

*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 : **Génie des procédés**  
Option : **Chimie Physique**

Présenté par : **BELFARAGUI Moufida**

---

---

# **Etude thermodynamique de l'inclusion des carboxylsulfamides et cinétique d'hydrolyse catalysée**

---

---

*Sous la Direction du : Professeur Mekki KADRI*

### **JURY**

<b>Prof : M. AFFOUNE</b>	Université de Guelma	<b>Président</b>
<b>Prof : M. KADRI</b>	Université de Guelma	<b>Rapporteur</b>
<b>Prof : N. AOUF</b>	Université de Annaba	<b>Examineur</b>
<b>Dr : A. SERIDI</b>	Université de Skikda	<b>Examineur</b>

---

**2008**

---

# Remerciement Remerciement

*Ce travail a été réalisé au laboratoire de chimie physique à l'université 08 Mai 1945 de Guelma. La partie synthèse a été effectuée au Laboratoire de Chimie Appliqué LCA .*

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

*J'adresse mes remerciement les plus vifs à Monsieur le Pr. Mohamed Abadou, le directeur de laboratoire de chimie appliquée pour m'avoir conseillé et aidé lors de la synthèse des carboxylsulfamides .*

*Je remercie Monsieur le Pr. Affoun, de l'université de Guelma d'avoir bien voulu de présider ce jury.*

*Je suis très honoré par la présence de Monsieur, N, Aouf, professeur à l'université de Annaba, qui a bien voulu accepter de participer au jury de mon mémoire.*

*Je remercie vivement Monsieur, A, Siridi, Docteur à l'université de Skikda qui à bien voulu consacrer son temps pour jury ce travail.*

*J'attache une importance particuliere à exprimer mes remerciements à M<sup>lle</sup> Karima Hamouch et Hanane Messiad pour toute l'aide qu'elle ma apporté surtout dans les derniers moments sévères.*

*Et à Monsieur Tarek Yousfi, mon collègue de laboratoire pour m'avoir aider tout le long de ces trois années.*

*Je tiens également à remercier Mers : A.Nammouchi et T.Drabla , M. Téguiche , A. Zecri , R.Oumeddour , R.Merdes , D.khatmi , M.Stiti, A.Haba , Docteur à l'université de Batna, A.Melkmi Docteur à l'université de Biskara .*

*Que tous les chercheurs et les étudiants du laboratoire de l'université de Guelma, soient également remerciés pour leur aide et leur soutien amical et les moments inoubliables que nous avons partagés.*

Moufida BELFRAGUI

Moufida BELFRAGUI

# Dédicace Dédicace

*Je dédie ce travail*

*Mes très chers parents Dont l'aide, le soutien, les encouragements permanents, m'ont permis de Poursuivre ma passion*

*A mes sœurs et frères*

*A tous mes amis*

*A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à réaliser ce modeste travail*

*Moufida BELFRAGUI*

***Moufida BELFRAGUI***

# SOMMAIRE

<b>Introduction</b> .....	<b>01</b>
---------------------------	-----------

## PREMIERE PARTIE

### Etude bibliographique

#### **Chapitre I. Les carboxylsulfamides**

I.1. Généralités.....	03
I.2. Synthèse des carboxylsulfamides .....	03
I.2.1. Aménagement bifonctionnel de l'ICS.....	03
I.2.1.1. À partir d'un $\alpha$ -hydroxyester.....	04
I.2.1.2. À partir d'un halogénoalcool.....	04
I.2.1.3. Sulfamoylation par les acides amines.....	05
I.2.1.4. Accès aux sulfamides dérivés d'amines primaires et secondaires..	05
I.2.1.5. Accès aux analogues des 5'-O-sulfamoyluridines.....	06
I.2.2. Par l'action de chlorure de thionyl ( $\text{SOCl}_2$ ) sur l'oxazolidinone.....	06
I.2.3. Réaction de réouverture de l'hétérocycle Oxazolidinone.....	07
I.3. Utilisation et activité biologique des carboxylsulfamides .....	07
I.3.1. Sur le plan chimique.....	07
I.3.1.1. Synthèse des oxazolidinones.....	08
I.3.1.2. Synthèse des chloroéthylnitrososulfamides .....	08
I.3.1.3. Réaction N-Glycosylation.....	09
I.3.2. Sur le plan biologique.....	09
<b>Bibliographie</b> .....	<b>10</b>

#### **Chapitre II. Les cyclodextrines**

II.1. Introduction .....	11
II.2. Caractéristiques des cyclodextrines .....	11
II.2.1 Origine et caractéristiques structurales des $\beta$ -CD .....	11
II.3. Propriétés physico-chimiques des $\beta$ -CD.....	13
II.3.1. Solubilité dans l'eau .....	13
II.3.2. Aspects énergétiques de l'hydratation et de la dissolution .....	14
II.3.3. Stabilité des CD en solution.....	14
II.4. Cyclodextrines modifiées.....	15

II.5. Toxicité des CD.....	16
<b>Bibliographie</b> .....	17
<b>Chapitre III. Propriétés complexantes des cyclodextrines et applications</b>	
III.1. complexes d'inclusion .....	18
III.2. Thermodynamique de la complexation.....	18
III.2.1. Méthode de Benessi-Hildebrand .....	20
III.2.2. Méthode de Scott.....	21
III.3. Détection de la formation d'un complexe d'inclusion.....	22
III.3.1. Détection de l'inclusion en solution.....	22
III.3.1.1. spectroscopie UV-Visible.....	22
III.3.1.2. Fluorescence .....	22
III.3.2. Détection de complexes d'inclusion à l'état solide .....	22
III.3.2.1. RMN .....	23
III.3.2.2. Spectroscopie de masse .....	23
III.3.2.3. Autres méthodes .....	23
III.4. Facteurs influençant la complexation des molécules organiques par les CD....	23
III.4.1. Facteurs liés à la nature des molécules organiques.....	23
III.4.1.1. Hydrophobicité et hydrosolubilité.....	23
III.4.1.2. Etat d'ionisation de la molécule.....	24
III.4.1.3. Taille et forme de la molécule.....	24
III.4.2. Facteurs liés aux caractéristiques des cyclodextrines.....	24
III.4.3. Influence du contexte chimique.....	25
III.4.3.1. pH.....	25
III.4.3.2. force ionique.....	25
III.4.3.3. Influence de la présence d'un solvant organique.....	25
III.4.4. Influence de la température.....	25
III.5 les applications des complexes d'inclusion des cyclodextrines .....	25
<b>Bibliographie</b> .....	27

## DEUXIEME PARTIE

### RESULTATS ET DISCUSSIONS

<b>Chapitre IV. Résultats et Discussions</b>	
IV.1. Synthèse et caractérisation.....	29
IV.1.1. Synthèse des carboxylsulfamides.....	29
IV.1.2. Caractéristiques physico-chimiques des carboxylsulfamides.....	31
IV.1.3. Caractéristiques spectroscopiques.....	31
IV.2. les complexes d'inclusion (carboxylsulfamides- $\beta$ CD) à l'état solide.....	36
IV.2.1. Synthèse.....	36
IV.2.2. Caractérisation des complexes d'inclusion 1 :1 solides.....	36
IV.3. Etude en solution des complexes d'inclusion $\beta$ -CD- Carboxylsulfamides ...	42
IV.3.1. Mise en évidence de la formation des complexes d'inclusion $\beta$ -CD-carboxylsulfamides.....	42
IV.3.1.1. Visualisation de la complexation en solution.....	42
IV.3.2. Etude thermodynamique de la complexation.....	44
IV.3.2.1. Détermination de la stoechiométrie.....	44
IV.3.2.2. Détermination de la constante de stabilité.....	45
IV.3.2.2. Détermination des paramètres d'activation .....	48
IV.4. Etude cinétique de décomposition des carboxylsulfamides en milieu aqueux.....	50
IV.4.1. Cinétique d'hydrolyse en absence de la cyclodextrine.....	50
IV.4.1.1. Conditions cinétiques .....	50
IV.4.1.2. Détermination de l'ordre et constantes de vitesse .....	50
IV.4.1.3. Détermination de $k_H^+$ et $k_0$ .....	54
IV.4.1.4. Détermination de $k_{OH^-}$ .....	53
IV.4.1.5. Détermination de $k_A^-$ et $k_{AH}$ .....	54
IV.4.1.6. Profil du pH .....	55
IV.4.2. Cinétique d'hydrolyse en présence de la cyclodextrine.....	56
IV.5. Mesure de l'hydrosolubilité.....	56
IV.5.1. Généralités .....	56
IV.5.2. Résultat et discussion .....	57
<b>Bibliographie</b> .....	59
<b>CONCLUSION</b> .....	60

**TROISIEME PARTIE**  
**PROTOCOLES EXPERIMENTAUX**

**Chapitre V. Protocoles Expérimentaux**

V. Mode opératoire général .....	<b>63</b>
V.1. préparation des carboxylsulfamides.....	<b>63</b>
V.2. Complexation à l'état solide.....	<b>65</b>
V.3. Etude en solution des complexes d'inclusion.....	<b>68</b>
V.3.1. Détermination de la stoechiométrie.....	<b>68</b>
V.3.2. Détermination des constantes de stabilité.....	<b>68</b>
V.4. Étude cinétique d'hydrolyse des carboxylsulfamides .....	<b>69</b>
V.5. Détermination de coefficient de partage (octanol / eau) .....	<b>69</b>

## *Liste des tableaux*

<b>Tableaux</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>Tableau 1</b>	Propriétés structurales des cyclodextrines natives.....	<b>13</b>
<b>Tableau 2</b>	Propriétés physico-chimiques de CD.....	<b>13</b>
<b>Tableau 3</b>	Caractéristiques physico-chimiques des carboxylsulfamides.....	<b>31</b>
<b>Tableau 4</b>	Spectroscopie I.R des carboxylsulfamides ( $\nu$ en $\text{cm}^{-1}$ ).....	<b>32</b>
<b>Tableau 5</b>	Caractéristiques physico-chimiques des complexes d'inclusion Carboxylsulfamides - $\beta$ CD.....	<b>36</b>
<b>Tableau 6</b>	Constantes de stabilité des complexes C1-C5 (1 : 1).....	<b>48</b>
<b>Tableau 7</b>	Valeurs d'énergies libres des complexes C1-C5.....	<b>49</b>
<b>Tableau 8</b>	Valeurs $\Delta H$ et $\Delta S$ des complexes C1-C5.....	<b>50</b>
<b>Tableau 9</b>	Constantes des vitesses des composés 1P- 4P à des valeurs de pH variés.....	<b>51</b>
<b>Tableau 10</b>	Les valeurs des $K_0$ et $K_H^+$ des composés tableau 1P-3P.....	<b>53</b>
<b>Tableau 11</b>	Les valeurs des $[\text{OH}^-]$ des composés 1P-4P.....	<b>54</b>
<b>Tableau 12</b>	Les valeurs de $k_{\text{obs}}$ .....	<b>54</b>
<b>Tableau 13</b>	Les valeurs des $K_A^-$ et $K_{\text{AH}}$ des composés 1P-4P.....	<b>55</b>
<b>Tableau 14</b>	Constantes des vitesses des composés 1P- 4P à des valeurs de pH variés.....	<b>56</b>
<b>Tableau 15</b>	Log P des carboxylsulfamides et de leurs complexe.....	<b>58</b>
<b>Tableau 16</b>	Préparation des différents volumes molaires.....	<b>68</b>
<b>Tableau 17</b>	Les solutions préparées pour la détermination des constantes de stabilité.....	<b>69</b>
<b>Tableau 18</b>	Absorbances utilisées pour calculer Log P des carboxylsulfamides 1- 5P.....	<b>70</b>
<b>Tableau 19</b>	Absorbance utilisées pour calculer Log p des complexes C1-C5.....	<b>70</b>



## *Liste des figures*

<b>Figures</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>Figure 1</b>	Structure chimique des carboxylsulfamides .....	<b>03</b>
<b>Figure 2</b>	Structure moléculaire et forme géométrique des cyclodextrines ( $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ )...	<b>12</b>
<b>Figure 3</b>	Structure moléculaire de la carboxyméthyl- $\beta$ -cyclodextrine(CMCD).....	<b>16</b>
<b>Figure 4</b>	Représentation 3D d'un complexe CD/Substrat.....	<b>18</b>
<b>Figure 5</b>	Tracé de Benessi- Hildbrand .....	<b>20</b>
<b>Figure 6</b>	Tracé de scott.....	<b>21</b>
<b>Figure 7</b>	Structure chimique des carboxylsulfamides utilisées dans ce travail.....	<b>29</b>
<b>Figure 8</b>	Spectre IR du composé 1P.....	<b>33</b>
<b>Figure 9</b>	Spectre RMN <sup>1</sup> H du composé 2P.....	<b>34</b>
<b>Figure 10</b>	Spectre RMN <sup>13</sup> C du composé 2P.....	<b>35</b>
<b>Figure 11</b>	Spectre UV-Visible du C1 , 1Pet $\beta$ -CD.....	<b>38</b>
<b>Figure 12</b>	Spectre UV-Visible du C2, 2Pet $\beta$ -CD.....	<b>38</b>
<b>Figure 13</b>	Spectre UV-Visible du C3, 3Pet $\beta$ -CD.....	<b>38</b>
<b>Figure 14</b>	Spectre IR du complexe C1.....	<b>39</b>
<b>Figure 15</b>	Spectre RMN <sup>1</sup> H du complexeC1.....	<b>40</b>
<b>Figure 16</b>	SpectreRMN <sup>13</sup> C du complexe C1 .....	<b>41</b>
<b>Figure 17</b>	Spectre d'absorption du composé 1( $10^{-5}$ M),en présence de concentration progressives de le B-CD.....	<b>42</b>
<b>Figure 18</b>	Spectre d'absorption du composé2( $10^{-5}$ M),en présence de concentration Progressives de le B-CD .....	<b>43</b>
<b>Figure 19</b>	Spectre d'absorption du composé3( $10^{-5}$ M),en présence de concentrations progressives de le B-CD.....	<b>44</b>
<b>Figure 20</b>	Détermination de la stoechiométrie des complexes d'inclusion C1-C3....	<b>44</b>
<b>Figure 21</b>	Schéma de la réaction de complexation entre la $\beta$ -CD et les carboxyl-sulfamides .....	<b>45</b>
<b>Figure 22</b>	la courbe [1P] / Abs) = f (1 / [CD] de la méthode de Benessi et Hildbrand à 273 nm.....	<b>46</b>

<b>Figure 23</b>	la courbe $[2P] / \text{Abs} = f(1 / [\beta\text{-CD}])$ de la méthode de Benessi et Hildbrand à 279 nm.....	<b>46</b>
<b>Figure 24</b>	la courbe $[3P] / \text{Abs} = f(1 / [\beta\text{-CD}])$ de la méthode de Benessi et Hildbrand à 267 nm.....	<b>46</b>
<b>Figure 25</b>	la courbe $[4P] / \text{Abs} = f(1 / [\beta\text{-CD}])$ de la méthode de Benessi Hildbrand 238 nm.....	<b>47</b>
<b>Figure 26</b>	la courbe $[5P] / \text{Abs} = f(1 / [\beta\text{-CD}])$ de la méthode de Benessi et Hildbrand à 279nm.....	<b>47</b>
<b>Figure 27</b>	Variation de l'absorbance en fonction du temps du composé 1P.....	<b>51</b>
<b>Figure 28</b>	Variation de $K_{\text{obs}}$ en fonction du $[\text{H}_3\text{O}^+]$ du composé 1P.....	<b>52</b>
<b>Figure 29</b>	Variation de $K_{\text{obs}}$ en fonction du $[\text{OH}^-]$ du composé 1P.....	<b>53</b>
<b>Figure 30</b>	Variation de $K_{\text{obs}}$ en fonction du $[\text{AH}]$ du composé 1P.....	<b>55</b>
<b>Figure 31</b>	Représentation de $\log K_{\text{obs}}$ en fonction du pH pour la décomposition de (1P).....	<b>55</b>

## *LISTE DES ABRÉVIATIONS*

- **R** : Amine aromatique primaire ou secondaire.
- **ICS** : isocyanate de chlorosulfonyle.
- **TEN** : triéthylamine.
- **DIAD** : diisopropyleazodicarboxilate.
- **PPh<sub>3</sub>** : triphénylphosphine.
- **TFA** : acide trifluoroacétique.
- **Z** : Phénylsuccinamide.
- **CENS** : 2-chloroéthylnitrososulfamide.
- **THF** : tétrahydrofuranne.
- **MeOH** : méthanol.
- **Boc** : tertibutyleoxycarbone.
- **β-CD** : β- Cyclodextrine.
- **Log P** : Coefficient de partage.
- **CCM** : Chromatographie sur couche mince.
- **ESI-MS** : Electrospray ionisation – Mass spectroscopy.
- **Bz** : Benzyle.
- **Cplx** : complexe.
- **TFA** : trifluoroacide .

## المخلص

هذا العمل يحتوي على دراسة ديناميكي حرارية مرتبطة بدراسة المعقدات لسلسلة من المركبات الكربوكسي سيلفاميد:  $\beta$  ديكسترين الحلقية، وبدراسة حركية تفكك هذه المركبات بوجود و غياب  $\beta$  ديكسترين الحلقية في وسط مختلط ماء واسيتونتريل (90:10)، المعقدات ذات المعامل (1:1) ثم التأكد منها بواسطة الدراسة الطيفية عند درجة حرارة 20 درجة مئوية و ثوابت الاستقرار تم حسابها في درجة حرارة محصورة ما بين 20 و 35 درجة مئوية.

درجة الاستقرار مرتبطة بطبيعة المركبات المدخلة لفجوة  $\beta$  ديكسترين الحلقية. التحقق من البنية الفراغية المقترحة للمركبات المحضرة كان بإستعمال طرق التحليل الطيفي المعتادة.

نتائج قياس الذوابانية في الماء، أثبت بأن إدخال المركبات كربو كسي سيلفاميد في الفجوة الكارهة للماء للـ  $\beta$  ديكسترين الحلقية، يغير بصفة ملحوظة ليوفيليتهم. دراسة الحركية تؤكد على تشكل معقدات الإدخال و درجة تفكك المركبات كربوكسي سيلفاميد تتناقص في وجود  $\beta$  ديكسترين الحلقية.

## Résumé

Le travail comporte un volet thermodynamique lié à l'étude de la complexation d'une série des carboxysulfamides par les  $\beta$ -cyclodextrines naturelle, et un volet cinétique comportant l'étude de l'hydrolyse des carboxylsulfamides en présence et en absence de la cyclodextrine. En milieu mixte eau :acétonitrile (90:10) les complexes de stoechiométrie 1:1 ont été mis en évidence par spectrophotométrie UV-vis à 20°C. Les constantes de stabilité et les paramètres d'activation ont été déterminés dans un intervalle de température de 20-35°C.

La stabilité est liée à la nature de la molécule invitée.

Les complexes à l'état solide ont été synthétisés et caractérisés par les méthodes habituelles disponibles. L'hydrosolubilité des ces complexes est nettement meilleure que celle des molécules seules.

L'étude cinétique confirme la formation des complexes d'inclusion dans la mesure où la décomposition des carboxylsulfamides s'est relativement ralentie en présence de la cyclodextrine.

## Abstract

The present work includes a thermodynamic part related to the study of the complexation of the carboxylsulfamides series by natural  $\beta$ -cyclodextrins, and a kinetic part which is concerning the investigation of carboxylsulfamides hydrolysis in the presence and absence of the cyclodextrins. Indeed, in the mixture of solvents water: acetonitrile (90: 10), the complexes with stoichiometry 1:1 have been highlighted by UV-Visible spectrophotometry at 20°C. The stability constants and activation parameters have been evaluated at temperature between 20 and 35°C.

It is very important to notify that the stability of these complexes is linked to the nature of the host molecule.

The solid complexes have been synthesized by the usual methods. The water solubility of these complexes is significantly better than the alone corresponding molecules.

The kinetic study confirms the formation of the inclusion complexes as we can state that the degradation of carboxylsulfamides is relatively slow in the presence of the cyclodextrins.

# INTRUDUCTION GNERALE

## Introduction Générale

Après une éclipse passagère en faveur des antibiotiques, les sulfamides antibactériens connaissent un regain d'intérêt en raison de l'épuisement rapide de certains antibiotiques pour un élargissement éventuel du spectre d'action des molécules actives.

Les sulfamides présentent des qualités physico-chimiques et pharmacologiques intéressantes, une activité antibactérienne importante et un index thérapeutique limité ; ces caractéristiques confèrent aux sulfamides de synthèse une place de choix [N.NEUMAN, **Vade Mecum des antibiotiques, Ed Maloise S.A Paris 1979**].

De la grande famille des sulfamides, les carboxylsulfamides contenant également le motif  $\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NH}$  doué d'activité biologique, ont attiré une attention et font l'objet de notre présent travail.

Les carboxylsulfamides ont une hydrosolubilité très faible, ce qui limite leur biodisponibilité et leur transport à travers les membranes biologiques.

Pour palier à cet inconvénient, nous nous sommes proposés d'étudier la possibilité de l'incorporation, fût elle partielle, de ces molécules dans les cavités intramoléculaires des cyclodextrines qui sont connues par leur capacité de former des complexes d'inclusion pouvant avoir des propriétés nettement améliorées.

La méthodologie suivie dans ce travail est la suivante :

- ✓ Synthèse et caractérisation d'une série de carboxylsulfamides.
- ✓ Synthèses et caractérisations des complexes d'inclusions correspondants.
- ✓ Visualisation spectrophotométrique de la complexation en milieu mixte Eau : Acétonitrile.
- ✓ Détermination de la stoechiométrie des complexes et des constantes de stabilité.
- ✓ Détermination des paramètres thermodynamiques d'activation.
- ✓ Etude cinétique de la décomposition des carboxylsulfamides.
- ✓ Etude de l'hydrosolubilité des carboxylsulfamides et de leurs complexes.



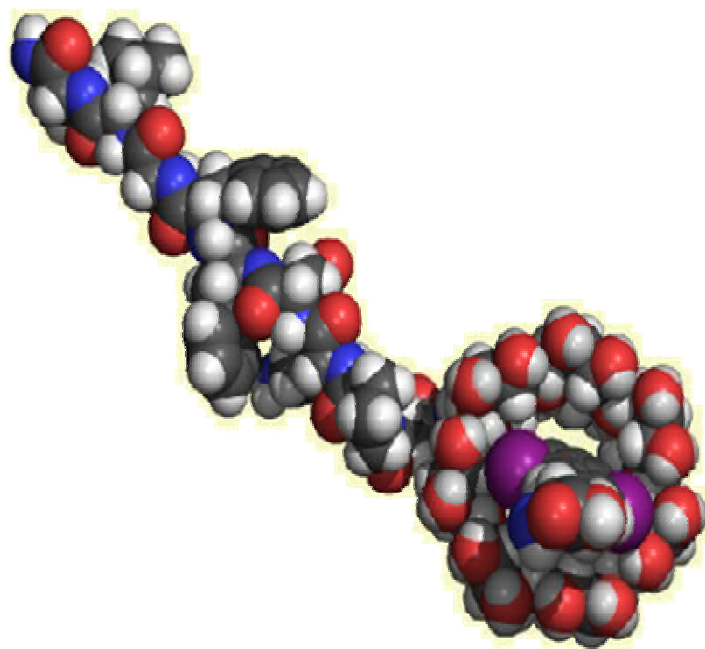
Le présent mémoire est divisé en trois parties :

La première partie comporte un aperçu général sur la synthèse, la réactivité et l'activité biologique des carboxylsulfamides, des généralités sur les cyclodextrines et de leurs complexes d'inclusion.

La deuxième partie est consacrée aux résultats et discussions sur la synthèse et la caractérisation des carboxylsulfamides, l'étude thermodynamique en solution des complexes d'inclusion (mise en évidence des complexes, détermination de la stoechiométrie, des constantes de stabilité, des paramètres thermodynamiques et étude de l'hydrosolubilité), et l'étude cinétique (hydrolyse catalysée en présence et en absence de la cyclodextrine).

La troisième partie rassemble les protocoles expérimentaux concernant les axes détaillés dans la partie précédente.

PREMIERE PARTIE  
ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE



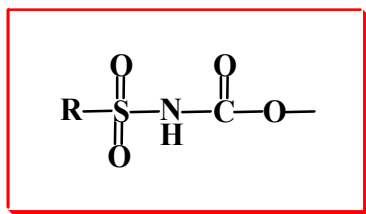
# Chapitre I

## Les carboxylsulfamides

Dans cette première partie nous allons présenter un aperçu bibliographique sur les propriétés et intérêt biologique des composées ayant fait l'objet de notre travail, en l'occurrence les carboxylsulfamides, et la  $\beta$ -cyclodéxtrine.

### I.1. Généralités

Les carboxylsulfamides de formule générale I, sont des entités chimiques portant le motif (R-SO<sub>2</sub>-NH-COO-), sont constituées essentiellement de deux hétéroatomes: l'oxygène et l'azote. Elles représentent une classe importante des composés chimiques, et un rôle remarquable en synthèse des molécules spécifiques qui peuvent avoir des propriétés intéressantes sur le plan chimique [1].



I

*Figure. 1: Structure chimique des carboxylsulfamides*

### I.2. Synthèse des carboxylsulfamides

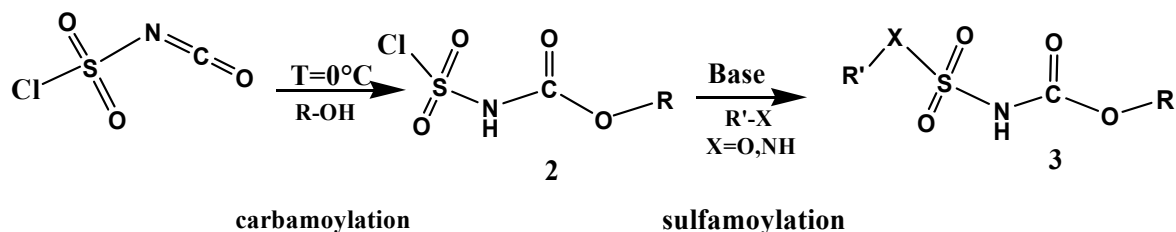
L'accès aux carboxylsulfamides a été envisagé par différentes voies réactionnelles, dans la majorité des cas en se basant sur [1]:

- 1- l'aménagement bifonctionnel de l'isocyanate de chlorosulfonyle.
- 2- par l'action de chlorure de thionyl (SOCl<sub>2</sub>) sur l'oxazolidinone.
- 3- réaction de réouverture de l'hétérocycle Oxazolidinone.

#### I.2.1. Aménagement bifonctionnel de l'ICS

L'isocyanate de chlorosulfonyle possède deux sites électrophiles. Il réagit d'abord sur le site isocyanate puis sur le site chlorosulfonyle pour permettre la préparation de

carboxylsulfamides ou de carboxylsulfamates par la succession d'une addition sur un alcool et substitution sur une amine ou un autre alcool.

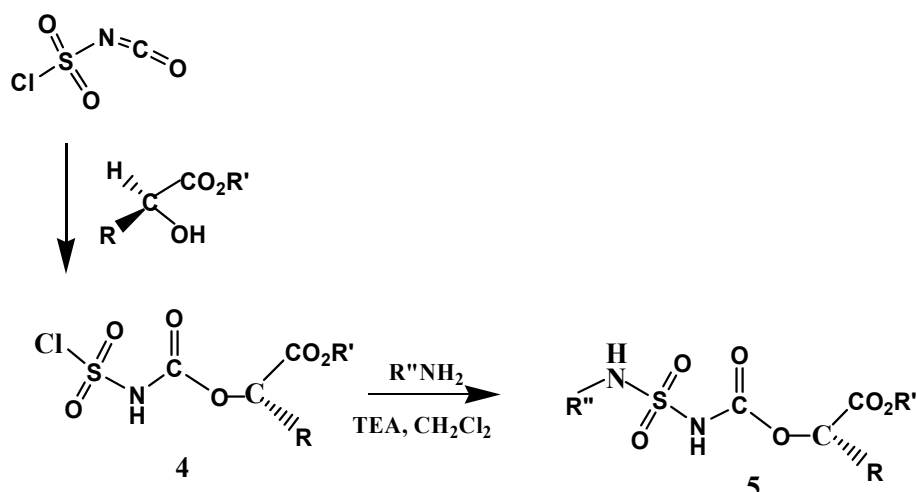


**Schéma 1**

de nombreux composés ont été décrits dans littérature mettant en jeu l'aménagement bi-fonctionnel de l'ICS [1].

### I.2.1.1. À partir d'un $\alpha$ -hydroxyester

Les carboxylsulfamides 5 sont obtenus à partir de l'isocyanate de chlorosulfonyl d'amines primaires et d' $\alpha$ -hydroxyesters [3].

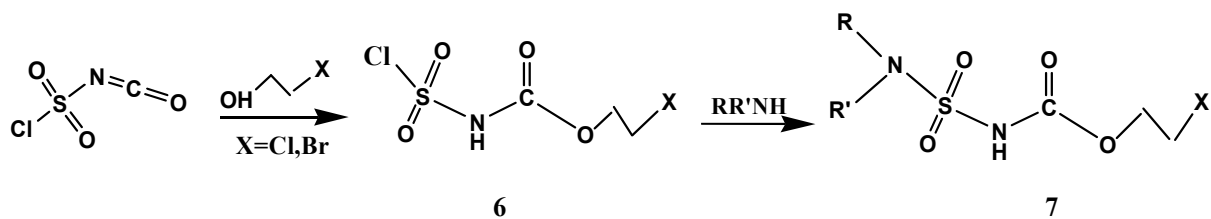


**Schéma 2**

Avec : R= (Ph, Me, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me) ; ( R' = Et, Me) ; (R'' = PhCH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>11</sub> ; C (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

### I.2.1.2. À partir d'un halogénoalcool

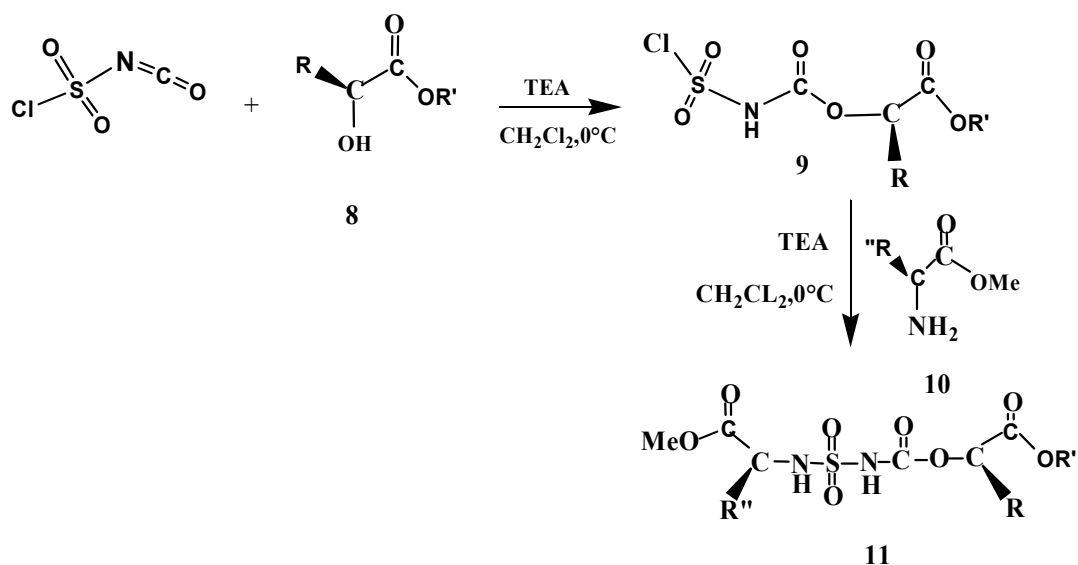
Les  $\beta$ -halogénoéthoxycarbonylsulfamides 7 sont obtenus par addition du halogénoalcool sur le site isocyanate suivie d'une substitution du chlore du chlorosulfonyl par des amides [2].



**Schéma 3**

### I.2.1.3. Sulfamoylation par les acides amines

Le carbamate de chlorosulfonyle 9 obtenu par réaction du sulfamoylation par un acide aminé pour fournir le carboxylsulfamide 11 [4].

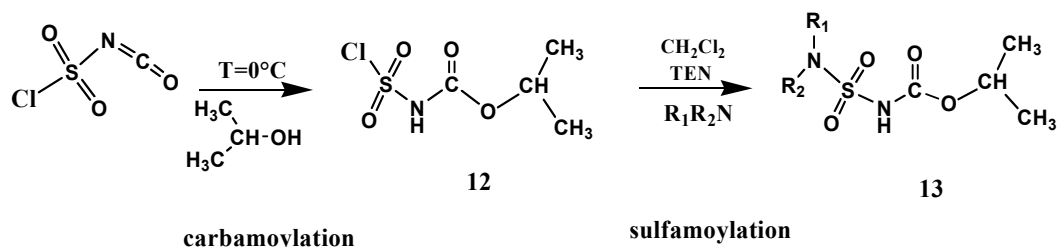


**Schéma 4**

**R: Val, Phe, Try, R''=Me, Et, R'''=CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me**

### I.2.1.4. Accès aux sulfamides dérivés d'amines primaires et secondaires

Les carboxylsulfamides 13 sont obtenus par l'addition de l'isopropanol sur l'ICS suivie d'une sulfamoylation par des amines primaires ou secondaires [5].



**Schéma 5**

**R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>NH** : chlorophénylamine, méthylphénylamine, nitrophénylamine, benzylamine, méthoxyphénylamine.

### I.2.1.5. Accès aux analogues des 5'-O-sulfamoyluridine

José-Fiandor et coll.[6,7], ont décrit les analogues sulfamoyles de l'uridine glucose 5'-diphosphate UDPG 3 dont le groupement phosphate a été remplacé par un groupe isostère O-CO-NH-SO<sub>2</sub>-O.

Les 5'-O-sulfamoyluridine sont préparées par réaction de divers alcools sur l'isocyanate de chlorosulfonyl ; le produit intermédiaire instable réagit avec la 2'3'O-isopropylidène uridine pour conduire aux dérivés 16. (Schéma 6).

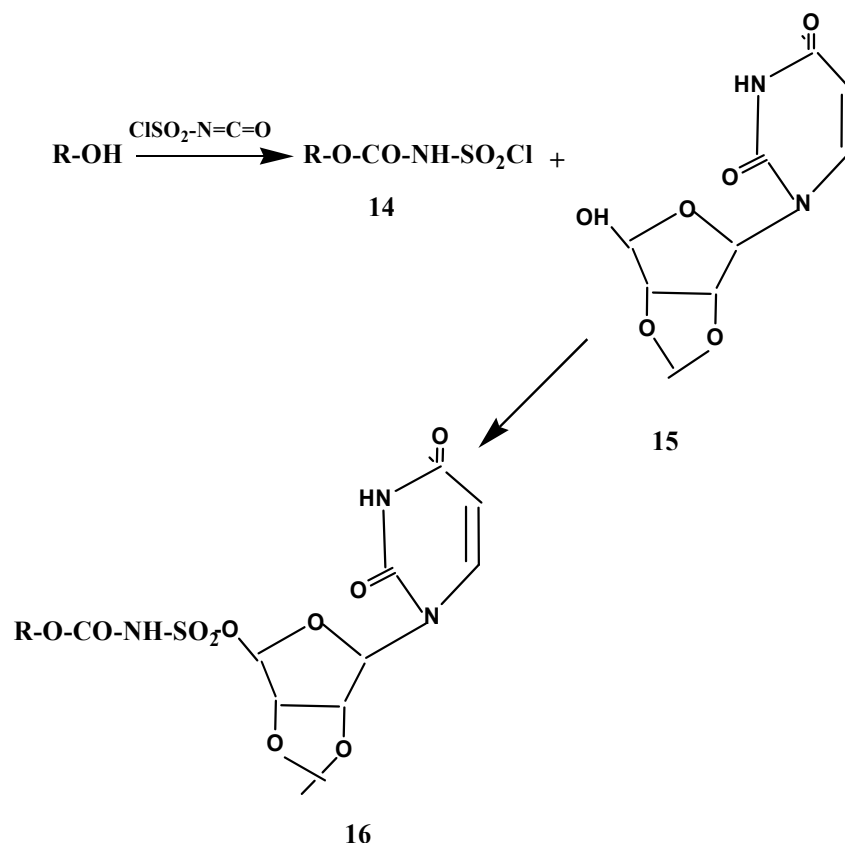
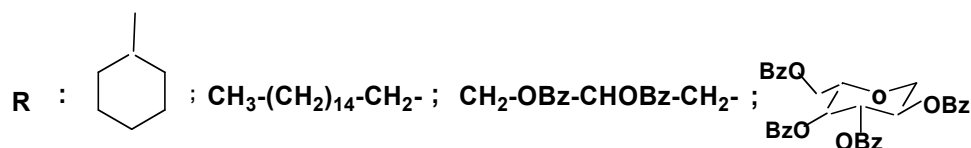


Schéma 7



$\alpha$ -Mannosyle ;  $\alpha$ -Galactosyle.

### I.2.2. Par l'action de chlorure de thionyl (SOCl<sub>2</sub>) sur l'oxazolidinone

L'action de chlorure de thionyl (SOCl<sub>2</sub>) sur l'oxazolidinone, peut donner un composé chlorosulfonylé 17 [8], intermédiaire très réactif. Par la suite l'accès au sulfamide

correspondant 18 est réalisé par sulfamoylation à l'aide des amines correspondantes (Schéma 7).

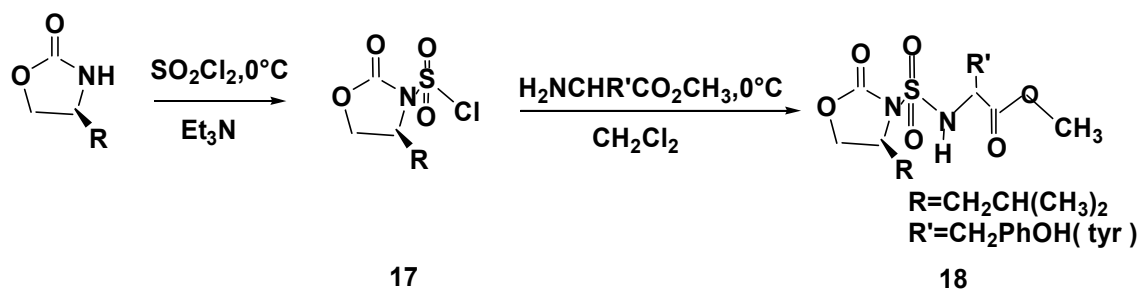


Schéma 7

### I.2.3. Réaction de réouverture de l'hétérocycle Oxazolidinone

La présence d'une amine en milieu réactionnel avec le composé 19 à température ambiante donne le monocarbamate 20 puis le bis carbamate 21 si l'amine est en excès. Ce dernier est utilisé en synthèse comme agent de réticulation [9].

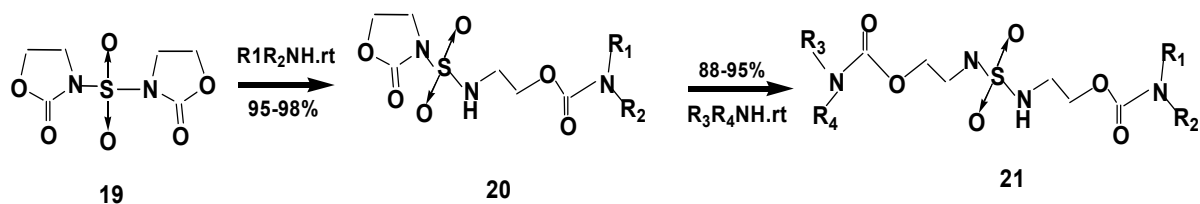


Schéma 8

## I.3. Utilisation et activité biologique des carboxysulfamides

Les carboxysulfamides peuvent être intéressants sur le plan chimique et biologique [10] :

### I.3.1. Sur le plan chimique

Les carboxysulfamides sont des intermédiaires de base utilisés dans les transformations chimiques, leur réactivité est due principalement à la N- fonctionnalité qui est la clé des différentes transformations chimiques.

### I.3.1.1. Synthèse des oxazolidinones

La réduction d'un carboxylsulfamide issu d'un aminoester 22 donne l'aminoalcool correspondant 23. Cette réaction est suivie par une cyclisation intramoléculaire pour donner les composés 24 [11] qui se sont avérés des anticonvulsifs [11].

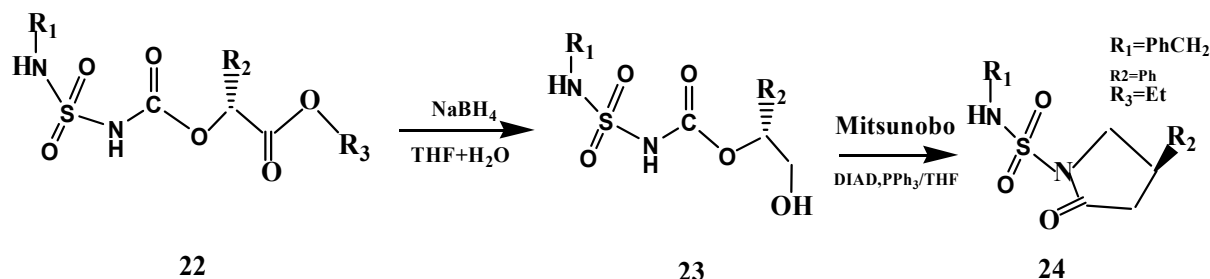


Schéma 9

**Synthèse à partir d'une cyclisation intramoléculaire :** une réaction de substitution interne s'effectue entre l'azote carbamique nucléophile et le groupement chloroéthylène (ou bromoéthylène) en milieu basique conduits au N-sulfamoyloxazolidin-2 one 25 avec le départ de  $\text{HBr}$  [12].

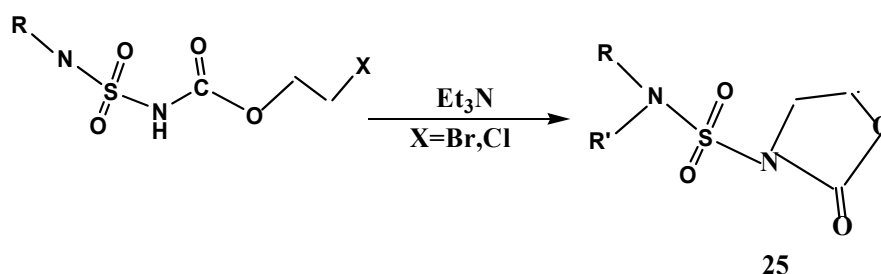
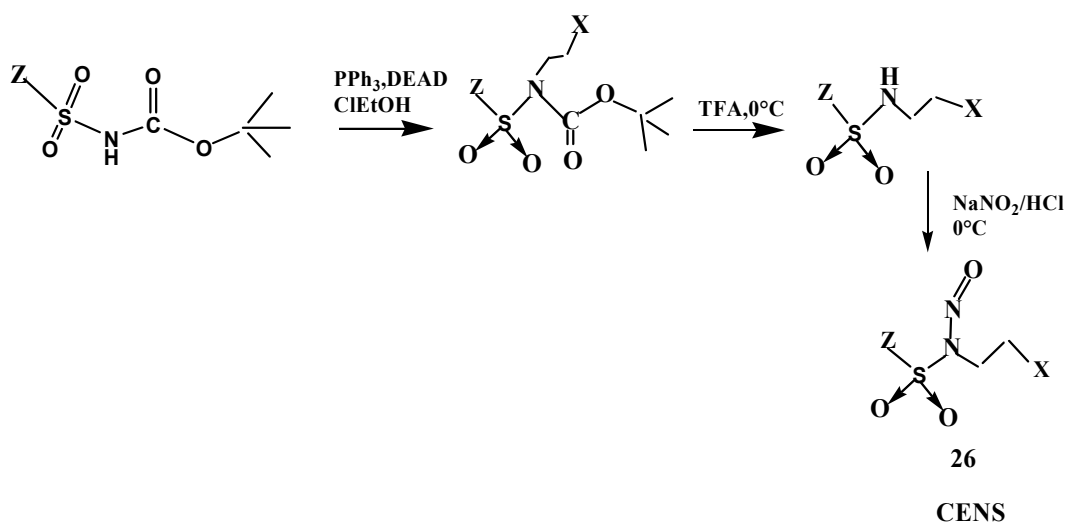


Schéma 10

### I.3.1.2. Synthèse des chloroéthylnitrososulfamides

Cette méthode de synthèse de CENS se décompose en 3 étapes linéaires à partir d'alkylation, déprotection et nitrosation des carboxylsulfamides. (Les carboxylsulfamides sont préparées par aménagement bifonctionnels de l'ICS). Les CENS sont des agents anti-mitotiques utilisés en chimiothérapie antitumorale [12].

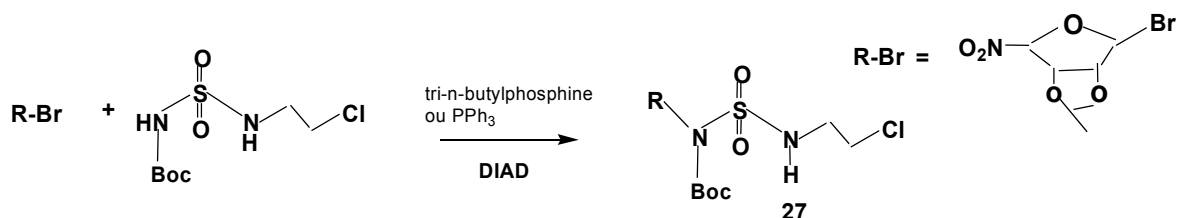




**Schéma 11**

### I.3.1.3. Réaction N-Glycosylation

Les pseudos nucléosides comme le produit 27 sont connus en biologie moléculaire par leurs effets thérapeutiques. Le greffage d'un motif osidique sur un carboxylsulfamide est en fait une réaction d'alkylation par une source halogénée dans des conditions douces [13].



**Schéma 13**

### I.3.2. Sur le plan biologique

Les carboxylsulfamides ont une activité anti-bactérienne reconnue surtout sur les cocci gram<sup>+</sup> (Staphilococcus, Streptococcus) [10].

## *BIBLIOGRAPHIE*

- [1]: DEWYNTER, G.F; Thèse de Doctorat Es-Sciences ; Université Montpellier II Science Techniques Septembre 1984.
- [2] :Graf, R ; Angew.Chem.Int.Engl. 1968, 7,172.
- [3]:BERREDJEM ,M ;REGAINIA,Z ;DJAHOUA,A ;AOUF,N.E.;DEWYNTER,G.WINUM ,J.Y; MONTERO;J.L, Phosphorus sulphur and silicon. 2000, 165,249.
- [4] : SID, A ; Thèse de Magister. Université de Annaba.
- [5] : AOUF, N ; DEWYNTER, MONTERO ; J.L.Tetrahedron Lett. 1991, 32,68-5-6545.
- [6] : FIANDOR, J ; LOPER, M.T.G.; DE LAS HERAS, F.G. ; MENDER CASTROLLON, P.P; FERNANDER,C.J ; PEREZ, S ;VILLAS, P; PEREZ, C ; GANCEDO, A.G. Nucléosides Nucléotides 1989, 8, 257.
- [7]: FIANDOR, J; LOPER, M.T.G.; DE LAS HERAS, F.G. ; MENDER CASTROLLON, P.P; FELIX, A.S; ALARCON, B; CARRASCO, L.EUR.J ; Med. Chem.1987, 22,59.
- [8] : BERREDJEM, M, JEAN, YVES WINUM., LOIC TOUPET., OUAFAE MASMOURI., AOUF, N ; J-L MONTERO, .Synthetic Communication (2004) 34: 9, pp. 1-9.
- [9] : DEWYNTER, G.; ABDAOUI, M.; LOIC ; T. ET MONTERO J.L. TETRAHEDRON Lett. 1996, Vol38, NO 50, 8691-8694.
- [10] :BERREDJEM,M ;REGAINIA,Z ;DJAHOUA,A ;AOUF,N.E.;DEWYNTER,G;WINUM ,J.Y; MONTERO;J.L; Synthèse et Cyclisation de Carboxylsulfamides Dérivés D'amine et D' $\alpha$ -Hydroxyesters. Evaluation de L'activité Bactériostatique ; 1999.
- [11] : CASADEI , MA ; CESA, S ; INSEI, A. Tetrahedron lett. 1995, 51p 5892.
- [12]:CHEGHIB,NEDJOUA; Synthèse et Etude Structurale des 2- Chloroéthylnitrososulfamides D'aminoesters et de leurs complexes D'inclusion Correspondants ; 2004.
- [13]: JEAN, YVES WINUM; VÉRINIQUE, BARRAGAN and J.L Tetrahedron. 2001, 42,601-603

## Chapitre II

### Les cyclodextrines

#### **II.1. Introduction**

Les cyclodextrines (CD) naturelles ou chimiquement modifiées font parties de la famille des « molécules-cage ». Elles sont connues pour leur aptitude à accroître la solubilité de nombreuses molécules organiques par formation de composés, ou complexes d'inclusion.

Cette propriété confère aux cyclodextrines un large champ d'application dans des domaines très variés allant de la pharmacie à l'agriculture en passant par l'industrie textile, la chimie des parfums et des arômes, etc.

Dans cette partie, nous avons choisi de limiter la présentation des cyclodextrines à leurs propriétés structurale et géométrique qui conditionnent leur réactivité. Les méthodes de caractérisation et de détermination des paramètres réactionnels seront également présentées. Enfin, dans l'optique de notre travail de recherche, une part importante sera consacrée aux facteurs physico-chimiques qui conditionnent la complexation d'une molécule organique par une  $\beta$ -cyclodextrine.

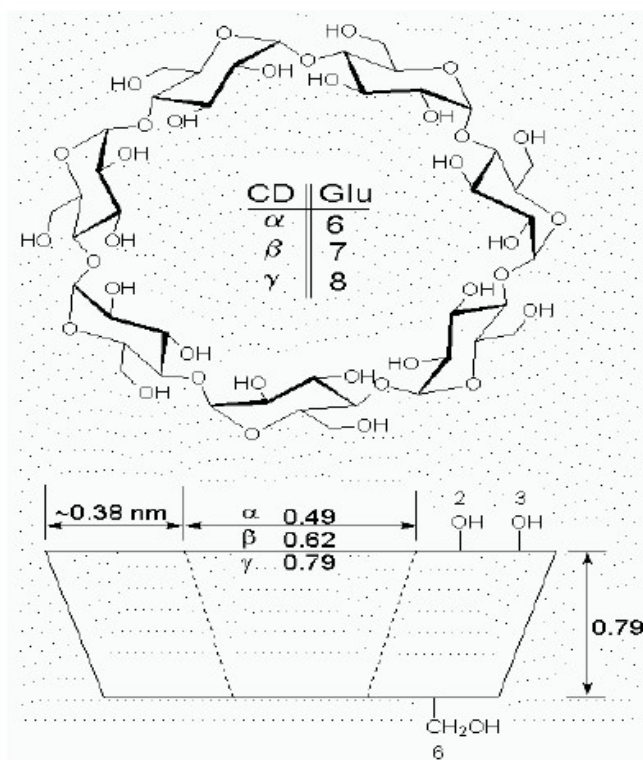
#### **II.2. Caractéristiques des cyclodextrines**

##### **II.2.1. Origine et caractéristiques structurales des CD**

Les cyclodextrines sont des molécules obtenues par dégradation enzymatique (amylase de bacillus macerans) de l'amidon. Elles ont été découvertes à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle par Villiers (1891).

Caractérisées et étudiées par Sachardinger [1], dans les années 1900-1910, elles sont souvent nommées « dextrines de Sachardinger ». Elles font partie de la famille des molécules cage au même titre que les calyxarènes, les éthers – couronnes, le cucurbituril, etc.

Ce sont des oligomères cycliques du glucose de formule brute  $(C_6H_{10}O_5)_n$  et comportant de 6 à 12 unités  $\alpha$ -D-glucopyranose. Les trois principales cyclodextrines, notées  $\alpha$ ,  $\beta$ , et  $\gamma$ -cyclodextrine, contiennent respectivement 6, 7 et 8 unités glucoses (figure 2).



**Figure. 2 : Structure moléculaire et forme géométrique des cyclodextrines ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ )**

Elles sont souvent schématisées par un tore avec une cavité interne dont les dimensions varient selon le nombre d'unités glucose. Chaque unité glucose adopte une conformation de type chaise [1]. Tous les groupes polaires (hydroxyles OH) sont localisés à l'extérieurs. Les fonctions « alcool primaire » (une par unité glucose en position 6) sont orientées vers la plus étroite du tronc de cône. Les fonctions « alcool secondaire » (en position C<sub>2</sub> C<sub>3</sub>) sont situées à l'opposé sur la partie large de la couronne (Figure 2).

Cette organisation moléculaire délimite une cavité rendue relativement apolaire (hydrophobe) par la présence de ponts osidiques (-O-). C'est grâce à ce caractère amphiphile (hydrophile à l'extérieur, hydrophobe à l'intérieur) que les CD sont capables d'inclure dans leurs cavités apolaires des molécules hydrophobes pour former des complexes d'inclusion solubles dans l'eau [2].

Le tableau 1 ci-dessus résume quelques propriétés structurales des cyclodextrines naturelles ou parfois dites « natives ».

**Tableau 1 : Propriétés structurales des cyclodextrines natives.**

CD	$\alpha$	$\beta$	$\gamma$
nombre de glucoses	6	7	8
diamètre intérieur la cavité (Å)	4.9±0.3	6.2±0.3	7.9±0.3
diamètre extérieur de la cavité (Å)	12.5±0.4	13.8±0.4	15.5±0.4
hauteur	7.9±0.1	7.9±0.1	7.9±0.1
volume de la cavité (nm <sup>3</sup> )	0.174	0.262	0.472

### II.3. Propriétés physico-chimiques des CD

#### II.3.1. Solubilité dans l'eau

Les valeurs de solubilité des cyclodextrines dans l'eau à la température de 25°C sont reportées dans le tableau 2 [3].

**Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques des CD.**

CD	$\alpha$	$\beta$	$\gamma$
masse molaire anhydre, g.mol <sup>-1</sup> à 25°C	972	1135	1297
solubilité aqueuse, g.L <sup>-1</sup> à 25°C	145	18.5	232
pK <sub>a</sub>	12.33	12.2	12.08
hydratation CD, n H <sub>2</sub> O	n =6à7	n =10à12	n =7à13

Ces valeurs montrent que malgré une forte similitude structurale, les cyclodextrines n'ont pas un comportement comparable vis-à-vis des molécules d'eau. La solubilité limitée de la  $\beta$ -CD peut être attribuée à l'influence de liaisons hydrogène qui s'établissent entre les atomes d'hydrogène et d'oxygène des fonctions alcools secondaires cette faible solubilité a aussi été attribuée à la formation d'agrégat de  $\beta$ -CD [1]. Une étude systématique sur l'influence d'un environnement ionique a montré que la solubilité augmente dans des solutions de cations métalliques avec la concentration. Les acides hydroxyliques, tels que les

acides citrique et tartrique augmentent la solubilité de la  $\beta$ -CD dans l'eau, tandis que les acides carboxyliques entraînent une diminution de la solubilité.

### **II.3.2. Aspects énergétiques de l'hydratation et de la dissolution**

Les études concernant les interactions entre les CD native cyclodextrine ( $\alpha$ ,  $\beta$ , et  $\gamma$ ) et l'eau ont permis de mieux comprendre les différences de solubilité constatées. Les cyclodextrines cristallisent sous forme d'hydrates non définis (CD, n H<sub>2</sub>O) et leur taux d'hydratation est largement dépendant de la pression de vapeur d'eau du milieu environnant [4]. Concernant la  $\beta$ -CD qui a été la plus étudiée, l'hydratation moyenne des CD est de 10 à 12 molécules d'eau les nombres moyens de molécules d'eau d'hydratation des CD sont regroupés dans le tableau 2.

D'un point de vue énergétique, les mesures des enthalpies de dissolution des cyclodextrines anhydres et hydratées ont permis de calculer les enthalpies de déshydratation [5]. Les résultats montrent que les énergies de liaison H<sub>2</sub>O/CD sont de l'ordre d'une dizaine de KJ par rapport à l'eau, c'est-à-dire cohérentes avec les énergies mises en jeu dans les liaisons hydrogène.

Certaines études s'accordent pour montrer qu'il existe un échange permanent des molécules d'eau intra et intramoléculaire dans la  $\beta$ -CD [6]. Les différences de comportement des CD par rapport à l'eau, en particulier, en terme de solubilité, ont été reliées à la possibilité (ou non) d'établir des liaisons hydrogène inter glucose et intermoléculaire qui dans le cas de la  $\beta$ -CD stabilise le macrocycle. Cette possibilité dépend de la distance moyenne entre les atomes d'hydrogène et d'oxygène (OH en C<sub>2</sub> et C<sub>3</sub>), qui est fonction du nombre d'unité glucose de la CD.

### **II.3.3. Stabilité des CD en solution**

La stabilité des CD en solution est relativement peu influencée par les conditions de pH et de température selon [7], l'hydrolyse des CD peut avoir lieu dans certaines conditions de pH très acides (<1) et à 80°C. En milieu très basique (pH > pKa), il y a des possibilités de formation des ions alcoolates plus soluble que les CD neutre. Les valeurs des pKa sont données dans le tableau 2 pour les 3 cyclodextrines natives.

## **II.4. Cyclodextrines modifiées**

Parmi les trois cyclodextrines natives les plus courantes ( $\alpha$ ,  $\beta$ , et  $\gamma$ ), la  $\beta$ -CD est de loin la moins coûteuse. Toutefois, son utilisation est généralement limitée en raison de sa faible solubilité aqueuse [8]. La modification chimique des CD permet d'obtenir des dérivés possédant des propriétés physico-chimiques différentes de celles des CD natives et d'élargir ainsi leurs champs d'application.

La modification de la cyclodextine est effectuée pour :

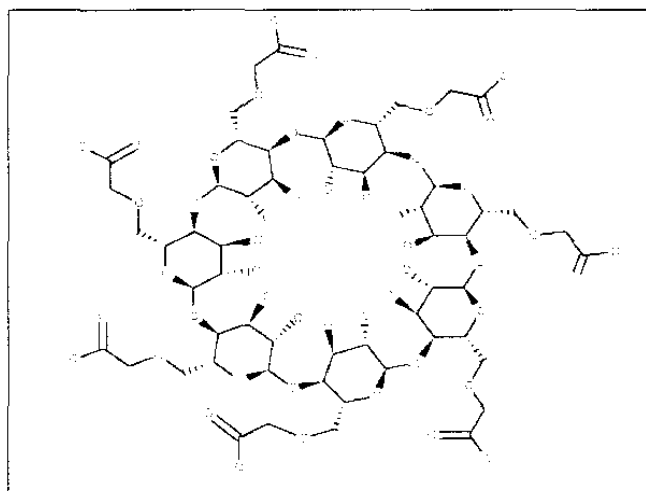
- Augmenter la solubilité aqueuse.
- Améliorer la capacité de complexation (constante de stabilité et sélectivité).
- Introduire de groupements à fonctions spécifiques (catalytique complexation de cation métallique, etc....).

Ces modifications chimiques portent sur :

- La substitution d'un ou plusieurs groupements hydroxyles par des halogènes, des groupements amines etc...
- L'oxydation des alcools primaires pour former des aldéhydes ou des acides carboxyliques.
- La substitution nucléophile interne avec formation d'époxyde.
- La substitution d'un ou plusieurs atomes d'hydrogène (des hydroxydes primaires ou secondaires) pour former des éthers ou des esters.

Les cyclodextrines modifiées les plus connues sont : l'hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrines (HPCD), la méthyl- $\beta$ -cyclodéxtrine (MCD) et la carboxyméthyl-  $\beta$ -cyclodéxtrine (CMCD).

Les cyclodextrines modifiées bien plus performantes que les cyclodextrines natives sont plus coûteuses. Elles possèdent une spécificité et une solubilité aqueuse relativement importante qui peut être de l'ordre de 100 à 1000 g.L<sup>-1</sup> [9]. La figure 3 présente, pour exemple, la structure de la CMCD, une cyclodéxtrine modifiée avec un degré de substitution d'environ 1 (une fonction carboxylique par unité glucose).



*Figure. 3: Structure moléculaire de la carboxyméthyl- $\beta$ -cyclodextrine (CMCD).*

### **II.5. Toxicité des CDs**

En général les cyclodextrines sont considérées comme relativement peu toxiques par administration par voie orale. Ces molécules ne diffusent quasiment pas à travers les membranes biologiques et ne sont pas absorbées lors du transit intestinal (DL50 oral du rat= 18800 mg/kg pour la  $\beta$ -cyclodextrine).

Certaines CD sont utilisées dans des formulations médicamenteuses et sont ingérées par voie orale [10]. Elles sont de bons agents de formulation plutôt que comme des réactifs chimiques ordinaires (contrairement aux agents de complexation ou de solubilisation tels que les solvants organiques ou les détergents).



## *BIBLIOGRAPHIE*

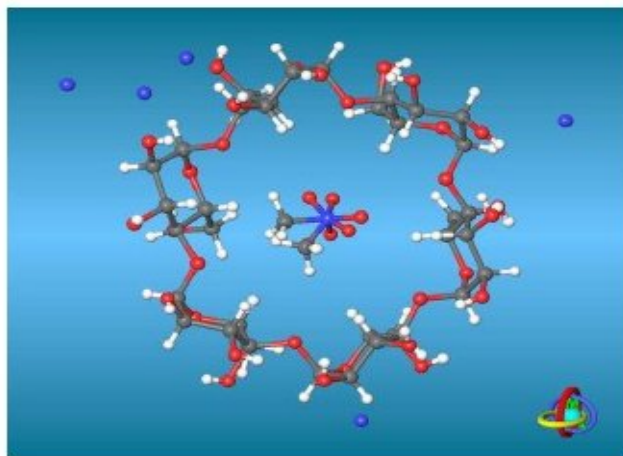
- [1]: SZEJTLI J, IN; Cyclodextrins and their Inclusion Complexes. Budapest, Hungary Alkademiai kiado , 1982, p.100-109.
- [2]: MATSUNGA, K; IMANAKA, M; ISHIDA,T;Application of  $\gamma$ -Cyclodextrin to the separation of compounds extracted with organic solvents Anal. Chem. 1984, vol. 56, pp. 1982-1986.
- [3]: MORIN , N ; GUILLAUME ,Y ; E , PEYRIN ; ROULAND , J ; Peculiarities of an imidazole derivative retention mechanism in reversed-phase liquid chromatography. Cyclodextrin concentration and temperature considerations. Journal of Chromatography A, 1998, vol. 808, pp. 51-60.
- [4] : BILAL, M ; DE BRAUER, CH ; CLAUDY P ; GERMAIN P ; LÉTOFFÉ, J. M ; $\beta$ -Cyclodextrin ; hydration: a calorimetric and gravimetric study. Thermochemica Acta, 1995, vol. 249, pp. 63-73.
- [5] : MERLIN, M.P ; Energétique des interactions moléculaires eau/cyclodextrines. Thèse LAEPSI, Lyon; INSA de Lyon, 1998, 250 p.
- [6]: CHIOU ,C.T ; MALCOLM , R.L ; BRINTON , T.I ; KILE , D.E ; Water solubility enhancement of some organic pollutants and pesticides by dissolved humic and fulvic acids, Environmental Science and Technology, 1986, vol. 24, pp.502-50
- [7]: STELLA, V; and R.A; RAJEWSKI; Cyclodextrins their future in drug formulation and delivery. Pharm. Res. 1997, vol. 14, pp. 556–5567.
- [8]: SUZUKI, M; SASAKI, Y; Inclusion compound of cyclodextrin and azo dye. I. Methyl Orange, Chem. Pharm. Bull. 1979, vol. 27, pp. 609-619.
- [9]: GAO , S ; WANG , L ;HUANG ,Q ; HAN , S ; Solubilization of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons by  $\beta$ -Cyclodextrin and Carboxymethyl- $\beta$ -Cyclodextrin. Chemosphere, 1998, vol. 37, pp.1299-1305.
- [10]: DEMIAN, B.A; Correlation of the solubility of several aromatics and terpenes in aqueous hydroxypropyl- $\beta$ -Cyclodextrin with steric and hydrophobicity parameters. Carbohydr. Res ; 2000, vol. 328, pp. 635-639

## Chapitre. III

### Propriétés complexantes des cyclodextrines et applications

#### III.1. Complexes d'inclusion

Un composé d'inclusion est formé à partir d'une espèce réceptrice qui inclut plus ou moins profondément un substrat moléculaire ou ionique (figure 4). Cette inclusion n'est, en général, pas accompagnée de la formation d'une liaison covalente ou de coordination. Dans le cas des CD, le caractère hydrophobe de la cavité permet d'inclure des molécules dites « invitées » dont l'hydrosolubilité et la taille correspondent à celles de la cavité tandis que les fonction hydroxyles assurent une bonne solubilisation des complexes dans l'eau. Une ou plusieurs molécules peuvent être « encapsulées » dans une, deux, et même parfois trois molécules de cyclodextrines.



*Figure. 4 : Représentation 3D d'un complexe CD/ Substrat*

La nature exacte des interactions mises en jeu dans la formation d'un composé d'inclusion n'est pas encore parfaitement établie. Il semble qu'elle dépende du substrat. Un des facteurs déterminants est d'ordre géométrique : la partie incluse doit évidemment avoir une taille plus petite que celle de la cyclodéxtrine et du substrat conditionnent généralement la stoechiométrie du complexe [1, 2].

Les interactions mises en jeu lors de la complexation peuvent être de natures différentes :

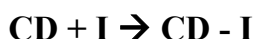
- Interactions électrostatiques.
- Forces de Van der Waals.
- Interactions hydrophobes.
- Liaisons d'hydrogène.

Notons l'importance de l'eau dans le processus d'inclusion. La principale force gouvernant la formation de ces complexes est la stabilisation énergétique du système par le remplacement, dans la cavité, des molécules d'eau à haute enthalpie par des molécules hydrophobes qui créent des associations de type « apolaires-apolaires ». Autrement dit, l'exclusion des molécules d'eau suite à l'inclusion du composé « invité » dans la cavité de la CD peut être considérée comme une des étapes clés de la complexation [3-5]. Ces molécules incluses ne sont pas fixées de façon statique mais sont en équilibre dynamique entre leur état libre et complexé. La stabilité du complexe dépend aussi du contexte chimique du milieu.

La destruction du complexe peut se faire par méthode thermique, par hydrolyse enzymatique, en modifiant le pH ou en utilisant des solvants organiques. Une molécule hydrophobe pourra avoir plus d'affinité pour un solvant apolaire que pour la cavité de la CD. La décomposition a alors lieu par transfert de la molécule « invité » dans la phase organique, ce qui régénère, de fait, la cyclodextrine. Une précipitation du complexe ou de la CD peut également dépendre de la nature et de la concentration du solvant organique ajouté. Cela peut permettre de séparer physiquement les constituants du mélange ou de recycler la CD pour des usages ultérieurs.

### **III.2. Thermodynamique de la complexation**

Pour une stoechiométrie **host : guest 1:1**, la réaction de complexation par inclusion peut être présentée comme suit :



Où :

**I** : est la molécule invitée

L'équilibre thermodynamique de tel processus est caractérisé à une température donnée par une constante d'équilibre [6,7].

$$K = \frac{[C D - I]}{[C D][I]}$$

Dans les mêmes conditions les valeurs de la constante d'équilibre nous permettent de comparer les stabilités de différents complexes. Présentons l'essentiel -des méthodes les plus usuelles pour la détermination de la constante de stabilité des complexes d'inclusion :

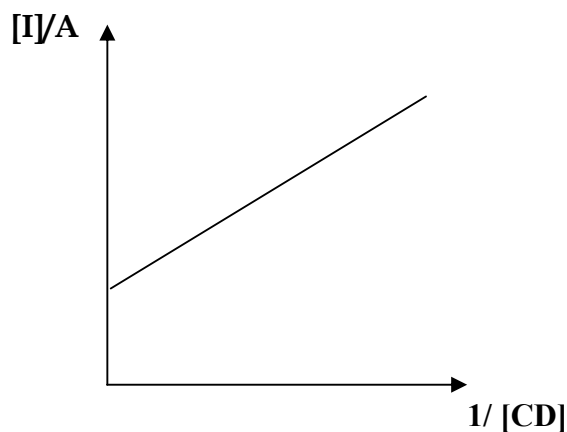
### III.2.1. Méthode de Benessi-Hildebrand

La constante de stabilité des complexes d'inclusion avec la CD peut être déterminée en spectrophotométrie, par la méthode de Benessi-Hildebrand largement utilisée. Cette méthode exprime le rapport de concentration de l'invité et l'absorbance maximale en fonction de l'inverse de la concentration de la cyclodextrine selon l'équation ci- dessous [8,9].

$$\frac{[I]}{A} = \frac{1}{K \cdot \varepsilon} \cdot \frac{1}{[CD]} + \frac{1}{\varepsilon} \quad \text{Avec } [\beta\text{-CD}] \gg [CS] = C^{te}$$

Ou:

- [I] : La concentration de l'invité.
- [CD] : La concentration de la cyclodextrine.
- A : L'absorbance maximale.
- K : La constante de stabilité du complexe.
- $\varepsilon$  : Le coefficients d'extinction molaire.



*Figure. 5 : Tracé de Benessi-Hildebrand*

La variation du rapport de la concentration de l'invité et de l'absorbance maximale  $[I]/A$  est une fonction linéaire de l'inverse de la concentration de la cyclodextrine  $1/[CD]$  de pente  $1/K \cdot \epsilon$  et d'ordonnée à l'origine  $1/\epsilon$ .

### III.2.2. Méthode de Scott

Cette méthode exprime le rapport du produit de la concentration de l'invité et celle de la cyclodextrine et la variation d'absorbance en fonction de la concentration de cyclodextrine selon l'équation suivante [ 10 ] .

$$\frac{[I] \cdot [CD]}{A_C - A_I} = \frac{1}{K \cdot \epsilon} + \frac{[CD]}{\epsilon}$$

**Ou:**

**[I]** : La concentration analytique de l'invité.

**[CD]** : La concentration analytique de CD.

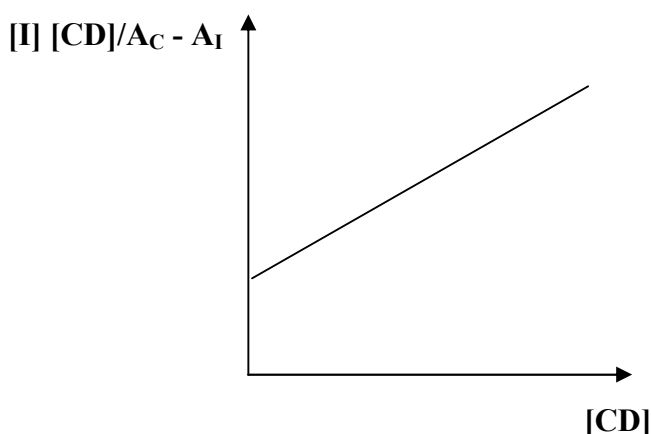
$\epsilon$  : La différence d'absorptivité molaire de l'invité libre et complexé.

**A<sub>I</sub>** : L'absorbance de l'invité libre.

**A<sub>C</sub>** : L'absorbance de l'invité en présence de la  $\beta$ -CD

**A<sub>C</sub> - A<sub>I</sub>** : Le changement d'absorbance de la molécule invitée causé par l'addition de la CD

**K** : La constante de stabilité du complexe



**Figure. 6 : Tracé de Scott**

La variation de  $[I] [CD]/A_C - A_I$  en fonction de la concentration de la cyclodextrine  $[CD]$  est linéaire de pente  $1/\varepsilon$  et d'ordonnée à l'origine  $1/K \cdot \varepsilon$

### **III.3. Détection de la formation d'un complexe d'inclusion**

La propriété la plus prononcée des cyclodextrines est leurs capacités de former des complexes **Host-Guest** avec une grande variété de molécules hydrophobes. L'encapsulation moléculaire peut se produire en solution ou à l'état solide.

En solution, il existe un équilibre entre la forme complexée et la forme libre de chacun des composés.

En phase solide, les molécules invitées peuvent être incluses dans la cavité ou liées à l'extérieur de la cyclodextrine.

Les propriétés physico-chimiques de la molécule invitée changent après l'encapsulation et les méthodes utilisées pour détecter l'inclusion se base sur les mesures de ces propriétés [11,12].

#### **III.3.1. Détection de l'inclusion en solution**

##### **III.3.1.1. Spectroscopie UV-Visible**

Suite à l'inclusion d'une molécule dans la cavité moléculaire de la  $\beta$ -CD, son spectre UV-Visible se retrouve perturbé. Selon l'importance de l'interaction on observe un déplacement bathochrome (parfois hypsochrome), augmentation de l'absorbance à une longueur d'onde donnée avec l'ajout progressif de la  $\beta$ -CD, formation de point isobestiques [13,7].

##### **III.3.1.2. Fluorescence**

L'inclusion de certaines molécules fait changer leurs spectres de fluorescence [15,16].

#### **III.3.2. 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 :

### III.3.2.1. RMN

C'est la méthode la plus importante de l'évaluation quantitative de l'inclusion d'une molécule dans la cavité. La **RMN du proton** permet de déterminer la géométrie exacte du complexe d'inclusion. Les signaux des protons C<sub>3</sub>-H et C<sub>5</sub>-H de la β-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 C<sub>2</sub>-H, C<sub>4</sub>-H et C<sub>6</sub>-H indique une association de la molécule guest sur l'extérieur de la macromolécule.

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

La **RMN <sup>13</sup>C** montre également que certains carbones de la β-CD ou de la molécule complexée sont affectés suite à l'inclusion [17-18].

### III.3.2.2. Spectroscopie de masse

Ces dernières années la technique de l' Electron Spray-Mass Spectroscopy (ES-MS) basée sur l'ionisation douce, semble être le moyen de choix pour la détection des complexes d'inclusion [19].

### III.3.2.3. 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 IR, microscopie électronique à balayage, mobilité et test de dissolution [20-21].

## III.4. Facteurs influençant la complexation des molécules organiques par les CD

### III.4.1. Facteurs liés à la nature des molécules organiques

#### III.4.1.1. Hydrophobicité et hydrosolubilité

Les ponts glycosidiques donnent à la cavité de la CD une polarité proche de celle de l'éthanol [13]. Grâce à cet environnement apolaire de la cavité, les CD sont capables

d'accueillir des molécules hydrophobes. Ces molécules ont plus d'affinité pour la cavité de la CD que pour la phase aqueuse. En effet si les carboxylsulfamides hydrophobes sont plus petits que la cavité, il existe une bonne corrélation (linéaire) entre les constantes de complexation et le coefficient de partage octanol / eau qui est un bon indicateur de hydrophobicité [7]. En résumé, plus la molécule est hydrophobe, plus le complexe formé est stable.

#### **III.4.1.2. Etat d'ionisation de la molécule**

Selon le pH, les acides faibles ou les bases faible existent sous plusieurs formes ioniques en solution. Ces différentes formes du soluté ne présentent pas les mêmes caractéristiques physico-chimiques (solubilité, hydrophobicité). Par conséquent, l'affinité de la CD ne sera pas la même pour chacune des formes. La complexation des CD avec les molécules ionisables devra nécessairement prendre en compte l'influence du pH [4,14].

#### **III.4.1.3. Taille et forme de la molécule**

Un des paramètres importants pour la formation des complexes d'inclusion est la taille de la molécule substrat (invitée) par rapport à celle de la cavité de la cyclodextrine [12]. Les tailles relatives de la cavité de la cyclodextrine et du substrat conditionnent aussi souvent la stoechiométrie du complexe. Plus la taille de la molécule invitée est ajustée par rapport à celle de la cavité, plus le complexe formé sera stable (plus de contact avec la cavité de CD, plus d'interactions de Van der Waals) [21]. Toutefois, la complexation peut aussi dépendre d'autres facteurs comme la surface moléculaire du composé organique ou son orientation dans la cavité.

### **II.4.2. Facteurs liés aux caractéristiques des cyclodextrines**

Les cyclodextrines modifiées montrent, en général, une capacité plus importante que les formes natives à solubiliser les composés organiques [15]. Parmi les cyclodextrines modifiées, la méthyl- $\beta$ -CD (MCD) semble présenter une efficacité plus importante que l'hydroxypropyl- $\beta$ -CD (HPCD) pour solubiliser les composés organiques [16].



### **III.4.3. Influence du contexte chimique**

#### **III.4.3.1. pH**

Le pH des solutions influence évidemment la nature (neutre ou ionisées) des molécules ionisables (selon leur constante d'acidité pKa ).

#### **III.4.3.2. Influence de la présence d'un solvant organique**

L'influence d'un cosolvant sur la complexation d'une molécule organique par une CD dépend de la nature et de la concentration de solvant organique présent.

La présence d'éthanol (< 30%) diminue la formation de complexe d'inclusion dans la phase aqueuse comme c'est le cas entre la testostérone et l'hydroxypropyl-  $\beta$ -CD [12]. Le mélange eau : méthanol (50 :50) pour de complexes CD/ HAP a donné le même résultat.. En revanche, il a été noté que 10% de cyclopentanol en solution favorise la complexation de l'anthracène avec certaines CD [12].

Bien que les cyclodextrines puissent former des composés d'inclusion dans certains solvants organiques comme les alcools, la diméthylsulfoxyde, ou le diméthylformamide, l'association est en général plus faible que celle observée pour le même composé en milieu aqueux.

Comme il a déjà été indiqué, l'addition d'un solvant organique peut permettre de déplacer les équilibres CD/ soluté et de modifier la solubilité du complexant et du soluté.

### **III.4.4. Influence de la température**

La température a un double effet sur le complexe formé : d'une part elle augmente généralement sa solubilité, mais en même temps elle modifie sa stabilité. La plupart des complexes commencent à se décomposer vers 50-60°C , bien que certains soient stables à de plus hautes températures, particulièrement si la molécule est fortement hydrophobe. L'effet de la température dépend alors de la nature du substrat et aussi de celle de la CD [3].

## **III.5. 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.

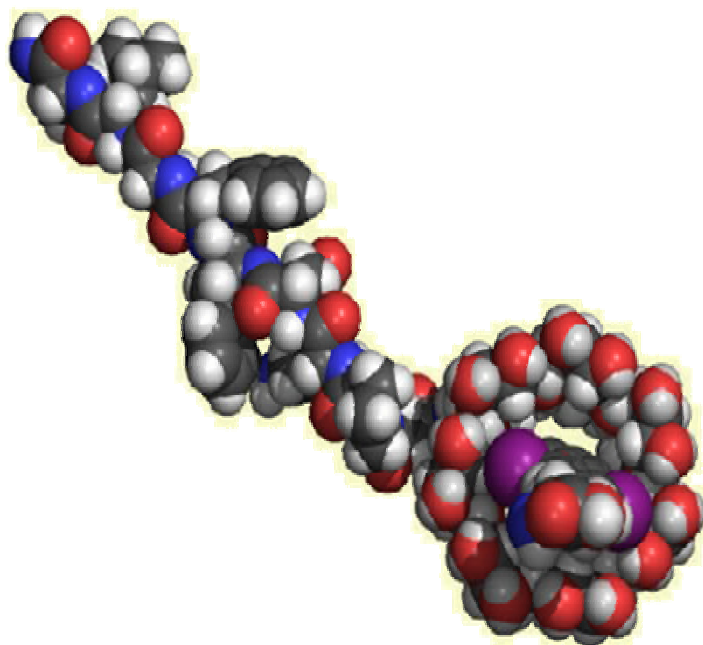
- En chimie comme catalyseur des réactions chimiques, inducteurs chiraux en synthèse organique asymétrique, séparateurs énantiométriques en chromatographie, stabilisateurs de substances volatiles.
- En industrie pharmaceutique comme des vecteurs (solubilisation, stabilisation, masquage d'effets secondaires, augmentation de la biodisponibilité).
- En agriculture comme stabilisateurs d'arômes.

## *BIBLIOGRAPHIE*

- [1]:GAO , S ; WANG , L ;HUANG ,Q ; HAN , S ; Solubilization of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons by  $\beta$ -Cyclodextrin and Carboxymethyl- $\beta$ -Cyclodextrin. Chemosphere, 1998, vol. 37, pp.1299-1305.
- [2]: REID, B. J; STOKES, JD; JONES, K.C; SEMPLE, K.T; Nonexhaustive Cyclodextrin-Based Extraction Technique for the Evaluation of PAH Bioavailability. Environ. Sci. Technol. 2000, vol. 34, pp. 3174-3179.
- [3] : MERLIN, M.P ; Energétique des interactions moléculaires eau/cyclodextrines. Thèse LAEPSI, Lyon; INSA de Lyon, 1998, 250 p.
- [4]: LIOU , R ; CHEN , S ; HUNG , M; HSU , C; Catalytic oxidation of pentachlorophenol in contaminated soil suspensions by Fe<sup>+3</sup>-resin/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Chemosphere, 2004, vol. 55, pp. 1271-1280.
- [5]: LIU, L; GUO, Q.X; the Driving Forces in the Inclusion Complexation of Cyclodextrins. J. of Incl. Phenom.,
- [6]: SUZUKI, M; SASAKI, Y; Inclusion compound of cyclodextrin and azo dye. I. Methyl Orange, Chem. Pharm. Bull. 1979, vol. 27, pp. 609-619.
- [7]: WANG, X; BRUSSEAU M.L; Solubilization of some low-polarity organic compounds by Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin. Environ. Sci. Technol., 1993, 27, 2821-28.
- [8]: SZEJTLI J, IN ; Cyclodextrins and their Inclusion Complexes. Budapest, Hungary :Alkademiai kiado , 1982, p.100-109
- [9]: PITCHUMANI, K; and VELLAYAPPAN, M; Complex formation of nitrobenzoic acids and some naphthalene derivatives with  $\beta$ -Cyclodextrin. J, of Inc, Phen; and Mol, Reco, in chemistry; 1992, vol. 14, pp. 157-162.
- [10]: PRASAD, N; STRAUSS, D; REICHART, G; Cyclodextrins inclusion for food, cosmetics and pharmaceuticals. European Patent 1, 1999, vol. 84, pp. 625-630.
- [11]:MORIN , N ; GUILLAUME ,Y ; E , PEYRIN ; ROULAND , J ; Peculiarities of an imidazole derivative retention mechanism in reversed-phase liquid chromatography. Cyclodextrin concentration and temperature considerations. Journal of Chromatography A, 1998, vol. 808, pp. 51-60.

- [12]: WIGHTMAN, P; FEIN, J.B; Experimental study of 2, 4, 6-trichlorophenol and pentachlorophenol solubilities in aqueous solution: derivation of a speciation-based chlorophenol solubility model. *Appl. Geochem.*, 1999, vol. 14, pp. 319-325.
- [13]: DEMIAN, B.A; Correlation of the solubility of several aromatics and terpenes in aqueous hydroxypropyl- $\beta$ -Cyclodextrin with steric and hydrophobicity parameters. *Carbohyd. Res* ; 2000, vol. 328, pp. 635-639
- [14]: KONDO, H ; NAKATANI , H ; HIROMI , K ; Analysis of mixtures of  $\alpha$  and  $\beta$ -cyclodextrins using fluorescent dyes, *Carbohyd. Res.* 1976, vol. 52, pp. 1-10.
- [15]: FENYVESI , E ; VIKMON , M ; SZEMAN , J ; REDENTI , E ; DELCANALE , M; VENTURA, P; and SZEJTLI , J; Interaction of hydroxy acids with  $\beta$ -cyclodextrin, *J. of Inclusion Phenomena and Macroc. Chem.*, 199, vol. 33, pp. 339-344.
- [16]: WANG, X; and BRUSSEAU, M. L; Simultaneous complexation of organic compounds and heavy metals by a modified cyclodextrin. *Environ. Sci. Technol.*, 1995, vol. 29, pp. 2632-2635.
- [17]: BRUSSEAU , M. L ; JESSUP , R. E ; RAO , P. S. C; Nonequilibrium sorption of organic chemical : Elucidation of rate-limiting processes. *Environ. Sci. Technol.*, 1991, vol. 25, pp. 134-142.
- [18]: GIORDANO , F ; NOVAK , C ; MOYANO, J. R; Thermo analysis of cyclodextrins and their inclusion compounds. *Thermochimica acta*, 2001, vol. 380, pp. 123-151.
- [19]: Kobetic, R.; Jursic, B.S.; Bonnette, S.; Tsai, J.S-C.; and Salvatore, S.J, *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 6077-6082.
- [20]: Becirevic-Lacan, M. *Rev. STP PHARMA Sci.* 1994.
- [21]: Diaz, D; Vargas-Baco, I.; Garcia-Mora, J., *J.Chem. Ed.*, 1994, 71, 708.

DEXIEME PARTIE  
RESULTATS et DISCUSSION



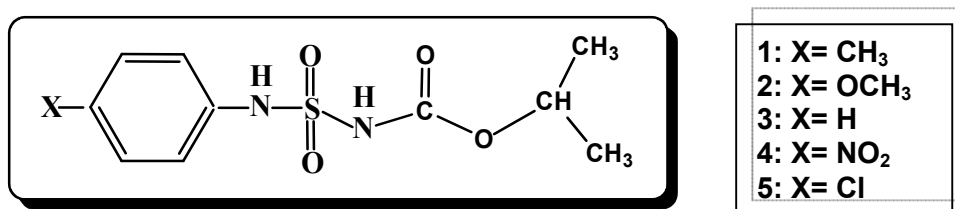
## Chapitre. IV

### Résultats et Discussions

#### IV.1. Synthèse et caractérisations

##### IV.1.1. Synthèse des carboxylsulfamides

Les composés auxquels nous nous sommes intéressés, concernent les carboxylsulfamides issus d'amines aromatiques primaires, il s'agit en l'occurrence des composés suivants :



*Figure 7 : Structure chimique des carboxylsulfamides utilisés dans ce travail*

**1P:** N(isopropoxyloxy-carbonyl) ; N'(p-Méthyl-phényl)sulfamide.

**2P:** N(isopropoxyloxy-carbonyl) ; N'(p-Méthoxy-phényle)sulfamide.

**3P:** N (isopropoxyloxy-carbonyl); N' (phényl) sulfamide.

**4P:** N(isopropoxyloxy-carbonyl) ; N'(p-Nitro- phényl) sulfamide.

**5P:** N(isopropoxyloxy-carbonyl) ; N'(p-Chloro-phényl) sulfamide.

Les carboxylsulfamides (**1P-5P**) sont obtenus en deux étapes d'aménagement fonctionnel à partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle **CISO<sub>2</sub>NCO (ICS)**.

Nous avons respecté les mêmes étapes décrites dans la littérature [1] à savoir la carbamoylation, sulfamoylation.

##### a. Carbamoylation

Le chlorosulfonyl 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 alcools sur le site isocyanate de ICS permet de former la carbamate 28 (schéma 14).

## 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 aromatiques primaires en présence d'un excès de triéthylamine génère le motif «sulfamoyl » pour donner les carboxylsulfamides 29 (schéma14).

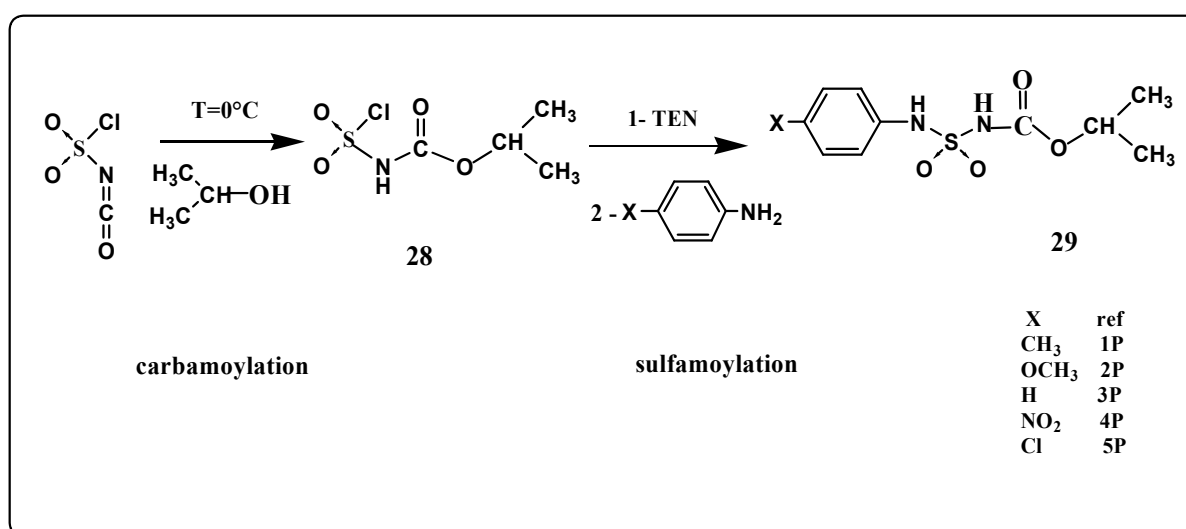


Schéma: 14

La réaction doit s'effectuer dans des conditions strictement anhydres pour éviter, ou du moins limiter la formation de carbamate de type 30 par perte du groupement sulfochlorure.

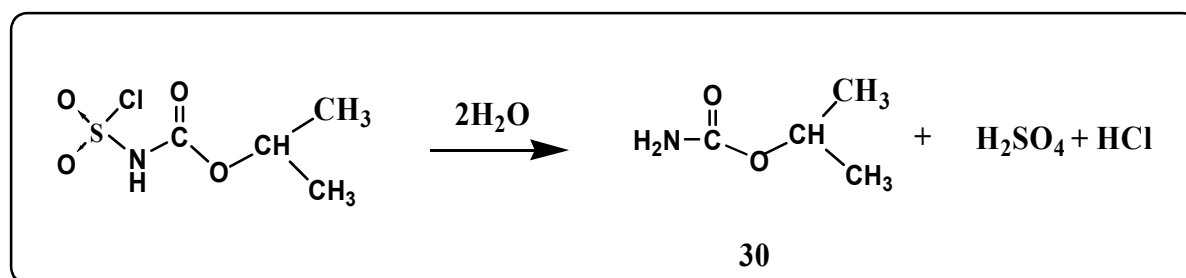


Schéma: 15

### IV.1.2. Caractéristiques physico-chimiques des carboxylsulfamides

Les carboxylsulfamides obtenus se représentent sous forme de solides blancs qui recristallisent dans l'éther. Ils sont révélés à la ninhydrine, visibles à l'UV et leurs points de fusion sont compris entre **142 et 165**. Ils sont bien solubles dans les solvants polaires tels que l'acétate d'éthyle et le méthanol et peu soluble dans l'eau, et pratiquement insolubles dans la dichlorométhane et l'hexane.

*Tableau 3: Caractéristiques physico-chimiques des carboxylsulfamides*

Réf	M (g/mol)	Formule brute	Pf =°C	Rdt (%)	Rf (*)	$\lambda_{\max}$ (nm)
<b>1P</b>	272	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> S	150	71	0.71	227
<b>2P</b>	288	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> O <sub>5</sub> N <sub>2</sub> S	165	70	0.44	232
<b>3P</b>	258	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> S	155	65	0.47	229
<b>4P</b>	303	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> O <sub>6</sub> N <sub>3</sub> S	142	71	0.26	350
<b>5P</b>	292.5	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> Cl	155	92	0.50	244

(\*) : L'éluant employé est ( CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH 9/2)

La synthèse de ces composés a montré que les rendements sont très influencés par le degré de pureté des réactifs et des solvants. La présence d'eau, fût-elle, en traces entrave la bonne marche de la première étape et réduit considérablement son rendement.

### IV.1.3. Caractéristiques spectroscopiques

#### ➤ Spectroscopie dans l'infrarouge

Le motif **-N-SO<sub>2</sub>-NH-CO<sub>2</sub>-** est identifié par la bande de l'ester carbamique à **1708.62 - 1754.9 cm<sup>-1</sup>** comparable à celle d'un ester conjugué **-C=CH-CO<sub>2</sub>-R**. Les groupements NH sont responsables d'une bande d'absorption à **3260.07 - 3277.48 cm<sup>-1</sup>**. On également les bandes d'absorption d'élongation symétrique et asymétrique du **SO<sub>2</sub>** respectivement à **1155.15-1191.79 et 1348-1455.99 cm<sup>-1</sup>** (tableau 4).



**Tableau 4 : Spectroscopie I.R des carboxylsulfamides (  $\nu$  en  $\text{cm}^{-1}$  )**

Réf	NH	C=O	SO <sub>2</sub>		NO <sub>2</sub>	Cl
	-	-	Asymétrique	Symétrique	-	-
1P	3260.07	1710.55	1455.99	1170.58	-	-
2P	3262	1754.9	1344.14	1162.87	-	-
3P	3275.05	1710.55	1355.71	1170.58	-	-
4P	3491.49	1718.84	1348	1155.15	1502.28	-
5P	3277.48	1708.62	1344.14	1191.79	-	787.77

➤ **Résonance magnétique nucléaire (RMN)**

**En RMN <sup>1</sup>H**

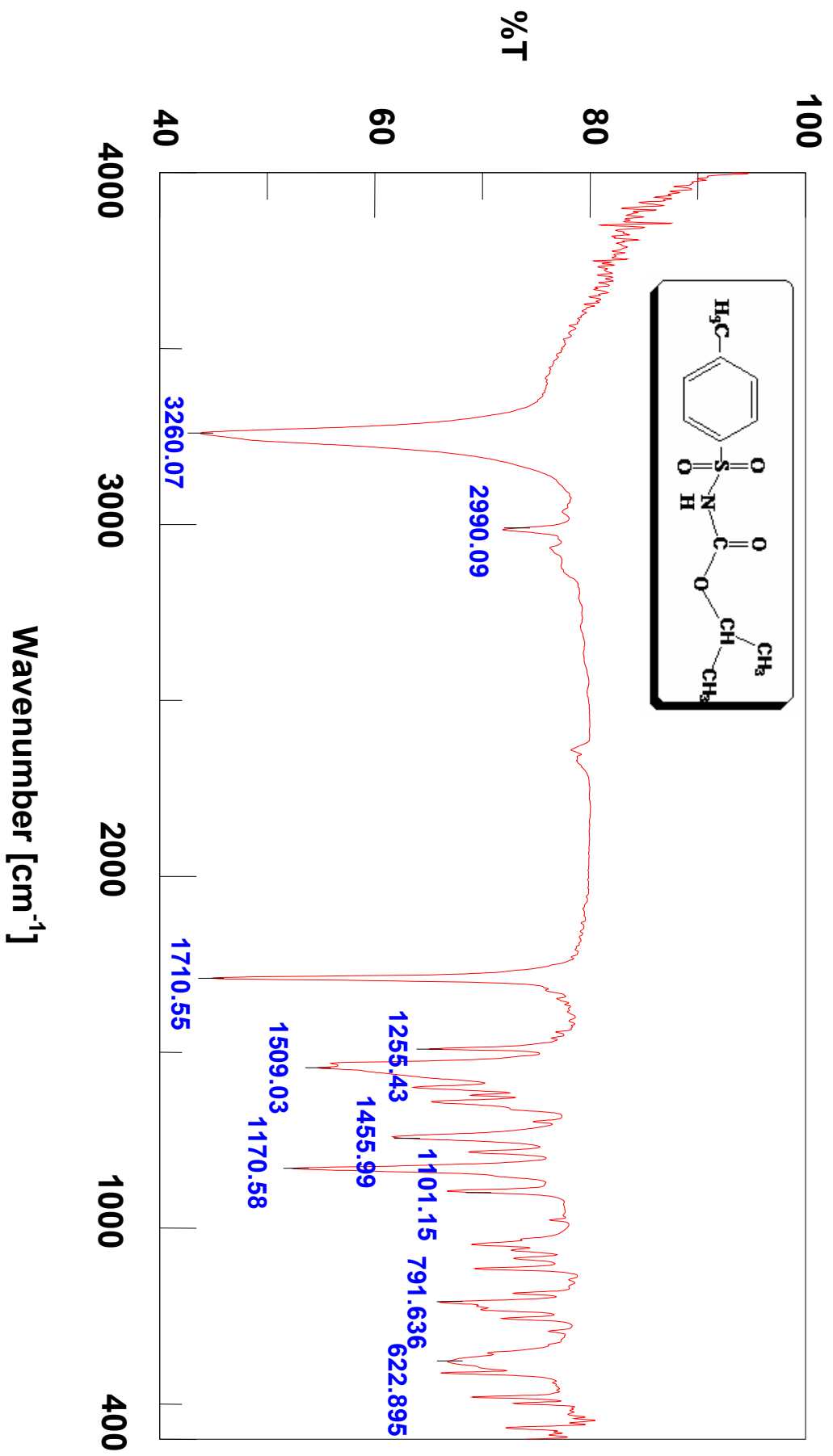
Le motif commun **-CO<sub>2</sub>-CH (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>** facilement identifié par un type de signal sous forme d'un singulier vers **1.24 ppm** pour les protons du groupement méthyle (**CH<sub>3</sub>**), et sous forme d'un doublet vers **(4.98-5.01) ppm** pour les protons du groupement méthylène (**CH**). Le **NH** carbamique apparaît sous la forme d'un singulier élargie à **1.71 ppm**, alors que **Ar-NH** apparaît a **7.24 ppm**, et en fin hydrogènes aromatiques apparaissent entre **7.13 ppm et 7.15 ppm**.

**En RMN <sup>13</sup>C**

Le signal du groupement **-OCH** est observé a **72.03ppm** , et les pics a ( **20 , 22.08 , 123,55-130,48 ) ppm** sont attribué à respectivement aux (**CH<sub>3</sub>-Ar , CH<sub>3</sub> , CH<sub>2</sub> de cycle aromatique** ) .

❖ **Remarque : Le spectre RMN <sup>13</sup>C est DEPT, il ne montre pas les carbones quaternaires.**

Malheureusement, par manque de moyens il ne nous a pas été possible de faire passer tous les autres composés en RMN.



*Figure 8 : Spectre IR du composé 1P*

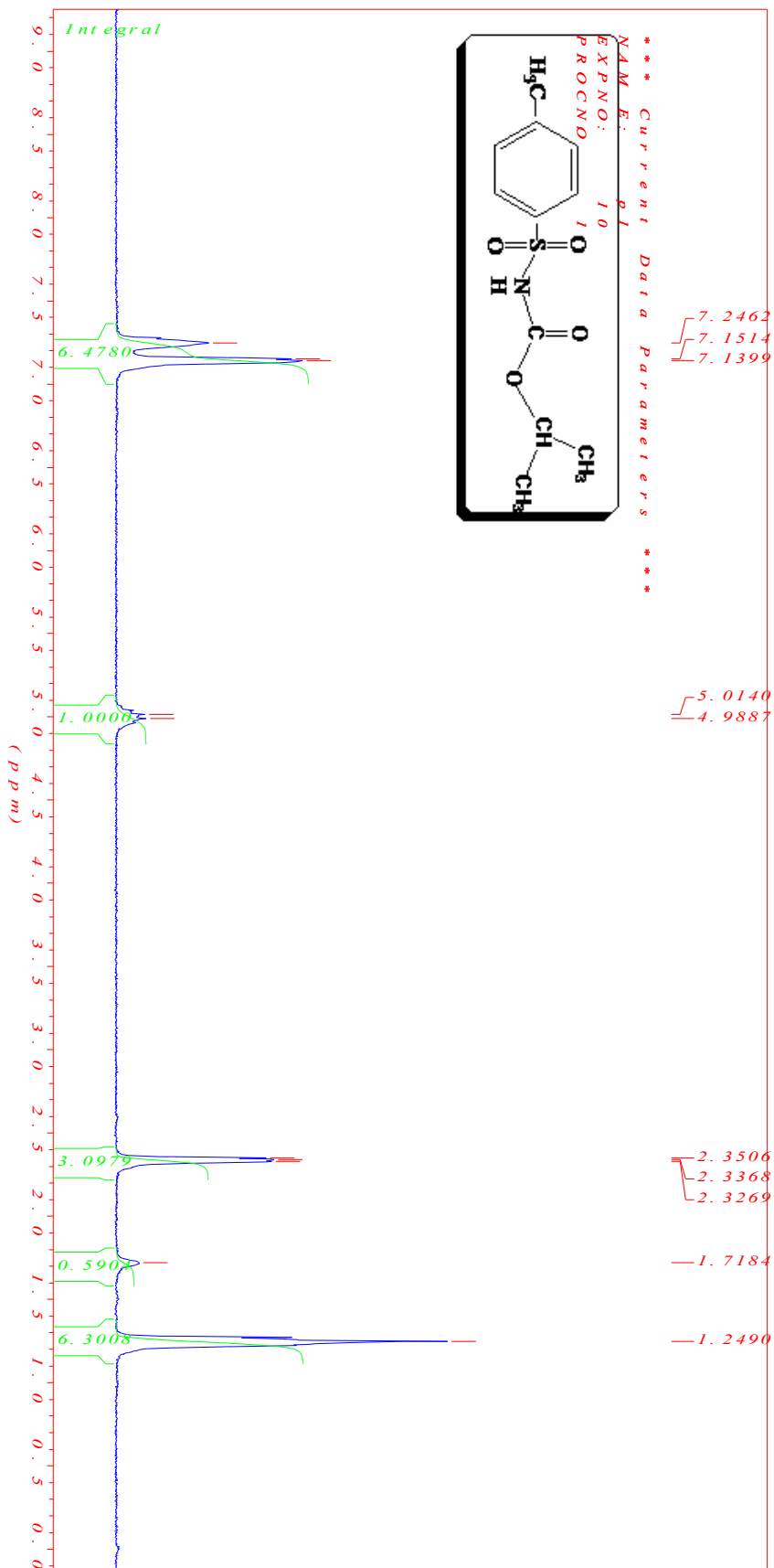
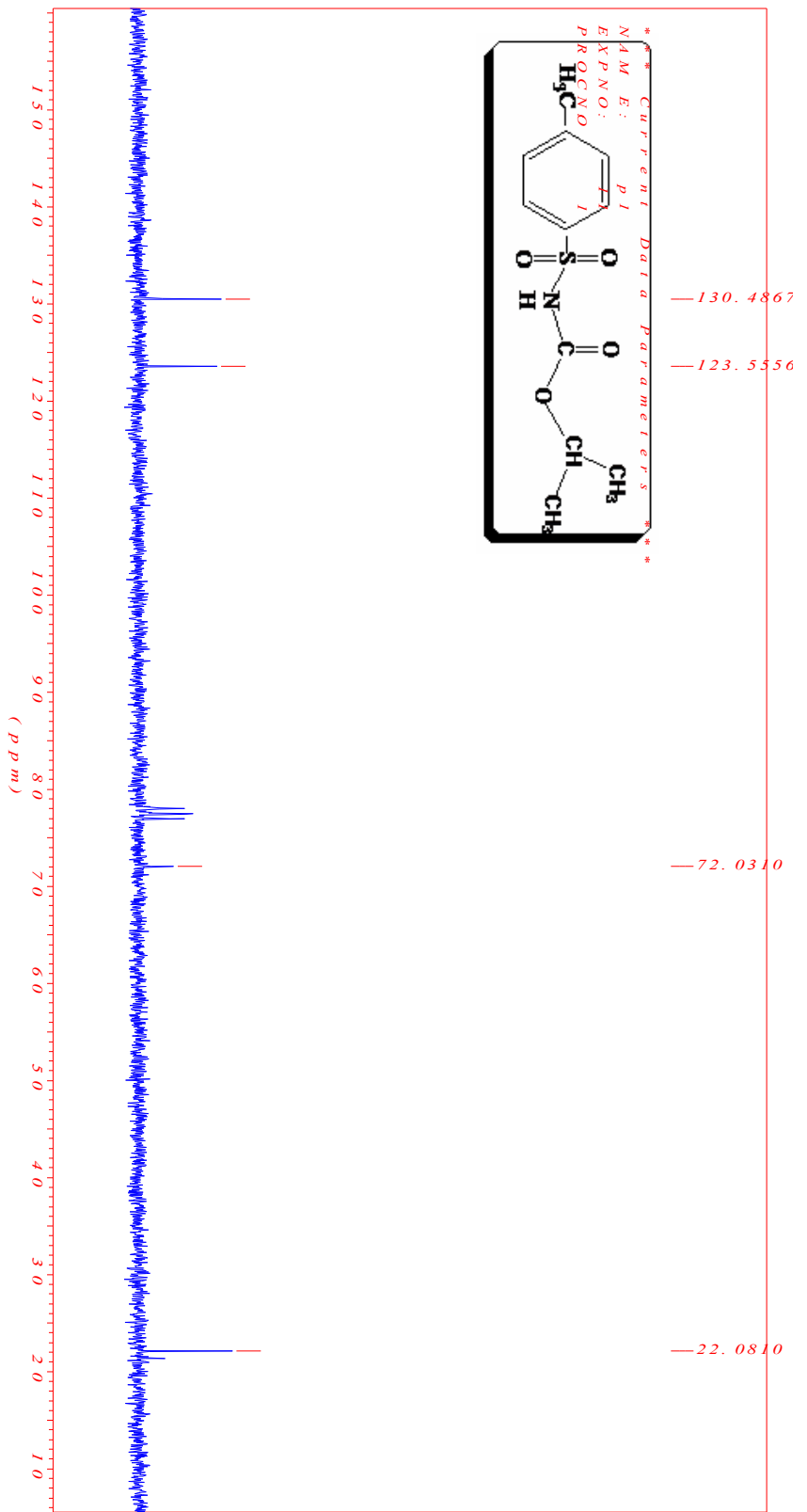


Figure 9 : Spectre RMN<sup>1</sup>H du composé 1P



**Figure 10 : Spectre RMN  $^{13}C$  du composé 1P**

## IV.2. Les complexes d'inclusion (carboxylsulfamides- $\beta$ CD) à l'état solide

### IV.2.1. Synthèse

Les carboxylsulfamides sont insolubles dans l'eau. Pour préparer les complexes, des quantités correspondantes au rapport 1 :1 sont solubilisées dans des quantités minimales de l'acétonitrile ; le volume nécessaire est ajusté par l'eau. La solution de la  $\beta$ -CD à 20% dans l'eau est ajoutée progressivement sous agitation magnétique. Le mélange obtenu est laissé sous agitation pendant 24 heures à température ambiante (25°C).

Les précipités ainsi formés se présentent sous formes de solides blancs. Ils sont séchés et gardés au frigo.

### IV.2.2. Caractérisation des complexes d'inclusion 1:1 solides

Les complexes correspondant aux carboxylsulfamides (1-5P) sont désignés par (C1-C5). Un des complexe synthétisés a été caractérisé par le techniques spectroscopiques usuelles ( IR, UV- Visible, RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ ), les quatre autres uniquement par Pf, IR et  $\lambda_{\text{max}}$  pour les mêmes raisons indiquées plus haut.

Les résultats de caractérisation des complexes solides sont rassemblés dans le tableau 5.

*Tableau 5 : Caractéristiques physico-chimiques des complexes solides carboxylsulfamides -  $\beta$ CD*

Composés	M (g/mol)	Pf (°C)	Rf (* )	$\lambda_{\text{max}}$ (nm )	IR( KBr, $\nu$ $\text{cm}^{-1}$ )			
					OH	NH	C=O	SO <sub>2</sub>
$\beta$ -CD	1135	280	start	276-350	3152.08	-	-	-
C1	1407	245	0.50	224	3368.07	3260.07	1710.10	1155.55 1031.73
C2	1423	230	0.72	280	3268.75	3144.37	1745.26	1465.63 1154.19
C3	1393	225	0.83	270	3398.92	3244.65	1718.26	1355.71 1155.15
C4	1438	256	0.87	336	3283.21	3206.08	1710.55	1471.42 1186.01
C5	1427.5	236	0.76	277	3283.21	3206.08	1702.84	1340.28 1193.72

(\* ) Eluant ( Dichlorométhane ) .

- **C1:** complexe d'inclusion ( $\beta$ -CD + 1P).
- **C2:** complexe d'inclusion ( $\beta$ -CD + 2P).
- **C3:** complexe d'inclusion ( $\beta$ -CD + 3P).
- **C4:** complexe d'inclusion ( $\beta$ -CD + 4P).
- **C5:** complexe d'inclusion ( $\beta$ -CD + 5P).

En comparant les caractéristiques données dans les **tableaux (3-5)**, on remarque que les caractéristiques physiques des complexes obtenus sont différentes aussi bien de celles des carboxysulfamides que de celles de la cyclodextrine libre.

### Les points de fusion

Les complexes sont intermédiaires entre ceux des carboxysulfamides et ceux de la cyclodextrine.

### En spectroscopie IR

Les complexes d'inclusion sont caractérisés par un décalage de vibration et élongation des groupements **NH**, **C=O**, **SO<sub>2</sub>** de la molécule invitée et également un léger décalage du bande d'élongation du groupement **OH** de la  $\beta$ -CD (elle devient plus large).

### En RMN <sup>1</sup>H

Il a été constaté que les protons **H-3** et **H-5** qui sont dirigés vers l'intérieure de la  $\beta$ -CD subissent d'un déplacement vers les champs faible de **0.1ppm** et **0.2ppm** respectivement. Alors que les protons de la surface extérieurs **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 invitée un déplacement chimique de **0.06-0.066ppm** vers le champ faible a été observé pour les protons du cycle aromatique et les protons du groupement **CH<sub>3</sub>-Ar** respectivement, avec un faible déplacement pour les protons de groupement (**CH<sub>3</sub>**) et **O-CH** ce qui montre que c'est le cycle aromatique qui a été inclus à l'intérieur de la  $\beta$ -CD.

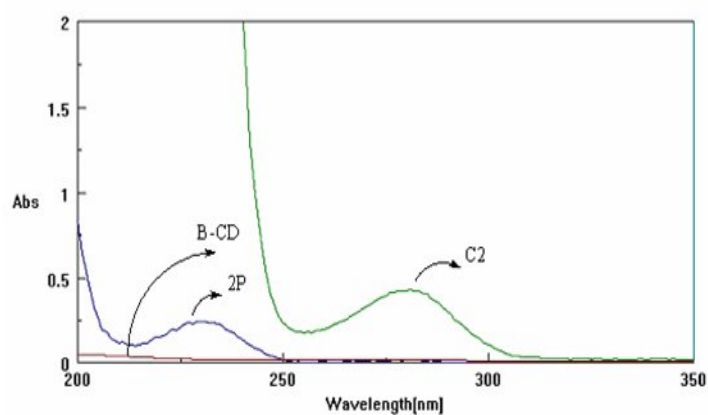
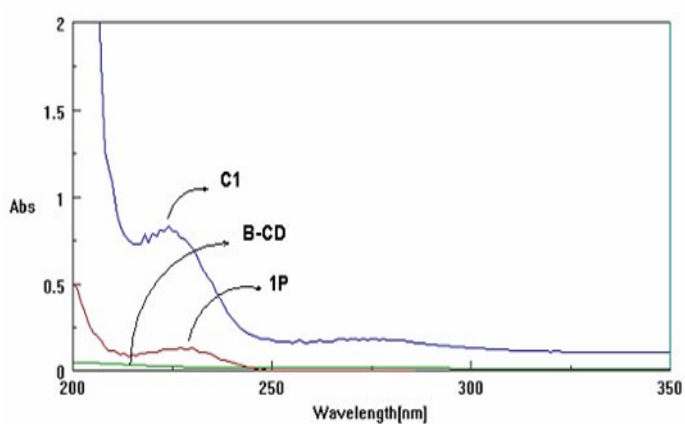
### En RMN <sup>13</sup>C

Le signal du groupement (**O-CH**) est observé à **72ppm**, alors que les groupements **CH<sub>3</sub> - Ar**, (**CH<sub>3</sub>**), sorte à **20,1ppm** et **22.08ppm** respectivement.

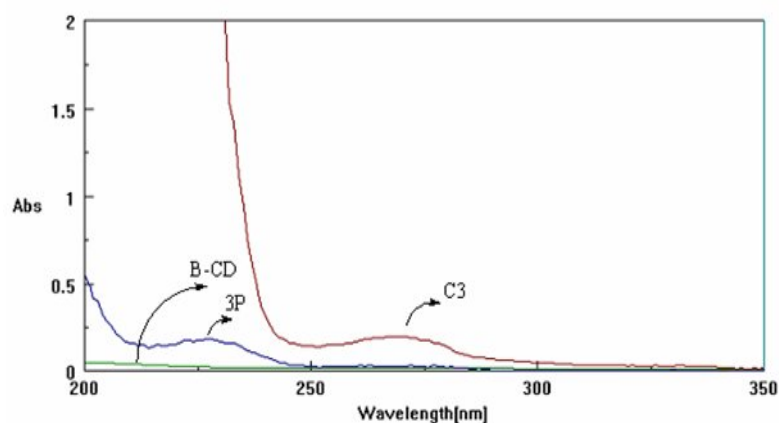
## En spectroscopie UV-Visible

Les longueurs d'ondes maximales des complexes obtenus sont différentes de celles des carboxylsulfamides et de la  $\beta$ -CD libres (déplacement bathochrome).

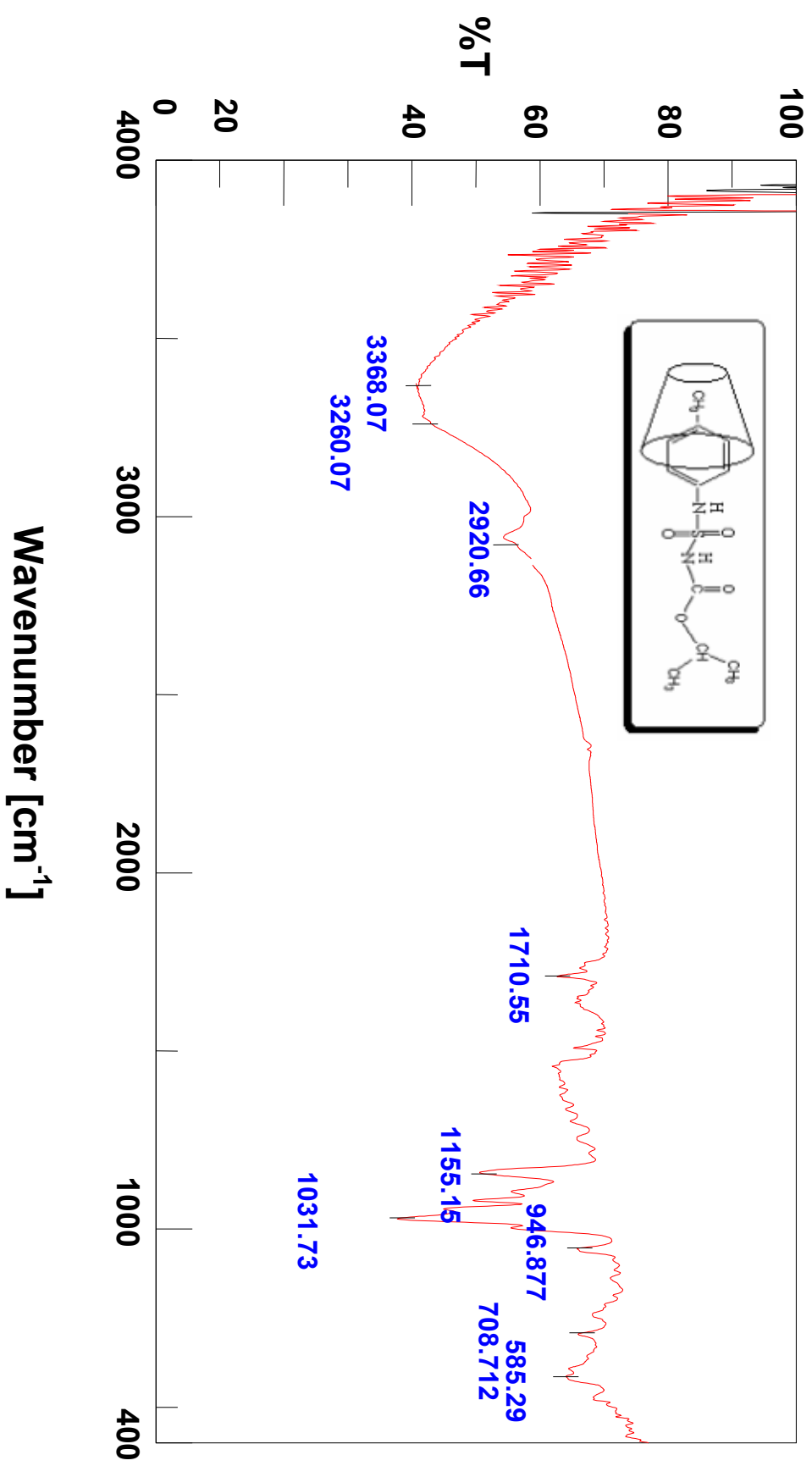
Sur les **figures (11-16)**, sont reportés les spectres **UV-Visible** des carboxylsulfamides 1P, 2P et 3P et de leurs complexes correspondants C1, C2 et C3. Et les spectres **IR**, **RMN  $^1\text{H}$**  et  **$^{13}\text{C}$**  de composé 1P et leur complexe C1.



*Figure 11 : Spectre UV-Visible du C1 ,1Pet  $\beta$ -CD*    *Figure 12 : Spectre UV-Visible du C2, 2Pet  $\beta$ -CD*

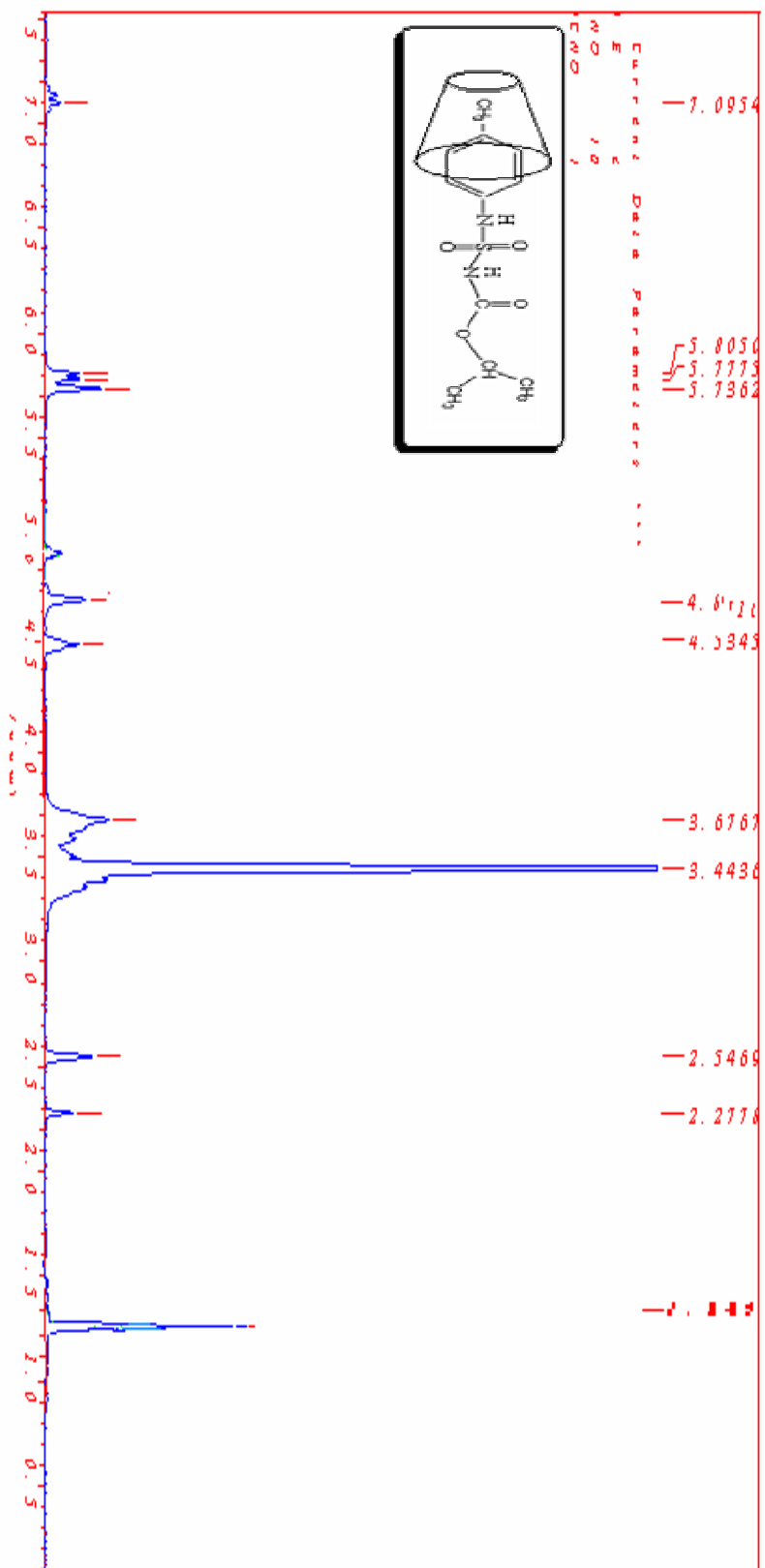


*Figure 13: Spectre UV-Visible du C3, 3Pet  $\beta$ -CD*



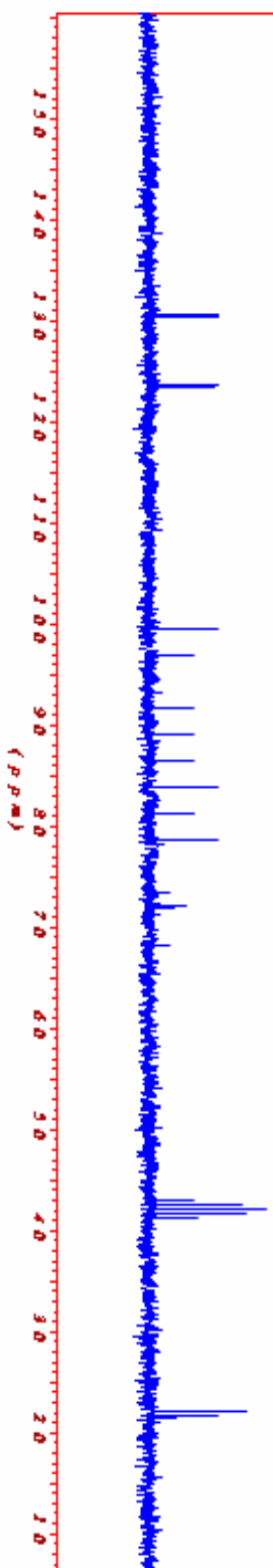
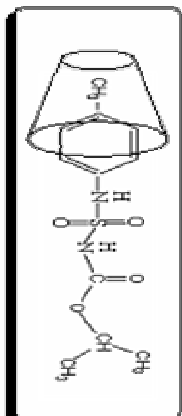
*Figure 14 : Spectre IR du complexe C1*





*Figure 15 : Spectre RMN<sup>1</sup>H du complexe C1*

Produit C-1  $^{13}\text{C}$  Dept (DMSO)



*Figure 16 : Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du complexe C1*

### IV.3. Etude en solution des complexes d'inclusion $\beta$ -CD- Carboxyl-sulfamides

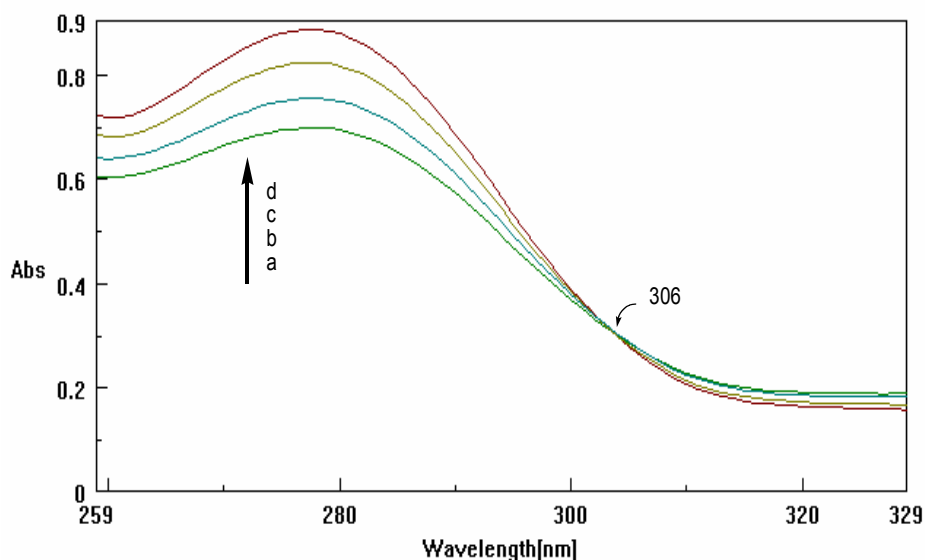
#### IV.3.1. Mise en évidence de la formation des complexes d'inclusion $\beta$ -CD- Carboxylsulfamides

La complexation en solution a été suivie par spectroscopie UV-Visible à 20°C. La concentration des solutions utilisées de la  $\beta$ -CD et des carboxylsulfamides sont de l'ordre  $10^{-5}$  M dans l'eau distillée (le carboxylsulfamide est dissout dans peu d'acétonitrile).

##### IV.3.1.1. Visualisation de la complexation en solution

Pour chaque carboxylsulfamide (**1-5P**) étudié, le spectre UV-Visible est altéré par addition progressive la  $\beta$ -CD aux solutions invitées. La formation des complexes d'inclusion est caractérisée par des déplacements hyperchromes, augmentation de l'absorbance à une longueur d'onde donnée est formation d'un point isobestique.

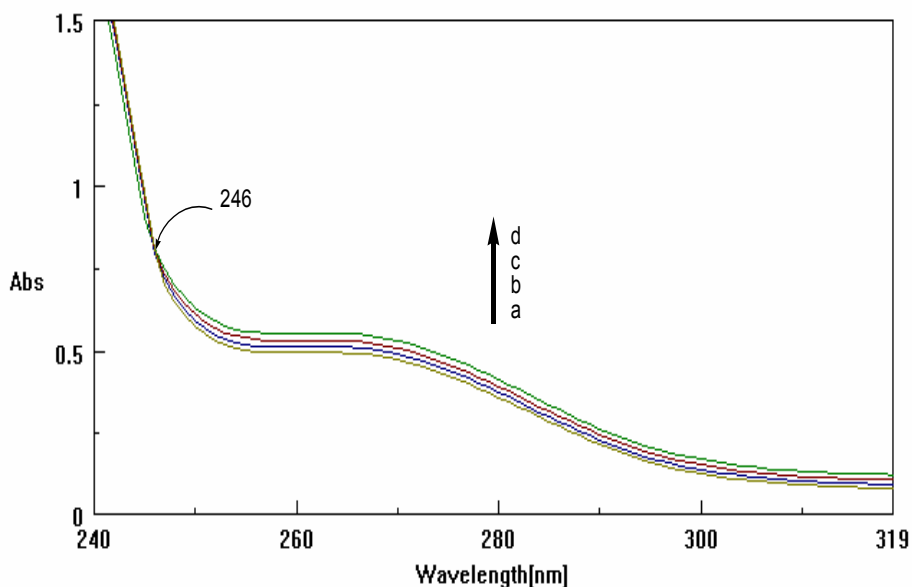
Les **figures (17,18 et 19)**, montrent les spectres d'absorptions de trois invités (**1P, 2P, 3P**) en solution, en présence des quantités variées de la  $\beta$ -CD.



*Figure 17: Spectres d'absorption du composé 1P ( $10^{-5}$  M), en présence de concentrations progressives de la B-CD.*

La figure (17), montre les spectres d'absorptions du composé 1P ( $10^{-5}\text{mol.ml}^{-1}$ ) dans l'acétonitrile contenant des concentrations variés de la  $\beta$ -CD. L'addition de la  $\beta$ -CD à la solution invitée 1P produit une augmentation de l'absorbance dans la région UV-Visible.

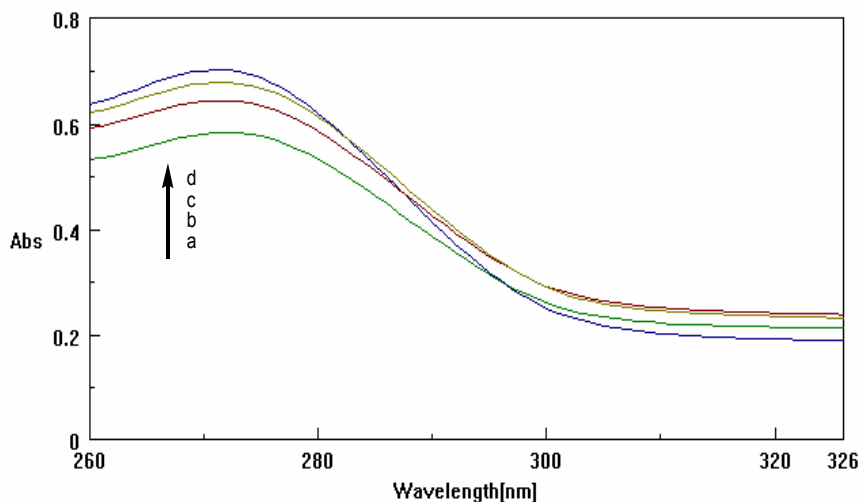
D'autre part on observe un déplacement vers à une valeur d'absorbance élevée (effet hyperchrome), et un point isobestique est observé à 306 nm, ce que indique l'existence d'une interaction entre le composé 1P et la  $\beta$ -CD dans les conditions signalées.



**Figure 18 : Spectres d'absorption du composé 2P ( $10^{-5}M$ ), en présence de concentrations progressives de la  $\beta$ -CD.**

La figure (18), montre les spectres d'absorption du composé 2P ( $10^{-5}\text{mol.ml}^{-1}$ ) dans l'acétonitrile contenant des concentrations variées de la  $\beta$ -CD. L'addition de la  $\beta$ -CD à la solution invitée 2P produit une augmentation de l'absorbance dans la région UV-Visible.

D'autre part on observe un déplacement vers à une valeur absorbance élevée et un point isobestique est observé à 246nm.



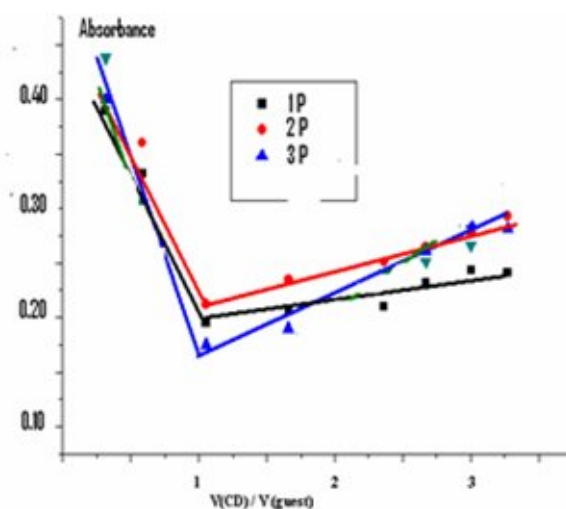
**Figure 19 : Spectre d'absorption du composé 3P ( $10^{-5}M$ ), en présence de concentrations progressives de la  $\beta$ -CD.**

La figure (19), montre les spectres d'absorption du composé 3P ( $10^{-5}\text{mol.ml}^{-1}$ ) dans l'acétonitrile contenant des concentrations variées de la  $\beta$ -CD. L'addition de la  $\beta$ -CD à la solution invitée 3P produit également une augmentation de l'absorbance et un point isobestique.

### **IV.3.2. Etude thermodynamique de la complexation**

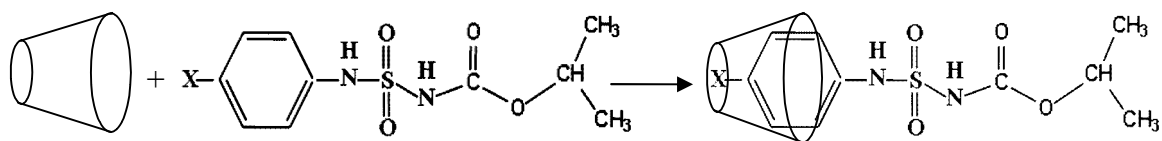
#### **IV.3.2.1. Détermination de la stoechiométrie**

La stoechiométrie des complexes a été déterminée par la méthode des rapports molaires [3]. En traçant les valeurs de l'absorbance en fonction des rapports molaires, le point d'inflexion correspond au rapport formé.



**Figure 20 : Détermination de la stoechiométrie des complexes d'inclusion C1-C3**

Les résultats montrent que le rapport molaire carboxylsulfamides- $\beta$ -CD est **1 : 1** indépendamment de la nature de la molécule invitée



*Figure 21 : Schéma de la réaction de complexation entre la  $\beta$ -CD et les carboxylsulfamides*

#### IV.3.2.2. Détermination de la constante de stabilité

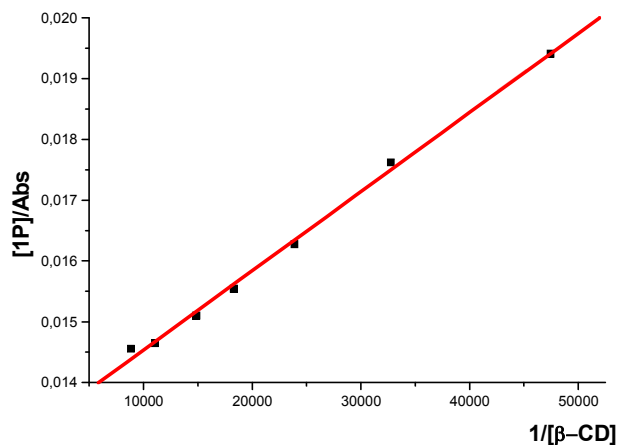
Les constantes de stabilité ont été déterminées dans l'acétonitrile, en l'utilisant la méthode de **Benessi et Hildbrand**, qui consiste à faire varier la concentration de la  $\beta$ -CD tout en fixant celle de carboxylsulfamide. On a exprimé le rapport de la concentration de carboxylsulfamides et l'absorbance maximale en fonction de l'inverse de la concentration de la  $\beta$ -CD, selon l'équation suivante :

$$\frac{[I]}{\text{Abs}} = \frac{1}{K\varepsilon} \cdot \frac{1}{[CD]} + \frac{1}{\varepsilon} \quad , \text{ avec } [CD] \gg [I]$$

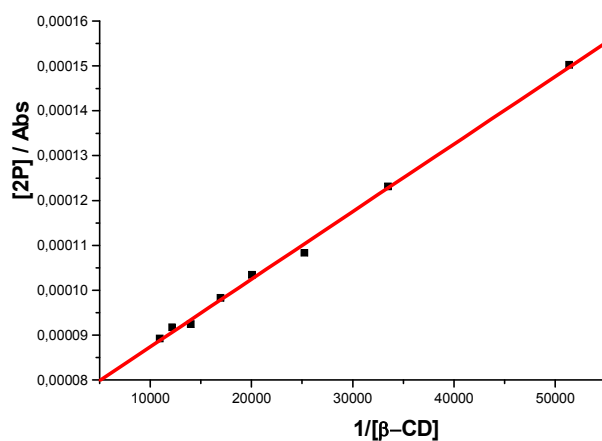
Après lissage de la courbe de Benessi et Hildbrand, la dépendance  $\frac{[I]}{\text{Abs}} = f\left(\frac{1}{[CD]}\right)$  est une

droite dont la pente permet d'accéder à la valeur de la constante de stabilité. Par extrapolation à l'origine on peut avoir la valeur du coefficient d'extinction molaire.

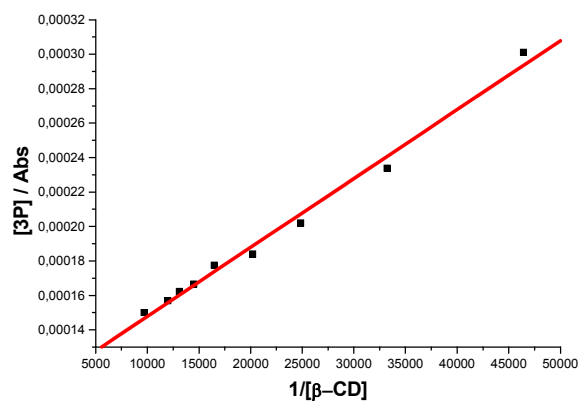
Les traitements des données expérimentales ont permis d'obtenir les graphes représentés sur les **figures (22, 23, 24, 25, 26)**.



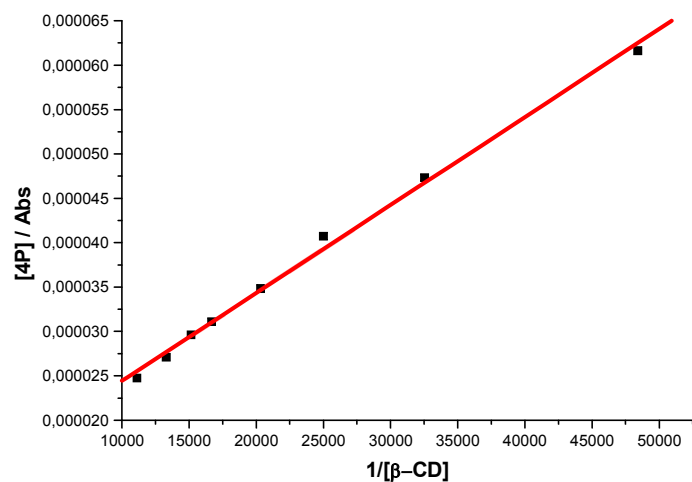
**Figure 22 : la courbe  $([1P] / Abs) = f(1 / [CD])$  de la méthode de Benessi et Hildbrand à 273 nm**



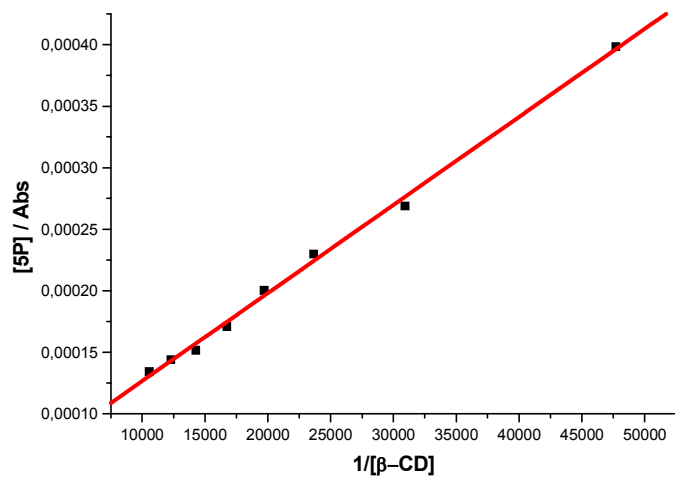
**Figure 23 : la courbe  $([2P] / Abs) = f(1 / [\beta-CD])$  de la méthode de Benessi et Hildbrand à 279 nm.**



**Figure 24 : la courbe  $([3P] / Abs) = f(1 / [\beta-CD])$  de la méthode de Benessi et Hildbrand à 267 nm**



**Figure 25 : la courbe  $([4P] / Abs) = f(1 / [\beta\text{-CD}])$  de la méthode de Benessi et Hildbrand à 238 nm**



**Figure. 26 : la courbe  $([5P] / Abs) = f(1 / [\beta\text{-CD}])$  de la méthode de Benessi et Hildbrand à 279nm**



Les valeurs des constantes de stabilité aux maximums d'absorption des différents complexes sont récapitulées dans le tableau suivant :

**Tableau 6 : Constantes de stabilité des complexes C1-C5 (1 : 1)**

Complexes	C1	C2	C3	C4	C5
$\lambda_{\max}$ ( nm)	273	279	267	238	279
Stoechiométrie	1 :1	1 :1	1 :1	1 :1	1 :1
Constante de stabilité. $10^{-3}$	101.690	48.038	26.936	14.681	7.702

Selon les valeurs des constantes de stabilité des complexes d'inclusion des carboxylsulfamides par la  $\beta$ -CD de **stoechiométrie 1 :1**, on constate que la stabilité des complexes augmentent dans l'ordre suivant :

$$\text{C5} < \text{C4} < \text{C3} < \text{C2} < \text{C1}$$

La stabilité des complexes d'inclusion est influencée par la nature et les propriétés de la molécule invitée. La stabilité est maximale lorsque le substituant est **CH<sub>3</sub>**. Les groupements alkyles semblent augmenter hydrophobicité facteur déterminant dans les interactions avec la macromolécule. En revanche les substituant **NO<sub>2</sub>** et **Cl** sont en faveur d'une diminution des valeurs des constantes de stabilité.

Mais il ne faut pas perdre de vue que les forces mises en jeu lors des interactions non covalentes peuvent avoir des origines diverses : interactions hydrophobiques, interaction de Van der Waals, liaisons hydrogène et interactions coulombiennes.

### **III.3.2.2. Détermination des paramètres d'activation**

Les constantes de stabilité ont été déterminées par la même procédure que précédemment à quatre températures : **20°C, 25 °C, 30 °C et 35°C**. Les valeurs des constantes de stabilité sont liées à l'enthalpie libre par la relation.

$$\Delta G = -RT \ln K$$

**Où : T** est la température en kelvin et **R** est la constante universelle des gaz parfaits égale à **8.314 J / mol.K**.

Les valeurs d'énergies libres des différents composés sont Récapitulées dans le tableau7 suivant :

**Tableau 7 : Valeurs d'énergies libres ( $\Delta G$ ) des complexes C1-C5**

$\Delta G$ (kJ.K <sup>-1</sup> .mol <sup>-1</sup> )					
cplx T°C	C1	C2	C3	C4	C5
20°C	-28.11	-23.24	-22.27	-23.38	-21.81
25°C	-21.29	-22.76	-27.15	-24.95	-22.54
30°C	-23.41	-28.42	-22.97	-24.49	-21.06
35°C	-24.74	-35.09	-20.64	-22.91	-31.11

Les valeurs calculées de  $\Delta G$  sont toutes négatives, cela signifie que thermodynamiquement la formation des complexes d'inclusion entre la molécule du carboxylsulfamide et la cyclodextrine est un phénomène spontané.

D'autre part, la relation de **Van't Hoff** permet d'accéder aux valeurs des enthalpies et aux entropies de la formation des complexes, ainsi :

- Détermination les grandeurs thermiques  $\Delta H$ ,  $\Delta S$  : Les grandeurs thermodynamiques d'enthalpie ( $\Delta H$ ) et l'entropie ( $\Delta S$ ) des complexes (C1-C5) ont été déterminer par l'équation de van't Hoff suivante :

$$\ln K = -\frac{\Delta H}{RT} + \frac{\Delta S}{R}$$

En traçant les valeurs de constante de stabilité en fonction de  $\frac{1}{T}$  on peut déterminer les paramètres d'activation  $\Delta H$  et  $\Delta S$ .

Les résultats expérimentaux sont linéarisés sous la forme : **Y= a X+b**.

**Où :** **a** est la pente de la droite et égale à  $-\frac{\Delta H}{R}$ .

**b** est obtenu par extrapolation à l'origine et égale à  $\frac{\Delta S}{R}$ .

Les valeurs de  $\Delta H$  et  $\Delta S$  des différents complexes sont récapitulées dans le tableau suivant :

**Tableau 8 : Valeurs  $\Delta H$  et de  $\Delta S$  des complexes C1-C5**

Complexes	C1	C2	C3	C4	C5
$\Delta H$ (Kj.mol <sup>-1</sup> . K <sup>-1</sup> )	- 75.29	- 115.12	-119.64	-38.24	-90.86
$\Delta S$ (j. mol <sup>-1</sup> . K <sup>-1</sup> )	- 169.98	- 285.46	- 298.10	-46.41	-218.12

D'après ce tableau, les valeurs de  $\Delta H$  et  $\Delta S$  sont toutes négatives ce qui explique que les interactions entre les carboxylsulfamides et la cyclodextrine sont des phénomènes exothermiques se passant avec diminution d'entropie.

#### **IV.4. Etude cinétique de l'hydrolyse catalysée des carboxylsulfamides en milieu aqueux**

##### **IV.4.1. Cinétique d'hydrolyse en absence de la cyclodextrine**

Dans cette partie du travail, nous étudions la cinétique d'hydrolyse des carboxylsulfamides en milieu tampon en présence et en absence de  $\beta$ -CD.

###### **IV.4.1.1 Conditions cinétiques**

L'étude cinétique a été réalisée par spectrophotométrie UV- Visible à température constante de 37°C.

Quatre composés ont été choisis pour mener cette étude cinétique, il s'agit des composés 1P, 2P, 3P, 4P, les concentrations des solutions des carboxylsulfamides sont de 10<sup>-5</sup>M en présence des solutions tampon appropriées.

Les données cinétiques ont été obtenues par suivi des absorbances aux longueurs d'ondes appropriées en fonction du temps.

Le traitement des données nous a permis de déterminer : l'ordre de la réaction, les constantes des vitesses.

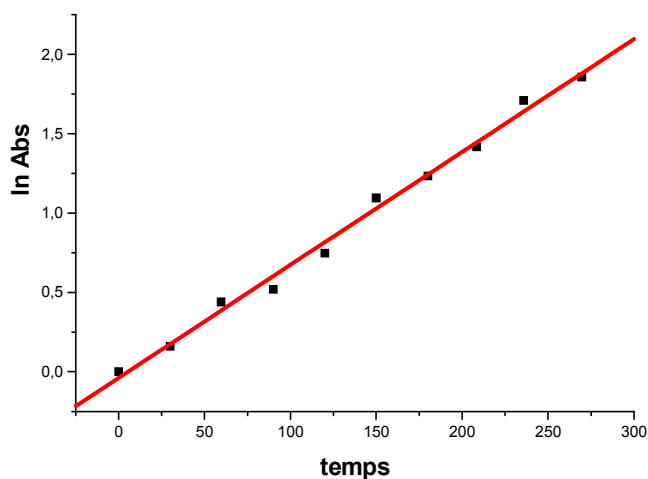
###### **IV.4.1.2. Détermination de l'ordre et constantes de vitesse**

L'ordre de la réaction est déterminé à pH donné par la méthode des essais successifs. Le traitement des données expérimentales obtenues a montré que la dépendance :

$$\ln \text{Abs} = f(\text{temps})$$

est une droite de coefficient de régression :  $R > 0.96$

Par conséquent les réactions d'hydrolyses des carboxylsulfamides sont toutes du pseudo-premier ordre, comme le montre la figure suivante :



**Figure 27 : Variation de l'absorbance en fonction du temps du composé 1P.**

Les valeurs des constantes de vitesse pour des différents pH des composés (1P, 2P, 3P, 4P) sont reportées dans le tableau suivant :

**Tableau 9 : Constantes des vitesses des composés 1P- 4P à des valeurs de pH variés**

pH \ composés	$k_{obs} (\text{min}^{-1}).10^3$			
	1P	2P	3P	4P
0	21.34	27.66	17.75	14.62
1	17.64	22.8	14.83	10.12
2	13.71	17.41	11.64	69.8
3	9.23	12.03	7.09	38.5
4.9	3.5	5.07	17.0	0.924
6	0.13	9.24	0.093	0.368
7	0.182	7.02	0.14	0.427
8	0.428	8.13	0.15	0.128
9	1.19	2.39	0.16	0.316
12	5.98	8.22	54.0	36.1
13	10.57	14.62	9.68	59.8
14	15.62	20.12	14.95	15.95

La constante de vitesse  $K_{obs}$  s'exprime globalement par la relation :

$$K_{obs} = k_0 + k_{H^+} [H_3O^+] + k_{AH} [AH] + k_{OH^-} [OH^-] + k_{A^-} [A^-]$$

Où :

$k_0$  : la constante de vitesse de réaction non catalysée .

$k_{H^+}$  : constante de vitesse d'ions  $H^+$  (à varie dire c'est  $H_3O^+$ ).

$k_{AH}$  : constante de vitesse de l'acide moléculaire.

$k_{OH^-}$  : constante de vitesse des ions  $OH^-$  .

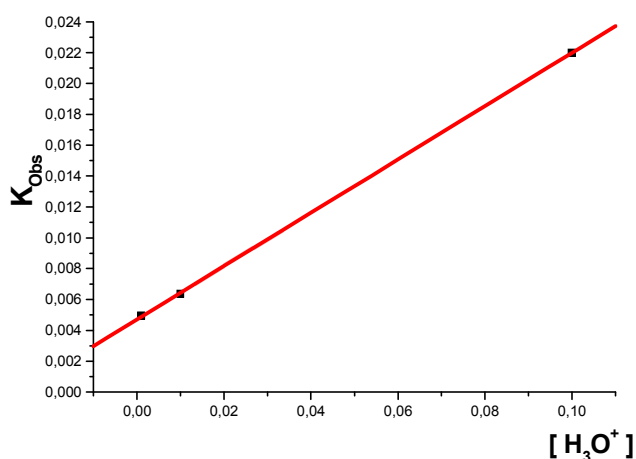
$k_{A^-}$  : constante de vitesse de base de l'acide utilisé.

#### IV.4.1.3. Détermination de $k_{H^+}$ et $k_0$

Les constantes des vitesses de  $k_{H^+}$  sont déterminées en milieu d'acide fort (acide chlorhydrique) en solutions de pH : 0, 1, 2 et 3.

$$k_{obs} = k_0 + k_{H^+} \cdot [H_3O^+]$$

En traçant les valeurs des constantes des vitesses  $k_{obs}$  en fonction des variations des concentrations de  $[H_3O^+]$ .



*Figure 28 : Variation de  $K_{obs}$  en fonction du  $[H_3O^+]$  du composé 1.*

Les données expérimentales sont linéarisées avec un coefficient de  $R = 0.99$ . La pente permet de déterminer la valeur  $k_{H^+}$  et l'intersection à l'origine donne la valeur de la constante de vitesse de la réaction non catalysée  $k_0$ .

Les valeurs des constantes de vitesses  $k_0$  et  $k_H^+$  des différents composés sont récapitulées dans le tableau suivant :

*Tableau 10 : Les valeurs des  $k_0$  et  $k_H^+$  des composés tableau 1P- 4P*

Composés	1P	2P	3P	4P
$K_0 \cdot 10^2$	0.46	0.63	0.751	0.78
$K_H \cdot 10^2$	1.74	17.7	10.55	26.6

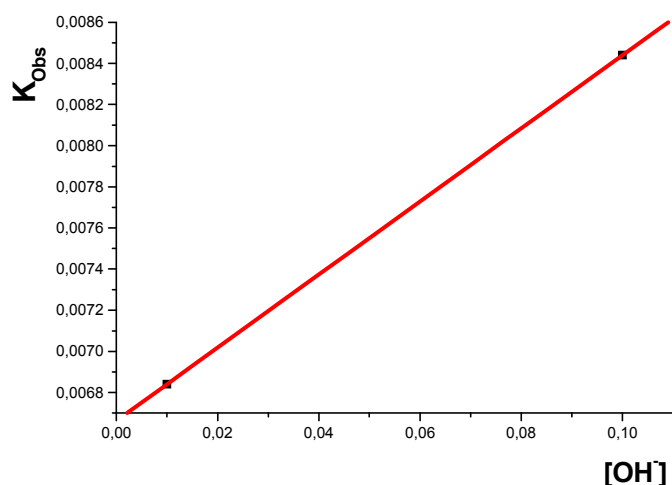
#### IV.4.1.4. Détermination de $k_{OH^-}$

Les valeurs des constantes de vitesse  $k_{OH^-}$  sont déterminées en milieu de base forte de NaOH dont les pH sont **12, 13 et 14**.

$$k_{obs} = k_{OH^-} \cdot [OH^-]$$

En traçant les valeurs des constantes de vitesse  $k_{obs}$  en fonction des concentrations de  $[OH^-]$ , on obtient une droite dont la pente est égale à la valeur de  $k_{OH^-}$ . Les droites obtenues ont pour coefficient de corrélation entre **R= 0.98 et R= 0.99**.

A titre d'exemple traçant la droite pour le composé 1P (figure 29).



*Figure 29 : Variation de  $k_{obs}$  en fonction du  $[OH^-]$  du composé 1P.*

Les valeurs des  $k_{OH^-}$  pour les composés sont récapitulées dans le tableau suivant :

**Tableau 11 : Les valeurs des  $[OH^-]$  des composés 1P- 4P**

Composés	1P	2P	3P	4P
$k_{OH^-} \cdot 10^{+4}$	7.21	0.66	2.84	4.65

#### IV.4.1.5. Détermination de $k_{A^-}$ et $k_{AH}$

Les constantes des vitesses  $k_{A^-}$ ,  $k_{AH}$ , peuvent être déterminées en faisant varier les concentrations  $[A^-]$  et  $[AH]$  en gardant constant la valeur du rapport  $q = [A^-]/ [AH]$  pour un pH donné 4.9

En insérant la notation de q dans l'expression :

$$K_{obs} = k_0 + k_{H^+} [H_3O^+] + k_{AH} [AH] + k_{OH^-} [OH^-] + k_{A^-} [A^-]$$

Si on pose  $k_1 = k_0 + k_{H^+} \cdot \frac{k_{AH}}{q}$ , l'expression devient:

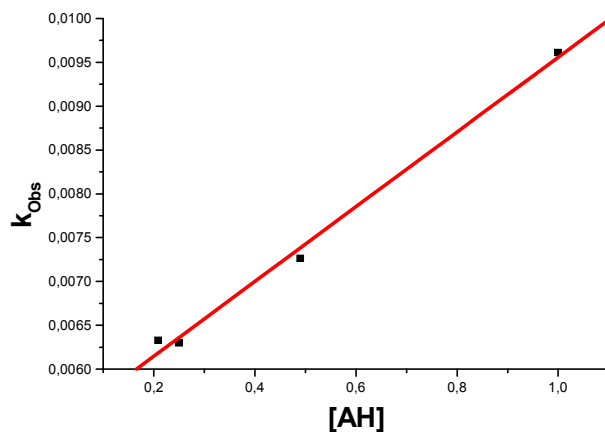
$$k_{obs} = k_1 + (k_{H^+} + k_{A^-} \cdot q) \cdot [AH]$$

En portant  $k_{obs}$  en fonction de  $[AH]$  on obtient une droite dont la pente permet de déterminer la valeur de  $k_{A^-}$ . La valeur de  $k_{AH}$  est calculée en utilisant la relation de  $k_1$  (figure 30). La droite expérimentale obtenue est d'un coefficient de regression **R=0.96**.

Sur le tableau 12 sont reportées les valeurs de  $k_{obs}$  pour pH = 4.9.

**Tableau 12 : Les valeurs de  $k_{obs}$**

		$k_{obs} \cdot 10^3 \text{ (min}^{-1}\text{)}$			
$[A^-]$	$[AH]$	1P	2P	3P	4P
1	1	3.5	5.07	17.05	0.924
0.5	0.5	5.1	6.87	7.16	7.4
0.25	0.25	4.63	6.36	0.1	6.17
0.2	0.2	6.36	6.71	8.14	6.86



**Figure 30 : Variation de  $k_{obs}$  en fonction du  $[AH]$  pour 1P**

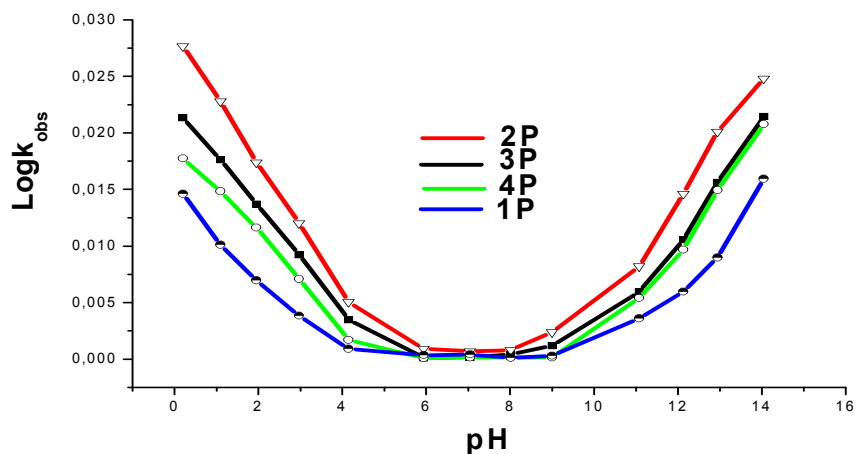
Les valeurs obtenues  $k_A^-$  et  $k_{AH}$  sont reportées dans le tableau 13.

**Tableau 13 : Les valeurs des  $k_A^-$  et  $k_{AH}$  des composés 1P- 4P**

Composés	1P	2P	3P	4P
$k_A^- \cdot 10^2$	2.35	2.21	9.81	3.65
$k_{AH} \cdot 10^2$	15.0	13.78	$3.23 \cdot 10^{-2}$	12.0

#### **IV.4.1.6. Profil du pH**

En traçant  $\log k_{obs}$  en fonction du pH pour chaque composé nous obtenons le graphique suivant



**Figure. 31 : Représentation de  $\log K_{obs}$  en fonction du pH pour la décomposition de (1P)**



Le profit obtenu est une caractéristique d'une catalyse généralisée. Les composés subissent une hydrolyse catalysée très prononcée en milieux acides et basiques. En milieu neutre les composés manifestent une certaine stabilité

### III.4.2. Cinétique d'hydrolyse en présence de la cyclodextrine

*Tableau 14 : Constantes des vitesses des composés 1P- 4P à des valeurs de pH variés*

	$10^3 \cdot k_{obs} \text{ (min}^{-1}\text{)}$							
	1P		2P		3P		4P	
	[CD]=0	[CD]= $10^{-4}$	[CD]=0	[CD]= $10^{-4}$	[CD]=0	[CD]= $10^{-4}$	[CD]=0	[CD]= $10^{-4}$
<b>pH=1</b>	17.64	17.5	22.8	20.77	14.83	15.2	10.12	10.56
<b>pH=7</b>	0.182	0.02	0.7	0.07	0.14	0.012	0.42	0.056
<b>pH=13</b>	10.57	10.45	14,62	15.3	9.68	9.52	59.8	60.2

L'examen de ses résultats montrent que l'addition de la cyclodextrine ralentit l'hydrolyse des carboxylsulfamides en milieu neutre, alors qu'elle reste sans effet dans les milieux acides et basiques.

L'influence de la cyclodextrine sur la cinétique d'hydrolyse dépend de la possibilité de formation des complexes. Ainsi en milieu acide de pH=1 la cyclodextrine ne présente aucun effet car les formes protonnées des carboxylsulfamides se prêtent moins à l'insertion dans la cavité de la cyclodextrine que les formes moléculaires. En milieu basique la formation des complexes d'inclusion est défavorisée probablement en raison de la déprotonation partielle des groupes OH secondaires de la  $\beta$ -CD.

## III.5. Mesure de l'hydrosolubilité

### III.5.1. Généralités

#### ➤ **Lipophilie**

La lipophilie traduit le partage d'un soluté entre l'eau et un solvant peu polaire, le plus souvent l'eau et l'octanol :



L'octanol reproduit de manière simplifiée la structure des lipides biologiques. Un composé lipophile sera donc soluble dans les lipides.

Dans une membrane, les chaînes hydrophobes des phospholipides se placent au contact les unes des autres pour former une structure plus au moins fluide. Les molécules d'eau se placent à l'extérieur, au contact des parties polaires des phospholipides.

Un composé destiné à agir dans la cellule devra avoir une lipophilie suffisante pour pouvoir traverser la membrane.

La présence d'atomes électronégatifs (**O, N, S, ....**) dans la molécule de soluté augmente l'hydrophilie.

➤ **Le coefficient de partage (P)**

Le coefficient de partage est déterminé pour évaluer les effets imputable à la lipophilie C'est le rapport des concentrations d'un soluté se répartissent entre deux solvants non miscibles. On utilise habituellement le logarithme décimal, soit log P.

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

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

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

**Log P** est connu sous le non de « **facteur Hansch** », ou la « **lipophilicité** »

<b>Concentration</b>	<b>P</b>	<b>Log P</b>	<b>Composé</b>
$C_{\text{oct}} > C_{\text{eau}}$	$> 1$	$> 0$	<b>Lipophile</b>
$C_{\text{oct}} < C_{\text{eau}}$	$< 1$	$< 0$	<b>Hydrophile</b>

**III.5.2. Résultats et discussion**

Les coefficients de partition des composés (**1P–5P**) et de leurs complexes ont été déterminés par la «**méthode des flacons**» [4]. Cette méthode se base principalement sur la mesure de l'absorbance de la molécule dans phase aqueuse et dans une phase organique d'octanol. Les deux solutions dont traversées séparément par un rayonnement ultraviolet d'un spectromètre UV-Visible à double faisceau.

Les valeurs des Log P sont consignées dans le tableau suivant :

*Tableau 15 : Log P des carboxylsulfamides et de leurs complexe*

Composés	Log P	complexes	Log P
1P	0.750	C1	0.187
2P	0.609	C2	-0.044
3P	0.782	C3	-0.0085
4P	0.322	C4	-0.366
5P	0.307	C5	-0.567

Les résultats du tableau 15 montrent que les carboxylsulfamides ont un **log P > 0** donc ils sont liposolubles. En revanche leurs complexes possèdent des coefficients de partage négatifs. On peut donc conclure que l'insertion des carboxylsulfamides dans les CD contribue clairement à l'amélioration de l'hydrosolubilité.

## *BIBLIOGRAPHIE*

[1] : R, GRAF; Chem, Ber, 96, 56, 1963.

[2] :G. F, DEWYNTER ; Thèse de doctorat d'état, 1984.

[3] : VALERO, M ; Int. J. Pharm.253, pp.97-110, 2003.

[4] : ABDAOUI, M ; DEWYNTER, G ; MONTERO, J.L ; Tetrahedron Lett, Vol 37, N°32, 5695-5698, 1996.

# CONCLUSION GENERALE

## CONCLUSION GENERALE

Notre travail a été consacré à l'étude physico-chimique des carboxylsulfamides, comportant un volet thermodynamique et un autre cinétique.

En solution les complexes d'inclusion des carboxylsulfamides de stoechiométrie 1 :1 mis en évidence par spectrophotométrie, ont des stabilités dépendant de la nature du groupement substitué dans la molécule de l'invité. Plus le caractère hydrophobe est renforcé plus le complexe est stable.

La détermination des paramètres thermodynamiques d'activation a permis de conclure que la formation des complexes d'inclusion entre la molécule du carboxylsulfamide et la cyclodextrine est un phénomène spontané ( $\Delta G < 0$ ) et que l'interaction est un phénomène exothermique se passant avec diminution d'entropie ( $\Delta H < 0$ ,  $\Delta S < 0$ ).

La formation des complexes d'inclusion à l'état solide a été confirmée par les méthodes spectroscopiques utilisées (IR, UV-Visible, RMN<sup>1</sup>H, RMN<sup>13</sup>C). Les complexes formés sont plus hydrosolubles que les carboxylsulfamides correspondants.

L'étude cinétique montre que la décomposition des carboxylsulfamides en milieux aqueux à différents pH est du pseudo premier ordre. La réaction d'hydrolyse subit une catalyse acido-basique générale ou généralisée.

L'étude cinétique de l'hydrolyse des carboxylsulfamides en présence de la cyclodextrine est un moyen indirect de la mise en évidence de la formation des complexes d'inclusion, dans la mesure où la présence de la macromolécule est en faveur de l'augmentation de la stabilité des carboxylsulfamides.

Les résultats obtenus dans ce travail, en étudiant la complexation des cinq carboxylsulfamides (1P-5P), en solution ou à l'état solide, montrent la formation des complexes d'inclusion ( $\beta$ -CD- carboxylsulfamides).

L'étude spectrophotométrique permettant de déterminer la stoechiométrie des complexes formés a montré la formation **1:1** pour les complexes C1-C5. Les constantes de stabilité ont été déterminées et comparées.

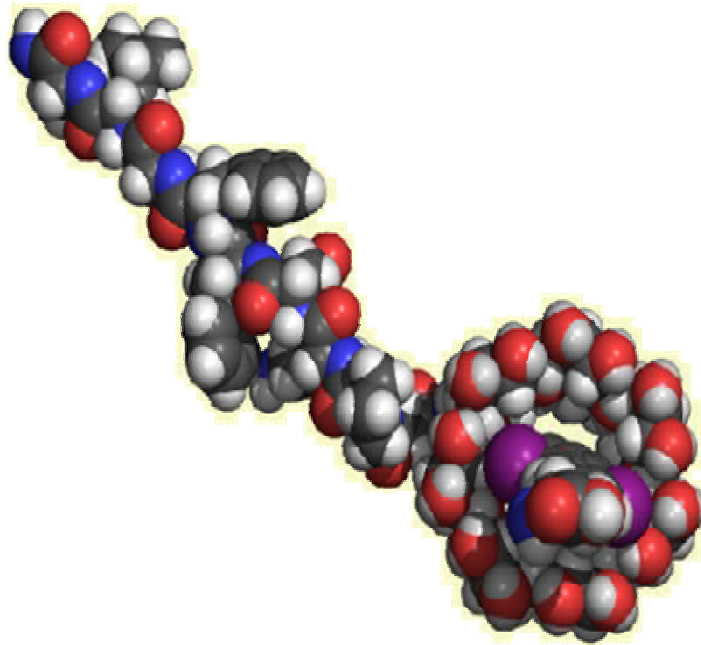
Les valeurs des constantes de stabilité des complexes, sont influencées par la nature et les propriétés de la molécule invitée.

Par ailleurs, nous avons mesuré l'hydrosolubilité des cinq carboxylsulfamides et celle de leurs complexes d'inclusion correspondants. Il a été constaté que l'inclusion des carboxylsulfamides dans la cavité hydrophobe de la  $\beta$ -CD a amélioré d'une façon remarquable leur lipophilie dans la majorité des cas.

L'étude cinétique d'hydrolyse des carboxylsulfamides en absence et en présence de la  $\beta$ -cyclodextrine en milieu aqueux, a permis de prévoir l'influence de cette complexation sur la vitesse d'hydrolyse de l'invité en milieu aqueux.

# TROISIEME PARTIE

## PROTOCOLES EXPERIMENTAUX





## CONDITIONS GENERALES

- **La chromatographie sur couche mince**

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été réalisées sur plaques de silice G/UV qualité Merck **60 F<sub>254</sub> (ALUGRAM, Art. 818131)**, épaisseur 0.2mm à fond d'aluminium. Les produits ont été révélés à la lumière UV (**254 nm**) par pulvérisation de ninhydrine dans ( CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 9/2) puis chauffage.

- **Les points de fusion**

Les points de fusion sont mesurés en capillaire à l'aide d'un appareil Electrothermal (**IA9000**).

- **La spectrométrie infra-rouge**

Les spectres infra-rouges ont été effectués sur un appareil de type IR-475 SHIMADZU (sur un spectromètre Perkin-Elmer) à l'université Batna.

- **Les spectres UV-visible**

Les mesures spectrophotométriques ont été réalisées à 25°C à l'aide d'un spectrophotomètre JASCO V-30 à doubles faisceaux relié à un micro-ordinateur doté d'un programme d'analyse des spectres et équipé d'un bain thermostat avec un contrôleur de température JASCO EHCT (précision±0.05°C).

- **Résonance magnétique nucléaire (RMN)**

Les spectres de RMN du carbone et du proton des carboxylsulfamides et complexes ont été enregistrés à température ambiante sur un appareil Bruker Avance DRX-250 du laboratoire de chimie de l'institut de chimie moléculaire de Reims France. Les solvants deutériés utilisés sont CDCl<sub>3</sub> et DMSO-d<sub>6</sub>. Le solvant de référence est le tétraméthylsilane (TMS). Les spectres RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C sont enregistrés à 250 et 62,5 MHz respectivement.

## V. Mode opératoire général

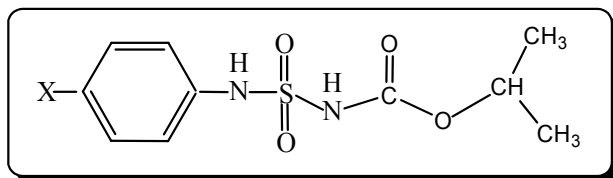
### V.1. préparation des N (isopropoxy-carbonyl); N' ( Alkyl- phényle )

#### Sulfamide

Dans un ballon, surmonté d'une ampoule à brome, protégée par une garde à chlorure de calcium est introduite une solution de 0.05 mol d'isocyanate de chlorosulfonyle dans 20ml de dichlorométhane anhydre. à 0°C et sous agitation magnétique, on ajoute goutte à goutte une solution de 0.05mol de isopropanol dans 20ml du même solvant. Après 30minutes d'agitation le carbamate formé.

A une solution de 0.05mol d'arylamine dans un 20ml de dichlorométhane anhydre à 0°C et sous agitation continue, et ajouté un équivalent de chlorosulfonyle carbamate de isopropyle. La sulfamoylation est conduite en présence de 1.1 équivalent de triéthylamine pour neutraliser l'acide chlorhydrique formé, elle est suivie par CCM qui montre l'apparition d'un composé révélé a la ninhydrine. La réaction complète en 30-60 minutes. Le milieu réactionnel diluée au dichlorométhane ; lavé par trois fractions d'HCl (0.1 N) puis à l'eau.

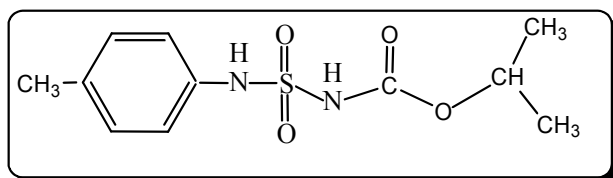
La phase organique est séchée sur sulfate de sodium ; et évaporée sous pression réduite. **On a recueilli un solide blanc et jaune avec un rendement 65-92%**



1-5P

Les caractéristiques physico-chimiques des cinq composés 1P-5P sont les suivantes :

- **1P : N ( isopropoxy-carbonyl ) ; N' ( p-Méthylphényl ) sulfamide**



**M** : 272 g / mol ( $C_{11}H_{16}O_4N_2S$ ).

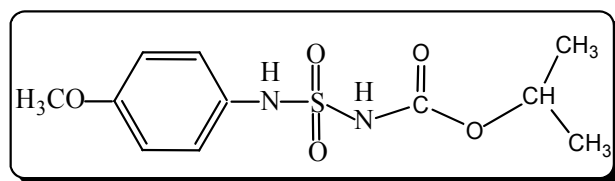
**Rd** : 71 %

**Rf** : 0.71

**Pf** : 150°C

**IR**: ( KBr v en  $cm^{-1}$  ) : 3260.07 ( NH ) ; 1710.55 ( C=O ) ; 1455.99-1170.58 ( SO<sub>2</sub>).

- **2P : N ( isopropoxy-carbonyl ) ; N' ( p-Méthoxyphényl ) sulfamide**



**M** : 288 g / mol ( $C_{11}H_{16}O_5N_2S$ ).

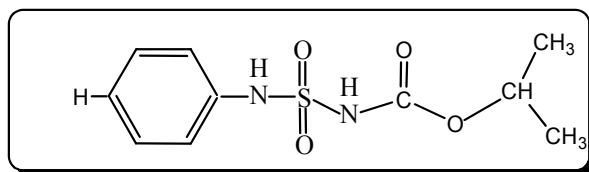
**Rd** : 70%

**Rf** : 0.44

**Pf** : 165°C

**IR**: ( KBr v en  $cm^{-1}$  ) : 3262 ( NH ) ; 1754.9 ( C=O ) ; 1344.14 -1162.87 ( SO<sub>2</sub>)

- **3P : N ( isopropoxy-carbonyl ) ; N' ( phényl ) sulfamide**



**M** : 258 g / mol ( $C_{10}H_{14}O_4N_2S$ ).

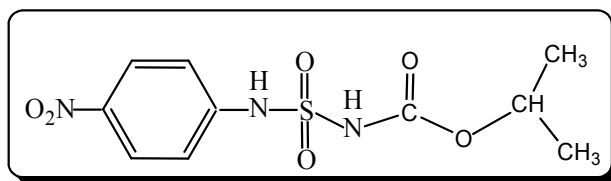
**Rd** : 65%

**Rf** : 0.45

**Pf** : 155°C

**IR**: ( KBr v en  $cm^{-1}$  ) : 3275.5 ( NH ) ; 1710.55 ( C=O ) ; 1355.71-1170.58 ( SO<sub>2</sub>).

• **4P : N ( isopropoxy-carbonyl ) ; N' ( p-Nitrophényl ) sulfamide**



**M** : 303 g / mol (  $C_{10}H_{13}O_6N_3S$  ).

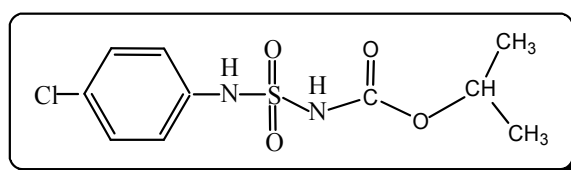
**Rd** : 71%

**Rf** : 0.26

**Pf** : 142°C

**IR** : ( **KBr**  $\nu$  en  $cm^{-1}$  ) : 3491.49 ( **NH** ) ; 1718.84 ( **C=O** ) ; 1348-1155.15 ( **SO<sub>2</sub>** ) ; 1502.28 ( **NO<sub>2</sub>** ).

**5P: N ( isopropoxy-carbonyl ) ; N' ( p-Chlorophényl ) sulfamide**



**M** : 292.5 g / mol (  $C_{10}H_{13}O_4N_2Cl$  ).

**Rd** : 92%

**Rf** : 0.50

**Pf** : 155°C

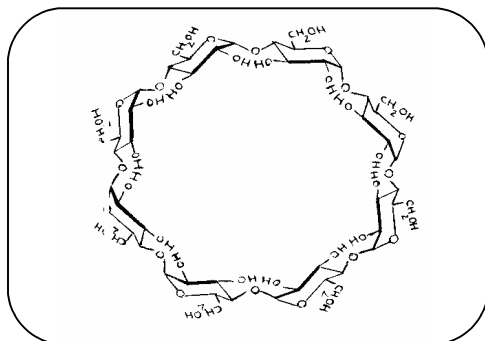
**IR** : ( **KBr**  $\nu$  en  $cm^{-1}$  ) : 3277.48 ( **NH** ) ; 1708.62 ( **C=O** ) ; 1344.14-1191.79 ( **SO<sub>2</sub>** ) ; 787.77 ( **Cl** ).

**V.2. Complexation a l'état solide**

La préparation des complexes d'inclusion à l'état solide consiste à préparer une solution de 1.2 équivalent de  $\beta$ -CD dans l'eau distillée et sous agitation magnétique on ajoute 1 équivalent de carboxylsulfamide dissout dans peu de l'acétonitrile. La réaction a été suivie par CCM qui montre l'apparition d'un nouveau produit et disparition des précurseurs.

Le mélange est laissé pendant 24 heures, jusqu'à l'apparition d'un précipité, ce dernier est filtré, rincé avec peu d'eau distillé pour éliminer l'excès de la  $\beta$ -CD qui n'a pas réagit puis séché sous vide.

**CD = la  $\beta$ -cyclodextrine**



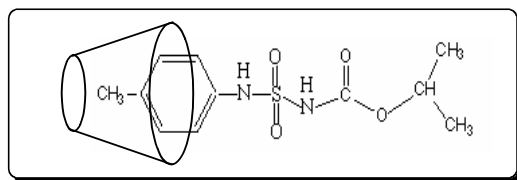
**M :** 1135 g/mol [ ( C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub> )<sub>7</sub> ].

**Rf :** au start

**Pf :** 280°C

**IR :** ( KBr ,  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> ) : 3336.10 (OH ) Large

• **C1: complexe d'inclusion ( $\beta$ -CD + 1P)**



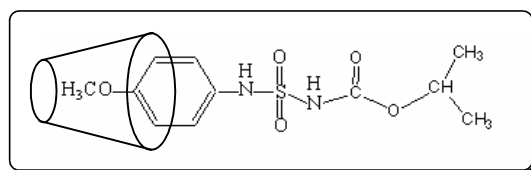
**M:** 1407g / mol

**Rf:** 0.50 (Dichloromethane)

**Pf:** 245°C

**IR :** ( KBr  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> ) : 3368.07 ( OH ) ; 3260.07 ( NH ) ; 1710.10 ( C=O ) ; 1155.55 -1031.73 (SO<sub>2</sub>).

• **C2: complexe d'inclusion ( $\beta$ -CD + 2P)**



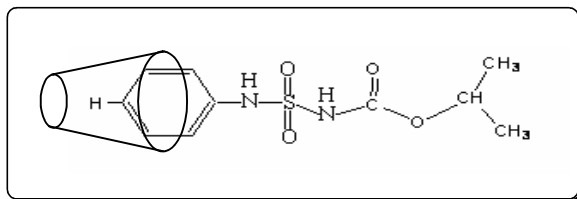
**M** : 1423g/mol

**Rf** : 0.72 (Dichloromethane)

**Pf**: 230°C

**IR** : ( KBr  $\nu$  en  $\text{cm}^{-1}$  ) : 3268.75 ( OH ) ; 3144.37 ( NH ) ; 1745.26 ( C=O ) ;  
1465.63-1154.19 (SO<sub>2</sub>).

• **C3: complexe d'inclusion ( $\beta$ -CD + 3P).**



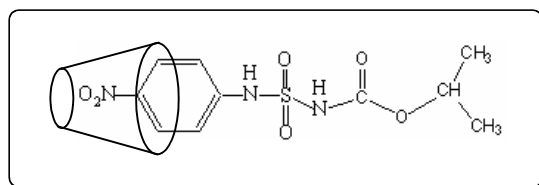
**M** : 1393g/mol

**Rf** : 0.83 (Dichloromethane)

**Pf** : 225°C

**IR** : ( KBr  $\nu$  en  $\text{cm}^{-1}$  ) : 3398.92 ( OH ) ; 3244.65 ( NH ) ; 1718.26 ( C=O ) ;  
1355.71-1155.15 (SO<sub>2</sub>).

• **C4: Complexe d'inclusion ( $\beta$ -CD + 4P)**



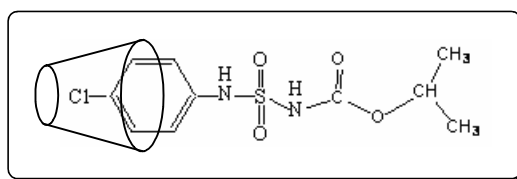
**M** : 1438g/mo

**Rf** : 0.87 (Dichloromethane)

**Pf** : 256°C

**IR** : ( KBr  $\nu$  en  $\text{cm}^{-1}$  ) : 3283.21 ( OH ) ; 3206.08 ( NH ) ; 1710.55 ( C=O ) ;  
1471.42-1186.01 (SO<sub>2</sub>).

• **C5 : complexe d'inclusion ( $\beta$ -CD + 5P)**



**M : 1427.5 g/mol**

**Rf: 0.76 (Dichloromethane)**

**Pf : 236°C**

**IR : ( KBr  $\nu$  en  $\text{cm}^{-1}$  ) : 3283.21 ( OH ) ; 3206.08 ( NH ) ; 1702.84 ( C=O ) ;  
1340.28-1193.72 (SO<sub>2</sub>).**

### **V.3. Elude en solution des complexes d'inclusion**

#### **V.3.1. Détermination de la stoechiométrie**

La stoechiométrie des complexes a été déterminée en dissolvant les carboxylsulfamides dans le minimum de l'acétonitrile en ajustant par la suite par l'eau. La méthode utilisée est celle des rapports molaires. Les concentrations initiales des carboxylsulfamides et de la  $\beta$ -cyclodextrine sont de  $10^{-5}$  M.

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

*Tableau 16 : Préparation des différents volumes molaires*

<b>Solution</b>	<b>V<sub><math>\beta</math>-CD</sub>(ml)</b>	<b>V<sub>Invité</sub> (ml)</b>	<b>V<sub><math>\beta</math>-CD</sub> / V<sub>Invité</sub></b>
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

#### **V.3.2. Détermination des constantes de stabilité**

Les constantes de stabilité ont été déterminées dans l'acétonitrile, en utilisant la méthode de Benesi-Hildbrand, qui consiste à faire varier la concentration de la  $\beta$ -CD tout en fixant celles des carboxylsulfamides.

**Tableau 17 : les solutions préparées pour la détermination des constantes de stabilité**

Solution	V <sub>β-CD</sub> (ml)	V <sub>Invité</sub> (ml)	[β-CD] M	[Invité] M
1	0.5	1	2.10 <sup>-5</sup>	2.5.10 <sup>-5</sup>
2	0.6	1	3. 10 <sup>-5</sup>	2.5.10 <sup>-5</sup>
3	0.7	1	4. 10 <sup>-5</sup>	2.5.10 <sup>-5</sup>
4	0.8	1	5.10 <sup>-5</sup>	2.5.10 <sup>-5</sup>
5	0.9	1	6. 10 <sup>-5</sup>	2.5.10 <sup>-5</sup>
6	1	1	7.10 <sup>-5</sup>	2.5.10 <sup>-5</sup>
7	2	1	8.10 <sup>-5</sup>	2.5.10 <sup>-5</sup>
8	3	1	9.10 <sup>-5</sup>	2.5.10 <sup>-5</sup>
9	4	1	10 <sup>-4</sup>	2.5.10 <sup>-5</sup>

#### **V.4. Étude cinétique d'hydrolyse des carboxylsulfamides**

La cinétique d'hydrolyse des carboxylsulfamides en absence et présence de la β-CD a été réalisée par spectrophotométrie UV- visible à 20°C.

Les constantes de vitesse d'hydrolyse des carboxylsulfamides **1P**, **2P**, **3P** et **4P** ont été déterminées dans l'acétonitrile en milieu aqueux.

Les solutions de 1 jusqu'à 8 ont été préparées à partir des solutions mères des carboxylsulfamides et de la β-CD de concentration 10<sup>-5</sup> M

En prélevant un volume fixe (1.5ml) des N-sulfamoyloxazolidinones et en ajustant avec le tampon donné.

#### **V.5. Détermination de coefficient de partage (octanol / eau)**

Des solutions de l'ordre de 10<sup>-5</sup> M des carboxylsulfamides 1-5P et des leurs complexes d'inclusion C1-C5 dans l'octanol -1 ont été préparés. 2ml de chaque solution ont été ajoutés au même volume d'eau et le mélange ainsi obtenu est agité manuellement pendant 5min. Les deux phases sont par la suite séparées par centrifugation et les mesures des absorbances aux longueurs d'ondes ont été effectuées à 20°C



Les résultats obtenus sont rassemblés dans les deux tableaux suivants :

**Tableau 18 : absorbances utilisées pour calculer Log p des carboxylsulfamides 1-5P**

Composés	$\lambda_{\max}$		Absorbance	
	Octanol	Eau	Octanol	Eau
1P	276	228	2.362	0.420
2P	282	230	2.652	0.651
3P	271	227	0.732	0.121
4P	310	340	0.232	0.112
5P	280	236	0.832	0.412

**Tableau 19 : absorbance utilisées pour calculer Log p des complexes C1-C5**

Composés	$\lambda_{\max}$		Absorbance	
	Octanol	Eau	Octanol	Eau
C <sub>1</sub>	230	278	1.463	0.949
C <sub>2</sub>	233	279	1.447	1.603
C <sub>3</sub>	239	277	4.631	4.723
C <sub>4</sub>	318	340	2.006	4.664
C <sub>5</sub>	238	281	0.824	0.443