

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

**Université de 08 MAI 1945- Guelma**  
**Faculté des Sciences et de l'Ingénierie**



## **Mémoire de Magister**

Département de : **Chimie Industrielle**  
Option : **Chimie Biomoléculaire**

Présenté par : **BADI Sonia**

-----

### **ETUDE DE COMPLEXATION DES N-SULFAMOYLOXAZOLIDIN-2-ONES ISSUS DES AMINES AROMATIQUES PAR LA $\beta$ -CYCLODEXTRINE**

-----



Sous la Direction de : **Docteur M. KADRI**

## JURY

MM.

M.ABDAOUI	Professeur	Université de Guelma	Président
R.MERDES	Professeur	Université de Guelma	Examineur
Z.REGUAINIA	M.C	Université de Annaba	Examineur
M.KADRI	M.C	Université de Guelma	Rapporteur

## *Dédicace*

*Je dédie ce travail à*

*Mes très chers parents*

*Toute Ma famille*

*Tous Mes amis*

*Et à tous ceux qui de près ou de loin*

*Ont contribué à la réalisation de ce travail*

## Remerciement

*Ce travail a été réalisé dans le laboratoire de recherche de chimie appliqué LCA et de chimie physique à l'université 08 Mai 1945 de Guelma.*

*J'adresse toute ma gratitude à Monsieur le Dr. Mekki Kadri mon directeur de mémoire dont le savoir, la rigueur et la patience dont ils ont fait preuve quotidienne, m'a permis d'arriver au terme de ce travail.*

*J'adresse à Monsieur le Pr. Mohamed Abadou, le directeur de laboratoire de Chimie appliquée mes remerciement les plus vifs pour m'avoir conseillé et aidé lors de ce travail et pour avoir accepté de présider ce jury.*

*Je remercie vivement Monsieur R. Merdes, Professeur à l'université de Guelma qui a bien voulu consacrer son temps pour juger ce travail.*

*Je suis très honoré par la présence de Monsieur, Z. Reguainia, maître de conférence à l'université de Annaba, pour bien voulu accepter de participer au jury de ma mémoire.*

*Je ne manquerai pas d'adresser mes remerciements à Monsieur A. Nammouchi et à tous mes collègues du laboratoire LCA pour toute leurs aide au long de ce travail.*

## *Liste des Abréviations*

<b>CD</b>	:	Cyclodextrine
<b>β-CD</b>	:	β Cyclodextrine
<b>CENS</b>	:	2-chloroethylnitrososulfamides
<b>CENU</b>	:	2-chloroethylnitrosourées
<b>CGT<sub>ase</sub></b>	:	Cyclodextrine glucosyltransferase
<b>ES-MS</b>	:	electrosprayionisation masspectroscopy
<b>ICS</b>	:	isocyanate de chlorosulfonyl
<b>TEA</b>	:	triéthylamine

## Liste des tableaux

<i>Tableau</i>	<i>Titre</i>	<i>Page</i>
1	<i>Principales caractéristiques physico-chimiques des cyclodextrines naturelle</i>	13
2	<i>Solubilité de les cyclodextrines dans quelques solvants</i>	15
3	<i>Dérivés des cyclodextrines</i>	16
4	<i>Caractéristiques physico-chimiques des N-(N'Aryl)-sulfamoyloxazolidin2-ones</i>	27
5	<i>Caractéristiques physico chimiques des N-(N'-Aryl, N'methyl)-sulfamoyloxazolidin2-ones</i>	29
6	<i>Données spectroscopiques des complexes d'inclusion C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> et de β-CD libre</i>	32
7	<i>Les longueurs d'ondes auxquelles les amplitudes des complexes d'inclusion sont mesurées</i>	39
8	<i>Constantes de stabilités (l.mol<sup>-1</sup>) des complexes C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub> (1:1) à des valeurs de PH variés</i>	40
9	<i>LogP des N-(N'-Aryl, N'-methyl)-sulfamoyloxazolidin2-ones et de leurs complexes d'inclusion</i>	43
10	<i>Préparation des différents volumes molaires</i>	53
11	<i>Préparation des différentes concentrations</i>	54
12	<i>Absorbances utilisés pour calculer log p des composés 1b-6b</i>	54
13	<i>Absorbances utilisés pour calculer log p des complexes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub></i>	55

## Liste des figures

<i>Figure</i>	<i>Titre</i>	<i>Page</i>
1	<i>Premiers dérivés des sulfamides</i>	3
2	<i>Structure de la sulfanilamide</i>	3
3	<i>Différentes types des oxazolidinones</i>	4
4	<i>Formule chimique du Linezolid et Eperzolid</i>	8
5	<i>Formule chimique du AZD2563</i>	8
6	<i>Structures chimiques des CENS et CENU</i>	9
7	<i>N-sulfamoyloxazolidin2-ones issus des amines aromatiques</i>	9
8	<i>structure générales des Cyclodextrines naturelles</i>	10
9	<i>production de cyclodextrine par l'action de l'enzyme CGT sur l'amidon.</i>	11
10	<i>Structure de cyclodextrines avec la conformation des unités glucosidiques</i>	12
11	<i>structure montrent la forme tronconique de la cyclodextrine</i>	12
12	<i>Dimensions des cyclodextrines naturelles</i>	13
13	<i>Solubilités des cyclodextrines dans l'eau</i>	15
14	<i>l'inclusion d'une molécule à l'intérieur de la cavité de la cyclodextrine</i>	18
15	<i>Spectre RMN <sup>1</sup>H du composé 3b</i>	30
16	<i>Spectre de masse du composé 3b</i>	30
17	<i>Spectre IR du composé C<sub>3</sub></i>	33
18	<i>Spectre RMN <sup>1</sup>H du composé C<sub>3</sub></i>	33
19	<i>Spectre RMN <sup>13</sup>C du complexe C<sub>3</sub></i>	34
20	<i>Spectre de masse du composé C<sub>3</sub></i>	34
21	<i>spectres d'absorption du composé 1b en milieu tampon phosphate</i>	35
22	<i>spectres d'absorption du composé 3b en milieu tampon phosphate</i>	36
23	<i>Les spectres dérivatifs du second ordre de 1b</i>	37
24	<i>Les spectres dérivatifs du second ordre du composé 5b</i>	37
25	<i>Détermination de la stœchiométrie des complexes d'inclusion c<sub>1</sub>-c<sub>6</sub></i>	39
26	<i>schéma de la Réaction de complexation entre la β-CD et les N-sulfamoyloxazolidin2-ones</i>	40

## SOMMAIRE

Introduction .....	1
--------------------	---

### Première partie:

#### I- Rappels Bibliographiques

I.1 Les Antibiotiques.....	3
I.2 Les Sulfamides.....	4
I.3 Les oxazolidinones.....	4
I.3.1 Définition.....	4
I.3.2 Synthèse.....	5
I.3.3 Réactivité.....	6
I.3.4 Activité biologique.....	8
I.4. Les N-sulfamoyloxazolidin2-ones.....	9
I.5. Les cyclodextrines .....	10
I.5. 1. Nomenclature.....	10
I.5. 2 Historique .....	11
I.5. 3. Production .....	11
I.5. 4. Structure .....	12
I.5.5.Propriétésphysicochimiques.....	13
I.5. 6.Cyclodextrines Modifiées.....	16
I.6.Les complexes d'inclusion des cyclodextrines.....	17
I.6.1.Mode d'inclusion.....	17
I.6.2. Les forces de stabilité.....	18
I.6.3.Caractéristiques des complexes d'inclusion.....	19
I.6.4. Techniques de complexation.....	21
I.6.5.Facteur important pour la réaction de complexation.....	22
I.6.6.Méthodes d'analyses.....	23
I.6.7.Application des complexes d'inclusion.....	24

### Deuxième Partie

#### II. Résultats et Discussion

II.1.Synthèse et caractérisation .....	25
II.1.1. Les N-(N'Alkyl)-sulfamoyloxazolidin2-ones .....	25
II.1.2.Accès aux N (N'-Alkyl, N'méthyl) sulfamoyloxazolidin2-ones .....	28
II.1.Les complexes d'inclusion des N-sulfamoyloxazolidin2-ones par la $\beta$ -CD à l'état solide.....	31
II.2.Etude en solution des complexes d'inclusion .....	35
II-2-1- Détection de la formation des complexes d'inclusion.....	35
II.2.2.Détermination de la stoechiométrie des complexes d'inclusion.....	39
II-2-1-3-Détermination des constantes de stabilités des Complexes	

d'inclusion à différent PH.....	40
<b>II.3. Mesure de l'hydrosolubilité des N-sulfamoyloxazolidinones et de leur Complexes d'inclusion</b> .....	42
II-3-1 Quelques définitions.....	42
II-3-2 Résultats et Discussion.....	43
<b>CONCLUSION</b> .....	45
<i>Troisième Partie</i>	
<i>PROTOCOLLES EXPERIMENTAUX</i>	
<b>III-1- Préparation des N-sulfamoyloxazolidinones</b> .....	47
<b>III.1.1. Carbamoylation-Sulfamoylation-Cyclisation</b> .....	47
<b>III.1.2. Méthylation</b> .....	48
<b>III-2- Complexation à l'état solide</b> .....	51
<b>III-3- Etude en solution des Complexes d'inclusion</b> .....	53
<b>III-2-1- Détermination de la stoechiométrie des Complexes d'inclusion</b> .....	53
<b>III-2-2- Détermination de la constante de stabilité des Complexes d'inclusion à différent PH</b> .....	53
<b>III.4. Détermination de coefficient de partage (Octanol/Eau)</b> .....	54
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	56

# INTRODUCTION

## Introduction

Les laboratoires de synthèse organique des biomolécules se sont orientés ces dernières années vers la préparation des substances ayant deux différents pharmacophores. Le but escompté est manifestement l'amélioration de l'activité biologique et l'élargissement du spectre d'action des biomolécules, nécessité oblige. Entre autres, les N-sulfamoyloxazolidin2-ones en fait partie de cette nouvelle génération de composés.

La présence concomitante d'un motif anciennement connu *sulfamoyl* et d'un motif très récent *oxazolidin2-one* dans une même molécule pourrait contribuer de manière significative dans l'amélioration de son activité antibactérienne.

Malheureusement, ces composés à l'instar de nombreuses biomolécules ont une solubilité restreinte, ce limiterait leur biodisponibilité et leur transport à travers les membranes biologiques.

Pour contourner ce problème, nous nous sommes proposés d'étudier la possibilité de l'incorporation, fût-elle partielle, de ces molécules dans des cavités d'espèces macromoléculaires. Il s'agit de l'étude de la complexation des N-sulfamoyloxazolidin2-ones par la fameuse macromolécule la  $\beta$ -cyclodextrine

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

- ❖ Synthèse et caractérisation d'une série de N-sulfamoyloxazolidin2-ones issus des amines aromatiques.
- ❖ Synthèse et caractérisation des complexes d'inclusion correspondants
- ❖ Détermination de la stoechiométrie et des constantes de stabilité des complexes en solution aqueuse
- ❖ Détermination des coefficients de partage (octanol/eau) des N-sulfamoyloxazolidin2-ones et de leurs complexes

A l'état solide, les complexes de stoechiométrie 1:1 ont été caractérisés par différentes techniques (IR, RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  et ES-MS). Parmi ces méthodes utilisées, la technique de l'électron Spray-Mass Spectroscopy mérite une attention particulière.

Les études en solution ont été réalisées par spectrophotométrie UV-Vis classique et spectrophotométrie dérivative seconde dérivée. Cette dernière variante permet d'obtenir une

meilleure visualisation de la complexation et s'avère plus adaptée aux calculs des équilibres chimiques.

Pour cerner au mieux la nature de l'espèce de la molécule N-sulfamoyloxazolidinone incluse dans la cavité intramoléculaire de la  $\beta$ -CD, nous avons étendu notre étude à divers pH : 1 ; 4,3 ; 7,4 ; 8,0 et 11.

Indéniablement, en plus du solvant, ce sont les propriétés de la molécule invitée (N-sulfamoyloxazolidinone) qui détermine le degré d'inclusion ou plus exactement la force d'interaction. Ceci nous a incité à utiliser dans ce travail des molécules possédant des propriétés différentes, à savoir, la polarité, l'hydrophobicité, la capacité de formation des liaisons hydrogène.

Le mémoire est divisé en deux parties.

- ❖ La première partie comportera:
  - ✓ Un aperçu général la synthèse, la réactivité et l'activité biologique des sulfamides et des oxazolidinones.
  - ✓ Généralités sur les cyclodextrines et leurs complexes d'inclusion.
  
- ❖ La deuxième est consacré aux résultats et discussion sur :
  - ✓ La synthèse et la caractérisation des N-sulfamoyloxazolidinones issus des amines aromatiques.
  - ✓ la synthèse des complexes d'inclusion, leurs caractérisations, l'étude en solution comportant les visualisations spectrophotométriques , la détermination des stoechiométries des complexes et des constantes de stabilité dans divers pH, et finalement la mesure des coefficients de partition ( octanol /eau) pour les composés et leurs complexes.
  - ✓ Le troisième chapitre rassemble les protocoles expérimentaux.

*PREMIERE PARTIE.*

*Rappels Bibliographiques*

## I. Rappels bibliographiques

### I.1. Les Antibiotiques:

Les antibiotiques sont des substances produites par des micro-organismes ayant le pouvoir d'inhiber et même de détruire les bactéries et autres micro-organismes.

Au laboratoire ils peuvent être obtenus par synthèse ou semi synthèse.

### I.2. Les sulfamides:

Les sulfamides sont des substances présentant le motif (HN-SO<sub>2</sub>-NH). La découverte des propriétés anti-bactériennes date de 1935. Parmi les premiers dérivés qui furent utilisés dès l'avènement de cette thérapeutique, on peut citer le Prontosil et le Rubiazol qui sont des matières colorantes azoïques (figure1)

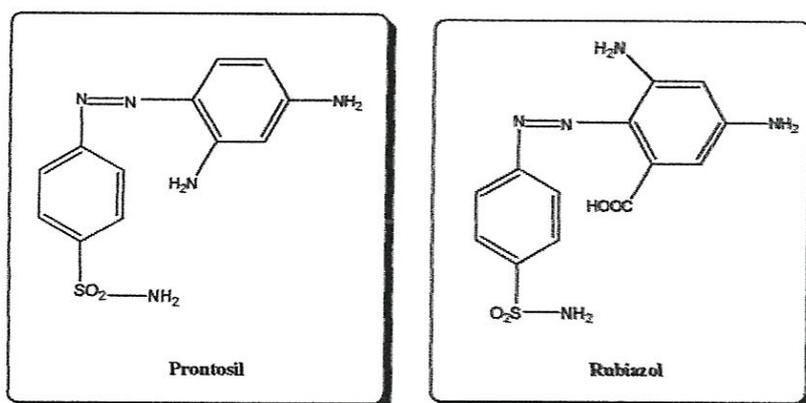


Figure 1 : Premiers dérivés des sulfamides

Dans les trente années antérieures, la sulfanilamide et ses dérivés ont été synthétisés. Partant principalement des substitutions en position N<sub>1</sub>, plus de trente dérivés sont utilisés dans le traitement des maladies infectieuses. Certains de ces dérivés ont la propriété de stimuler la production d'insuline par le pancréas et sont utilisés dans le traitement du diabète (sulfamides hypo glycemiants).

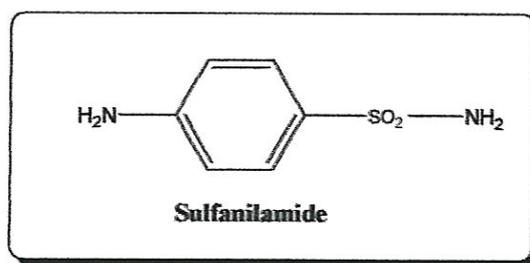


Figure2: Structure de la sulfanilamide

Les sulfamides présentant une activité antibactérienne importante mais leur index thérapeutique est limité ce qui limitera leur utilisation <sup>[2]</sup>. Ils ont un large spectre d'activité antibactérienne plus ou moins étendue contre:

- Coques à Gram (+): Staphylocoques, Streptocoques.
- Coques à Gram (-): Gonocoques, méningocoques.
- Bacilles à Gram (+) : Bacilles diphtériques.
- Bacilles à Gram (-):Entérobactéries.

Leur action sur les microbes s'explique dans tous ces cas par un processus identique ; ce sont des inhibiteurs de synthèse de l'acide para aminobenzoïque, cet acide étant une sorte de vitamine nécessaire aux microbes.

### 1.3. Les oxazolidinones:

#### 1.3.1. Définition:

Les oxazolidinones sont des hétérocycles à cinq chaînons possédant deux hétéro atomes qui sont l'oxygène et l'azote.

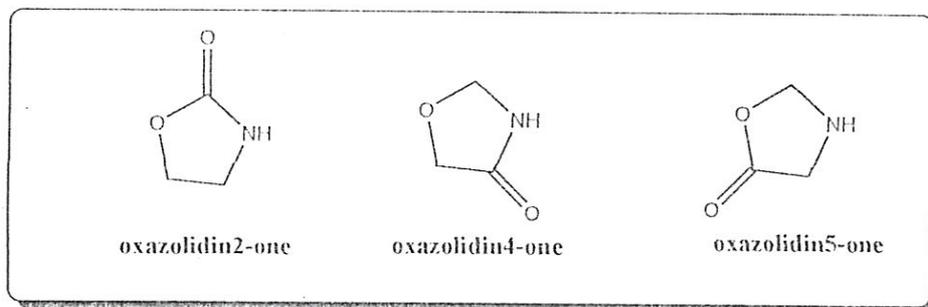


Figure3 : Différentes types des oxazolidinones

Les oxazolidinones sont une nouvelle classe d'antibiotiques découvertes par Dupont en 1980. Leur synthèse se développe sans cesse, et fait à présent l'objet de nombreux travaux scientifiques notamment après commercialisation de certaines de leurs biomolécules<sup>[3,4]</sup>

En chimie organique, Les oxazolidinones sont largement utilisées comme auxiliaires chirales(oxazolidinones d'Evans) dans certaines réactions en synthèse organique asymétrique.<sup>[5]</sup> Elles également des intermédiaires réactionnels dans la synthèse des acides aminés.

### 1.3.2. Synthèse :

Parmi les trois types des oxazolidinones, les oxazolidin2-ones sont les plus intéressantes et les plus utilisables, il serait alors utile de citer les plus importantes méthodes de leur synthèse:

#### 1.3.2.1. Par cyclisation intramoléculaire:

Les oxazolidin2-ones sont facilement formées par cyclisation intramoléculaire de la  $\beta$ -aminochloroformate en milieu basique.

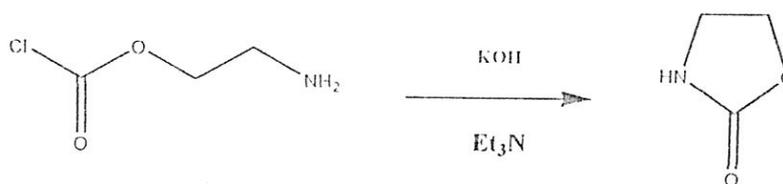


Schéma 1

#### 1.3.2.2. Synthèse à partir de l'urée:

La condensation de l'urée avec un aminoalcool suivi d'une cyclisation intramoléculaire peut donner les oxazolidin2-ones

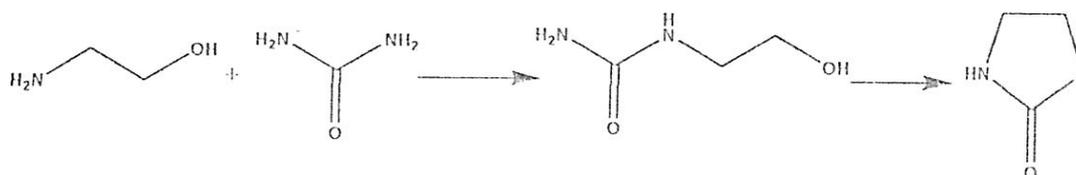


Schéma2

### I.3.2.3. Synthèse à partir d'un composé $\alpha$ -aminoacide:

Les oxazolidin-2-ones chirales peuvent être préparées par la réduction d'un acide aminé suivie d'une réaction de condensation en milieu basique.

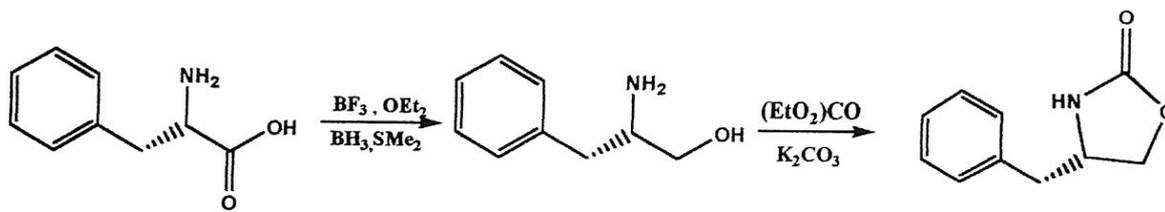


Schéma 3

### I.3.3. Réactivité:

Les oxazolidinones sont des auxiliaires de base utilisées dans les transformations chimiques et en particulier en synthèse asymétrique. Leur réactivité est due principalement à la N- fonctionnalité qui est la clé des différentes transformations synthétiques.

#### L3.3.1. Réaction d'acylation:

La réaction de condensation avec le chlorure de propionyle en présence du n-butyl de lithium conduit facilement aux N-acyloxazolidines

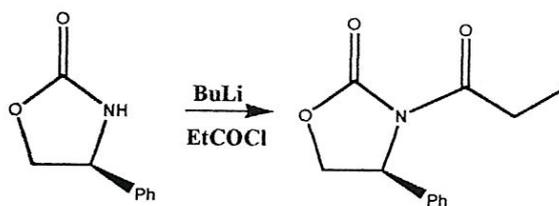


Schéma 4

### 1.3.3.2. Réaction de condensation:

Les Bis-oxazolidines sont des composés formés de deux hétérocycles oxazolidin-2-ones liés par un groupement sulfonyle ( $\text{SO}_2$ ). Leur préparation peut être réalisée par une réaction de carbamoylation de l'isocyanate de chlorosulfonyle suivie d'une N-sulfamoylation de l'oxazolidinone.

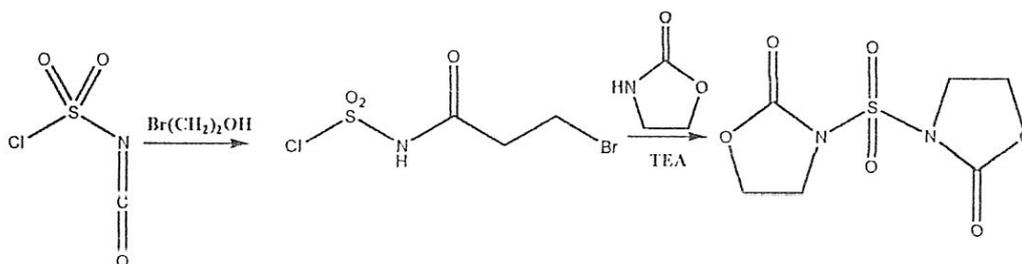


Schéma 5

### 1.3.3.3. Réaction d'ouverture:

La réaction d'ouverture se fait dans un milieu très basique en la présence d'une base hydroxylé ou d'une résine anionique (Dowex 1x8-100)

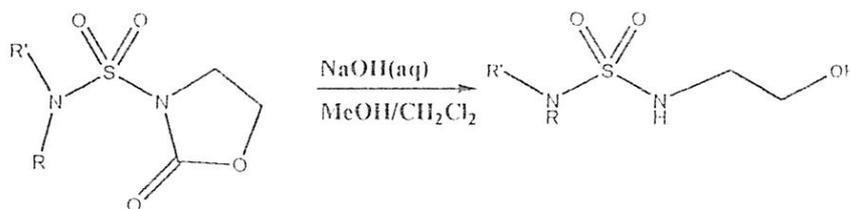


Schéma 6

### 1.3.4. Activité biologique:

Les oxazolidinones sont des agents antibactériens agissant contre un large spectre de bactéries Gram-positifs et Gram-négatifs en inhibant la synthèse de la protéine à l'origine.

Les premières oxazolidinones commercialisées sont connues sous les noms de Linezolid et Eperzolid dont les formules sont présentées sur la figure 4 :

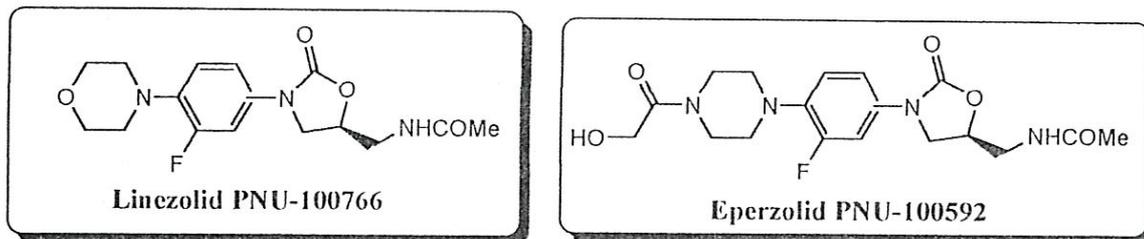


Figure 4 : Formule chimique du Linezolid et Eperzolid

Ces composés présente un bon index thérapeutique contre plusieurs agents pathogènes humains et devenus un outil puissant dans le traitement des infections causées par ces micro-organismes.<sup>[6,7]</sup>

Pas plus tard que cette année 2004, un nouveau composé dérivé de la linezolid, AZD2563<sup>[8]</sup> a été synthétisé ; il présente une activité biologique meilleure que son prédécesseur et il semble même qu'il va le remplacer.

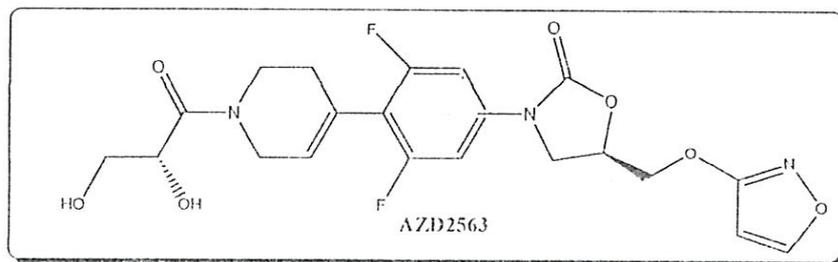


Figure 5 : Formule chimique du AZD2563

#### I.4. Les N-sulfamoyloxazolidin2-ones:

Les propriétés physico-chimiques d'une molécule sont intimement liées à sa structure. Parmi ces propriétés l'activité biologique occupe un rôle très important<sup>[9]</sup>

Dans les laboratoires de recherche, il y a actuellement une grande tendance consistant à combiner deux pharmacophores dans une même biomolécule. Il semble que les activités biologiques des molécules 'mixtes' obtenues sont nettement améliorées.

Les résultats encourageants des nombreux travaux scientifiques relatifs à ce thème, nous ont incités à s'intéresser aux N-sulfamoyloxazolidin2-ones, combinaison des motifs sulfamide et oxazolidin2-ones.

Déjà les premières études préliminaires menées sur les N-sulfamoyloxazolidin2-ones montrent que ces composés possèdent une activité antibactérienne contre les Gram-positifs (Staphylocoques aureurs).

Les N-sulfamoyloxazolidin2-ones sont également des composés intéressants en synthèse organique, dans le sens qu'ils sont des intermédiaires réactionnels des 2-Chloroéthylnitrososulfamides (CENS), ceux-ci sont des analogues des 2-chloroéthylnitrosourées (CENU) agents antimittotiques utilisés en chimiothérapie antumorale<sup>[10,11]</sup>

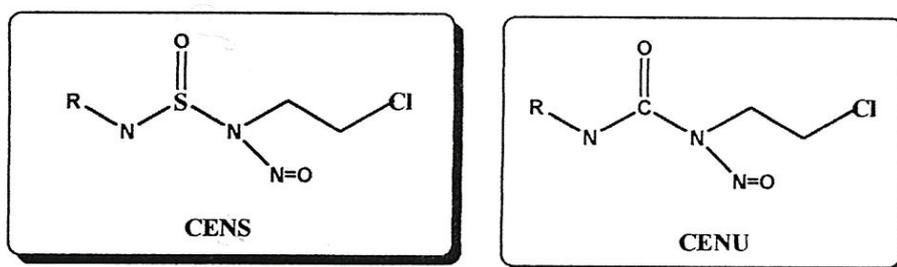


Figure6: Structures chimiques des CENS et CENU

Les N-sulfamoyloxazolidin2-ones qui font l'objet de notre travail sont :

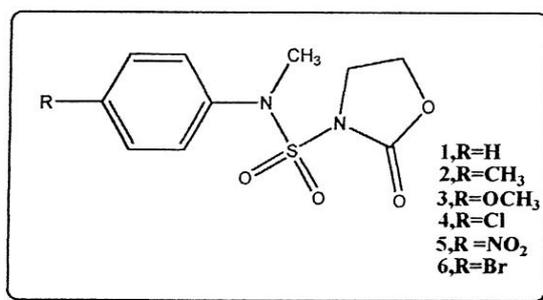


Figure7: N-sulfamoyloxazolidin2-ones issus des amines aromatiques

### 1.5. Les cyclodextrines:

Les cyclodextrines sont des oligosaccharides cycliques comportant pour les formes les plus abondantes 6,7 ou 8 unités D-glucopyranosique. Elles sont obtenues par hydrolyse enzymatique de l'amidon. Ces molécules solubles dans l'eau présentant la particularité de comporter une cavité relativement hydrophobe susceptible d'héberger des composés insolubles dans l'eau et ainsi de les solubiliser en milieu aqueux. Des énormes études expérimentales et théoriques sur les cyclodextrines et leurs complexes d'inclusion ont fait l'objet des plusieurs travaux réalisés ces dernières années. <sup>[11]</sup>

#### 1.5.1. Nomenclature:

De nombreuses nomenclatures différentes sont utilisées pour désigner la cyclodextrine. Ainsi la cyclodextrine est appelée "cellulosine", "dextrines de Schardinger" dans les premiers publications traitant des cyclodextrines. Elle peut aussi se nommer "cyclo amylose", ou bien encore "cycloglucane". En fait le non "cyclodextrine" reste le plus connu et le plus abondant. Des lettres grecques ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) précédant l'abréviation CD, indique le nombre d'unités glucose entrant dans la composition du cycle selon qu'elles comportent respectivement 6,7 ou 8 unités glucose par cycle (la figure 8).

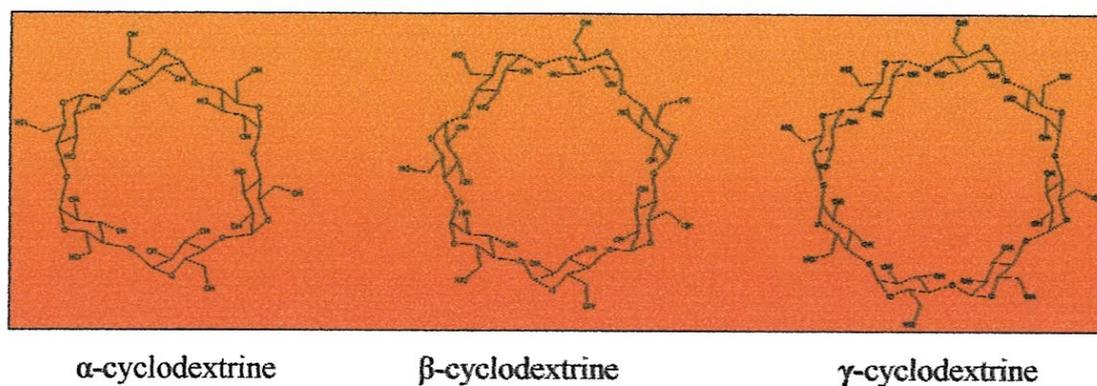


Figure8: Structure générales des Cyclodextrines naturelles

### I.5.2. Historique:

Les cyclodextrines ont été isolées pour la première fois par Villiers en 1891. En 1903 Schardinger a caractérisé les cyclodextrines en tant que oligosaccharides cycliques. En 1938 Freudenberg a constaté que les cyclodextrines sont construites à partir d'unités de D-glucose liées entre elle par des liaisons glucosidique  $\alpha(1\rightarrow4)$ . La capacité des cyclodextrines à former des complexes d'inclusion a été mise en évidence en 1950. [12,13]

### I.5.3. Production:

Les cyclodextrines ont été obtenues par dégradation enzymatique de l'amidon par l'action d'un type particulier d'une amylase connue sous le nom de cyclodextrine-glycosyltransférase (CGT) et qui a été isolée pour la première fois à partir de cristaux recueillis sur une culture de bacilles macérant. [14]

Par l'action de l'enzyme CGT un ou plusieurs cycles de l'hélice de l'amidon sont hydrolysés et liés entre eux, de ce fait des oligosaccharides ont été produits. Comme cet enzyme n'est pas spécifique une famille de macrocycles avec différents nombres des unités de glucose. La figure 9 indique le schéma de production de cyclodextrine par l'action de l'enzyme CGT sur l'hélice de l'amidon.

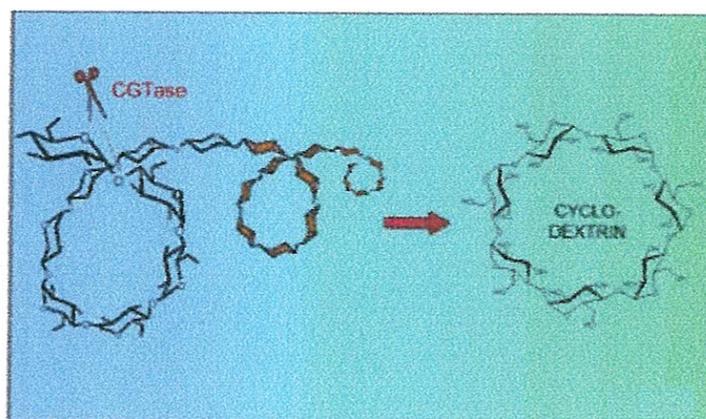
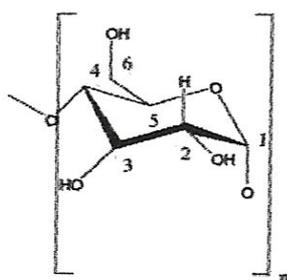


Figure9: production de cyclodextrine par l'action de l'enzyme CGT sur l'amidon.

### I.5.4. Structure:

Toutes les unités de glycopyranose prennent la configuration chaise. En C-2 et C-3 les groupements hydroxyles sont des alcools secondaires par contre en position C-6 l'hydroxyle est celui d'un alcool primaire (figure10).



$n = 6$  pour l'  $\alpha$ -cyclodextrine

$n = 7$  pour le  $\beta$ -cyclodextrine.

$n = 8$  pour le  $\gamma$ -cyclodextrine.

Figure10: Structure de cyclodextrines avec la numération et la conformation des unités glucosidiques

La structure 3D des cyclodextrines représente la molécule comme un tronc conique, avec une cavité centrale (figure11). Les groupements hydroxyles secondaires sont situés sur la partie la plus large de cône, les groupements hydroxyles primaires sont situés sur l'extrémité la plus étroite. Et sur l'équateur du cône se trouvent les oxygènes interglucosidiques qui sont dirigés vers l'intérieur de la cavité. Les hydrogènes liés aux carbones C-1, C-2 et C-4 sont dirigés vers l'extérieur de la cavité tandis que les hydrogènes liés à la carbones C-3 et le carbone C-5 sont orientés vers l'intérieur. [15,16]

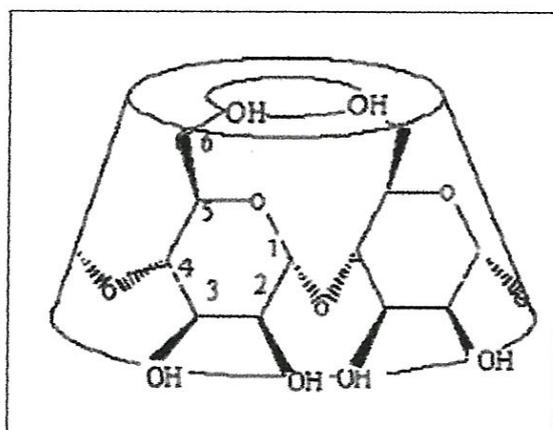


Figure 11: Structure montrant la forme tronconique de la cyclodextrine

**I.5.5. Propriétés physico-chimiques:**

Les cyclodextrines ont des propriétés physico-chimiques variables (tableau 1). La plus petite est l'  $\alpha$ -cyclodextrine. La  $\gamma$ -cyclodextrine possède la plus grande cavité. La  $\beta$ -cyclodextrine est utilisée dans la majorité des formulations pharmacologiques (117)

La figure 12 montre les dimensions des trois cyclodextrines naturelles. Les différents diamètres des cavités reflètent différents nombres de molécules de glucose dans le cercle de la cyclodextrine. Les mesures sont obtenues par les données cristallographiques de rayon X.

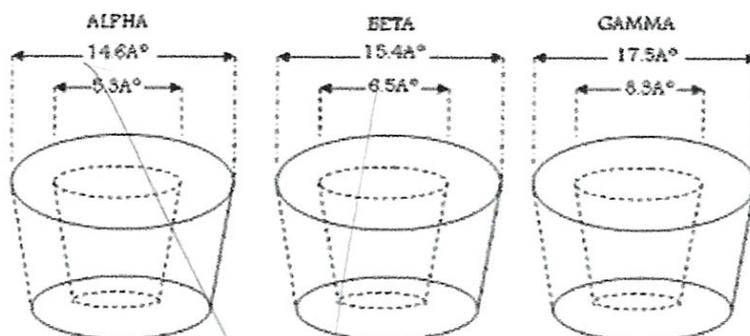


Figure 12 : Dimensions des cyclodextrines naturelles.

Tableau 1 : Principales caractéristiques physico-chimique des cyclodextrines naturelles.

	$\alpha$ -CD	$\beta$ -CD	$\gamma$ -CD
Masse Molaire, g/mol	972	1135	1297
Nombre d'unités glucosidiques	6	7	8
Formule brute	$C_{36}H_{60}O_{30}$	$C_{42}H_{70}O_{35}$	$C_{48}H_{80}O_{40}$
Solubilité aqueuse, g/100ml	14.5	1.85	23.25
pKa, à 25°C	12.332	12.202	12.081
Température de fusion, °C	250-260	255-265	240-245
$V_0$ Volume de la cavité,	174	262	247
Nombre de molécules d'eau dans la cavité	6	11	17

**1.5.5.1. L'Amphiphilie:**

Les cyclodextrines sont amphiphiles et possèdent donc deux zones de polarités différentes :

- ✓ une zone hydrophile, c'est l'extérieur de la cavité et les extrémités. Cette zone est polaire à cause de l'existence des groupements hydroxyles, ce qui favorise la solubilité dans les solvants polaires.
- ✓ Une zone hydrophobe, c'est l'intérieur de la cavité. Elle est moins polaire et plus hydrophobe. Cette zone présente la surface de contact avec la molécule invitée.

C'est ce caractère amphiphile qui donne aux cyclodextrines leur propriété la plus importante de la formation des complexes d'inclusion. La cavité hydrophobe crée un environnement hydrophobe dans lequel les molécules hydrophobes, peuvent être incluses partiellement ou entièrement. (118) →  $\gamma$ .

*Ala température ambiante est pas de dix fois moins soluble dans l'eau que  $\alpha$  ou  $\gamma$ -CD*

**1.5.5.2. La solubilité dans l'eau :**

La  $\beta$ -CD est la moins soluble parmi les trois cyclodextrines naturelles, seulement 1.5g/100ml à la température ambiante en comparaison avec 14.5g / 100 ml pour l' $\alpha$ -CD et 23.2 g / 100 ml pour la  $\gamma$ -CD, à cause de l'orientation et le nombre de liaisons hydrogènes entre les groupements hydroxyles dans chacune des cyclodextrines,

La molécule de la  $\beta$ -cyclodextrine ayant une symétrie d'axe 7 et donc les groupement hydroxyles liés aux atomes de carbone C-2 et C-3 des unités de glucoses adjacents sont orientés de sorte qu'elle peuvent interagir très fortement entre eux et faiblement avec les molécules d'eau, alors que dans l' $\alpha$  et la  $\gamma$  cyclodextrine les groupements hydroxyles sont positionnés de sorte que l'interaction entre eux sera plus faible et peuvent donc interagir facilement avec les molécules d'eau. (119-21)

L'élévation de la température augmente considérablement la solubilité des cyclodextrines. La figure 13 présente la courbe de la variation de la solubilité des cyclodextrines avec la température.

*Les équations mathématique correspondante sont les suivants: (fichier)  $\eta$  osmotic I → Fig 5.*

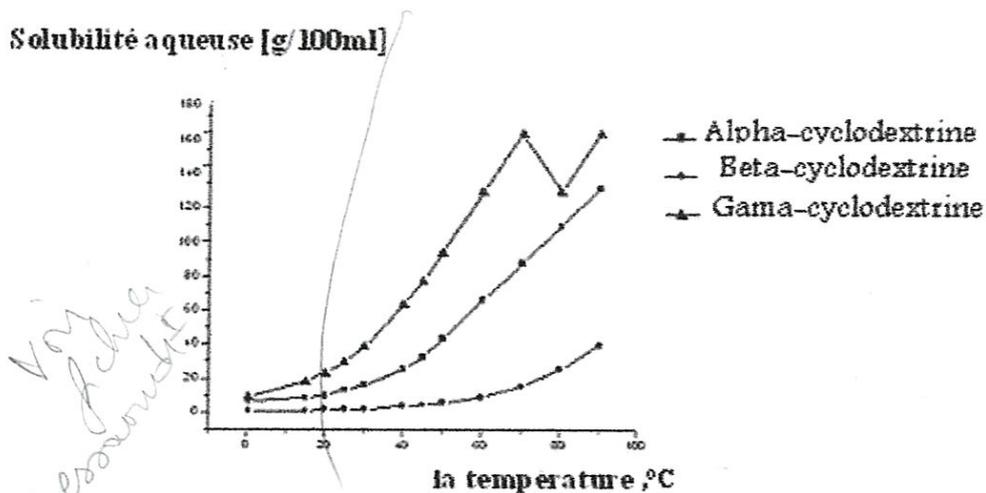


Figure13: Solubilités des cyclodextrines naturelles dans l'eau

### I.5.5.3. La solubilité dans les solvants organiques:

En général les cyclodextrines sont insolubles dans la majorité des solvants organiques. Cependant, elles sont solubles dans quelques solvants polaires et aprotiques. Le tableau 2<sup>F.2</sup> montre la solubilité des cyclodextrines dans quelques solvants.

Tableau 2<sup>I</sup>: Solubilité en g/100ml (25°C) des cyclodextrines dans quelques solvants:

	$\alpha$ -CD		$\beta$ -CD		$\gamma$ -CD	
	50/50	0/100	50/50	0/100	50/50	0/100
Eau/solvant	50/50	0/100	50/50	0/100	50/50	0/100
Méthanol	1.2	<0.1	0.3	<0.1	2.8	<0.1
Ethanol	0.9	<0.1	1.3	<0.1	2.1	<0.1
Propanol	0.8	<0.1	1.1	<0.1	0.7	<0.1
Isopropanol	4.7	<0.1	2.6	<0.1	0.6	<0.1
Acétone	1.9	<0.1	0.3	<0.1	0.5	<0.1

### I.5.6. cyclodextrines Modifiés:

L'utilisation de la  $\beta$ -cyclodextrine comme un agent solubilisateur est souvent limité à cause de leur faible solubilité dans les solutions aqueuses.

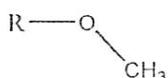
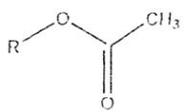
La synthèse de dérivés de cyclodextrines est également un élément incontestable de l'amélioration de leurs propriétés. Ultérieurement on peut modifier chimiquement les cyclodextrines pour optimiser les interactions entre la molécule incluse et la cyclodextrine, pour augmenter la solubilité dans l'eau. [22,23]

Les cyclodextrines peuvent être modifiées par différentes procédures:

- ✓ Substitution d'un ou plusieurs atomes d'hydrogène des groupement hydroxyles primaires et/ou secondaire des unités glucosidiques (ester, éther, glucosyl-cyclodextrines,...).
- ✓ Substitution d'un ou plusieurs groupements hydroxyles primaires et/ou secondaire des unités glucosidiques.
- ✓ Elimination des atomes d'hydrogènes du groupement C<sub>5</sub>- CH<sub>2</sub>OH (C<sub>5</sub>COOH).
- ✓ Coupure d'une ou plusieurs liaisons C2 - C3 des unités glucosidiques.

Le tableau 3 donne quelques dérivés des cyclodextrines avec leurs caractères spéciaux par rapport aux cyclodextrines non modifiées.

Tableau3: Dérivés des cyclodextrines

Dérivé	substituant	Caractère spécial
Méthyle-cyclodextrine (Me-CD)		plus hydrophobe
Acétyl-cyclodextrine(Ac-CD)		biologiquement active
Hydroxypropyl-cyclodextrine(HP-CD)		moins toxique, Lipophile

## **I.6. les complexes d'inclusion des cyclodextrines:**

L'intérêt majeur des cyclodextrines est l'encapsulation moléculaire des molécules lipophiles. En effet les complexes d'inclusion modifient les propriétés des molécules invitées, notamment l'amélioration de la solubilité apparente, la stabilité et la biodisponibilité de la substance invitée et la modification de leur pharmacocinétique. [24]

### **I.6.1.Mode d'inclusion:**

Tout est basé sur un équilibre dans la solution, les molécules préfèrent toujours le milieu le plus favorable. En solution aqueuse la cavité légèrement apolaire est occupée par des molécules d'eau, énergétiquement défavorisée et peuvent donc être rapidement substituées par des molécules invitées moins polaires que l'eau. [25-27]

On peut séparer la formation d'un complexe en plusieurs étapes.

1. Approche de l'invité vers la cyclodextrine.
2. Rupture de la structure de l'eau à l'intérieur de la CD et éviction de certaines de ces molécules.
3. Rupture de la structure de l'eau autour de la molécule invitée, et transport de molécules d'eau vers la solution.
4. Interaction de certains groupements de la molécule invitée avec l'extérieur ou l'intérieur de la CD.
5. Eventuellement, création de liaisons hydrogène entre l'invité et la CD.
6. Reconstitution de la structure de l'eau autour des parties exposées de l'invité après l'inclusion.

La figure 14 schématise l'inclusion d'une molécule à l'intérieur de la cavité de la cyclodextrine.

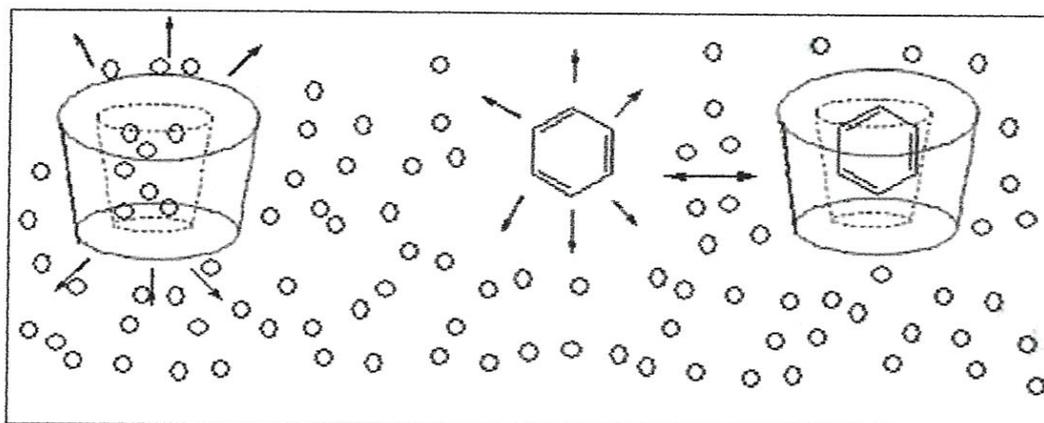


Figure14: L'inclusion d'une molécule à l'intérieur de la cavité de la cyclodextrine

### I.6. 2. Les forces de stabilité:

La formation des complexes d'inclusion dépend de plusieurs facteurs: Les propriétés de la molécule invitée (taille, forme, polarité ...), les propriétés de la molécule hôte (solubilité, diamètre de la cavité), les propriétés du solvant (polarité, pH). [28-30]

La nature des forces de liaison entre la molécule invitée et la molécule hôte est encore controversée. Le processus d'inclusion est gouverné par une interaction énergétique qui met en jeu d'autres forces intermoléculaires:

Les forces mises en jeu sont :

- ✓ Les interactions de Van der Waals entre la molécule hôte et la  $\beta$ CD, qui incluent les interaction induites dipôle - dipôle, et les forces de dispersion de London.
- ✓ La Liaison d'hydrogènes entre l'invitée et la  $\beta$ CD. Il se manifeste des forces d'attraction entre l'hydrogène et l'atome électronégative, qui provoquent une inclusion de l'invitée à l'intérieur de la cavité de la cyclodextrine.
- ✓ Relargage des molécules d'eau de haute énergie lors de l'inclusion : Les molécules d'eau présentes à l'origine dans la cavité, ne peuvent former autant de liaison hydrogène que dans la solution, elles sont donc dans un état d'énergie supérieure. Leur remplacement dans la cavité par l'invité provoque donc une augmentation de l'enthalpie du système.
- ✓ Relargage d'énergie par le cycle de la cyclodextrine. On passe d'une conformation de haute énergie du complexe  $\beta$ CD - Eau à une conformation  $\beta$ CD - invité de moindre énergie.

### **I.6.3. Caractéristiques des complexes d'inclusion:**

La complexation d'une molécule invitée S par la  $\beta$ CD peut être schématiquement représentée comme suit :



Cette réaction de complexation se caractérise par la stoechiométrie et la valeur de la constante de stabilité.

#### **I.6.3.1. stoechiométrie:**

Selon les propriétés des molécules invitées (taille, encombrement stérique, polarité, propriétés hydrophobes) différentes stoechiométries invitées :  $\beta$ CD ont été observées. Le cas le plus fréquent est une stoechiométrie  $\beta$ CD (host) : molécule invitée (guest) 1:1, il existe cependant des stoechiométrie 1:2, 2:1 et 2:2 et parfois même des associations plus compliqués. <sup>[31-33]</sup>

Les méthodes les plus utilisées pour la détermination de la stoechiométrie des complexes d'inclusion des cyclodextrines sont, la méthode des rapports molaires et la méthode de variation continues (méthode de Djob).

La première méthode exprime l'absorbance maximale en fonction des rapports des concentrations de l'invité et la cyclodextrine. La deuxième méthode exprime l'absorbance maximale en fonction des fractions molaires de l'invité. <sup>[34-35]</sup>

#### **I.6.3.2. constante de formation:**

Toutes les propriétés des complexes d'inclusion, dépendent de la constante de formation du complexe, notamment la solubilité et la stabilité du complexe obtenu.

Un complexe d'inclusion est toujours en équilibre avec les composés libres en solution. L'état d'équilibre d'un complexe de stoechiométrie 1:1 est donc du type:



Cet équilibre est caractérisé par une constante d'équilibre appelée constante de formation. Plus sa valeur est élevée plus le complexe correspondant est stable.



Cet équilibre est caractérisé par une constante d'équilibre appelée constante de formation. Plus sa valeur est élevée plus le complexe correspondant est stable.

$$K = \frac{[\beta\text{CD}] \cdot [\text{S}]}{[\beta\text{CD} - \text{S}]}$$

La constante de stabilité du complexe est dépendante de la température de la nature de la molécule invitée, de la nature du solvant et toute variation affectant le milieu réactionnel.

Ces constantes sont fréquemment mesurées par différentes méthodes, principalement :

**a. Méthode de Benesi-Hildebrand:**

C'est la méthode la plus répandue pour la détermination de la constante de stabilité des complexes. En exprimant le rapport de concentration de l'invité (S) et l'absorbance maximale en fonction de l'inverse de la concentration de la cyclodextrine, déduit la valeur de la constante de stabilité.

$$\frac{[\text{S}]}{\text{Abs}} = \frac{1}{K \cdot \epsilon} \cdot \frac{1}{[\beta\text{CD}]} + \frac{1}{\epsilon}$$

Où :

$\epsilon$  : Coefficient d'extinction molaire du complexe.

Abs: l'absorbance du complexe.

**b. Méthode de Scott :**

Cette méthode à la même principe que celui de la méthode de Benesi-Hildebrand, mais ici on extrapole à une dilution infinie. On utilise alors l'expression:

$$\frac{[\text{S}] \cdot [\beta\text{CD}]}{d} = \frac{1}{K \cdot \epsilon} + \frac{[\beta\text{CD}]}{\epsilon}$$

d : la différence entre l'absorbance de la molécule invitée due à la présence de la  $\beta\text{CD}$ .

**c. Autres méthodes**

On trouve également dans la littérature, d'autres méthodes de détermination des constantes de stabilité, en l'occurrence,

La méthode de Foster

$$\frac{Abs}{[S]} = K.Abs + K.\varepsilon.[\beta CD]$$

Et celle de Rose-Drago

$$\frac{[\beta CD]}{Abs} = \frac{1}{\varepsilon.([S] + [\beta CD])} + \frac{1}{K.\varepsilon}$$

**I.6.4. Techniques de complexation:**

Il existe plusieurs méthodes pour la préparation des complexes d'inclusion. Parmi ces méthodes on peut citer:

**I.6.4.1. Complexation par la co-précipitation:**

Cette méthode est la plus utilisée dans les laboratoires. La cyclodextrine est dissoute dans une quantité d'eau et l'invité est ajouté pendant l'agitation de la solution de la cyclodextrine. La concentration de la cyclodextrine peut être plus élevée que l'invité d'à peu près 20%. La solution de la cyclodextrine et l'invité doit être refroidie pendant l'agitation avant que le précipité soit formé. Le précipité doit être lavé par une quantité d'eau ou un autre solvant miscible avec l'eau comme le méthanol ou l'éthanol. L'inconvénient majeur de cette méthode est l'utilisation des grands volumes d'eau à cause de la solubilité limitée la  $\beta$ -cyclodextrine.

**I.6.4.2. Complexation en suspension:**

Seulement une faible quantité d'eau est ajoutée à la cyclodextrine pour former une suspension. La substance invitée est dissoute dans une quantité de solvant et ajoutée à la suspension de la cyclodextrine. Le complexe résultant peut être séché directement ou lavé avec une petite quantité d'eau et rassemblé par filtration ou centrifugation. La suspension formée est séchée formant une masse dure ou bien une poudre fine, ceci dépend de l'invité et la quantité d'eau utilisée dans la suspension.

### **I.6.4.3. Complexation par malaxage:**

Parfois le complexe d'inclusion peut être obtenu directement par simple malaxage de l'invité et de la cyclodextrine ensemble. Cette méthode est appliquée pour les invités liquides ou à l'état d'huile. Le temps nécessaire pour le mixage est variable selon la nature de l'invitée. L'avantage principal de cette méthode est la non utilisation d'eau à moins que l'étape de lavage l'exige.

### **I.6.5. Facteurs importants pour la réaction de complexation :**

#### **I.6.5.1. La température:**

La température a plus qu'un effet sur la complexation par les cyclodextrines. Le chauffage peut augmenter la solubilité des complexes, mais en même temps déstabilise le complexe. Bien que la plupart des complexes commencent à se décomposer à 50°C, certains complexes sont stables à des hautes températures, plus particulièrement lorsque l'invité est fortement lié à la cyclodextrine et si le complexe est fortement insoluble.

#### **I.6.5.2. Le solvant:**

L'eau est le solvant le plus utilisé dans lequel les réactions de complexation sont effectuées. Plus que les molécules <sup>ajouté</sup> invitées <sup>GD</sup> sont solubles dans le solvant, plus qu'elles deviennent disponibles pour la complexation. Les molécules invitées doit être capable de déplacer le solvant de la cavité du cyclodextrine, par exemple l'eau est très facilement déplacée de la cavité de la cyclodextrine. *suivi chap II*

#### **I.6.5.3. L'eau:**

La complexation est favorisée dans une quantité minimale d'eau. Alors que par l'augmentation de volume d'eau utilisé la cyclodextrine et l'invité sont dilués de façon qu'aucun contact ne puisse s'établir entre les molécules réagissantes. D'autre part, la présence d'un excès d'eau peut solubiliser le complexe, ce qui rend difficile sa séparation des réactifs.

### **I.6.6. Méthodes d'analyses des complexes d'inclusion:**

Suite à l'inclusion dans la cavité de la cyclodextrine, les propriétés physico-chimiques de la molécule invitée se trouvent changées. Plusieurs méthodes permettent de mettre en évidence la formation des complexes d'inclusion :

#### **I.6.6.1. Détection de l'inclusion en solution:**

##### **a. spectroscopie UV-Vis:**

Suite à l'inclusion d'une molécule dans la cavité moléculaire de la  $\beta$ CD, son spectre UV-Vis se retrouve perturbé. Selon l'importance de l'interaction on observe un déplacement bathochrome (parfois hypsochrome), diminution de l'absorbance à une longueur d'onde donnée avec l'ajout progressif de la  $\beta$ CD, formation de point isobestiques.

##### **b. Fluorescence :**

L'inclusion de certaines molécules fait changer leurs spectres de fluorescence.

#### **I.6.6.2. Détection de complexes d'inclusion à l'état solide :**

Après synthèse du complexe d'inclusion à l'état solide, on le soumet aux méthodes suivantes :

##### **a. RMN :**

C'est la méthode la plus importante de l'évaluation quantitative de l'inclusion d'une molécule dans la cavité de la  $\beta$ CD. La RMN du proton permet de déterminer la géométrie exacte du complexe d'inclusion. Les signaux des protons C3-H et C5-H de la  $\beta$ CD dirigés vers l'intérieur de la cavité se déplacent sur le spectre proportionnellement aux énergies d'interaction mises en jeu avec les atomes inclus de la molécule invitée. Un déplacement des signaux des protons C2-H, C4-H et C6-H indique une association de la molécule guest sur l'extérieur de la macromolécule.

Pour la molécule invitée, les protons de la partie concernée par l'inclusion sont également affectés.

La  $^{13}\text{C}$  RMN montre également que certains carbones de la  $\beta$ CD ou de la molécule complexée sont affectés suite à l'inclusion.

**b. Spectroscopie de masse :**

Ces dernières années la technique de l'ionisation electrospray semble être le moyen de choix pour la détection des complexes d'inclusion.

**c. Autres méthodes :**

Bien qu'il soit difficile d'obtenir des cristaux de bonne qualité adaptée à la cristallographie du rayon X, plusieurs travaux ont utilisé cette méthode. En plus de la diffraction par les rayons X, d'autres méthodes utilisées pour détecter l'inclusion à l'état solide : méthode thermique, chromatographie sur couche mince, spectroscopie Infrarouge, microscopie électronique à balayage, mobilité et test de dissolution.

**I.6.7. Les Applications des complexes d'inclusion des cyclodextrines :**

Les cyclodextrines et leurs complexes d'inclusion trouvent de larges applications dans les divers domaines :

- En biologie comme des modèles d'enzymes artificielles. <sup>[36]</sup>
- En chimie comme catalyseur des réactions chimiques, inducteur chiraux en synthèse organique asymétrique, séparateurs énantiomériques en chromatographie, stabilisateurs de substance volatiles. <sup>[37]</sup>
- En industrie pharmaceutique comme des vecteurs (solubilisation, stabilisation, masquage d'effets secondaires, augmentation de la biodisponibilité). <sup>[38,39]</sup>
- En agriculture comme stabilisateurs d'arômes. <sup>[40]</sup>

## II. Résultats et Discussion :

### II.1 Synthèse et caractérisation :

#### II.1.1. Les N-(N'-Aryl)-sulfamoyloxazolidin-2-ones :

##### II.1.1.1. Synthèse:

La stratégie de synthèse suivie repose sur l'aménagement fonctionnelle du chloro sulfonyle d'isocyanate (ICS) comme donneur du motif sulfamoyle; qui permet en une seule étape une carbamoylation; une sulfamoylation et une cyclisation interne. [45]

Le schéma 6 résume la stratégie globale de la synthèse de ces composés **1-6a**

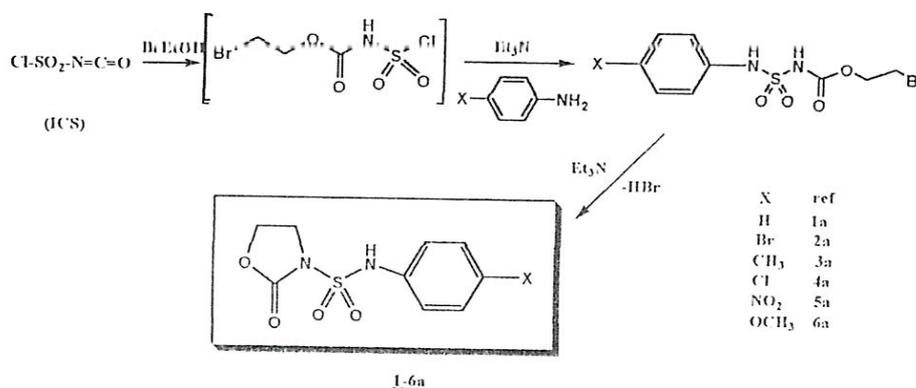


Schéma 6

#### a. Carbamoylation:

Le chlorosulfonyle d'isocyanate possède deux sites électrophiles, le carbone du carbonyle et le soufre du chlorure de sulfonyle sous une conformation bien définie. L'addition des halogéno alcools sur le site isocyanate de CSI permet de former la carbamate (Schéma 7). [46]

Le choix du bromoéthanol est motivé par la facilité de la cyclisation interne et pour des raisons stériques.

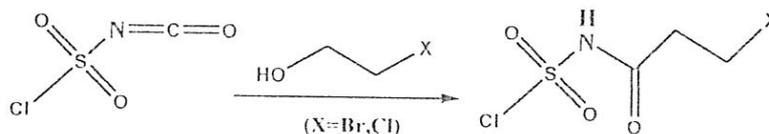


Schéma 7

**b. Sulfamoylation:**

L'existence de doublet libre confère aux amines un caractère nucléophile et basique et une affinité pour les sites déficitaires en électron.

L'addition des amines primaires aliphatiques ou aromatique génère le motif "sulfamoyl" pour donner les sulfamides (Schéma 8).

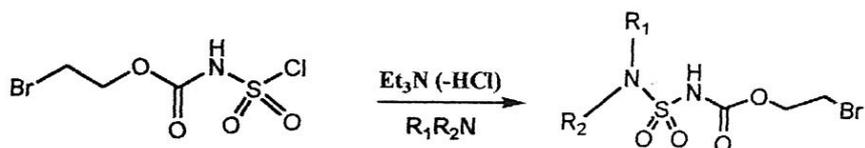


Schéma 8

**c. Cyclisation interne:**

L'ester carbamique exerce un effet électroattracteur qui augmente la réactivité de l'azote adjacent qui sera par la suite alkylé par une cyclisation intra moléculaire dans la présence de tri éthyle amine pour donner les N-(N'-Aryl)-sulfamoyloxazolidin2-ones (Schéma 9).<sup>[47]</sup>

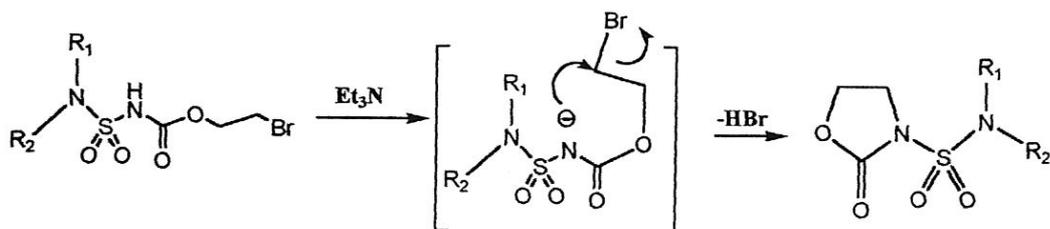


Schéma 9

*DEUXIEME PARTIE*  
*Résultats et Discussion*

### II.1.1.2 Caractéristiques spectrales et physico-chimiques:

Les produits obtenus sont des solides blancs, ils sont révélés à la Ninhydrine et bien soluble dans les solvants polaires et insolubles dans l'éther. Ils sont caractérisés en infra rouge par les bandes de vibration à 1700-1800 pour les liaisons  $\sigma_{C=O}$  et à 3000-3250 pour les liaisons  $\sigma_{N-H}$ ; la vibration symétrique et antisymétrique d'élongation de groupement  $SO_2$  est entre (1350-1420).

Les résultats de synthèse montrent que les rendements sont très influencés par le degré de pureté des réactifs et des solvants.

Les caractéristiques physico-chimiques sont rassemblées dans le tableau suivant:

Tableau 4 : Caractéristiques physico-chimiques des N-(N'-Aryl)-sulfamoyloxazolidin2-ones

Composés	Masse Moléculaire	Rd (%)	Pf (°c)	Rf (*)	IR (KBr, $\nu$ $cm^{-1}$ )		
					NH	C=O	SO <sub>2</sub>
1a	242.28g/mol	60.25	146	0.32	3200	1750	1370
2a	321.18g/mol	50.55	120	0.34	3100	1810	1430
3a	256.31g/mol	85.11	153	0.41	3225	1805	1434
4a	276.72g/mol	71.13	140	0.31	3150	1800	1420
5a	287.28g/mol	56.4	160	0.14	3230	1795	1392
6a	272.31g/mol	68.22	170	0.26	3100	1700	1330

(\*) Eluant (Dichloromethane).

- 1a: N-(N'-phenyl)-sulfamoyloxazolidin2-one.
- 2a: N-[N'-(4-Bromo)-phenyl]-sulfamoyloxazolidin2-one.
- 3a: N-[N'-(4-methyl)-phenyl]-sulfamoyloxazolidin2-one.
- 4a: N-[N'-(4-chloro)-phenyl]-sulfamoyloxazolidin2-one.
- 5a: N-[N'-(4-nitro)-phenyl]-sulfamoyloxazolidin2-one.
- 6a: N-[N'-(4-methoxy)-phenyl]-sulfamoyloxazolidin2-one.

### II.1.2 Accès aux N-(N'-Aryl, N'-methyl)-sulfamoyloxazolidin2-ones:

Le caractère labile du proton SO<sub>2</sub>NH dans le cas des amines primaires a permis la préparation de dérivés N-méthylés<sup>[48]</sup> se sont les N-(N'-Aryl, N'-methyl)-sulfamoyloxazolidin2-ones **1b-6b**:

Il s'agit principalement de l'action des halogénures d'alkyles (iodure de méthyle) sur la fonction amine des composés correspondant en milieu alcalin (Carbonate de potassium) avec du bon rendement sans que l'oxazolidin2-one ne soit touchée (Schéma 10).<sup>[49]</sup>

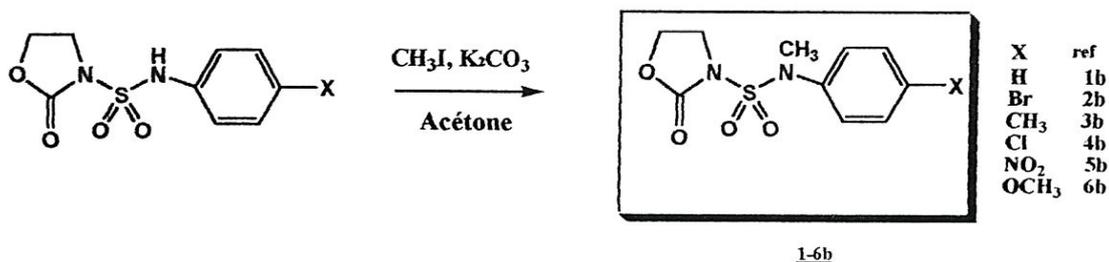


Schéma 10

#### II.1.2.1 Caractéristiques spectrales et physico-chimique:

Ces produits aussi sont des solides blancs, ils sont révélés à la ninhydrine et bien soluble dans les solvants polaires. En ccm la méthylation est caractérisée par l'apparition d'un produit moins polaire que le précurseur. En infrarouge on observe la disparition de la bande d'absorption de la liaison  $\sigma_{N-H}$  environ 3200 Cm<sup>-1</sup> et également un léger décalage du bandes de vibration et élongation des groupement C=O et SO<sub>2</sub>.

En RMN <sup>1</sup>H les produits méthylés sont facilement identifiés par la présence de deux triplet entre 4.35 et 2.2 attribués aux CH<sub>2</sub>O et CH<sub>2</sub>N de l'hétérocycle et par l'apparition d'un pic (singulier) à 3.35±0.5 ppm attribués aux protons du groupement méthyle.

Les spectres de masses obtenues confirment la masse moléculaire de tous les composés synthétisés. Le tableau suivant regroupe leurs caractéristiques physico-chimiques et spectroscopiques.

A titre indicatif les figures 15 et 16 montre respectivement le spectre RMN <sup>1</sup>H du proton et le spectre de masse d'un composé de cette famille. Il s'agit du composé **3b**.

Les spectres de masses obtenus confirment la masse moléculaire de tous les composés synthétisés. Le tableau suivant regroupe leurs caractéristiques physico-chimiques et spectroscopiques.

A titre indicatif les figures 15 et 16 montre respectivement le spectre RMN  $^1\text{H}$  du proton et le spectre de masse d'un composé de cette famille. Il s'agit du composé **3b**.

**Tableau 5 :** Caractéristiques physico-chimiques des N-(N'-Aryl,N'-methyl)-sulfamoyl oxazolidin2-one

Composés	Rd (%)	Pf (°c)	Rf (*)	IR (Kbr, $\nu$ $\text{Cm}^{-1}$ )	
				C=O	SO <sub>2</sub>
<b>1b</b>	70.20	66	0.58	1770	1400
<b>2b</b>	60.66	75	0.67	1810	1420
<b>3b</b>	88.01	96	0.74	1763	1412
<b>4b</b>	57.31	98	0.71	1820	1435
<b>5b</b>	60.68	100	0.68	1790	1410
<b>6b</b>	83.10	124	0.69	1770	1400

(\*) Eluant (Dichloromethane).

- **1b:** N-(N'-phényle; N'-methyl)-sulfamoyloxazolidin2-one.
- **2b:** N-[N'-(4-Bromo)-phenyl; N'-methyl]-sulfamoyloxazolidin2-one.
- **3b:** N-[N'-(4-methyl)-phenyl; N'-methyl]-sulfamoyloxazolidin2-one.
- **4b:** N-[N'-(4-chloro)-phenyl; N'-methyl]-sulfamoyloxazolidin2-one.
- **5b:** N-[N'-(4-nitro)-phenyl; N'-methyl]-sulfamoyloxazolidin2-one.
- **6b:** N-[N'-(4-methoxy)-phenyl; N'-methyl]-sulfamoyloxazolidin2-one.

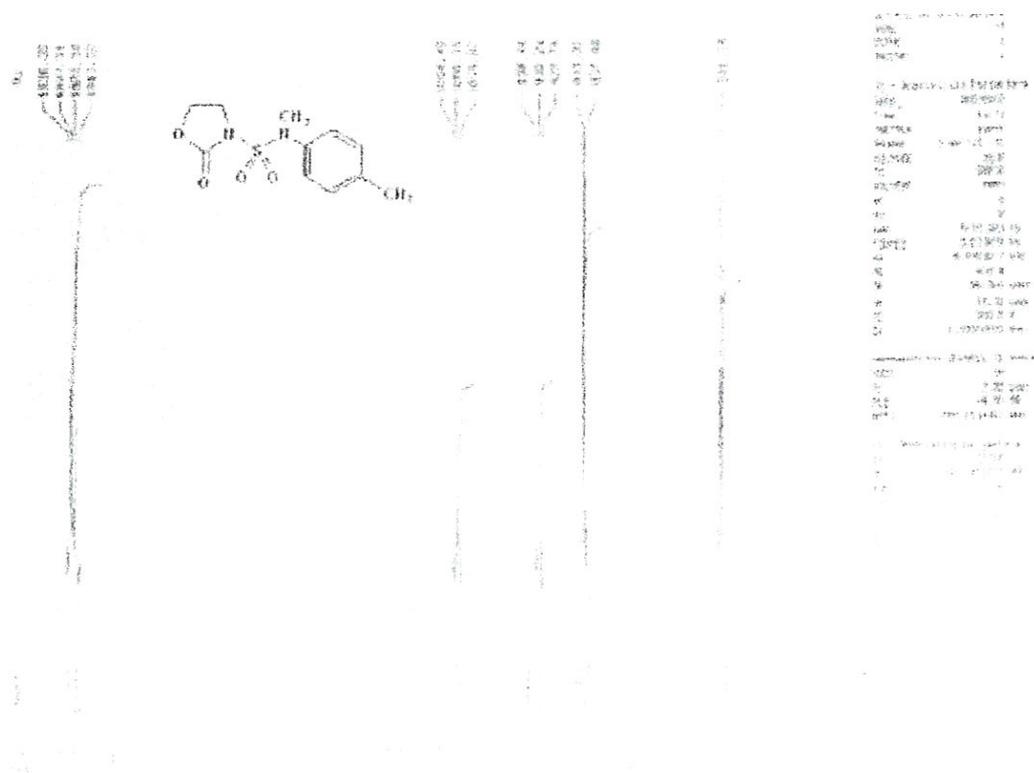


Figure15: Spectre de  $\text{RMNH}^1$  du composé 3b



Figure16: Spectre de masse du composé 3b

### **II.1.3. Les complexes d'inclusion des N-sulfamoyloxazolidin2-ones par la $\beta$ -CD à l'état solide:**

#### **II.1.3.1 Synthèse:**

Les complexes d'inclusion des N-sulfamoyloxazolidin2-ones par la  $\beta$ -cyclodextrine ont été préparés à l'état solide par la méthode dite de "Co-Précipitation".

Pour préparer les complexes correspondant au rapport 1:1, 1.équivalent de N-sulfamoyloxazolidin2-ones dissout dans peut de méthanol est ajouté à une solution de  $\beta$ -CD recristallisée  $6.10^{-3}$  M sous agitation magnétique et à température ambiante. La solution doit être refroidi pendant l'agitation avant que le précipité soit formé. Après 24H le précipité formé peut être rassemblé par filtration, et il doit être lavé par une faible quantité d'eau et séché sous pression réduite.

#### **II.1.3.2 Caractéristiques spectrales et physico-chimique**

Les propriétés des complexes obtenus sont totalement différentes de celles des N-sulfamoyloxazolidinones et de la  $\beta$ CD libre.

Les complexes d'inclusion des N-sulfamoyloxazolidin2-ones par la  $\beta$ -CD se présentent sous forme de solide blanc avec des points de fusion différent de ceux de cyclodextrine seule et du oxazolidinones libres.

Les structures des complexes synthétisés ont été établies par la base des données spectroscopiques usuelles (IR, UV, RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ , SM).

En spectroscopie IR, les complexes d'inclusion sont caractérisés par un décalage du bandes de vibration et élongation des groupement C=O et SO<sub>2</sub> de la molécule invité et également un légère décalage du bande d'élongation du groupement OH de la  $\beta$ CD (elle devient plus large).

En RMN  $^1\text{H}$ , il a été constaté que les protons H-3 et H-5 qui sont dirigés vers l'intérieur de la  $\beta$ -cyclodextrine subissent d'un déplacement vers les champs faible de 0.1ppm et 0.2ppm respectivement. Alors que les protons de la surface extérieure H-1, H-2 et H-4 reste inchangé ce qui confirme que les complexes ainsi formés sont des complexes d'inclusion de type "HOST-GUEST".

Pour la molécule invité un déplacement chimique de 0.1ppm vers le champ fort a été observé pour les protons du cycle aromatique, avec un faible déplacement pour les protons de l'hétérocycle oxazolidin2-one, ce qui montre que c'est le groupement phénylique qui a été incluse à l'intérieur de la cavité de la  $\beta$ -cyclodextrine.

En RMN  $^{13}\text{C}$ , le signal du groupement C=O est observé à 149.11ppm, alors que les carbones des groupement  $-\text{CH}_2\text{-O}$  et  $\text{CH}_2\text{-N}$  du hétérocycle sorte à 60.34ppm et 72.47ppm respectivement.

En spectroscopie de masse, ils sont caractérisés par la présence du pic moléculaire  $[\text{M}+23]^+$  du complexe correspondant à la stoechiométrie 1:1.

Le tableau suivant regroupe leurs caractéristiques physico-chimiques et spectroscopiques.

A titre indicatif les figures 17,18,19 et 20 montre respectivement le spectre IR, le spectre RMN  $^1\text{H}$ , le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  et le spectre de masse d'un complexe de cette famille. Il s'agit du complexe  $\text{C}_3$ .

**Tableau 6 :** Données spectroscopiques des complexes d'inclusion  $\text{C}_1\text{-C}_6$  et de  $\beta\text{-CD}$  libre

Composés	Pt (°c)	Rf (*)	ESI [M-Na] <sup>+</sup>	IR:Kbr( $\nu \text{Cm}^{-1}$ )		
				C=O	SO2	OH
$\beta\text{-CD}$ (M=1135g/mol)	280	start	1158	-	-	3500 large
$\text{C}_1$ (M=1391.28g/mol)	245	0.50	1414.01	1640	1155.03	3482 large
$\text{C}_2$ (M=1470g/mol)	249	0.77	1493.03	1638.05	1157.02	3456 large
$\text{C}_3$ (M=1406.28g/mol)	266	0.89	1429.28	1637.27	1157.08	3457.74 large
$\text{C}_4$ (M=1412.28g/mol)	254	0.87	1435.11	1638.50	1157.08	3475.1 large
$\text{C}_5$ (M=1423.28g/mol)	240	0.79	1446.09	1638.5	1156.09	3455.03 large
$\text{C}_6$ (M=1421.31g/mol)	263	0.85	1444.23	1637.11	1159.01	3432.67 Large

(\*) Eluant (Dichlorométhane).

- $\text{C}_1$ -complexe d'inclusion ( $\beta\text{CD}+1\text{b}$ ).
- $\text{C}_2$ -complexe d'inclusion ( $\beta\text{CD}+2\text{b}$ ).
- $\text{C}_3$ -complexe d'inclusion ( $\beta\text{CD}+3\text{b}$ ).
- $\text{C}_4$ -complexe d'inclusion ( $\beta\text{CD}+4\text{b}$ ).
- $\text{C}_5$ -complexe d'inclusion ( $\beta\text{CD}+5\text{b}$ ).
- $\text{C}_6$ -complexe d'inclusion ( $\beta\text{CD}+6\text{b}$ ).

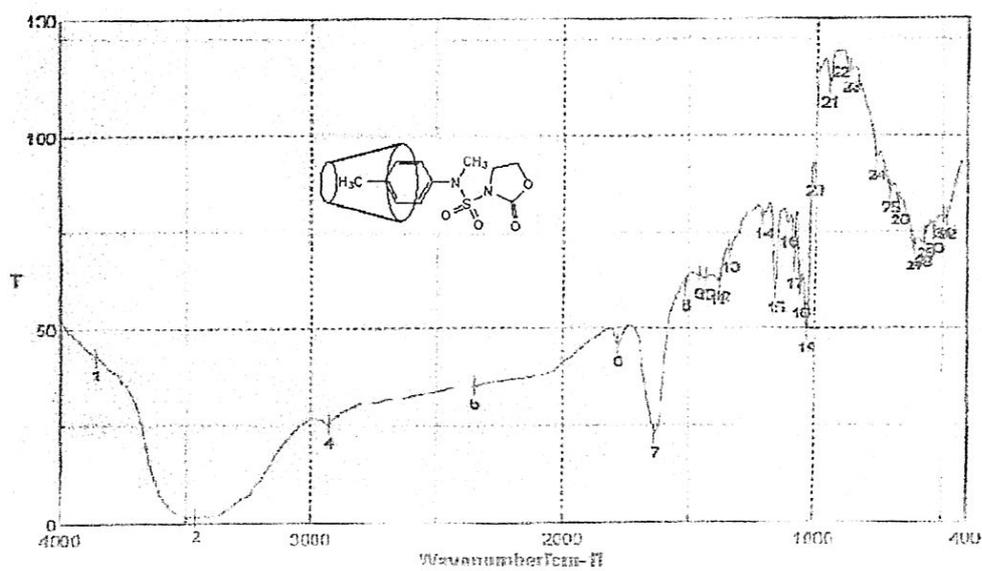


Figure 17: Spectre IR du complexe C<sub>3</sub>

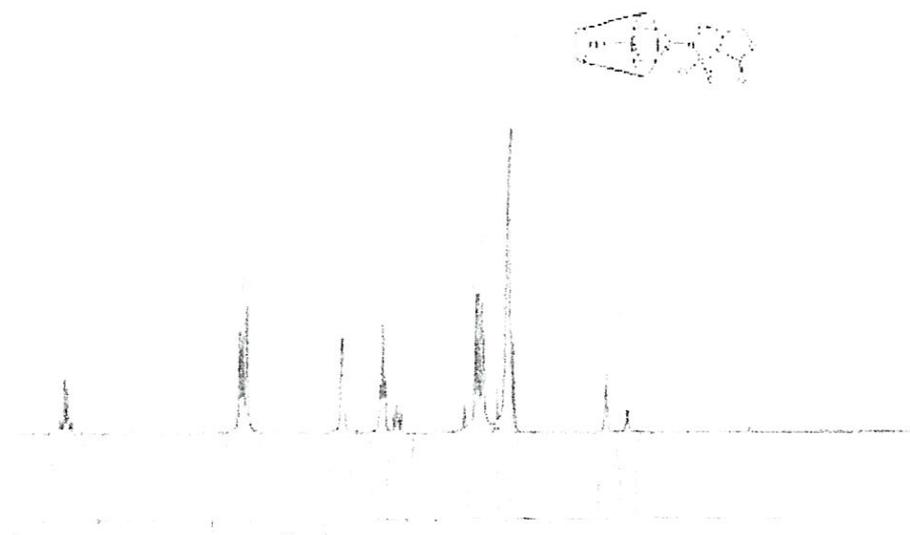


Figure 18: Spectre RMN <sup>1</sup>H du complexe C<sub>3</sub>

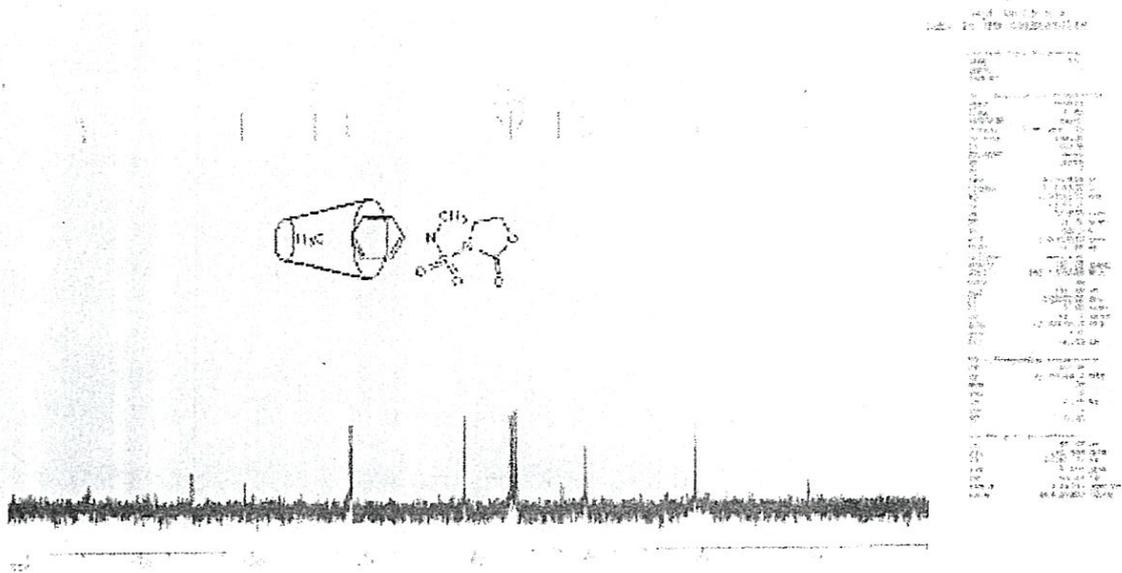


Figure 19: Spectre RMN <sup>13</sup>C du complexe C<sub>3</sub>

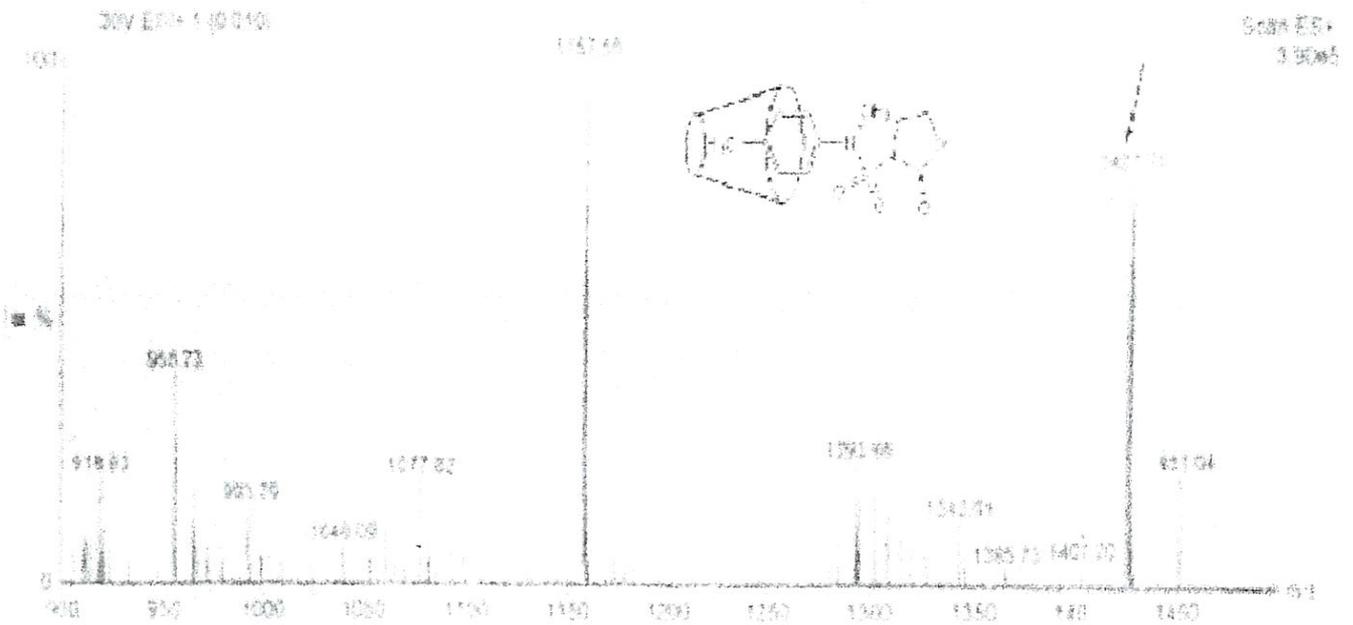


Figure 20: Spectre de masse du complexe C<sub>3</sub>

## II.2. Etude en solution des complexes d'inclusion.

### II.2.1. Détection de la formation des complexes en solution :

La complexation en solution a été suivie par spectroscopie UV-Visible à  $20 \pm 0.1^\circ\text{C}$ . Les solutions utilisées sont de concentration  $10^{-5}\text{M}$  dans un mélange mixte de méthanol :eau (10:90 v/v). Les composés utilisés sont **1b**, **2b**, **3b**, **4b**, **5b** et **6b**. Les complexes correspondants sont désignés respectivement par: **C<sub>1</sub>**, **C<sub>2</sub>**, **C<sub>3</sub>**, **C<sub>4</sub>**, **C<sub>5</sub>** et **C<sub>6</sub>**.

#### II.2.1.1. Spectrophométrie UV-visible directe

Par complexation les propriétés physico-chimiques des invités sont modifiées. Car la grande densité électronique à l'intérieur de la cavité de la cyclodextrine perturbe les électrons de les molécules incluses ce qui provoque un changement dans les propriétés spectroscopiques de la cyclodextrine et les molécules invitées. <sup>[50]</sup>

Pour chaque N-sulfamoyloxazolidinone **1-5b** étudié, le spectre UV-visible est altéré par addition progressive de la  $\beta$ -CD aux solutions d'invités.

La formation des complexes d'inclusion est caractérisée par des déplacements bathochromes, réduction de l'absorbance à une longueur d'onde donnée est formation d'un point isobestique.

Les figures 21,22 montrent les spectres d'absorption de deux invités (**1b** et **5b**) en solution, en présence des quantités variées de la  $\beta$ -CD.

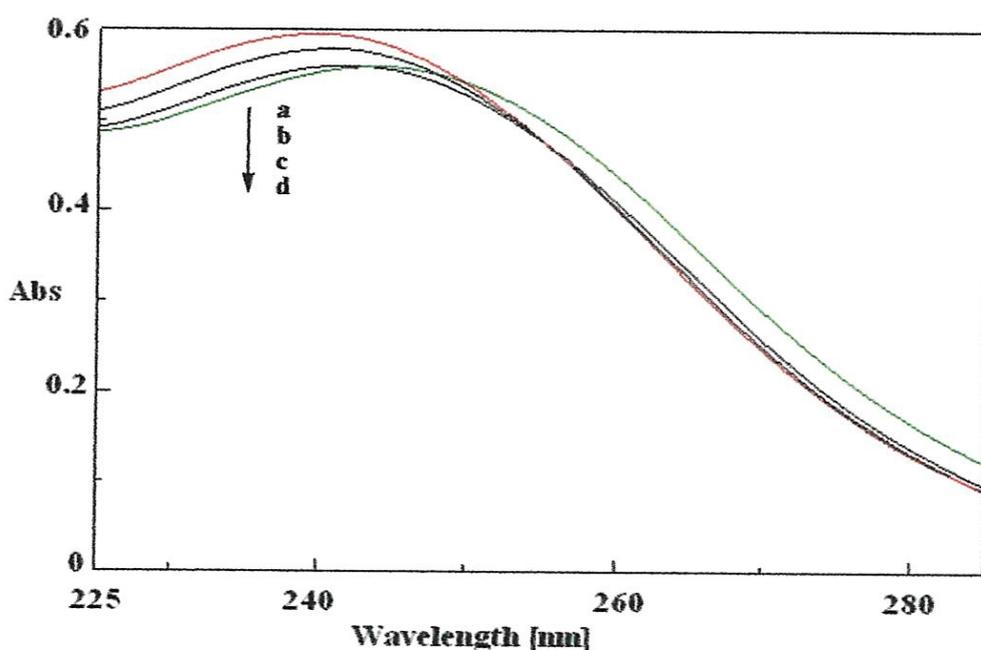


Figure21 : spectres d'absorption du composé **1b** en milieu tampon phosphate (pH =7.4) en présence de concentrations progressives de la  $\beta$ CD.

Par addition de la  $\beta$ -CD, le pic d'absorption à 249 nm est faiblement déplacé à une longueur d'onde plus élevée ( effet bathochrome) , ce qui indique l'existence d'une interaction entre le composé **1b** et la  $\beta$ CD dans les conditions signalées.

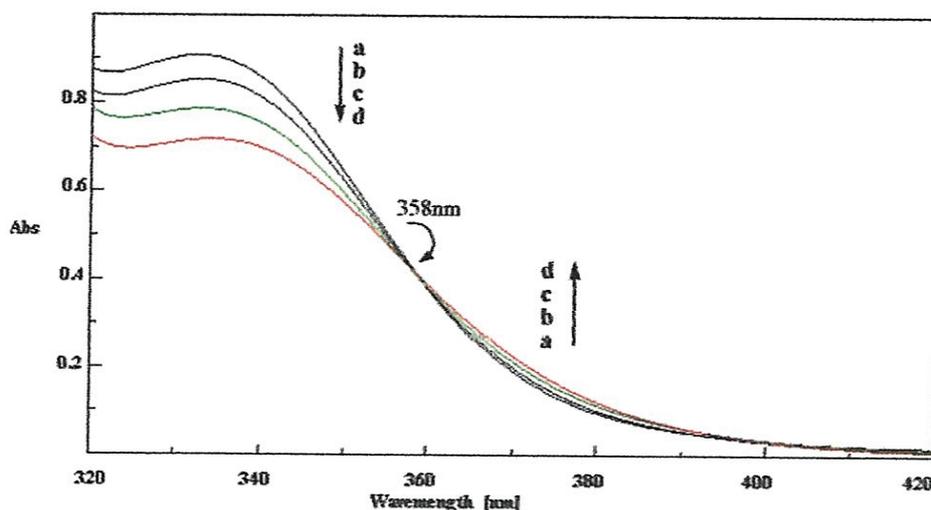


Figure22 : spectres d'absorption du composé **5b** en milieu tampon phosphate (pH=7.4) en présence de concentrations progressives de la  $\beta$ -CD.

La figure 22, montre les spectres d'absorption du composé **5b** ( $2.5 \times 10^{-5} \text{ mol.dm}^{-3}$ ) à PH 7.4 avec le tampon phosphate ( $0.01 \text{ mol.l}^{-1}$ ) contenant des concentrations variés de la  $\beta$ -CD.

L'addition de la  $\beta$ -CD à la solution invitée **5b** produit un diminution de l'absorbance dans la région UV visible et un élargissement significatif. D'autre part, un déplacement bathochrome vers une longueur d'onde élevée de la bande d'absorption (340 nm) et un point isobestique à 358nm sont observés.

### II.2.1.2 Spectres UV dérivatives de second ordre :

La méthode dérivative est une technique anciennement connue, mais son application ne s'est accélérée que ces dernières années avec le développement de la technologie informatique.

Par rapport au spectre zéro obtenu par la spectrophotométrie directe, le spectre dérivé de n-ordre , notamment le second et le quatrième, est beaucoup plus « accidenté » ce qui permet de différencier les spectres des composés analogues très proches dans leurs structures ou résultant d'une faible interaction. C'est le cas des N-sulfamoyloxazolidinones et de leurs complexes.

L'interaction entre les deux entités est faible et par conséquent les modifications électroniques résultantes ne permettent pas d'obtenir des grands déplacements bathochromes. Les pics se chevauchent dans la majorité des cas et il serait difficile de relever l'absorbance correspondant à la molécule invitée ou celle du complexe formé. Dans notre travail, nous avons fait recours à la spectrophotométrie dérivative du second ordre pour la détermination des constantes de stabilité. En fait, nous avons constaté que la visualisation des spectres du second dérivé est meilleure que celles de la première et le troisième dérivé.

Les spectres dérivatifs du second ordre correspondant aux spectres des figures 21 et 22 sont présentés respectivement sur les figures 23 et 24.

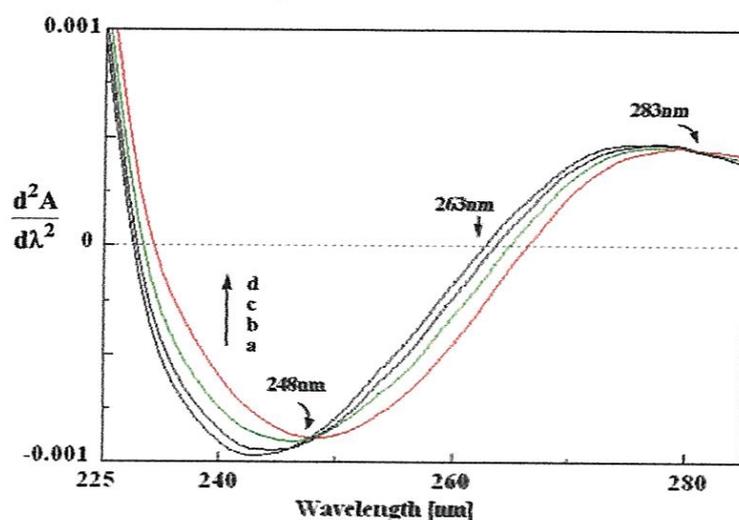
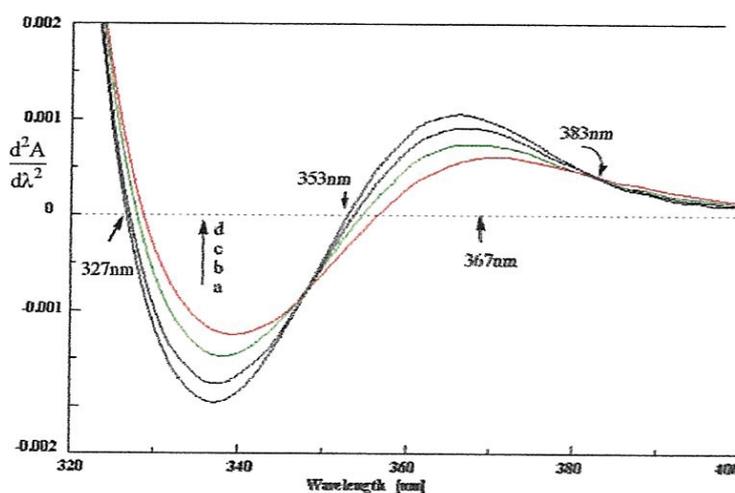


Figure23 : Les spectres dérivatifs du second ordre de 1b



Les principaux facteurs à ajuster sont la vitesse de balayage, l'incrément de dérivation  $\Delta\lambda$  et les conditions de lissage des courbes.

Toutes les courbes ont été lissées par la méthode de Savitzky-Golay, les spectres ont été enregistrés avec une vitesse de 200 nm/min, et tenant compte du niveau du bruit et de la résolution la valeur choisie de  $\Delta\lambda$  est 5 nm.

Sur les figures des spectres dérivatifs, on constate que dans les deux cas que la visualisation de complexation est meilleure, les déplacements bathochromes sont plus significatifs et les points isobestiques sont plus clairs.

Sur la figure 23 dans la visualisation spectrophotométrique en seconde dérivé on observe plutôt deux points isobestiques qui très nets à  $\lambda=248\text{nm}$  et  $\lambda=283\text{nm}$ , en plus le déplacement bathochrome est plus important. Il est important de remarquer que le point isobestique dans le spectre zéro n'était pas clair et mal localisé.

De même sur la figure 24, deux points isobestiques sont observés respectivement à  $\lambda=350\text{ nm}$  et à  $\lambda=383\text{ nm}$

L'avantage principal de cette méthode comparée à la spectrométrie UV directe et la précision de la mesure  $\frac{d^2A}{d\lambda^2}$ . Ceci est d'un grand intérêt dans le cas des complexes d'inclusion ou la différence de l'absorbance entre les formes complexes et libre est petite et/ou quand le chauvauchement du spectre est observé. La méthode des longueurs d'onde d'annulation de la seconde dérivée est l'approche utilisée dans ce travail pour la détermination de la stoechiométrie et les constantes de stabilité des complexes d'inclusion.

Aux longueurs d'onde où la deuxième dérivée du N-sulfamoyloxazolidinones est nulle, l'amplitude  $^2D$  du spectre est proportionnelle à la concentration du complexe.

$$D^2 = \frac{d^2 A}{d\lambda^2} = \frac{d^2 \varepsilon}{d\lambda^2} \times L \times [\text{complexe}]$$

Où: A est l'absorbance, l est le trajet optique

Les longueurs d'ondes auxquelles les amplitudes des complexes étudiés mesurés à PH 7.4 sont rassemblées dans le tableau suivant:

Tableau 7: Les longueurs d'ondes auxquelles les amplitudes des complexes d'inclusion sont mesurées

Complexes	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>6</sub>
$\lambda$ , nm	263	238	231	229	327	227

### II.2.2. Détermination de la stoechiométrie:

La stoechiométrie des complexes a été déterminée par la méthode des rapports molaires. En traçant les valeurs de l'amplitude en fonction des rapports molaires, le point d'intersection correspond au rapport formé.

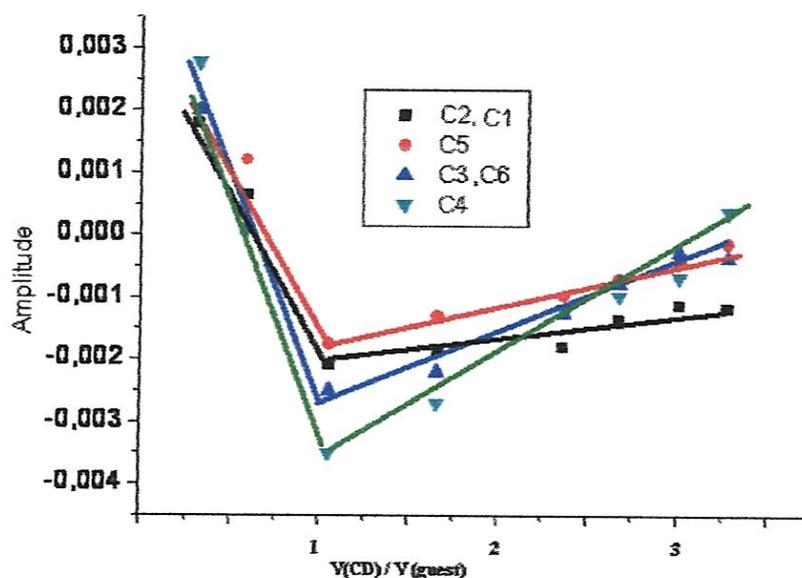


Figure 25: Détermination de la stoechiométrie des complexes d'inclusion c<sub>1</sub>-c<sub>6</sub>

Les résultats montrent que le rapport molaire N-sulfamoyloxazolidin2-one :  $\beta$ CD est 1 :1 indépendamment de la nature de la molécule invitée.

A la base de ces résultats conjointement à ceux obtenus en solution et en RNM, la réaction de complexation entre les N-sulafamoyloxazolidin2-ones et la  $\beta$ CD pourrait être schématisée comme suit :

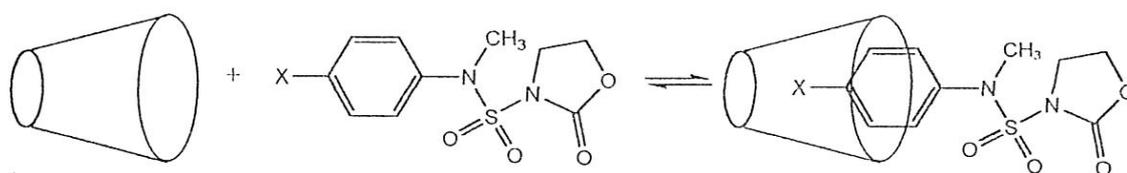


Figure 26: schéma de la Réaction de complexation entre la β-CD et les N-sulfamoyloxazolidin2-ones

### II.2.3. Détermination des constantes de stabilité :

Les constantes de stabilités ont été déterminées dans des solutions tampons à différents pH= 1 ; 4.3 ; 7.4 ; 8.5 et 11 .Les constantes de stabilités K sont déterminées en combinant la technique de dérivation et la méthode de Benessi-Hildebrand par variation des valeurs mesurées de  $([I^{invité}] / \epsilon^2 Abs)$  en fonction de l'inverse de la concentration de la β-CD. L'équation suivante exprime le rapport de la concentration des N-sulfamoyloxazolidinones et l'amplitude en fonction de l'inverse de la concentration de la β-CD.

$$\frac{[S]}{\epsilon^2 D} = \frac{1}{K \cdot \epsilon} \cdot \frac{1}{[\beta CD]} + \frac{1}{\epsilon} \quad \text{Avec } [\beta - CD] \gg [S] = C^{de}$$

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

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

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

Les valeurs des constantes de stabilité des complexes à différents pH sont reportées sur tableau suivant:

Tableau 8: Constantes de stabilités ( $l \cdot mol^{-1}$ ) des complexes C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub> (1:1) à des valeurs de PH variés

	K( $l \cdot mol^{-1}$ )				
	PH1	PH4.3	PH7.4	PH8.5	PH11
C <sub>1</sub>	450 ± 35	768 ± 10	10513 ± 50	11400 ± 50	9500 ± 25
C <sub>2</sub>	990 ± 10	9680 ± 90	11525 ± 100	12568 ± 80	8750 ± 80
C <sub>3</sub>	2658 ± 150	1600 ± 100	22574 ± 80	19600 ± 100	12860 ± 11
C <sub>4</sub>	780 ± 50	5600 ± 35	12520 ± 90	11500 ± 90	9683 ± 90
C <sub>5</sub>	760 ± 80	1090 ± 50	14356 ± 100	15660 ± 60	9600 ± 50
C <sub>6</sub>	1265 ± 90	15611 ± 80	21000 ± 110	22560 ± 80	10250 ± 10

Selon les valeurs de constantes de stabilité des complexes d'inclusion des N-sulfamoyloxazolidionones par le  $\beta$ -CD de stoechiométrie 1:1 on constate que la stabilité des complexes est très influencée par le milieu (catalyse acide, hydrolyse) et par les propriétés des molécules invitées (volume moléculaire, moment dipolaire, capacité de former des liaisons hydrogène).

La capacité de la  $\beta$ -CD à inclure des molécules invitées est diminuée avec la catalyse acide. On suppose que la protonation des groupements hydroxyles secondaires de la  $\beta$ -CD a un effet sur la diminution de l'interaction Host-Guest (faible valeur de  $K$  à  $\text{pH}=1$  et  $\text{pH}=3.4$ ). La faible valeur de  $k$  à  $\text{pH}=11$  pourrait être due à la déprotonation partielle des groupements hydroxyles secondaires de la  $\beta$ -CD ce qui attribue à la solvation de la  $\beta$ -CD (devient électriquement chargé).

Au  $\text{pH} 7.4$  les constantes de stabilité des complexes augmentent dans l'ordre suivant :

$$C_1 < C_2 < C_4 < C_5 < C_6 < C_3$$

Cette séquence indique que l'inclusion est plus favorable pour les molécules invitées de caractère hydrophobe ( $C_3 > C_5$ ).

La capacité de former des liaisons hydrogènes est la cause principale de la stabilité des complexes  $C_2, C_4, C_5$  et  $C_6$  par rapport au  $C_1$ .

La substitution sur le cycle aromatique joue un rôle important pour augmenter l'affinité de complexation des composés aromatiques.

La force de stabilité des complexes d'inclusion de type Host-Guest est l'ensemble des interactions hydrophobes, interactions de Van der Waals, liaisons hydrogènes et interactions coulombiennes.

### **II.3. Mesure de l'hydrosolubilité:**

#### **II.3.1 Quelques définitions:**

##### **II.3.1.1. La lipophilie:**

La lipophilie peut se comprendre comme étant la mesure la tendance d'une molécule à préfère un environnement non aqueux à un environnement aqueux. De ce fait elle joue un rôle important dans le comportement biologique et physico chimique de plusieurs molécules organiques.

Plusieurs produits à visée thérapeutique utilisée chez l'humain sont des substances lipophiles.

##### **II.3.1.2. L'hydrophilie:**

La substance hydrophile, c'est la substance qui s'absorbe l'eau, ou d'une manière générale tout ce qui peut interagir avec l'eau donc globalement présence de charge, existence de liaisons suffisamment polaires pour former des liaisons hydrogène avec l'eau.

##### **II.3.1.3. L'amphiphilie:**

Une telle molécule est dite "Amphiphile" si elle comporte deux parties nettement différenciées par leurs comportements vis-à-vis de l'eau, une partie insoluble dans l'eau, c'est la partie hydrophobe de la molécule; ou contraire l'autre partie possède une affinité naturelle pour l'eau, c'est la partie hydrophile

##### **II.3.1.3. Le coefficient de partage:**

Le coefficient de partage est déterminé pour évaluer les effets imputables à la lipophilie. C'est le rapport des concentrations d'un soluté se répartissant entre deux solvants non miscibles.

Le logarithme du coefficient de distribution entre le n-octanol et l'eau ( $\log P$ ) est un descripteur physico-chimique largement utilisé dans les études des relations structure – activité (QSAR) pour modéliser le transport à travers les membranes biologiques, dans les processus pharmacocinétiques et pour estimer la cytotoxicité des composés organiques .

$$P = \frac{C_{\text{organique}}}{C_{\text{aqueux}}}$$

Où:

$C_{\text{organique}}$  : la concentration dans le solvant organique.

$C_{\text{aqueux}}$  : la concentration dans le solvant aqueux.

**Log p** est connu sous le nom de "facteur de Hansch" ou la "lipophilicité".

Si:

**Log p > 0**: le composé est lipophile.

**Log p < 0**: le composé est hydrophile.

### II.3.2. Résultats et Discussion:

Les coefficients de partition des composés **1b-6b** et de leurs complexes ont été déterminés par la méthode des flacons. [51]

Les valeurs de **Log P** sont consignées dans le tableau suivant

**Tableau 9** : **Log P** des N-(N'-Aryl, N-Methyl)-sulfamoyloxazolidin2-ones et de leurs complexes

composés	Log P	complex	Log P	$\Delta\text{Log P}$	K à PH=7,4
<b>1b</b>	0,56	<b>C<sub>1</sub></b>	-0,22	0,78	10513
<b>2b</b>	1,25	<b>C<sub>2</sub></b>	0,41	0,84	11525
<b>3b</b>	0,97	<b>C<sub>3</sub></b>	0,01	1,2	22574
<b>4b</b>	1,18	<b>C<sub>4</sub></b>	0,28	0,90	12520
<b>5b</b>	0,52	<b>C<sub>5</sub></b>	-0,46	0,98	14356
<b>6b</b>	0,69	<b>C<sub>6</sub></b>	-0,32	1,01	21000

Pour la série des N-(N'-Aryl, N-Méthyl)-sulfamoyloxazolidin2-ones et de leurs complexes on observe que l'hydrophobicité diminue dans l'ordre :

$$5b > 1b > 6b > 3b > 4b > 2b$$

De même

$$C5b > C6b > C1b > C3b > C4b > C2b$$

D'après les valeurs de  $\log p$  trouvées pour les N-sulfamoyloxazolidino2-ones, on constate que l'effet électronique et les volumes des substituants sur le cycle aromatique influent très sensiblement sur la valeur de  $\text{Log P}$ .

Pour comparer l'influence de la complexation sur l'hydrophobicité des composés, nous avons introduit une grandeur que nous désignons par l'augmentation relative de l'hydrophobicité  $\Delta \text{Log P}$  :

$$\Delta \text{Log P} = \text{Log P (guest)} - \text{Log P (complexe)}$$

Les valeurs de ces grandeurs reportées dans la colonne du tableau montrent que suite à la complexation les hydrophobicités des N-sulfamoyloxazolidin2-ones sont améliorées de 5 à 10 fois.

D'autre part, il est instructif de comparer  $\Delta \text{Log P}$  et les valeurs des constantes de stabilité des complexes à pH 7,4. Il apparaît que plus le complexe est stable plus sa valeur  $\Delta \text{Log P}$  est élevée.

On constate que la complexation par la  $\beta$ -cyclodextrine a permis d'améliorer l'hydrosolubilité des N-sulfamoyloxazolidinones d'une manière significative.

CONCLUSION

## Conclusion

La formation des complexes d'inclusion de la  $\beta$ -cyclodextrine avec les 6 N-sulfamoyloxazolidinones a été confirmée par les méthodes spectroscopiques usuelles IR, RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  et ES-MS. Cette dernière est souhaitable pour la détection des associations non covalentes.

En solution, pour une meilleure visualisation de la complexation, et surtout pour les calculs des équilibres chimiques, la spectrophotométrie dérivative du second ordre s'est avérée un outil analytique très performant pour contourner le problème de chevauchement des spectres obtenus par la spectrophotométrie d'ordre zéro lorsque les interactions sont faibles.

Les résultats de mesure obtenus par application de la spectrophotométrie dérivative seconde dérivée spectroscopiques montrent que les complexes des N-sulfamoyloxazolidinones et la  $\beta$ CD sont tous de stoechiométrie 1 : 1, ce qui est en faveur d'une inclusion de la partie aromatique dans la cavité de la macromolécule.

Les valeurs des constantes de stabilité des complexes 1:1 sont influencées par l'acidité du milieu, la nature et les propriétés de la molécule invitée. L'inclusion est favorisée pour les molécules non protonnées (neutres) hydrophobes ou pouvant former des liaisons hydrogène.

L'encapsulation des N-sulfamoyloxazolidinones par la  $\beta$ -cyclodextrine améliore d'une manière significative les propriétés hydrophobes des molécules invitées.

TROISIEME PARTIE  
PROTOCOLES EXPERIMENTAUX

## CONDITIONS GENERALES

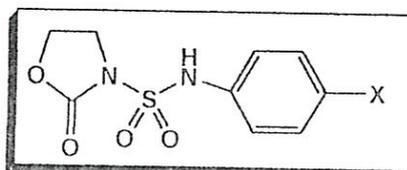
- Les chromatographies sur couche mince (ccm) ont été réalisées sur plaques de silice G/UV F<sub>254</sub> (ALUGRAM, Art.818131).
- Les points de fusion son mesurés à l'aide d'un banc-Kofflet.
- Les spectres uv-visible ont été lancer et enregistrer sur un spectrophotomètre jascow V-530 relié à un micro ordinateur qui est doté d'un logiciel pour l'enregistrement et le traitement des spectres.
- Les spectres de RMN du proton ont été enregistrés à température ambiante sur un appareil Bruker280MHz à l'Université de Montpellier II, France. pour les spectres des N-sulfamoyloxazolidin2-ones, et sur un appareil Bruker250MHz à l'Université de Constantine pour les spectres des complexes d'inclusions. Les déplacement chimique ( $\delta$ ) sont exprimés en ppm par rapport au signale DMSO-D<sub>6</sub> fixé à 2.49 ppm ou CDCl<sub>3</sub> fixé à 7.24 ppm pris comme référence. La multiplicité de signaux est indiquée par une (ou plusieurs) lettre(s) minis cule(s) : (s) singulier, (d) doublet, (t) triplet, (q) quadruplait, (m) multiplet.
- Les spectres de RMN du carbone des complexes ont été enregistrés à température ambiante sur un appareil Bruker250MHz à l'Université de Constantine. Les déplacement chimique ( $\delta$ ) sont exprimés en ppm par rapport au signale du TMS.
- Les spectres IR ont été obtenus à l'aide d'un appareil Perkin-Eluer FT-1600, les échantillons sont analysés sous forme de pastilles avec KBR, les bandes d'absorption sont exprimées en cm<sup>-1</sup>.
- Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil Jeol SX102 de haute résolution en mode positif ou négatif sur une Eau Micro Mass ZQ par ionisation électronique.

### III.1. Préparation des N-Sulfamoyloxazolidin2-ones :

#### III.1.1. Carbamoylation-Sulfamoylation-Cyclisation :

A une solution d'amine primaire aromatique ou aliphatique (1.1équiv.) dans le dichlorométhane anhydre, sont ajoutés à 0°C et sous agitation magnétique à 2.2 équiv.de triéthylamine et 1 équiv.de 2-bromoéthoxycarbamate de chlorosulfonyle préparé extemporanément par addition de 1 équiv.de bromoéthanol sur 1 équiv.de chlorosulfonyle d'isocyanate dans le dichlorométhane.

Au bout de 120min le mélange réactionnel et dilué par 50ml de dichlorométhane lavé à l'acide chlorhydrique 10% et à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, et le solvant est évaporé sous pression réduite; une poudre blanche est obtenue avec un rendement de 55-85%.



**1-6a**

Les caractéristiques physico-chimiques des six composés 1a-6a sont comme suivant:

- **1a: N-(N'-phenyl)-sulfamoyloxazolidin2-one.**  
 M=242.28g/mol [C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S]  
 Rd: 60.25%  
 Pf: 146 °  
 Rf: 0.32(Dichloromethane)  
 IR (KBr v Cm<sup>-1</sup>):3200(NH), 1750(C=O), 1370(SO<sub>2</sub>)
- **2a: N-[N'-(4-Bromo)-phenyl] sulfamoyloxazolidin2-one.**  
 M=321.18g/mol [C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S]  
 Rd: 50.55%  
 Pf: 120 °c  
 Rf: 0.34 (Dichloromethane)  
 IR (KBr v Cm<sup>-1</sup>):3100(NH), 1810(C=O), 1430(SO<sub>2</sub>)

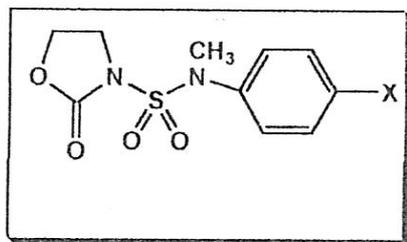
- **3a: N-[N'(4-methyl) phenyl] sulfamoyloxazolidin2-one.**  
M=256.31g/mol [C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S]  
Rd: 85.11%  
Pf: 153 °c  
Rf: 0.41 (Dichloromethane)  
IR (KBr v Cm<sup>-1</sup>):3225 (NH), 1805 (C=O), 1434 (SO<sub>2</sub>)
- **4a: N-[N'(4-chloro)-phenyl]-sulfamoyloxazolidin2-one.**  
M=276.72g/mol [C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S]  
Rd: 71.13%  
Pf: 140 °c  
Rf: 0.31(Dichloromethane)  
IR (KBr v Cm<sup>-1</sup>):3150 (NH), 1800 (C=O), 1420 (SO<sub>2</sub>)
- **5a: N-[N'(4-nitro)-phenyl]-sulfamoyloxazolidin2-one.**  
M=287.28g/mol [C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S]  
Rd: 56.4%  
Pf: 160 °c  
Rf: 0.14 (Dichloromethane)  
IR (KBr v Cm<sup>-1</sup>):3230(NH), 1795 (C=O), 1392 (SO<sub>2</sub>)
- **6a: N-[N'(4-methoxy)-phenyl]-sulfamoyloxazolidin2-one.**  
M=272.31g/mol [C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S]  
Rd: 68.22%  
Pf: 170 °c  
Rf: 0.26 (Dichloromethane)  
IR (KBr v Cm<sup>-1</sup>):3100(NH), 1700(C=O), 1330(SO<sub>2</sub>).

### III.1.2.Méthylation:

Dans un ballon protégé par une garde à chlorure de calcium, 3équiv.de carbonate de potassium en solution dans l'acétone anhydre sont ajoutés à température ambiante et sous agitation magnétique à 1 équiv.de la N-sulfamoyloxazolidin2-one substituée et 3 équiv. D'iodure de méthyle. La réaction est contrôlée par cm, qui montre l'apparition d'un produit moins polaire que le précurseur. Dès que la réaction est terminée (2 heures) la solution est

filtrée, diluée au dichlorométhane et lavée à l'acide chlorhydrique 0.1N puis à l'eau jusqu'à pH neutre.

La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre et le solvant est évaporé sous pression réduite.



1-6b

Les caractéristiques physico-chimiques des six composés **1b-6b** sont comme suivant:

- 1b: N (N'phenyl; N'methyl)sulfamoyloxazolidin-2-one**  
 $M=256.28\text{g/mol}$  [ $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ]  
 Rd: 70.20%  
 Pf: 66 °c  
 Rf: 0.58 (Dichloromethane)  
 IR (KBr  $\nu$   $\text{Cm}^{-1}$ ): 1770(C=O), 1400(SO<sub>2</sub>)  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 6.85(m, 5H, ArH); 4.3(t, 2H, O-CH<sub>2</sub>); 3.7(t, 2H, N-CH<sub>2</sub>); 2.78(s, 3H, N-CH<sub>3</sub>).  
 SM(ESI<sup>+</sup>,30eV):m/z=280.05 [M-Na]<sup>+</sup>
- 2b: N-[N'-(4-Bromo)-phenyl; N'-methyl]-sulfamoyloxazolidin-2-one.**  
 $M=335.18\text{g/mol}$  [ $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{S}$ ]  
 Rd: 60.66%  
 Pf: 75°c  
 Rf: 0.67 (Dichloromethane)  
 IR (KBr,  $\nu$   $\text{Cm}^{-1}$ ): 1810(C=O), 1420(SO<sub>2</sub>)  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 7.26 (m, 4H, ArH); 4.34 (t, 2H, O-CH<sub>2</sub>); 3.4 (t, 2H, N-CH<sub>2</sub>); 3.2 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>)  
 SM(ESI<sup>+</sup>,30eV):m/z=358.04[M-Na]<sup>+</sup>

- **3b: N-[N'-(4-methyl)-phenyl; N'-methyl]-sulfamoyloxazolidin2-one.**  
 M=270.31g/mol [C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S]  
 Rd: 88.0 1%  
 Pf: 96 °c  
 Rf: 0.74 (Dichloromethane)  
 IR (KBr v Cm<sup>-1</sup>): 1763 (C=O), 1412 (SO<sub>2</sub>)  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.3 (m, 4H, ArH); 4.3(t, 2H, O-CH<sub>2</sub>); 3.4(t, 2H, N-CH<sub>2</sub>);  
 3.35(s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 2.3(s, 3H, CH<sub>3</sub>Ar)  
 SM(ESI<sup>+</sup>,30eV):m/z=293.07 [M-Na]<sup>+</sup>
- **4b: N-[N'-(4-chloro)-phenyl; N'-methyl]-sulfamoyloxazolidin2-one.**  
 M=290.72g/mol [C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S]  
 Rd: 57.31%  
 Pf: 98°c  
 Rf: 0.71(Dichloromethane)  
 IR (KBr v Cm<sup>-1</sup>): 1820 (C=O), 1435 (SO<sub>2</sub>)  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):7.05(d, 2H, ArH); 6.37(d, 2H, ArH);4.35(t, 2H, O-CH<sub>2</sub>);  
 3.3(t, 2H, N-CH<sub>2</sub>); 2.96(s, 3H, N-CH<sub>3</sub>)  
 SM(ESI<sup>+</sup>,30eV):m/z=313.01 [M-Na]<sup>+</sup>
- **5b: N-[N'-(4-nitro)-phenyl; N'-methyl]-sulfamoyloxazolidin2-one.**  
 M=287.28g/mol [C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S]  
 Rd: 56.60.58%  
 Pf: 100°c  
 Rf: 0.68 (Dichloromethane)  
 IR (KBr v Cm<sup>-1</sup>): 1790 (C=O), 1410 (SO<sub>2</sub>)  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):7.97(d, 2H, ArH); 6.69(d, 2H, ArH); 4.25 (t, 2H, O-CH<sub>2</sub>);  
 3.15 (t, 2H, N-CH<sub>2</sub>); 3.35(s, 3H, N-CH<sub>3</sub>)  
 SM(ESI<sup>+</sup>,30eV):m/z=324.04 [M-Na]<sup>+</sup>
- **6b: N-[N'-(4-methoxy)-phenyl; N'-methyl]-sulfamoyloxazolidin2-one.**  
 M=286.31g/mol [C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S]  
 Rd: 83.10%  
 Pf: 124°c

Rf: 0.69 (Dichloromethane)

IR (KBr v  $\text{Cm}^{-1}$ ): 1770(C=O), 1400(SO<sub>2</sub>)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 7.97(d, 2H, ArH); 6.69(d, 2H, ArH); 4.35; (t, 2H, O-CH<sub>2</sub>);

3.8 (t, 2H, N-CH<sub>2</sub>); 3.4(s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>).

SM(ESI<sup>+</sup>, 30eV): m/z=309.05 [M-Na]<sup>+</sup>

### III.2. Complexation à l'état solide:

Ces complexes ont été préparés par la méthode dite de "Co-précipitation". L'équivalent du oxazolindin-2-one dissout dans peu de méthanol est ajouté à une solution de  $\beta$ -CD recristallisée  $6 \cdot 10^{-3}$  M sous agitation magnétique et à température ambiante. La solution doit être refroidi pendant l'agitation avant que le précipité soit formé. Après 24H le précipité formé peut être rassemblé par filtration, et il doit être lavé par une faible quantité d'eau et séché sous pression réduite.

Les caractéristiques physico-chimiques des six complexes d'inclusion sont comme suivant:

- **C<sub>1</sub>: complexe d'inclusion ( $\beta$ CD+1b).**

M=1391.28g/mol

Pf=245°C

Rf=0.50(Dichloromethane)

IR (KBr v  $\text{Cm}^{-1}$ ): 3482 (OH) large; 1640 (C=O); 1155.03, 1110.06(SO<sub>2</sub>)

SM(ESI<sup>+</sup>, 30eV): m/z=1441.20 [M-Na]<sup>+</sup>

- **C<sub>2</sub>: complexe d'inclusion ( $\beta$ CD+2b).**

M=1470.18/mol

Pf=249°C

Rf=0.77 (Dichloromethane)

IR (KBr v  $\text{Cm}^{-1}$ ): 3456 (OH) large; 1638.05 (C=O); 1157.02, 1100 (SO<sub>2</sub>)

SM(ESI<sup>+</sup>, 30eV): m/z=1493.01 [M-Na]<sup>+</sup>

- **C<sub>3</sub>: complexe d'inclusion ( $\beta$ CD+3b).**

M=1406.28g/mol

Pf=266°C

Rf=0.89 (Dichloromethane)

IR (KBr v  $\text{Cm}^{-1}$ ): 3457.74(OH) large; 1637.27(C=O); 1157.08, 1105.01(SO<sub>2</sub>)

SM(ESI<sup>+</sup>,30eV):m/z=1427.71. [M-Na]<sup>+</sup>  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):7.3(q,4H,HAr) ; 5.7(m,14H (OH<sub>2</sub>+OH<sub>3</sub>) du βCD) ;  
4.8 (s,7H,OH<sub>6</sub> du β CD) ; 4.5(t,7H,H<sub>1</sub>du βCD ) ; 4.3(t,2H,CH<sub>2</sub>-O) ;  
3.7(m,14H,(H<sub>2</sub>+H<sub>3</sub>) du βCD) ; 3.3(m.30H,(H<sub>4</sub>+H<sub>5</sub>+H<sub>6(a,b)</sub>) du βCD et CH<sub>2</sub>-N) ;  
2.5(s,3H,CH<sub>3</sub>-N) ; 2.2(s,3H,CH<sub>3</sub>Ar).  
RMN <sup>13</sup>C(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 149.11; 130.47; 121.06; 108.18; 102.38; 81.96; 73.47;  
72.284; 72.47;64.57,60.34;21.01;41.38;21.01.

- **C<sub>4</sub>:complexe d'inclusion (βCD+4b).**

M=1412.28g/mol

Pf=254°C

Rf=0.87 (Dichloromethane)

IR (KBr v Cm<sup>-1</sup>):3475.1(OH)large;1638.50(C=O);1157.08,1105.10(SO<sub>2</sub>).

SM(ESI<sup>+</sup>,30eV):m/z=1434.23 [M-Na]<sup>+</sup>

- **C<sub>5</sub>:complexe d'inclusion (βCD+5b).**

M=1423.28g/mol

Pf=240°C

Rf=0.79 (Dichloromethane)

IR (KBr v Cm<sup>-1</sup>):3455.03(OH)large;1638.5(C=O);1156.09,1100.00(SO<sub>2</sub>).

SM(ESI<sup>+</sup>,30eV):m/z=1446.04 [M-Na]<sup>+</sup>

- **C<sub>6</sub>:complexe d'inclusion (βCD+ 6b).**

M=1421.31g/mol

Pf=263°C

Rf=0.85(Dichloromethane)

IR (KBrvCm<sup>-1</sup>):3432.67(OH)large;1637.11(C=O);1159.01,1101.15(SO<sub>2</sub>).

SM(ESI<sup>+</sup>,30eV):m/z=1444.09 [M-Na]<sup>+</sup>

### III.3. Etude en solution des complexes d'inclusion

#### III.3.1. Détermination de la stoechiométrie :

La stoechiométrie des complexes a été déterminée en dissolvant la N-sulfamoyl oxazolidin-2-ones dans le minimum de méthanol en ajustant par la suite par l'eau. La méthode utilisée est celle des rapports molaires. Les concentrations initiales des N-sulfamoyloxazolidinone et de la  $\beta$ CD sont de  $10^{-5}$  M.

Les volumes pris pour les différents rapports sont reportés dans le tableau suivant:

Tableau 10 : Préparation des différents volumes molaires

Solution	$V_{\beta\text{-CD}}$ (ml)	$V_{\text{Ib}}$ (ml)	$V_{\beta\text{-CD}}/V_{\text{Ib}}$
1	0,1	0.5	0.2
2	0,2	0.5	0.4
3	0,3	0.5	0.5
4	0.4	0.5	0.8
5	0.5	0.5	1
6	0.6	0.5	1.2
7	0.7	0.5	1.6
8	0.8	0.5	2
9	0.9	0.5	2.4
10	1	0.5	2.8

#### III.3.2. Détermination de la constante de stabilité de complexes:

La constante de stabilité a été déterminée dans différents pH ajustés par le système tampon approprié. Les pH utilisés sont : pH 1 ; 4,3 ; 7,4 ; 8,5 ; 11.

La méthode utilisée pour déterminer les constantes de stabilité est celle de Benesi-Hildebrand. La seule différence est que dans notre travail au lieu de relever l'absorbance du complexe, on utilise l'amplitude à la longueur d'onde qui annule la deuxième dérivée du spectre du N-sulfamoyloxazolidin-2-ones correspondant. Les concentrations des solutions à cet effet sont reportées dans le tableau suivant :

**Tableau 11:** Les concentrations utilisées pour déterminer la stœchiométrie

solutions	[ $\beta$ CD](M)	[N-sulfamoyloxazolidin2-one](M)
1	$1.10^{-5}$	$10^{-5}$
2	$2.10^{-5}$	$10^{-5}$
3	$3.10^{-5}$	$10^{-5}$
4	$4.10^{-5}$	$10^{-5}$
5	$5.10^{-5}$	$10^{-5}$
6	$6.10^{-5}$	$10^{-5}$
7	$7.10^{-5}$	$10^{-5}$
8	$8.10^{-5}$	$10^{-5}$
9	$9.10^{-5}$	$10^{-5}$
10	$10^{-4}$	$10^{-5}$

#### III.4. Détermination de coefficient de partage (Octanol/Eau):

Des solutions de concentrations de l'ordre de  $10^{-5}$  M des N-sulfamoyloxazolidin2-ones 1-6b et des leurs complexes d'inclusion C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> dans l'octanol-1 ont été préparés. 2ml de chaque solutions ont été ajoutés au même volume d'eau et le mélange ainsi obtenu est agité par appareil ultrason (UP50 H) pendant 30 secondes. Les deux phases sont par la suite séparées par centrifugation, et les absorbances correspondantes aux longueurs d'ondes maximales sont mesurés.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans les deux tableaux suivants:

**Tableau 12 :** absorbances utilisés pour calculer log p des N-sulfamoyloxazolidin2-one 1b-6b

Composés	$\lambda_{max}$		Absorbances	
	Octanol	Eau	Octanol	Eau
1b	271	250	2.4496	0.6746
2b	270	267	4.4260	0.4532
3b	274	265	4.9406	0.5294
4b	273	264	4.2221	0.2789
5b	266	265	3.8046	1.1490
6b	272	264	4.5832	0.9358

**Tableau 13:** absorbances utilisés pour calculer log p des complexes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

Composés	$\lambda_{\max}$		Absorbances	
	Octanol	Eau	Octanol	Eau
C <sub>1</sub>	281	270	1.3335	3.8102
C <sub>2</sub>	279	271	1.5740	1.0641
C <sub>3</sub>	284	274	1.7143	2.8567
C <sub>4</sub>	270	297	0.7908	3.9540
C <sub>5</sub>	279	298	0.3366	2.5861
C <sub>6</sub>	278	277	1.2586	2.6779

## BIBLIOGRAPHIE

- [1]: SELVAKURNAR, N; SRINIVAS, D; KHERA, M et al,  
*J.Med.Chem.* (2002), 45(18), 3953-3962
- [2]: WEIDER, W; BOGGS, M.A; FOLENO, C; IYELTON, B.D et al  
*Biorg.Med.Chem* (2002), 10(37), 2345-2352.
- [3]: DIEKEMA, DI; JONES, R.W. *Drugs* (2000), 59(1), 7-16
- [4]: SWNEY, S.M; GANOZA, MC; SHINABARGER, DL  
*Antimicrobial Agents Chemotherapy* (1998), 42(12), 3251-3255.
- [5]: BERDJEM, M; WINUM, J.Y.; TOUPET, L; MASSMOUDI, O; AOUF, N et al,  
*Synthetic communication* (2004), 34(9), 1-9.
- [6]: KATAHASHI, T; FURUTA, I.  
*Journal of pharmaceutical and Biomedical Analysis* (2004), 35, 615-620.
- [7]: STOCKDALE, M; TYSALL, L; ALANP, J et al  
*International Journal of Antimicrobial agents* (2004) 88-91
- [8]: HUBSCHWERLEN, C; SPECKLIN, J. L; BAESCHLIN, D.K et al,  
*Biorg.Med.Chem.* (2003), 13(23), 4229-423.
- [9]: ABDAOUI, M; DEWINTER, G; TOUPET, L et MONTERO, J-L  
*Tetrahedron Lett* (2000), 56, 2427-2435.
- [10]: ABDAOUI, M; DEWINTER, G; MONTRO, J. L  
*Tetrahedron Lett*(1996 )37, 5695-5698.
- [11]: D'ANNA, F ; LEO MEO, P; GRUTTADAURIA, M.A, NOTA, R,  
*Thetrahedron Lett.* (2001), 57, 6823-6827.
- [12]: GRIGER, J.R; CAFFARENA, E.R; DEROSE, S.  
*Carbohydrate research* (1998), 310,253-259.
- [13]: SZEJTLL, J, *Med.Res.Rev.*(1994), 14,353-386.
- [14]: SZENTE, L; SZEJTLL, J, *Adv.DrugDel.Rev.* (1999), 36, 17-28.
- [15]: KATAHASHUI, K. *Cem.Rev* (1998), 98, 2013-2017.
- [16]: HAMAY, S; SATOU, H. *Bull.Chem.Jpn* ( 2000), 173, 2237-2241.
- [17]: CASTILLO, J; PALOMO-CANALES, J; GARCIA, J, et al,  
*DrugDev.Int Pharm,* (1999), 25,1241-1248.

- [18]: MASSON, M; LOFTSSON, T; JONSDOTTIR, S,  
*Int.J.Pharm, (1998), 164,45-55*
- [19] : OHTANI, Y; IRIE, T; FUKUNAGA, K, et al.  
*Eur.J.Biochem. (1989), 186, 17-22.*
- [20]: YULIN, F; KIDDIN, D; ASHINK, M.  
*Drug development and industrial pharmacy (1992), 18(15), 1599-1612.*
- [21]: BRESLOW, R; ZARNIECKI, M; EMENT, J et al.  
*J..Chem.Soc pp.169-177 (1980), 102(12).*
- [22]: BORTOLUS,P;MARCONI,G;MONTI,S et al.  
*Phys.Chem, (2000), 2, 2943.*
- [23]: SAEGNER, W; JACOB, J; STEINER, D; HOMAN, D.  
*Chem .Rev, (1998), 98, 1787.*
- [24]: KOBETIC, R; BRANKO, S.; SIDNET, B; et al.  
*Tetrahedron.lett (2001), 42, 6077-6082.*
- [25]: FICARRA, R; FICARRA, P; DIBELLA, M.R; RANERI, D; et al  
*J.Pharm.Bio.Med.Anal( 2000), 23,231-236.*
- [26]: BONNET, Pascal, *Thèse de Doctorat, Université d'Orléans (2001).*
- [27]: FUNASAKI, N; NOMURA, M; YAMAGUCHI, H,  
*Bull.Chem.Soc(Jpn.2000, 73, 2727-2728*
- [28]: Loftsson, T, *J.Incl.Phenom.Macro.Chem.44 (2003),in print.*
- [29]: MELE, A, *Carboh.Res.310 (1998), pp.261-267.*
- [30]: LOFTSSON, T, *Int.J.Pharm, 110(1994).*
- [31]: VALERO, M.*Int.J.Pharm.253 (2003), pp.97-110.*
- [32]: FUJITA, K; MATSUNGA, A; IMOTO, T  
*Tetrahedron Lett (1984), 25(48), 5533-5536.*
- [33]: SZEJTLI,J;J.Akadémiai Kiadó,Budapest,1982.
- [34]: ESTRADA, E; PERDOMO-LÓPEZ, I; TORRES- LABANDEIRA, J.J;  
*Chem.Inf.Comput.Sci.41 (2001) ,1561.*
- [35]:DUCHENE.D, *Edition de Santé, Paris, 1987.*
- [36]: BRESLOW, Ronald, *Acc.Chem.Res (1991), 24(11).*
- [37]: SZEJTLI, J, Kluwer, *Dordrecht, 1988.*

- [38]: SEO, Toshihiro, KAJIHARA, Taketoshi; LIJIMA, Toshiro  
*Makro.Mol.Chem*( 1991), 192(2357-2367).
- [39]: VEIGA.F, Program and Abstracts of the 9th International Symposium on  
Cyclodextrins, 1999, p.3.
- [40]: UEKAMA, K. *Chem. Pharm. Bull.* 2004, 52, 900.
- [41]: ELISSEV, Alkey; YATSIMISKI, A. *J.Org.Chem* (1994), 59, 264-265.
- [42]: MAESTRELLI, F; Mura, P; CASINI, A.; MINCIONE, F et al.  
*Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2002, 91N°10, 2211.
- [43]: DODDS, D.R, *PhD thesis, 1999, University of Cape Town, South Africa.*
- [44]: POSE-VILARNOVO, B; PERDOMO-LOPEZ, L; ECHEZARRETA-  
LOPEZ, M et al *Eur.J.Pharm.Sci*, 13(2000)325.
- [45]: DEWINTER, G; ABDAOUI, M; TOUPET, L; MONTRO, J. L,  
*Tetrahedron Lett* (1997), 38, 8691-8694.
- [46]: DEWINTER, G; ABDAOUI, M; REGAINIA, Z; MONTERO, J. L,  
*Tetrahedron Lett.* (1996), 52(44), 14217-14224.
- [47]: ABDAOUI, Mohamed, *Thèse de doctorat, Université de Annaba 1997.*
- [48]: AGOH, B; DEWINTER, G; MONTERO, J-L et al  
*Bulletin de la société chimique de France* (1987) n°5, 867-872.
- [49]: MONTERO, J.I; LEYDET, A; DEWYNTER, G; IMBACH, J.L,  
*Eur.J.MedChem*(1984) 19, 512.
- [50] : KADRI, M; DIAOUI, N; ABDAOUI, M; WINUM, J.Y; MONTERO,  
J.L., *Européen Journal of medicinal chemistry*, 39(2004), 79-84.
- [51]: Bernard, R; Vladimir, P ET Han Van, W, «*lipophlycity in drug action  
and toxicology*» *VCH 1995 Vol 4 p 22-24.*

## *Résumé*

Les complexes d'inclusion de la  $\beta$ -cyclodextrine avec six N-sulfamoyloxazolidinones de stoechiométrie 1:1, sont formés en solution et à l'état solide. Les complexes solides ont été caractérisés par les techniques IR, RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  et ES-MS.

En solution, la complexation a été visualisée par spectrophotométries UV-Visible directe et dérivative. Les stoechiométries des complexes formés et les constantes de stabilité ont été déterminées par spectrophotométrie dérivative du second ordre. Les valeurs des constantes de stabilité dépendent de la nature de la molécule invitée et de la valeur du pH de la solution. Les valeurs maximales ont été observées pour les pH 7.4 et 8.5.

La formation des complexes d'inclusion améliore d'une manière significative l'hydrosolubilité des N-sulfamoyloxazolidinones. L'affinité pour la cavité de la  $\beta$ CD dépend de la stabilité de l'association formée.

## *Abstract*

Inclusion complexes of  $\beta$ -cyclodextrin with six N-sulfamoyloxazolidinones derivatives are formed in solution and in solid state with stoichiometry 1:1, the complexes in their solid state were characterized by  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR and ES-MS techniques.

In solution, the complexation was carried out by spectrophotometric UV-vis at 25 °C. The stoichiometries and stability constants of complexes have been determined at various PH using second-derivative spectrophotometric.

The values of stability constants are depending of guest molecule nature and solution PH. The maximum values were observed at PH 7.4 and 8.5.

Hydrophobic properties of N-sulfamoyloxazolidinones are improved following their encapsulation into  $\beta$ -cyclodextrin.

The affinity for  $\beta$ -CD cavity depends of the association formed stability.

## ملخص

قمنا بتحضير معقدات الإدخال لـ  $\beta$ -ديكستريين الحلقي لستة مركبات متشابهة بنويا لـ *N*-sulfamoyloxazolidinones مشتقة من الأمين العطري في المحلول و في الحالة الصلبة. تأكدنا من بنى هذه المعقدات بواسطة تقنيات التحليل المعتادة: مطيافية الأشعة ما تحت الحمراء، الرنين المغناطيسي للبروتون و للكربون 13 و طيف الكتلة ES-MS.

في المحلول، تم إظهار المعقدات بواسطة مطيافية الأشعة ما فوق البنفسجية المرئية و المشتقة و استعملنا هذه الأخيرة في تعيين استيكيومتراية و ثوابت التوازن للمعقدات المحضرة. قيم هذه الثوابت تتغير حسب طبيعة المركب الضيف و PH الوسط حيث انحصرت القيم العظمى في محاليل ذات PH 7.4 و 8.5.

تكوين معقدات الإدخال حسن بصورة ملفتة ذوابنية *N*-sulfamoyloxazolidinones في الماء، في حين نجد أن ملائمة هذه المركبات لتجويف  $\beta$ -CD متعلق بتوازن المعقد المتكون.

**TITRE DU MEMOIRE:**

etude de la Complexation des N-sulfamoyloxazolidin-2-ones des amines aromatiques par la  $\beta$ -cyclodextrine

**ANNEE:**

2004

**AUTEUR:**

Sonia BADI

**LIEU:**

Université 8MAI 1945-Guelma

**DISCIPLINE:**

Chimie Biomoléculaire

**Mots-clés :**

N-sulfamoyloxazolidin-2-ones, complexes d'inclusion, -cyclodextrine, spectrophotométrie dérivative, stabilité, hydrophobicité.

**RESUME:**

*Les complexes d'inclusion de la -cyclodextrine avec six N-sulfamoyloxazolidinones de stoechiométrie 1 :1, sont formés en solution et à l'état solide. Les complexes solides ont été caractérisés par les techniques IR, RMN<sup>1</sup>H, RMN 13C et ESI-MS. En solution, la complexation a été visualisée par spectrophotométries UV-Visible directe et dérivative. Les stoechiométries des complexes formés et les constantes de stabilité ont été déterminées par spectrophotométrie dérivative du second ordre.*

*Les valeurs des constantes de stabilité dépendent de la nature de la molécule invitée et de la valeur du pH de la solution. Les valeurs maximales ont été observées pour les pH7.4 et 8.5.*

*La formation des complexes d'inclusion améliore d'une manière significative l'hydrosolubilité des N-sulfamoyloxazolidinones. L'affinité pour la cavité de la CD dépend de la stabilité de l'association formée*