H})$
	3224 <i>f</i>	2980 <i>m</i>	$\nu(\text{C-H})$ aromatique
2981 <i>m</i>		2454 <i>ml</i>	
1798 <i>f</i>		1776 <i>m</i>	$\nu(\text{NO}_2)$; PiOH
1608 <i>m</i>	1646 <i>m</i>	1625 <i>m</i>	$\nu(\text{C=O}) + \delta_b(\text{H}_2\text{O}) + \delta_{\text{def}}(\text{N-H})$
1591 <i>f</i>		1542 <i>f</i>	phényle
1438 <i>m</i>	1473 <i>f</i>	1326 <i>f</i>	$\nu(\text{C=C})$
1329 <i>f</i>	1320 <i>f</i>		$\nu(\text{C-C}) + \nu(\text{N-H})$, $\nu(\text{SO}_2)$; SOZ
1261 <i>f</i>	1094 <i>f</i>	1251 <i>f</i>	C-H sur le plan
1159 <i>f</i>	995 <i>f</i>	1120 <i>f</i>	
1098 <i>f</i>	887 <i>f</i>	1054 <i>f</i>	C-H déformation
830 <i>f</i>	827 <i>f</i>	720 <i>f</i>	C-H
653 <i>m</i>	686 <i>f</i>		C-H hors plan
515 <i>f</i>	586 <i>f</i>	521 <i>f</i>	

F: fort, *f*: faible, *m*: moyen, *l*: large

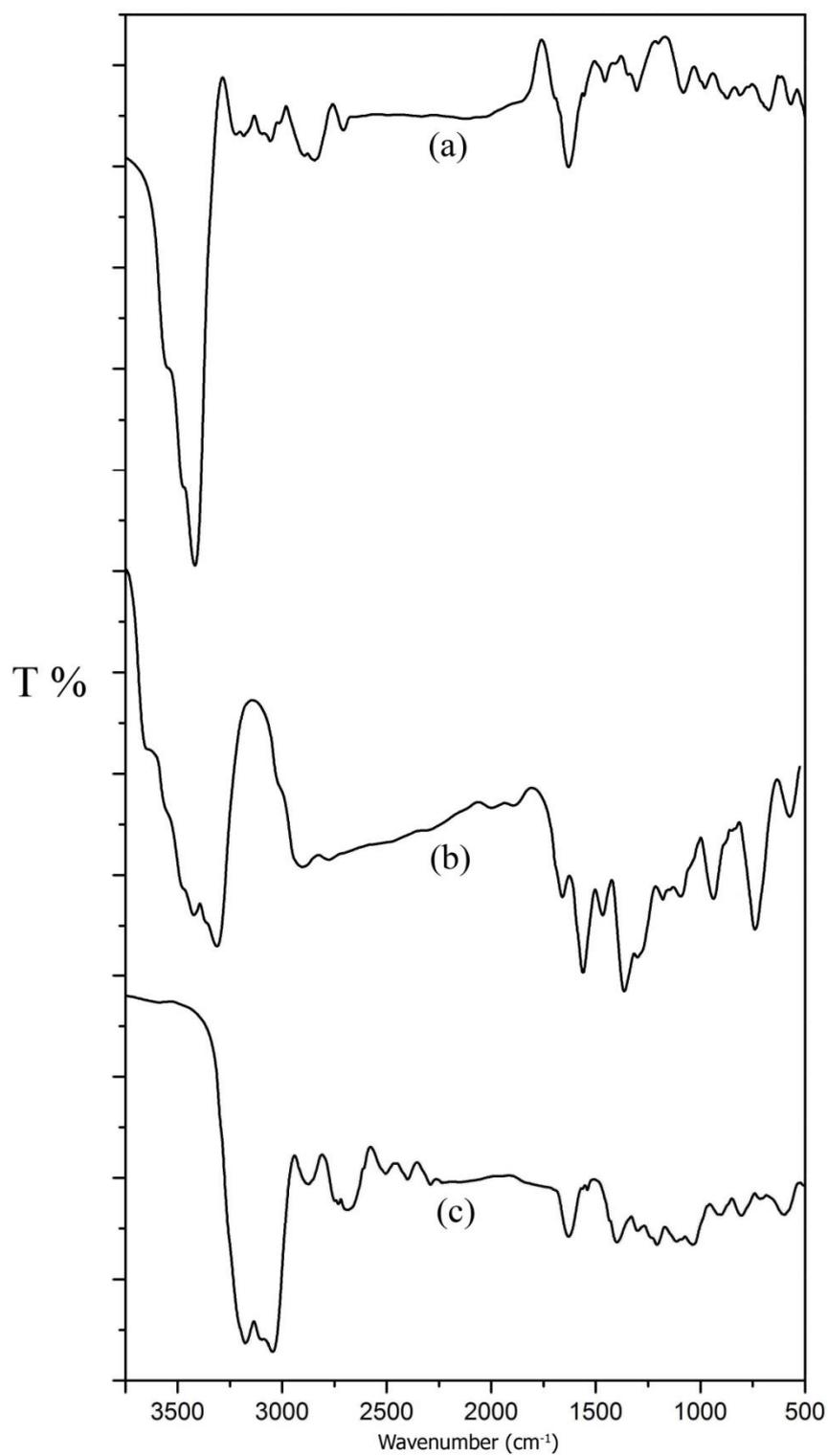


Figure IV.11. Spectres IR-TF des : (a) ; SOZ, (b) ; PiOH, (c) ; complexe CT (SOZ-PiOH).

Références bibliographiques

- [1] M. Ohashi, K. Kasatani, H. Shinohara, H. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* 1990, Vol 112, 5824.
- [2] C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, *Phys. Rev. B.* 1988, Vol 37, 785.
- [3] I. Matei, A. Nicolae, M. Hillebrand, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 2007, Vol 57, 597.
- [4] K. Zborowski, G. Żuchowski, *Chirality.* 2002, Vol 14, 632.
- [5] N. Issaraseriruk, A. Shitangkoon, T. Aree, *J. Mol. Graphics Model.* 2010, Vol 28 506.
- [6] A. A. Elbashir, F.E.O. Suliman, B. Saad, *Biomed. Chromatogr.* 2010, Vol 24, 393.
- [7] M. Kadri, R. Djemil, M. Abdaoui, J-Y. Winum, F. Cautrot, J-L. Montero, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15(2005) 889-894.
- [8] M.V. Rekharsky, R.N. Goldberg, F.P. Schwarz, Y.B. Tewari, P.D. Ross, Y. Yamashoji, Y. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* 1995, Vol 117,8830.
- [9] K. Lindner, W. Saenger, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1978, Vol 96 ,694.
- [10] K. Lindner, W. Saenger, *Carbohydr. Res.* 1982, Vol 99, 103.
- [11] J. E. H. Koehler, W. Saenger, W. F. van Gunsteren, *Eur. Biophys. J.* 1987, Vol 15 , 211.
- [12] J. E. H. Koehler, W. Saenger, W. F. van Gunsteren, *Eur. Biophys. J.* 1988, Vol 16, 153.
- [13] F. Melani, N. Mulinacci, A. Romani, G. Mazzi, F. F. Vincieri, *Int. J. Pharm.* 1998, Vol 166, 145.
- [14] K. Braesicke, T. Steiner, W. Saenger, E. W. Knapp, *J. Mol. Graph. Model.* 2000, Vol 18, 143.
- [15] F. A. Momany, J. L. Willett, *Carbohydr. Res.* 2000, Vol 326, 210.

- [16] R. G. Winkler, S. Fioravanti, G. Ciccotti, C. Margheritis, M. Villa, *J. Comput. Aided Mol. Des.* 2000, Vol 14, 659.
- [17] E. B. Starikov, K. Bräsicke, E. W. Knapp, W. Saenger, *Chem. Phys. Lett.* 2001, Vol 336, 504.
- [18] L. Lawtrakul, H. Viernstein, P. Wolschann, *Int. J. Pharm.* 2003, Vol 256, 33.
- [19] T. Steiner, G. Koellner, *J. Am. Chem. Soc.* 1994, Vol 116, 5122.
- [20] V. Zabel, W. Saenger, S. A. Mason, *J. Am. Chem. Soc.* 1986, Vol 108, 3664.
- [21] S. Seridi, A. Seridi, M. Berredjem, M. Kadri, *J. Mol. Struct.* 2013, Vol 1052, 8.
- [22] S. K. Xing, C. Zhang, H. Q. Ai, Q. Zhao, Q. Zhang, D. Z. Sun, *J. Mol. Liq.* 2009, Vol 146, 15.
- [23] L. Seridi, A. Boufelfel, *J. Mol. Liq.* 2013, Vol 188, 13.
- [24] O. Prasad, L. Sinha, N. Misra, V. Narayan, N. Kumar, J. Pathak, *J. Mol. Struct.: Theochem.* 2010, Vol 940, 82.
- [25] P. Politzer, F. Abu-Awwad, *Theor. Chem. Acta.* 1998, Vol 99, 83.
- [26] H.Y. Chen, H.B. Ji, *AIChE J.* 2010, Vol 56, 466.
- [27] G. Uccello-Barretta, F. Balzano, G. Sicoli, C. Fríglola, I. Aldana, A. Monge, D. Paolino, S. Guccione, *Bioorg. Med. Chem.* 2004, Vol 12, 447.
- [28] H. M. A. Salman, M. M. Abu-Krishna, H. S. El-sheshtawy, *Canadian Journal of Analytical Science and Spectroscopy.* 2004, Vol 49, 5.
- [29] A. B. P. Lever, *Inorganic Electronic Spectroscopy*, second ed. Elsevier. Amsterdam. 1985, 161.

CONCLUSION GÉNÉRALE

CONCLUSION GENERALE

Les géométries des complexes d'inclusion entre la β -cyclodextrine et une série de dérivés N-sulfamoyloxazolidinones ont été étudiées moyennant les méthodes semi empiriques (PM3 et PM6), la méthode hybride ONIOM/2 et l'analyse NBO.

Le processus d'inclusion de chaque dérivé de la série par l'orientation B dans la cavité de la macromolécule thermodynamiquement favorable. La partie sulfamoyle de chaque invité est incluse profondément dans la cavité hydrophobique de β -CD. Le complexe d'inclusion C3 auquel correspond les énergies de liaison et de stabilisation les plus négatives, est le plus stable.

Les résultats obtenus par la méthode hybride ONIOM/2 ont donné une image mieux claire sur les configurations obtenues et confirmé l'ordre de la stabilité des complexes d'inclusion.

Par l'analyse NBO, les principales interactions mises en jeu dans la complexation ont été mises en évidence. Il s'agit de liaisons hydrogène faibles de type C – H \cdots O dont l'énergie ne dépassant pas 2 kcal/mol.

Les résultats de ce présent travail utilisant la modélisation moléculaire corroborent dans une large mesure ceux obtenus expérimentalement dans un travail antérieur.

Les paramètres thermodynamiques ont été calculés dans le vide et en solution aqueuse. Dans le vide la complexation des N-sulfamoyloxazolidinones par la β -CD est un processus spontané enthalpique, alors qu'il devient enthalpique-entropique à la fois en milieu simulé aqueux par une hypothèse admettant que seules les 7 molécules de la cavité de la CD interviennent.

On peut déduire aussi à partir des résultats obtenus par l'analyse NBO que les principales interactions mises en jeu dans la complexation sont des liaisons hydrogène faibles de type C – H \cdots O.

Dans la deuxième partie du travail se rapportant à l'étude de la formation du complexe de transfert de charge entre l'acide picrique et le dérivé de N-sulfamoyloxazolidinone menée solution par spectrophotométrie UV-visible, les résultats ont été discutés en termes de constante de stabilité, coefficient d'extinction molaire en grandeurs thermodynamiques,

potentiel d'ionisation et force d'oscillateur. Le solvant de faible constante diélectrique favorise la formation du complexe de transfert de charge.

Le complexe de TC à l'état solide à été synthétisé et soumis à une analyse par FTIR qui a révélé que la présence des bandes caractéristiques du donneur et de l'accepteur libres dans le produit avec des changements en nombres d'onde ou / et modification des intensités des signaux, signifie l'existence de l'interaction entre les molécules du donneur et l'accepteur.

ANNEXE

Provided for non-commercial research and education use.
Not for reproduction, distribution or commercial use.



This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/authorsrights>



Contents lists available at ScienceDirect

Chemical Physics Letters

journal homepage: www.elsevier.com/locate/cplett

Inclusion complexes of N-sulfamoyloxazolidinones with β -cyclodextrin: A molecular modeling approach



Karim Dinar, Khalil Sahra, Achour Seridi, Mekki Kadri*

Laboratoire de Chimie Physique, Université 08 Mai 45, BP401, Guelma 24000, Algeria

ARTICLE INFO

Article history:

Received 12 December 2013

In final form 4 February 2014

Available online 11 February 2014

ABSTRACT

Host–guest interactions of a series of N-sulfamoyloxazolidinones with β -cyclodextrin have been investigated with molecular modeling, using PM3, PM6, ONIOM/2 methods, and NBO analysis. The complexes stabilities are influenced by the orientation and the nature of the substituted group in the phenyl of the guests. ONIOM/2 method was used to confirm the most favorable inclusion complex structure. The inclusion reaction in vacuum is exothermic and enthalpy driven process, while in water the inclusion is endothermic and enthalpy–entropy co-driven. NBO analysis demonstrates that the hydrogen bonds interactions are of type C–H \cdots O with stabilization energies smaller than 2 kcal/mol indicating that the host–guest interactions are weak.

© 2014 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Cyclodextrins (CDs) are cyclic oligosaccharides consisting of glucose subunits connected through glycosidic α -(1,4) bonds. The most common CDs are: α , β and γ -CD, which are made of six, seven and eight glucopyranose units, respectively. The shape of CDs can be characterized as a cone-truncated structure with the secondary hydroxyl groups located at the wider rim of the cavity and the primary hydroxyl groups on the narrower rim [1], so the inner side of the cavity is hydrophobic and the outer side of CDs is hydrophilic (Figure 1a). The cyclodextrin structure provides a molecule shaped like a segment of a hollow cone that is capable of forming stable, supramolecular structures with various molecules. The resultant inclusion complexes can induce modification of the physicochemical properties of the guest molecules, particularly in terms of water solubility and solution stability [2–4].

N-Sulfamoyloxazolidinones are attractive compounds which combine an oxazolidinone pharmacophore and a sulfamoyl moiety. They have been shown to be effective as antibacterial agent and have been used as precursors in the synthesis of 2-chloroethylnitrososulfamides CENS [5]. N-Sulfamoyloxazolidinones reported in the literature exhibit very solubility in aqueous solution. To improve their solubility which is related to the bio-availability and the pharmacokinetics, we investigated, in a previous work [5], the interaction of the same series of N-sulfamoyloxazolidinones with β -CD in liquid phase and the solid

state. In order to rationalize our experimental data and gain insights into the inclusion process, we have extended our work to a theoretical study using molecular modeling, knowing that the complexation of N-sulfamoyloxazolidinones with β -CD has not yet been studied theoretically.

At present, there are a great number of theoretical methods used in molecular modeling for super molecular systems such as the complexes of CDs or their derivatives with guest molecules. Among these theoretical methods, molecular mechanics (MM) [6,7], molecular dynamics (MD) [8–11], semi-empirical method (such as AM1, PM3, among others) [12–20], and a hybrid ONIOM (our Own N-layer Integrated Orbital Molecular Mechanics) method [21–28] have been widely used in relatively larger size and numerous atoms of CDs and their derivatives. Among these frequently used methods, a hybrid ONIOM method, developed by Morokuma et al. [21–23], has captured the interest of many researchers because it treats various parts of a system; and it can treat various parts of system simultaneously with the good accuracy and lower computational cost compared with ab initio and DFT methods, and it has been proved to be effective and reliable for investigating the inclusion interaction of CDs, or their derivatives with guests [24–28].

In the present Letter, we study the interactions of a series of N-sulfamoyloxazolidinones **1–4** (Figure 1b) with β -cyclodextrin (β -CD) by means of molecular modeling, using the semi-empirical PM3 and PM6 methods, the quantum hybrid ONIOM/2 (B3LYP/6-31g(d):PM3) and (B3LYP/6-31G(d):PM6) method, and the NBO analysis at B3LYP level of theory.

* Corresponding author.

E-mail address: mekkadri@gmail.com (M. Kadri).

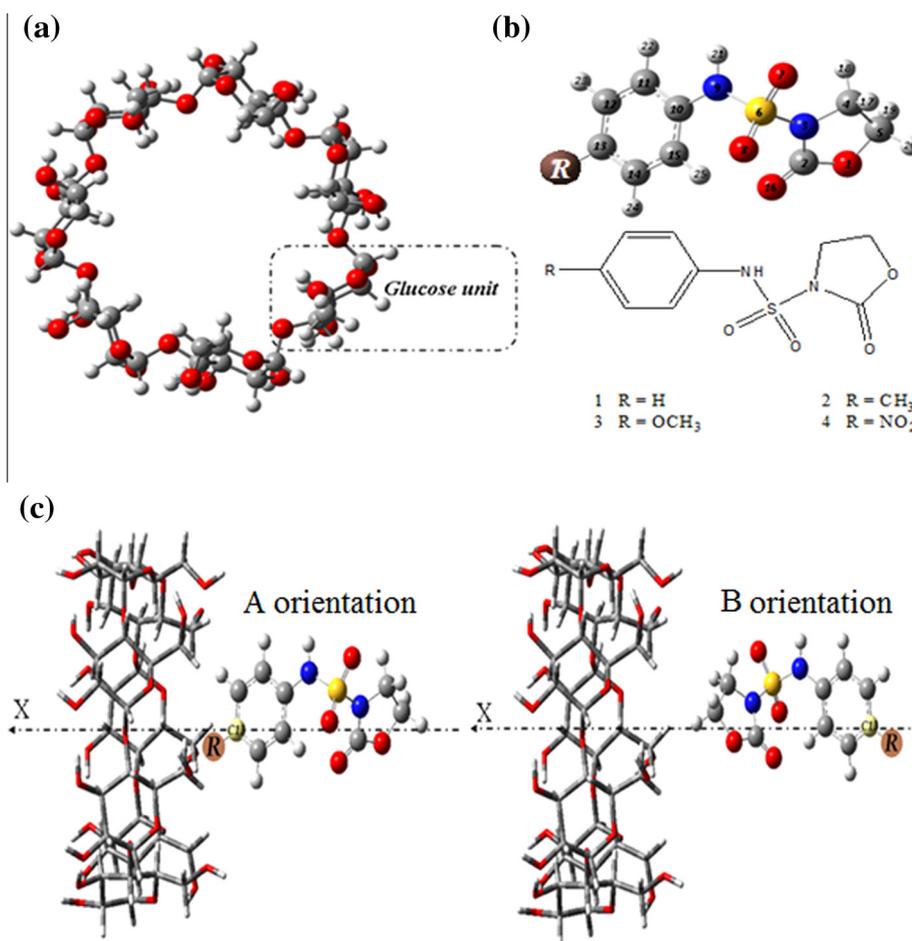


Figure 1. Components used in the docking process. (a) Structure of β -CD optimized with PM3 method. (b) Structure of N-sulfamoyloxazolidinones optimized with PM6 method. (c) Docking process of N-sulfamoyloxazolidinone derivatives with β -CD.

For a better understanding of the non-covalent interactions in the inclusion process, we took into account the influence of orientation of guest molecules (A or B) and the nature of the para-substituted group in the benzene ring of N-sulfamoyloxazolidinones (H, CH₃, OCH₃ and NO₂), thus eight 1:1 conformations on the whole were considered (C1–4 A, C1–4 B), where C1–4 were the corresponding inclusion complexes of N-sulfamoyloxazolidinones 1–4. For the most favorable conformations of the inclusion complexes studied, the binding energies and the thermodynamics parameters (in vacuum and in aqueous solution) were obtained, and the intermolecular hydrogen bonds in inclusion complexes have been also analyzed.

The results obtained corroborate our previous experimental findings.

2. Computational details

The starting geometries of N-sulfamoyloxazolidinones 1–4 were constructed with the help of Chem 3D Ultra (version 10.0, Cambridge soft.com) and were fully optimized with the PM3 method before inclusion into the cyclodextrin cavity, using GAUSSIAN 09W version 7.0 quantum mechanical package [29]. The β -CD structure was obtained from the crystallographic parameters provided by the Cambridge structural database (CSD). The optimization of the host molecule was performed using PM3 level of the theory without imposing any restrictions. The coordinate system used to

define the process of the docking of N-sulfamoyloxazolidinone derivatives with β -CD is based on placing the glycosidic oxygen atoms of the cyclodextrin onto the XY plane, and their center of mass was defined as the origin of the coordination system. As N-sulfamoyloxazolidinones molecules were asymmetric, it was necessary to hypothesize about the existence of two distinct complexes with different docking orientations for each guest molecule. With respect to whether or not the phenyl group or the oxazolidinone moiety was pointed towards the narrow cavity of β -CD, we have distinguished the orientation A, and the orientation B respectively (Figure 1c).

The docking was emulated by keeping β -CD at a fixed position (center) and approaching the guests along the X axis from -7 to $+7$ direction at 1 \AA intervals by steps. The carbon atom C13 of the guest molecules was considered as a reference atom. The geometry of the complex was fully optimized with energy scan by the PM3 method. In order to find an even more stable structure of the complex, each guest molecule was calculated for all of the structures obtained by scanning θ , circling around X-axis, at 20° intervals from -180° to 180° . Several energy expressions were used to characterize the complexes [30]. In addition to the absolute energy of the complex (the heat formation as reported by GAUSSIAN), the binding energy (E_{bind}) is defined as the difference between the energy of the complex and the energy of the individual components [17] in their optimized geometry ($E(\text{host})^{\text{opt}}$ or $E(\text{guest})^{\text{opt}}$):

$$E_{\text{bind}} = E(\text{complex}) - [E(\text{host})^{\text{opt}} + E(\text{guest})^{\text{opt}}] \quad (1)$$

The deformation energy of each component (host or guest) can be obtained by the difference between the single point energy of the component in the optimized complex and its energy when it is optimized in free form

$$E_{\text{def}}(\text{host}) = [E(\text{host})_{\text{sp}}^{\text{opt}} - E(\text{host})^{\text{opt}}] \quad (2a)$$

$$E_{\text{def}}(\text{guest}) = [E(\text{guest})_{\text{sp}}^{\text{opt}} - E(\text{guest})^{\text{opt}}] \quad (2b)$$

These values were determined by decomposing the optimized complex and performing a single point energy calculation on each resulting species.

The thermodynamic analysis was performed firstly in vacuum. The solvent effects on the conformational equilibrium have been then investigated using water ($\epsilon = 78.39$) as a solvent using two models.

To improve the precision of the theoretical results, an ONIOM (Our own N-layer Integrated Molecular Orbital) calculation [13–15] was used to optimize the cyclodextrin molecule at the PM3 and PM6 levels (outer layer), while treating the N-sulfamoyloxazolidinones **1–4** at DFT level (inner layer). Specifically, the N-sulfamoyloxazolidinones **1–4** was treated by using the three parameter hybrid functional of Becke with the correlation functional of Lee et al. (B3LYP) [16,17] with the split-valence 6-31G(d) basis set. The ONIOM energy is described as:

$$E_{\text{ONIOM}} = E(\text{high, model}) + E(\text{low, real}) - E(\text{low, model}) \quad (3)$$

where $E(\text{high, model})$ is the energy of each N-sulfamoyloxazolidinone at the B3LYP/6-31G(d) level, $E(\text{low, real})$ is the energy of the corresponding inclusion complex at the PM3 level, and $E(\text{low, model})$ is the energy of the outer layer at the lower level.

Finally, in order to gain further insights into the inclusion process, the natural bond orbital (NBO) calculations are carried out to analyze the intermolecular interactions. The electronic wave functions are interpreted in term of a set of occupied Lewis orbitals and a set of non-Lewis localized orbitals. The electronic delocalization interaction can be quantitatively described using the stabilization energy ($E^{(2)}$), which is estimated by the second order perturbation theory. This stabilization energy can be expressed as Eq. (4) [31,32]:

$$E^{(2)} = -n_{\sigma} \frac{\langle \sigma | F | \sigma \rangle}{\epsilon_{\sigma}^* - \epsilon_{\sigma}} = -n_{\sigma} \frac{F_{ij}^2}{\Delta E} = -n_{\sigma} \frac{F_{ij}^2}{E_j - E_i} \quad (4)$$

where $\langle \sigma | F | \sigma \rangle$ or F_{ij}^2 is the Fock matrix element between the i and j NBO orbitals, F_{ij} denotes the off-diagonal NBO Fock matrix element. ϵ_{σ}^* and ϵ_{σ} denote the energies of σ and σ^* NBO orbitals, n_{σ} is the population of the donor σ orbital. E_i and E_j denote diagonal elements (orbital energies).

3. Results and discussion

3.1. Optimal complexes investigations

The PM3 method was adopted to investigate the optimal structures of **C1–4** with the lowest binding energy. As expected, the binding energies of the inclusion complexes changed according to the nature of guest, the docking orientation (A or B) and the relative position of guest molecule with respect to the β -CD (displacement along the X axis and the rotation angle (θ)) (Figure 1c).

The more negative binding energy is the more thermodynamically favorable in inclusion complexation. Figure 2 depicts the binding energies (kcal/mol) of different complexes against the displacement along the X axis and the rotation angle for the two possible orientations.

The binding energies values of inclusion complexes **C1–4** obtained with both docking orientations are summarized in Table 1.

The most stable conformations of complexes (Figure 2) were obtained at positions: **C1**(-2 \AA , -160°), **C2**(-1 \AA , -120°), **C3**(0 \AA , 60°), **C4**(1 \AA , 0°) with the orientation B in which the guest molecules penetrate into the CD cavity firstly with the oxazolidinone moiety. The corresponding binding energies (in kcal/mol) were (-3.76 , -0.67), (-6.07 , -13.49), (-7.96 , -19.26) and (-3.99 , -1.27) by PM3 and PM6 methods respectively. Deformation energies reported in Table 1 demonstrate that guest molecules in B orientation require a slightly more energy for conformation adaptation inside β -CD cavity than A orientation.

The affinity of guest molecules towards CD depends on conformity between the guest molecule and the cyclodextrin cavity. For both orientations, the phenyl moieties of guest molecules **2** and **3** were completely inserted inside the intramolecular hydrophobic cavity of CD, even if the first was with a relatively less degree. With the other two compounds, total insertions were observed with orientation A (guest **1**), and orientation B (guest **4**), whereas for the two remaining configurations the host guest molecules were completely outside, and the interactions with CD were performed via sites located on the outside of the narrow rim.

According to binding energies values shown in Table 1, the stabilities of complexes increase in the following orders: **C4** < **C1** < **C2** < **C3** and **C1** < **C4** < **C2** < **C3** with the orientation A and B respectively. These sequences seem to indicate, in perfect agreement with results of our previous experimental study [5], that the electronic effects of substitution of the benzene ring in the N-sulfamoyloxazolidinones play an important role in the complexation. The hyper conjugate effect of OCH₃, and inductive effect of CH₃ group, all perturb resonance in the benzene ring and boost the host–guest interaction.

3.2. Parameterized model PM3 and PM6 calculations and thermodynamic characteristics

The conformations of each N-sulfamoyloxazolidinone were significantly altered during complexation. So N-sulfamoyloxazolidinone molecules adopts a specific conformation during inclusion to form the most stable inclusion complex, the main geometrical changes of guests were obtained by using PM3 and PM6 methods shown in Table 2. The distance between C(5) and C(13) atoms is used to denote the size of each guest, as the dihedral angles: C(4)–N(3)–S(6)–N(9) and C(11)–C(10)–N(9)–S(6) could be used to describe molecular shape in each derivatives guest. These configuration parameters are obviously changed after interacting with β -CD, listed in Table 2. It was demonstrated that the conformational flexibility is a feature of derivatives (**1–4**) and β -CD molecules. Based on the views of Rekharsky et al. [33], the flexibility of derivatives and β -CD can favor interactions because they can modify their conformations to ensure a better inclusion and enhance the complexation entropy.

To investigate the thermodynamic parameters of the binding process, the statistical thermodynamic calculations were carried out at 1 atm and 298.15 K. We noticed that in vacuum by the PM3 method predict that complexation reaction of derivatives (**1–4**) with β -CD are exothermic justified by the negative enthalpies changes (ΔH) suggesting that these inclusion processes are enthalpy driven in nature. Furthermore, the enthalpy change of complexes is more negative for B orientation indicating a stronger interaction between **1–4** and β -CD, and the enthalpy change of **C3** is more negative ($\Delta H = -16.96$ kcal/mol) than the other complexes indicating that the inclusion complex **C3** is the most thermodynamically favorable (Figure 3).

The thermal Gibbs free energy changes (ΔG) are negative, suggesting that inclusion reactions are spontaneous in vacuum. (Table 1).

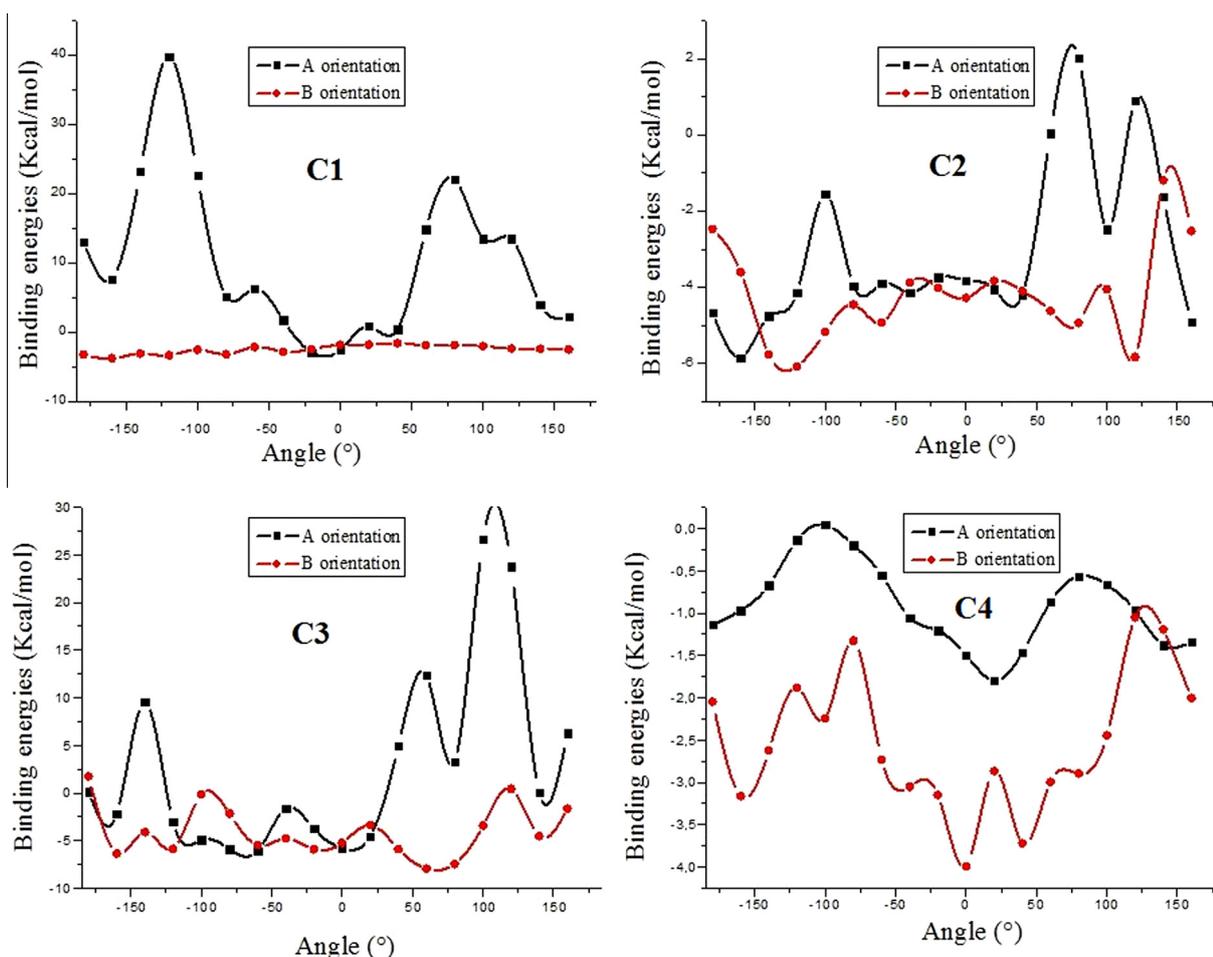


Figure 2. Binding energy of the inclusion complexation of derivatives (1–4) into β -CD cavity in both of two orientations.

Table 1

Binding, deformation, MO energies, and thermodynamic characteristics of the optimal conformations at the two orientations (A and B).

Parameters	C1		C2		C3		C4	
	A	B	A	B	A	B	A	B
E_{Bind} (PM3)	-2.86	-3.76	-5.84	-6.07	-6.09	-7.96	-1.79	-3.99
E_{def} (PM3)	19.25	20.16	-11.68	18.99	12.88	14.67	11.95	15.64
E_{Bind} (PM6)	1.26	-0.67	-	-13.49	-13.59	-19.26	0.97	-1.27
E_{LUMO} (eV)	-	-1.24	-	-1.22	-	-1.69	-	-1.21
E_{HUMO} (eV)	-	-9.17	-	-8.96	-	-9.85	-	-8.72
$E_{\text{HUMO}} - E_{\text{LUMO}}$ (eV)	-	-7.92	-	-7.74	-	-8.15	-	-7.51
η (eV)	-	3.96	-	3.87	-	4.07	-	3.75
ω (eV)	-	3.42	-	4.20	-	4.09	-	3.28
In vacuum								
ΔH	-13.69	-14.43	-15.08	-16.61	-16.21	-16.96	-13.35	-13.53
ΔG	14.55	-3.31	9.42	-3.50	16.14	-5.65	15.13	-2.89
ΔS (cal/mol K)	-45.60	-17.30	-43.70	-43.90	-37.80	-37.90	-35.20	-35.70
In water (7 of H ₂ O)								
ΔH	-	23.10	-	5.75	-	-3.05	-	5.43
ΔG	-	-18.93	-	-38.57	-	-5.71	-	-6.91
ΔS (cal/mol K)	-	-140.60	-	-148.30	-	-139.20	-	-146.90
In water (TIP3P model)								
ΔH	-	94.24	-	35.23	-	-22.16	-	32.37
ΔG	-	-23.10	-	-18.19	-	-24.47	-	-11.36
ΔS (cal/mol K)	-	-110.30	-	-100.10	-	-165.80	-	-93.90

All energies in kcal/mol except ΔS and MO energies.

However, since the inclusion reaction happened in aqueous solution, the influence of water molecules on the inclusion process should be very important and the effect of H₂O molecules mainly concentrates on ΔS by our calculation. Because of the limitation

of our computer, it can hardly calculate at high level the interaction of β -CD systems in aqueous solution. Fortunately, we can get an idea on the solvation effect if we take into account the originally included or interacting water molecules inside of the free

Table 2
Configuration parameters of derivatives (1–4) before and after interacting with β -CD.

Parameters	1			2			3			4		
	Free	In β -CD		Free	In β -CD		Free	In β -CD		Free	In β -CD	
		PM3	PM6		PM3	PM6		PM3	PM6		PM3	PM6
<i>Distance between atoms(Å)</i>												
C(5)–C(13)	7.79	8.56	7.74	7.83	8.65	8.07	8.01	8.44	7.198	8.33	8.43	7.768
C(10)–C(13)	2.79	2.37	2.79	2.80	2.78	2.81	2.77	2.78	2.77	2.79	2.79	2.78
C(4)–C(2)	2.39	2.37	2.38	2.39	2.37	2.38	2.39	2.36	2.39	2.37	2.37	2.39
<i>Angles (°)</i>												
N(9)–S(6)–N(3)	104.39	100.39	104.03	104.44	100.15	102.36	104.17	99.50	106.25	100.13	100.01	103.98
C(10)–N(9)–S(6)	126.97	125.03	125.09	126.80	123.07	125.86	126.11	125.88	123.13	129.22	128.54	127.40
N(9)–C(10)–C(11)	117.61	119.10	118.03	117.69	119.67	122.09	117.63	118.84	117.98	118.29	118.26	117.59
C(4)–N(3)–S(6)	120.55	123.04	120.33	120.57	122.98	121.93	120.77	123.27	121.08	123.13	123.27	120.48
<i>Dihedral angles (°)</i>												
C(4)–N(3)–S(6)–N(9)	107.85	114.29	87.66	108.60	117.34	–158.67	111.75	113.06	109.52	110.30	111.08	139.99
C(11)–C(10)–N(9)–S(6)	176.42	125.75	151.31	175.06	116.61	22.40	163.37	137.67	–137.73	148.25	143.34	–167.73
O(16)–C(2)–N(3)–S(6)	5.64	3.78	8.33	5.35	4.34	–2.83	3.96	4.23	3.34	5.66	5.42	8.68

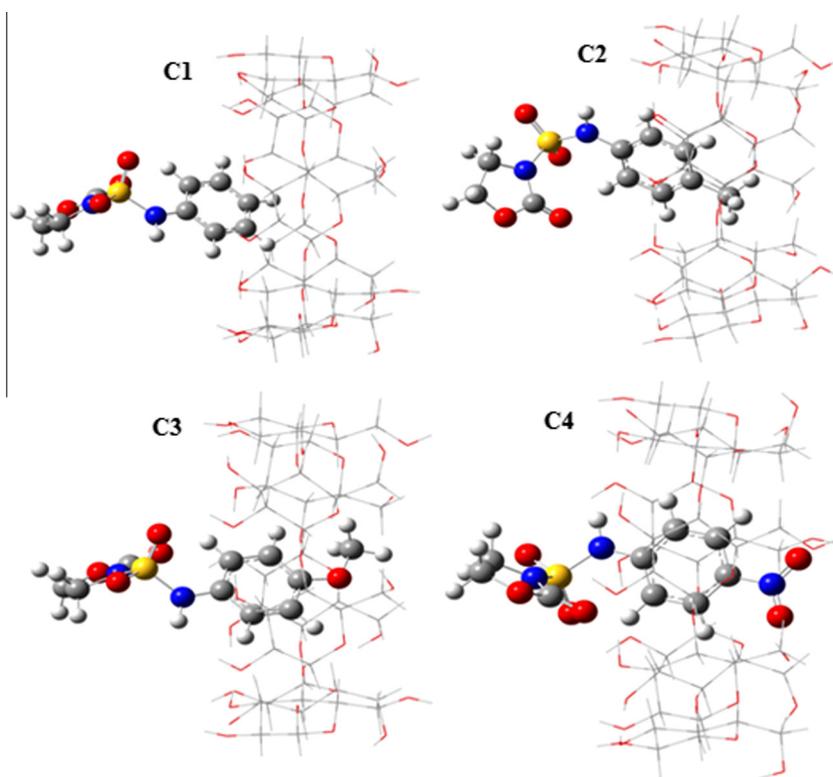


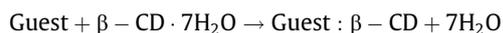
Figure 3. Structure of the most stable complexes 'B orientation' (the most thermodynamically favorable).

cyclodextrin cavity. It is well known from experimental [34,35] and theoretical studies [36–43] that there are approximately seven water molecules encapsulated in the cavity of β -CD even though the cavity is big to accommodate up to 11 of them [44,45].

This reasonable model built to calculate ΔS of the inclusion complex in aqueous solution [46,27] is based on the following assumption: the effect of H_2O molecules on the entropy change of the N-sulfamoyloxazolidinones/ β -CD system is mainly determined by the H_2O molecules in the cavity of β -CD and the effect of H_2O out of the cavity is less important and thus can be negligible [47].

The seven water molecules were placed in the cavity according to the literature [43] as (W1–W7) and were distributed over eight positions by forming hydrogen bonds with glycosidic oxygen atoms, oxygen atoms of the secondary and the primary hydroxyl groups as following: (O₇₂–W1–O₆₅), (W2–O₇₅), (O₆₁–W3–O₇₅), (W4–O₅₇), (W5–O₄₅), (O₄₆–W6–O₇₈) and (O₅₈–W7–O₆₆).

Therefore, the thermodynamic quantities values for the hydrated complex were calculated according to:



When the water molecules were included in the analysis, the entropy changes of the complexes C1–C4 become: –140.60, –148.30, –139.20 and –146.90 cal/mol K respectively. This indicates that the formation of the complex becomes an entropy co-driven process in aqueous solution (Table 3). Furthermore, in aqueous solution we observe that the enthalpy change values increase and the Gibbs free energy remained negative for all complexes, which indicates that the complexation in aqueous solution is endothermic and spontaneous.

In addition, the solvation effects were studied with a second approach [48] which uses an explicit hydration with periodic boundary conditions as implemented in HyperChem 8.0.6 package [49].

Table 3
Stabilization and interaction energies for the optimized structures of complexes in both orientations as calculated by ONIOM method.

Complex No.	A orientation			B orientation		
	$E_{\text{ONIOM}}^{\text{a}}$		$E_{\text{int}}^{\text{b}}$	$E_{\text{ONIOM}}^{\text{a}}$		$E_{\text{int}}^{\text{b}}$
	(B3LYP/6-31g(d):PM3)	(B3LYP/6-31g(d):PM6)		(B3LYP/6-31g(d):PM3)	(B3LYP/6-31g(d):PM6)	
C1	-727486.13	-727531.08	-2.81	-727487.08	-727533.69	-3.76
C2	-752155.20	-752198.36	-5.84	-752155.44	-752200.41	-6.08
C3	-799327.50	-799370.31	-6.08	-799329.36	-799371.27	-7.94
C4	-855756.57	-855804.39	-1.81	-855758.76	-855805.22	-4.00

a: stabilization energy; b: interaction energy with kcal/mol.

$$E_{\text{int}} = E_{\text{ONIOM}} - [E_{\text{sp}}^{\text{DFI}}(\text{guest}) + E_{\text{sp}}^{\text{PM3}}(\text{host})].$$

$$E_{\text{ONIOM}} = E(\text{high, model}) + E(\text{low, real}) - E(\text{low, model}).$$

Thus, we set the periodic box dimensions to $19 \times 19 \times 19 \text{ \AA}^3$ which contained 227 water molecules with TIP3P model [50], the maximum distance between solvent and solute atoms was set to 2.3 Å and the switched cut off to 6 and 10 Å for the inner and outer radius. Due to computation cost, we choose to optimize the structure in MM+ force field. The thermodynamic quantities for the solvated system were calculated after removing the water molecules from the box by using the frequency analysis at PM3 level implemented in GAUSSIAN 09W [29].

The obtained results from the second model (Table 3) corroborate the findings of the first approach.

3.3. HOMO and LUMO calculations

The highest occupied molecular orbital (HOMO) and lowest unoccupied molecular orbital (LUMO), called frontier molecular orbitals (FMO) are the most important orbitals in a molecule. FMO's play important roles in interactions between the molecules as well in electronic spectra of molecule. The energy gap between HOMO and LUMO determines the chemical reactivity, chemical reactivity, the kinetic stability and the hardness of molecules [51]. The chemical hardness is a good indicator of the chemical stability.

In simple molecular orbital theory approaches, the HOMO energy (E_{HOMO}) is related to the ionization energy (IE) by Koopmann's theorem and the LUMO energy (E_{LUMO}) has been used to estimate the electron affinity (EA) [52].

$$\mu = \frac{1}{2}(E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}}) \quad (5)$$

The gap energy (G) is the difference between the HOMO and LUMO energies, the hardness (η) is the half of the energy gap between LUMO and HOMO energies were calculated using the following expressions:

$$G = (E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}) \quad (6)$$

$$\eta = \frac{1}{2}(E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}) \quad (7)$$

The electrophilicity of complexes were calculated in HF method using the following equation:

$$\omega = \mu^2 / 2\eta \quad (8)$$

The energy gap reflected the chemical activity of the molecules. The LUMO as an electron acceptor represents the ability to obtain an electron and HOMO represents the ability to donate electron. Moreover, a lower HOMO–LUMO energy gap explained the eventual stability of the complex. We can conclude, from the reported results in Table 1 that **C3** had the lowest HOMO–LUMO energy gap this indicates that the complex **C3** is the most stable and its electron density changed more easily than the other complexes. Furthermore, the large values of electrophilicity ω characteristics of the most electrophilic systems. We can say from results shown in Table 1 that **C2** and **C3** are more electrophilic than **C1** and **C4**.

3.4. ONIOM and NBO calculations

In order to confirm the results obtained by PM3 calculations, the hybrid ONIOM method was adopted to further optimize the geometries of optimal complexes obtained by means of the PM3

Table 4
Donor–acceptor interactions and stabilization energies of model B for each complex by B3LYP method.

Complexes	Donor	Acceptor	$E^{(2)}$ (kcal/mol)	Distance (Å)	Angle (°)
C1	From β -CD to SOZ				
	LP(1) O56	BD*(1) C159–H170	0.18	2.96	125.96
C2	LP(1) O61	BD*(1) C160–H171	0.79	2.68	150.66
	From β -CD to SOZ				
	LP(1) O56	BD*(1) C161–H172	0.83	2.60	142.09
C3	LP(1) O61	BD*(1) C163–H176	0.46	2.71	156.83
	LP(1) O66	BD*(1) C163–H174	0.24	2.81	129.05
	From β -CD to SOZ				
	LP(1) O45	BD*(1) C165–H176	0.11	2.99	169.84
	LP(1) O50	BD*(1) C162–H173	0.22	3.02	177.19
C4	From SOZ to β -CD				
	LP(1) O164	BD*(1) C5–H83	0.08	3.82	162.40
	From β -CD to SOZ				
	LP(1) O56	BD*(1) C159–H172	0.41	2.74	126.10
	LP(1) O71	BD*(1) C162–H174	0.16	3.01	157.16
	From SOZ to β -CD				
LP(1) O157	BD*(1) C27–H107	0.23	2.98	151.91	
LP(1) O165	BD*(1) C29–H109	0.17	2.79	136.83	

BD(1) means σ bonding orbital; BD(1)* means σ^* antibonding orbital; LP(1) and LP(2) means 1st and 2nd lone pair electron, respectively. $E^{(2)}$ means the stabilization energy.

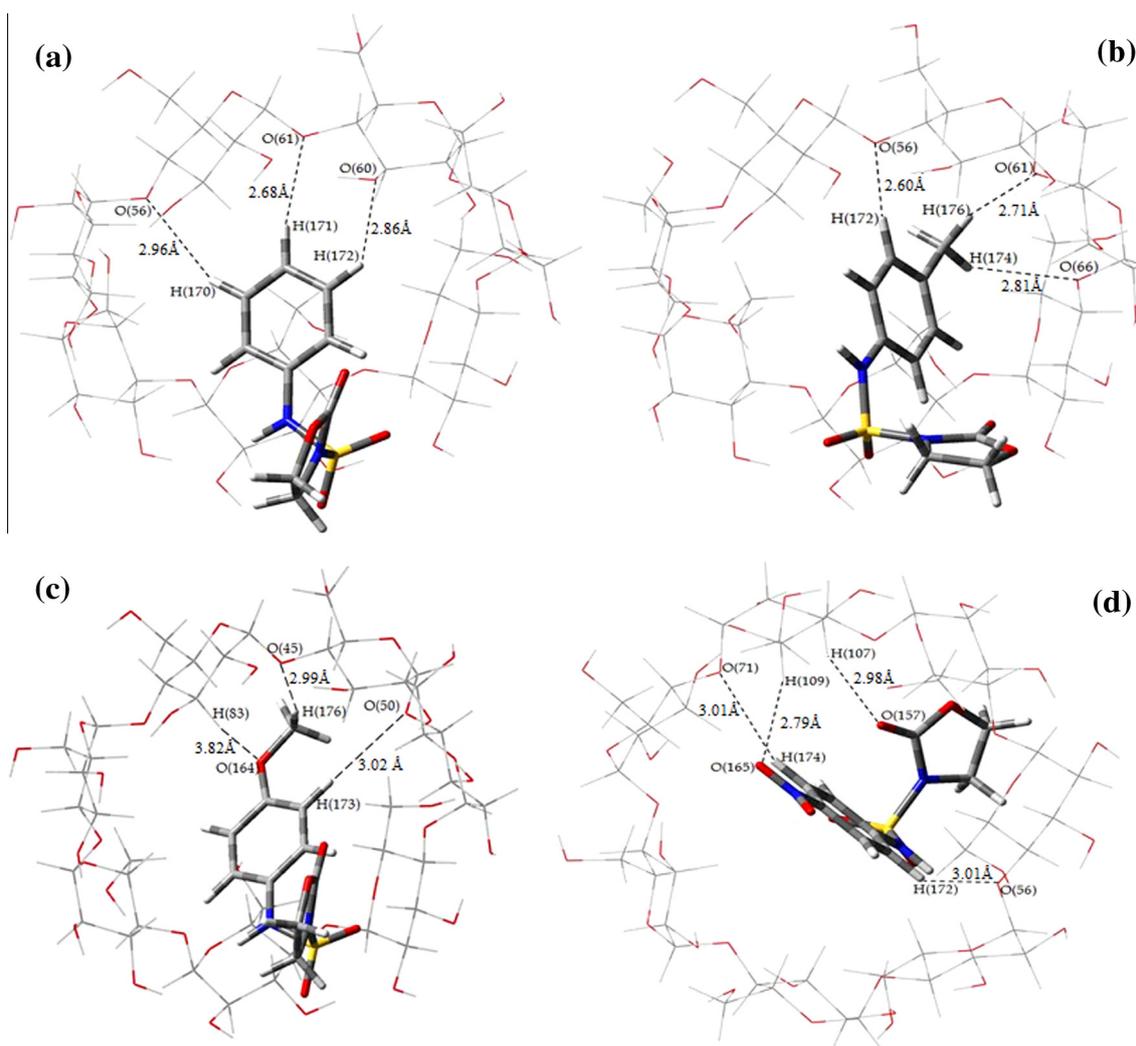


Figure 4. The intermolecular hydrogen bond between β -CD and derivatives; (a) H-bond in **C1**; (b) H-bond in **C2**; (c) H-bond in **C3**; (d) H-bond in **C4**.

method. The inner layer of guests (**1–4**) and the outer layer (β -CD) were treated by the B3LYP/6-31G level DFT theory and PM3 methods, respectively. The total stabilization energies (E^{ONIOM}) and the interaction energies of complexes are shown in Table 3, where the ONIOM results justified the PM3 results, further indicating that inclusion **C3** is the most stable with $E_{\text{interaction}} = -7.94$ kcal/mol.

In the NBO analysis, the stabilization energy ($E^{(2)}$) is used to characterize the interaction between occupied Lewis-type NBO orbitals and formally unoccupied non-Lewis NBO orbitals which act the delocalization trend of electrons from the bonding (BD) or nonbonding orbitals (LP) to the anti-bonding orbitals (BD^*) [28]. So, the stabilization energy ($E^{(2)}$) is also usually used to characterize the hydrogen bond interaction between a lone pair (LP(Y)) of an atom Y, and an anti-bonding orbital ($\text{BD}^*(\text{X}-\text{H})$). The stabilization energies $E^{(2)}$ of four complexes calculated using RB3LYP/6-31G single point methods and the geometric parameters of the established H-bond in the inclusion complexes are shown in Table 4. It was stated that conventional hydrogen bond ($\text{O} \cdots \text{H}-\text{O}$) vary between 1 and 10 kcal/mol, while the weak H-bond namely ($\text{O} \cdots \text{H}-\text{C}$) for which energies are lower than 2 kcal/mol [53]; hence, we can consider the results obtained of H-bond as acceptable by the comparison with the results obtained by the experiment study [5]. Usually, guest compounds are located close to H-5 and H-3 in

the hydrophobic cavity of β -CD. Our results demonstrate that the hydrogen atoms H-5(H109) and H-3(H107) of glucose unite 5 take place in the formation of two H-bond in **C4**: $\text{O}151 \cdots \text{H}107 \cdots \text{C}27$ and $\text{O}165 \cdots \text{H}109 \cdots \text{C}29$; while in **C3** the hydrogen atom H-5 of glucose unite1 establishes one H-bond with O164 of guest (Figure 4). Furthermore, the glucosidic oxygen of β -CD establishes H-bond with the hydrogen atoms of guests; ($\text{O}161 \cdots \text{H}170-\text{C}159-\text{O}161 \cdots \text{H}171-\text{C}160$), ($\text{O}56 \cdots \text{H}172-\text{C}161-\text{O}61 \cdots \text{H}176-\text{C}163$), ($\text{O}45 \cdots \text{H}176-\text{C}165-\text{O}50 \cdots \text{H}173-\text{C}162$) and ($\text{O}56 \cdots \text{H}172-\text{C}159-\text{O}71 \cdots \text{H}174-\text{C}162$) in **C1**, **C2**, **C3** and **C4** respectively. Finally the energies of all of these H-bond are lower than 2 kcal/mol, which means that these H-bond interactions are weak.

4. Conclusion

The geometries of complexes (β -cyclodextrin with N-sulfamoyloxazolidinone derivatives) were studied using PM3, PM6, ONIOM methods and the NBO analysis. The results showed that B orientation of the docking process for each complex is energetically and thermodynamically favorable when the sulfamoyl moiety of each guest is deeply included into the hydrophobic cavity of β -CD, then **C3** is the most stable explained by the most negative values of binding energy E_{bind} and stabilization energy E^{ONIOM} .

The thermodynamic parameters were calculated in vacuum and in aqueous solution. The obtained results indicate that the inclusion complexation is an enthalpy-driven process in vacuum and enthalpy–entropy co-driven in water. Finally, it can be deduced from the results obtained by the NBO analysis that the main interactions are weak hydrogen binding interactions.

Acknowledgments

The authors would like to acknowledge the Algerian Minister of the High Education and Scientific Research and DGRST for supporting this study through projects PNR and CNEPRU.

References

- [1] J. Szejtli, *Chem. Rev.* 98 (1998) 1743.
- [2] S.K. Dordunoo, M. Burt, *Int. J. Pharm.* 133 (1996) 191.
- [3] S.M.O. Lyng, M. Passos, D. Fontana, *Process Biochem.* 40 (2005) 865.
- [4] S. Tommasini, D. Raneri, R. Ficarra, M.L. Calabrò, R. Stancanelli, P. Ficarra, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 35 (2004) 379.
- [5] M. Kadri, R. Djemil, M. Abdaoui, J.-Y. Winun, F. Cautrot, J.-L. Montero, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15 (2005) 889–894.
- [6] B. Tokes, L. Ferencz, P. Buchwald, G. Donath-Nagy, S. Vancea, N. Santa, E.L. Kis, *J. Biochem. Biophys. Methods* 70 (2008) 1276.
- [7] C. Tablet, M. Hillebrand, *Spectrochim. Acta Part A* 70 (2008) 740.
- [8] Z.M. Zhou, X. Li, X.P. Chen, M. Fang, X. Dong, *Talanta* 82 (2010) 775.
- [9] G. Raffaini, F. Ganazzoli, L. Malpezzi, C. Fuganti, G. Fronza, W. Panzeri, A. Hele, *J. Phys. Chem. B* 113 (2009) 9110.
- [10] M.G. Gotsev, P.M. Ivanov, *J. Phys. Chem. B* 113 (2009) 5752.
- [11] K.B. Lipkowitz, C.M. Stoehr, *Chirality* 8 (1996) 341.
- [12] G. Zuchowski, K. Zborowski, J. Bojarski, *Chem. Anal. (Warsaw)* 45 (2000) 767.
- [13] K. Zborowski, G. Zuchowski, *Chirality* 14 (2002) 632.
- [14] N. Issaraseriruk, A. Shitangkoon, T. Aree, *J. Mol. Graph. Model.* 28 (2010) 506.
- [15] A.A. Elbashir, F.E.O. Suliman, B. Saad, *Biomed. Chromatogr.* 24 (2010) 393.
- [16] A.D. Becke, *J. Chem. Phys.* 98 (1993) 5648.
- [17] C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, *Phys. Rev. B* 37 (1988) 785.
- [18] J.H. Shi, K.K. Xiao, Y.Y. Liu, *J. Acta Phys. Chim. Sin.* 25 (2009) 1273.
- [19] M. Nagaraju, G.N. Sastry, *J. Phys. Chem. A* 113 (2009) 9533.
- [20] L. Liu, Q.X. Guo, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 50 (2004) 95.
- [21] F. Maseras, K. Morokuma, *J. Comput. Chem.* 16 (1995) 1170.
- [22] M. Svensson, S. Humbel, R.D.J. Froese, T. Matsubara, S. Sieber, K. Morokuma, *J. Phys. Chem.* 100 (1996) 19357.
- [23] S. Dapprich, I. Komáromi, K.S. Byun, K. Morokuma, M.J. Frisch, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* 461 (462) (1999) 1.
- [24] C.L. Yan, Z.L. Xiu, X.H. Li, H. Teng, C. Hao, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 58 (2007) 337.
- [25] L.F. Wang, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 50 (2009) 392.
- [26] M. Tafazzoli, M. Ghiasi, *Carbohydr. Polym.* 78 (2009) 10.
- [27] J.S. Holt, *J. Mol. Struct.* 965 (2010) 31.
- [28] H.Y. Chen, H.B. Ji, *AIChE J.* 56 (2010) 466.
- [29] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Montgomery, Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J.M. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, Ö. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox, Gaussian, Inc, Wallingford CT, 2009.
- [30] M. Ohashi, K. Kasatani, H. Shinohara, H. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 5824.
- [31] A.E. Reed, L.A. Curtiss, F. Weinhold, *Chem. Rev.* 88 (1988) 899.
- [32] J. Chocholoušová, V. Špirko, P. Hobza, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 6 (2004) 37.
- [33] M.V. Rekharsky, R.N. Goldberg, F.P. Schwarz, Y.B. Tewari, P.D. Ross, Y. Yamashoji, Y. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* 117 (1995) 8830.
- [34] K. Lindner, W. Saenger, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 96 (1978) 694.
- [35] K. Lindner, W. Saenger, *Carbohydr. Res.* 99 (1982) 103.
- [36] J.E.H. Koehler, W. Saenger, W.F. van Gunsteren, *Eur. Biophys. J.* 15 (1987) 211.
- [37] J.E.H. Koehler, W. Saenger, W.F. van Gunsteren, *Eur. Biophys. J.* 16 (1988) 153.
- [38] F. Melani, N. Mulinacci, A. Romani, G. Mazzi, F.F. Vincieri, *Int. J. Pharm.* 166 (1998) 145.
- [39] K. Braesicke, T. Steiner, W. Saenger, E.W. Knapp, *J. Mol. Graph. Model.* 18 (2000) 143.
- [40] F.A. Momany, J.L. Willett, *Carbohydr. Res.* 326 (2000) 210.
- [41] R.G. Winkler, S. Fioravanti, G. Ciccotti, C. Margheritis, M. Villa, *J. Comput. Aided Mol. Des.* 14 (2000) 659.
- [42] E.B. Starikov, K. Bräsicke, E.W. Knapp, W. Saenger, *Chem. Phys. Lett.* 336 (2001) 504.
- [43] L. Lawtrakul, H. Viernstein, P. Wolschann, *Int. J. Pharm.* 256 (2003) 33.
- [44] T. Steiner, G. Koellner, *J. Am. Chem. Soc.* 116 (1994) 5122.
- [45] V. Zabel, W. Saenger, S.A. Mason, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 3664.
- [46] S. Seridi, A. Seridi, M. Berredjem, M. Kadri, *J. Mol. Struct.* 1052 (2013) 8.
- [47] S.K. Xing, C. Zhang, H.Q. Ai, Q. Zhao, Q. Zhang, D.Z. Sun, *J. Mol. Liq.* 146 (2009) 15.
- [48] L. Seridi, A. Boufelfel, *J. Mol. Liq.* 188 (2013) 13.
- [49] Hyperchem, Release 7.51 for windows, Hypercube, Inc., 2002.
- [50] W.L. Jorgensen, J. Chandrasekhar, J.D. Madura, R.W. Impey, M.L. Klein, *J. Chem. Phys.* 79 (1983) 926.
- [51] O. Prasad, L. Sinha, N. Misra, V. Narayan, N. Kumar, J. Pathak, *J. Mol. Struct.: Theochem.* 940 (2010) 82–86.
- [52] P. Politzer, F. Abu-Awwad, *Theor. Chem. Acta* 99 (1998) 83.
- [53] G. Uccello-Barretta et al., *Bioorg. Med. Chem.* 12 (2004) 447.